

Антирабические вакцины

Документ, излагающий позицию ВОЗ

В соответствии со своей обязанностью ориентировать государства-члены по вопросам политики в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых позиционных документов по вакцинам и комбинациям вакцин против заболеваний, имеющих значение для общественного здравоохранения во все мире. Эти документы касаются, главным образом, применения вакцин в рамках крупномасштабных программ иммунизации; в них обобщается основополагающая справочная информация о заболеваниях и вакцинах и содержатся выводы в отношении текущей позиции ВОЗ о применении вакцин в глобальном контексте. Эти документы были рассмотрены рядом внутренних и внешних экспертов ВОЗ, и с 2006 года они рассматриваются и поддерживаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ по вакцинам и иммунизации. Позиционные документы предназначены, главным образом, для официальных лиц здравоохранения в странах и для руководителей программ иммунизации. Вместе с тем, они могут также представлять интерес для международных финансирующих учреждений, для промышленности, производящей вакцины, для медицинского сообщества, для средств научной информации и для общественности.

В настоящем документе освещаются последние изменения в области антирабических вакцин для человека, в частности, в области схем иммунизации, и он публикуется взамен позиционного документа по антирабическим вакцинам, помещенного в *Weekly Epidemiological Record* в декабре 2007 г. В примечаниях приводится ограниченное число ссылок; выдержки из этих ссылок, а также более обширный перечень ссылок можно найти по адресу <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Классификационные таблицы, в которых оценивается качество научных данных, лежащих в основе главных выводов, также размещены по этому адресу, и в позиционном документе на них приведена ссылка.

Общие сведения

Эпидемиология

Бешенство является вирусной зоонозной инфекцией, которая встречается в более 100 странах и территориях. Хотя природными резервуарами заболевания являются некоторые плотоядные животные и летучие мыши, бешенство собак является источником 99% случаев заражения человека и представляет собой потенциальную угрозу более чем для 3,3 миллиарда людей.¹ Для человека, в том случае, когда уже

¹ Knobel DL et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83, 360–368.

появились клинические симптомы, бешенство почти неотвратимо влечет за собой фатальный исход.

В ряде стран статистические данные о числе случаев смерти людей от бешенства, по-видимому, в значительной степени занижены, в особенности в отношении наиболее молодых возрастных групп. На сельские районы Азии и Африки приходится значительное большинство из 55 000 расчетных смертных случаев, ежегодно вызываемых бешенством. Только в Индии, согласно расчетам, ежегодно имеет место 20 000 смертных случаев (т.е., примерно 2 случая на 100 000 человек, подверженных риску); в Африке соответствующая цифра составляет 24 000 (примерно 4 на 100 000 человек, подверженных риску). Хотя все возрастные группы подвержены риску в одинаковой степени, заболевание бешенством наиболее часто встречается у детей в возрасте до 15 лет; 30–50% случаев лечебно-профилактического лечения приходится на детей от 5 до 14 лет, чаще всего мужского пола.² В северо-западной части Танзании распространенность заболевания бешенством у детей до 15 лет в 5 раз выше, чем у взрослых.

В промышленно развитых странах и в большинстве урбанизированных регионов Латинской Америки, где заболевание бешенством у человека практически ликвидировано благодаря вакцинации домашних собак и других мер борьбы, бешенство у человека стало исключительно редким заболеванием. В странах Азии, таких как Таиланд, массовая вакцинация собак и широкое распространение иммунизации людей, подвергшихся заражению, в значительной степени способствовали снижению количества смертных случаев человека от бешенства. Согласно внутренней рыночной информации производителей вакцин, на глобальном уровне, по крайней мере 15 миллионов человек, большинство из которых проживает в Китае и Индии, ежегодно получают профилактическую прививку против бешенства. Согласно расчетам, в Азии и Африке из-за отсутствия лечебно-профилактической иммунизации около 327 000 человек ежегодно погибает от бешенства.¹

Патоген и заболевание

Вирус бешенства относится к роду *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae*. Согласно Международному комитету по таксономии вирусов по состоянию на 2009 г. 11 видов вирусов классифицируются как принадлежащие к виду *Lyssavirus*. РНК вируса бешенства состоит из 5 белков, включая гликопротеин G, содержащий основные иммунодоминантные сайты. Помимо вируса бешенства, было доказано или предполагается, что вирусы, относящиеся ко всем другим известным генотипам лиссавируса, могут вызывать у человека острый прогрессирующий энцефалит. Поэтому

² WHO Expert Consultation on Rabies: first report. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 931); имеется по адресу http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_931_eng.pdf

бешенство является энцефалитом, вызываемым лиссавирусом, а вирус бешенства является основным вирусным видом, представляющим этот род.

Заражение человека обычно происходит через кожу, поврежденную при укусе или царапине, нанесенной инфицированным животным. Трансмиссия может также иметь место, когда инфицированные материалы, обычно слюна, вступают в прямой контакт со слизистой оболочкой или свежими кожными ранениями человека. Трансмиссия от человека к человеку чрезвычайно редка. В исключительно редких случаях бешенством можно заразиться, вдыхая вирусосодержащие аэрозоли или при трансплантации инфицированных органов. Употребление в пищу сырого мяса или других тканей животных, зараженных бешенством, не относится к числу известных источников заражения человека.

Инкубационный период обычно составляет от 1 до 3 месяцев, однако заболевание может также развиваться менее чем за неделю или на протяжении более года. Продолжительность инкубационного периода зависит от таких факторов, как количество инокулированных вирусов, степень иннервации участка, куда попал вирус, близость укуса к центральной нервной системе (ЦНС). Инокулированный вирус попадает в ЦНС через периферические нервы. При попадании в мозг вирус размножается и быстро распространяется вновь через нервную систему во многих различных тканях, включая слюнные железы. К моменту проявления клинических симптомов вирус распространяется по всему организму, обычно не вызывая к этому моменту какой-либо ощутимой иммунной реакции.

К первоначальным симптомам бешенства относятся повышение температуры и нередко ощущение боли или парестезия в месте укуса. По мере распространения вируса в ЦНС развивается прогрессирующий фатальный энцефаломиелит, характеризующийся гиперактивностью и флюктуацией сознания, а в случае буйного бешенства гидрофобией и/или аэрофобией. Смерть наступает в течение нескольких дней в результате остановки сердца.^{3 4 5} Паралитическое бешенство, которое может составлять примерно 30% общего числа случаев заболевания у человека, проходит менее бурно и обычно в течение более длительного времени, чем буйная форма, однако, в конечном итоге, является по-прежнему фатальным. Паралитическая форма бешенства часто неправильно диагностируется, что объясняет заниженные данные о заболевании.

В процессе инфицирования организма вирусы бешенства скрыты от иммунного надзора благодаря своему нахождению в нервных тканях, и иммунная реакция в сыворотке и спинномозговой жидкости непредсказуема и в редких случаях выявляется до наступления второй недели заболевания.^{6 7 8 9} К настоящему времени не имеется

³ Laothamatas J et al. MR imaging in human rabies. *American Journal of Neuroradiology*, 2003, 24:1102-1109.

⁴ Hemachudha T et al. Pathophysiology of human paralytic rabies. *Journal of Neurovirology*, 2005, 11:93-100.

⁵ Jackson AC. Human disease. In: Jackson AC, Wunner AH, eds. *Rabies*, 2nd ed. London, Elsevier Academic Press, 2007:309–340.

⁶ Crepin P et al. Intra vitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and CSF. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, 36: p1117-1121.

никаких способов диагностировать инфицирование бешенством у человека до наступления клинической формы заболевания, и клинический диагноз может оказаться затруднительным при отсутствии специфических для бешенства признаков гидро- или аэрофобии. В стадии клинических проявлений образцы слюны, мочи, экстрагированных волосяных луковиц и спинномозговой жидкости можно анализировать при помощи изоляции вируса или при помощи цепной реакции полимеразы, а сыворотку и спинномозговую жидкость анализировать на антитела к вирусу бешенства.¹⁰ Образцы кожи, взятые путем биопсии, можно анализировать на присутствие антигена бешенства в кожных нервах в основании волосяных луковиц.⁸

При посмертном обследовании стандартный диагностический метод заключается в отыскании антигена вируса бешенства в ткани мозга при помощи пробы с флюоресцирующими антителами. Можно также прибегнуть к изоляции вируса при помощи выращивания тканевой культуры экспресс-методом.¹¹ В последнее время было доказано, что прямой скоростной иммуногистохимический тест на выявление антигена к вирусу бешенства в замороженных и сохраняемых в глицероле образцах тканей мозга является на 100% чувствительным и специфичным по сравнению с пробой с флюоресцирующими антителами.¹²

Бешенство отличается от многих других инфекций в том, что развитие клинических проявлений заболевания может быть остановлено при помощи своевременной иммунизации даже после попадания в организм инфицирующего агента.

Антирабические вакцины

Со времени их создания свыше четырех десятилетий назад, антирабические вакцины, полученные на основе концентрированной и очищенной клеточной культуры и на основе куриных эмбрионов (далее фигурирующие под общим наименованием КАВ (культуральные антирабические вакцины)) доказали свою безопасность и эффективность в предупреждении бешенства. Эти вакцины предназначены как для профилактической иммунизации, так и для лечебно-профилактической иммунизации, и вводились миллионам людей во всем мире. В ряде стран, главным образом, в Азии и Латинской Америке, определенные группы населения, подверженные значительному риску заболевания бешенством, могут по-прежнему зависеть, в плане лечебно-

⁷ Dietzschold B et al. Concepts in the pathogenesis of rabies. *Future Virology*, 2008, 3:481-490.

⁸ Dacheux L et al. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 47:1410-1417.

⁹ Wacharapluesadee S et al. Ante- and post-mortem diagnosis of rabies using nucleic acid-amplification tests. *Expert review of molecular diagnostics*, 2010,10:207-218.

¹⁰ Hemachudha T et al. Antemortem diagnosis of human rabies. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1085-1086.

¹¹ Bourhy H et al. Comparative field evaluation of the fluorescent-antibody test, virus isolation from tissue culture, and enzyme immunodiagnosis for rapid laboratory diagnosis of rabies. *Journal of Clinical Microbiology*, 1989, 27:519-523.

¹² Lembo T et al. Evaluation of a direct, rapid immunohistochemical test for rabies diagnosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:310-313.

профилактической иммунизации, от антирабических вакцин, получаемых на основе нервных тканей животных (НТЖ). НТЖ вызывают в организме более острую побочную реакцию, и обладают меньшей иммуногенной активностью, чем КАВ. Поэтому ВОЗ не рекомендует их производство и применение.²

В Азии и Африке лечебно-профилактическая иммунизация против бешенства на ее нынешнем уровне позволяет ежегодно предотвратить приблизительно 272 000 смертных случаев.¹

Вакцины, полученные на культуре клеток и клетках эмбрионированных яиц, на международном рынке

КАВ – это вирус бешенства, размножившийся в клеточных субстратах, таких как диплоидные клетки человека (эмбриональные фибробласты), диплоидные клетки зародыша резуса, клетки Веро (из почек африканских зеленых мартышек), первичные клетки почек сирийского хомячка, первичные клетки куриных эмбрионов или в клетках эмбрионированных утиных яиц.¹³ Разработанные в недавнее время вакцины на основе клеток куриных эмбрионов и клеток Веро отличаются безопасностью и эффективностью, сопоставимыми с безопасностью и эффективностью вакцин на основе диплоидных клеток человека, и стоят меньше.

После выращивания в соответствующих клеточных культурах вирусный "урожай" концентрируется, очищается, инактивируется и лиофилизируется. В некоторых КАВ в качестве стабилизатора используется альбумин человека или обработанный желатин. Из имеющихся в настоящее время антирабических вакцин ни одна не поставляется в многоразовых ампулах, а антирабические вакцины, прошедшие предварительную квалификацию ВОЗ, не содержат консервантов, таких как тимеросал. Срок хранения подобных вакцин составляет, по меньшей мере, 3 года при условии хранения при температуре от +2°C до +8°C в защищенном от солнца месте. После восстановления прилагаемым стерильным разбавителем вакцины следует использовать немедленно или в течение 6-8 часов при условии хранения при правильной температуре.

Все КАВ должны обладать рекомендуемой ВОЗ иммуногенной активностью $\geq 2,5$ МЕ на разовую внутримышечную (ВМ) дозу (0,5 мл или 1,0 мл объема после восстановления, в зависимости от типа вакцин).

Внутримышечное и внутрикожное введение вакцины

Стоимость вакцин, полученных на культуре клеток, для внутримышечного введения ограничивает их широкое применение во многих регионах, где часто встречается бешенство у собак. Внутрикожное введение этих вакцин является в равной степени безопасной и иммуногенной альтернативой, при которой необходимы лишь 1 или 2

¹³ Plotkin S et al. Rabies vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines, 5th edition, Saunders Elsevier, 2008.

ампулы вакцины для завершения полного курса лечебно-профилактической иммунизации, что, тем самым, уменьшает объем и непосредственную стоимость вакцинации на 60-80% по сравнению со стандартной внутримышечной вакцинацией.¹⁴
^{15 16 17 18} Нет никаких доказательств того, что при внутрикожном введении требуется вакцина более активная, нежели антирабическая вакцина, рекомендуемая для внутримышечного введения.^{19 20 21} Схемы лечения на основе внутрикожного введения вакцины успешно применялись для лечебно-профилактической иммунизации в развивающихся странах, таких как Индия, Филиппины, Шри-Ланка и Таиланд.^{16 17} Однако, помимо использования вакцин, конкретно разрешенных для внутрикожного введения, для надлежащего применения метода внутрикожного введения вакцин необходимо в достаточной мере наладить обучение персонала с тем, чтобы обеспечить правильное хранение, подготовку и инъекции этих вакцин.

Эффективность и иммуногенность вакцин. Поскольку бешенство является летальным заболеванием, то с этической точки зрения невозможны рандомизированные, контролируемые испытания на человеке с участием групп сравнения, не проходящих лечение. Непосредственная оценка защиты, обеспечиваемой вакциной, основана на оценке эффективности лечебно-профилактической иммунизации после заражения категории II и III, проводимой в отношении больных бешенством животных, заболевание которых подтверждено лабораторным путем. Кроме того, животные модели в качестве суррогата человека использовались для подтверждения защитной

¹⁴ Warrell MJ et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid- cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet*, 1985, 1059–1062.

¹⁵ WHO Expert Committee on Rabies, 8th report, TRS 824, WHO 1992.

¹⁶ Briggs DJ et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78:693-698.

¹⁷ Quiambao BP et al. Reducing the cost of post-exposure rabies prophylaxis: efficacy of 0.1 ml PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. *Vaccine*, 2005, 23:1709-1714.

¹⁸ Ambrozaitis A et al. Rabies post-exposure prophylaxis vaccination with purified chick embryo cell vaccine (PCECV) and purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) in a four-site intradermal schedule (4-0-2-0-1-1): an immunogenic, cost-effective and practical regimen. *Vaccine*, 2006, 24:4116–4121.

¹⁹ WHO/Bill & Melinda Gates Foundation: Human and dog rabies prevention and control, Annecy, France 7 – 9 October 2009. Report of a consultation. WHO/HTM/NTD/NZD/2010.1. Also accessible at http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_NTD_NZD_2010.1_eng.pdf

²⁰ Beran J et al. Potency requirements of vaccines administered intradermally using the Thai Red Cross regimen: investigation of the immunogenicity of serially diluted purified chick embryo cell rabies vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:3902–3907.

²¹ Sudarshan MK et al. Assessing the relationship between antigenicity and immunogenicity of human rabies vaccines. Results of a meta-analysis. *Human Vaccines*, 2005, 1:187–190.

эффективности КАВ при экспериментальных заражениях.²² Косвенную оценку эффективности вакцин можно произвести посредством исследований в области иммуногенности. Все существующие в настоящее время КАВ, реагируя на вирусный белок G, индуцируют незамедлительную и мощную выработку антител, нейтрализующих вирус бешенства. В качестве широко используемого опорного уровня²³ принимается определенный ВОЗ минимальный титр 0,5 МЕ на мл сыворотки, измеряемый при помощи теста быстрого ингибирования фокусов флюоресценции (RFFIT) или при помощи флюоресцентного вируснейтрализующего теста (FAVN).

У здоровых людей этот уровень должен быть достигнут большинством вакцинированных на 14-й день проведения курса лечебно-профилактической иммунизации при одновременном введении антирабического иммуноглобулина или без такового и независимо от возраста.

При переходе на новые антирабические вакцины их иммуногенная активность оценивается путем сравнения титра антител, нейтрализующих вирус бешенства (RVNA), индуцируемого проверяемой вакциной, с титрами антител, индуцируемых какой-либо вакциной, эффективность которой доказана.²⁴

В ходе исследований, проведенных в Таиланде и ряде других стран Юго-Восточной Азии, была установлена иммуногенная активность и эффективность вакцин, полученных на культуре клеток, для профилактической и лечебно-профилактической иммунизации. Была убедительно продемонстрирована целесообразность их применения внутримышечным или внутрикожным методом во всех возрастных группах, включая детей младшего возраста. При проведении профилактической и лечебно-профилактической иммунизации эти вакцины практически у всех вызывают необходимый иммунный ответ. Незамедлительное лечебно-профилактическое применение КАВ в сочетании с надлежащей обработкой раны антирабическим иммуноглобулином почти всегда оказывается эффективным способом предупреждения бешенства даже после заражения крайне высокой степени риска.²⁵ Вместе с тем, промедление в проведении правильной профилактики или отсутствие ее могут привести к смерти, в особенности при укусах в участки тела с высокой степенью иннервации, такие как голова, шея, руки или при

²² Franka R et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine*, 2009, 27:7149-7155.

²³ WHO Expert Consultation on Rabies First Report. 2004 WHO Technical Report Series 931. Geneva Switzerland WHO, 2004, pp. 121.

²⁴ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs. Annex 2, 56th meeting of the Expert Committee on Biological Standardization, October 2005. Geneva, World Health Organization, 2005 (available at <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/en/index.html>).

²⁵ Kamoltham T et al. Rabies PrEP in children: anamnestic immune response to PCECV booster doses up to 5 years after primary vaccination. In: Proceedings of the second Rabies in Asia Conference, Hanoi, 9–11 September 2009. (Available at: www.rabiesinasia.org.)

множественных укусах.²⁶ О явных неудачах после проведения лечения на современном уровне сообщалось крайне редко.²⁷

Продолжительность сохранения иммунитета

Развитие иммунологической памяти после вакцинации КАВ является важнейшим элементом создания прочного иммунитета организма человека против бешенства. Лица, прошедшие первый курс лечения до 21 года, ранее демонстрировали хорошую анамнестическую реакцию после бустерной вакцинации.²⁸ Длительный иммунитет также достигается при помощи внутрикожной вакцинации²⁹ и может сохраняться даже в тех случаях, когда антитела более не выявляются.^{30 31} Способность проявлять анамнестическую реакцию на бустерную вакцинацию не зависит от способа введения первоначальных доз (внутримышечно или внутрикожно), ни также от того, завершил ли пациент курс профилактической или лечебно-профилактической иммунизации.^{16 32}

По вопросу о схемах профилактической или лечебно-профилактической иммунизации смотреть раздел, посвященный позиции ВОЗ, следующий ниже.

Побочные реакции после иммунизации

В целом КАВ проявили себя в одинаковой степени безопасными и обладающими хорошей переносимостью.^{16 33} Однако у 35-45% вакцинируемых, в месте инъекции может наблюдаться слабовыраженное и кратковременное покраснение, боль или припухание, в особенности после проведения повторной прививки внутрикожным методом.^{16 34 35} У 5-15% вакцинированных наблюдаются слабовыраженные системные побочные реакции, такие как кратковременное повышение температуры, головная боль,

²⁶ Grading table I (efficacy) with key references. Conclusion: high scientific evidence that use of cell culture-derived rabies vaccines are efficacious against rabies and/or induce antibodies against rabies virus following IM or ID immunization.

²⁷ Wilde H. Failures of rabies post-exposure prophylaxis. *Vaccine*, 2007, 25:7605–7609.

²⁸ Suwansrinon K et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity. *Vaccine*, 2006, 24:3878–3880.

²⁹ Brown D et al. Intradermal pre-exposure rabies vaccine elicits long lasting immunity. *Vaccine*, 2008, 26:3909–3912.

³⁰ Horman JT et al. Antibody response after a two-year intradermal booster of rabies human diploid cell vaccine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1987, 191:185-187.

³¹ Gherardin AW et al. Early rabies antibody response to intramuscular booster in previously intradermally immunized travelers using human diploid cell rabies vaccine. *Journal of Travel Medicine*, 2001, 8:122-126.

³² Grading table II (duration of protection) with key references. Conclusion: Moderate scientific evidence that use of cell culture derived rabies vaccines induces ≥ 10 years of immunity against rabies.

³³ Ajjan N et al. Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. *Vaccine*, 1989, 7:125-128.

³⁴ Dreesen DW et al. Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine. *Vaccine*, 1986, 4:45-49.

³⁵ Fishbein DB et al. Human diploid cell rabies vaccine purified by zonal centrifugation: a controlled study of antibody response and side effects following primary and booster pre-exposure immunizations. *Vaccine*, 1989, 7: 437-442.

головокружения и желудочно-кишечные симптомы.^{36 17 36} Серьезные побочные реакции (их определение можно найти по адресу <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf>), главным образом, аллергического или неврологического характера могут иметь место в весьма крайних случаях.^{37 38}

Противопоказания и предосторожности

Что касается профилактической иммунизации, то здесь противопоказанием к дальнейшему применению той же самой вакцины будет служить предыдущая тяжелая реакция на какой-либо компонент вакцины. Поскольку бешенство является летальным заболеванием, никаких противопоказаний для лечебно-профилактической иммунизации после заражения, заключающего в себе высокую степень риска, быть не может. Это в равной степени относится к проведению лечебно-профилактической иммунизации детей и беременных женщин, а также лиц с нарушениями иммунитета, в том числе, детей с ВИЧ/СПИДом.³⁹ У лиц, принимающих хлорохин в порядке лечения или профилактики малярии, может наблюдаться пониженная реакция на внутрикожную антирабическую вакцинацию.⁴⁰ Подобным пациентам вакцину следует вводить внутримышечно.

Как и в случае всех других иммунизаций, вакцинируемых следует по мере возможности держать под медицинским наблюдением, по крайней мере, в течение 15-20 минут после проведения антирабической вакцинации.

Антирабический иммуноглобулин

АИГ применяется при всех контактах категории III и контактах категории II, если речь идет о лицах с иммунодефицитом (разъяснение категорий контактов содержится в разделе о позиции ВОЗ, который следует ниже). Учитывая сравнительно невысокие темпы выведения из организма (полупериод составляет около 21 дня), предпочтение отдается антирабическому иммуноглобулину из сыворотки крови человека, в особенности в случаях множественных заражений тяжелого характера и укусов в области головы, лица и рук. Однако антирабический иммуноглобулин из сыворотки крови человека является дефицитным препаратом и имеется, главным образом, лишь в промышленных странах. В тех случаях, когда антирабический иммуноглобулин из

³⁶ Lang J et al. Immunogenicity and safety in adults of a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV): a randomized, double-blind trial with purified Vero-cell rabies vaccine (PVRV). *Biologicals*, 1998, 26:299-308.

³⁷ Dobardzic A et al. Safety review of the purified chick embryo cell rabies vaccine: Data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1997-2005. *Vaccine*, 2007, 25:4244-4251.

³⁸ Grading table III (safety) with key references. Conclusion: moderate level of scientific evidence that cell-culture based rabies vaccines are safe.

³⁹ Thisyakorn U et al. Safety and immunogenicity of preexposure rabies vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30:218.

⁴⁰ Pappaioanou M et al. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *New England Journal of Medicine*, 1986, 214:280-284.

сыворотки крови человека отсутствует или недоступен по цене, следует использовать иммуноглобулин из сыворотки крови лошади (ERIG) или препарат F(ab')₂ несмотря на то, что последний выводится из организма быстрее по сравнению с иммуноглобулином из сыворотки крови человека. Большинство новых препаратов ERIG являются сильнодействующими, имеют высокую степень очистки, безопасны и значительно дешевле, чем антирабический иммуноглобулин из сыворотки крови человека. Однако они гетерологичны по происхождению и с ними ассоциируется весьма незначительный риск (1:45 000 случаев) анафилактических реакций.^{41 42} Научно обоснованных причин для проведения предварительного кожного теста до введения ERIG не существует, поскольку тестирование не поможет предсказать реакцию, и ERIG следует вводить независимо от результатов теста. Лечащий врач должен быть готов к анафилактической реакции, которые, несмотря на то, что они редки, могут проявиться на любом этапе применения ERIG.

Экономические и социальные аспекты бешенства

Для расчета улучшения показателя количества лет жизни, скорректированных на инвалидность (DALY), использовались расчетные модели результатов по смертности и заболеваемости, связанных с бешенством.¹ Смертность среди людей от бешенства, переносимого совами, согласно расчетам составляла 55 000 смертных случаев в год (90% доверительный интервал (CI) = 24 000-93 000). Согласно расчетам авторов, на смертные случаи, вызванные бешенством, приходится 1,74 миллиона DALYs потерянных лет ежегодно (доверительный интервал 90% = 0,75-2,93) и дополнительные 0,04 миллиона DALY потеряны по причине заболеваемости и смертности, вызванных побочными эффектами вакцин на основе нервных тканей. Расчетные ежегодные издержки, связанные с бешенством, согласно расчетам составляют 583,5 млн. долл.США (доверительный интервал 90% = 540,1-626,3 млн. долл.США). Издержки на лечебно-профилактическую иммунизацию, оплачиваемые пациентами, образуют большую часть расходов, и на них приходится почти половина общих издержек, связанных с бешенством.

Ежегодные расходы в Азии и Африке, связанные с бешенством, включая расходы на лечебно-профилактическую иммунизацию и борьбу с бешенством у собак, согласно расчетам составляют 583,5 млн. долл.США.¹ В 2005 г. расчетные глобальные расходы, связанные с профилактикой бешенства, превышают 1 миллиард долл.США. Частота применения и расходы на лечебно-профилактическую иммунизацию, как ожидается, стремительно возрастут во всех странах в связи с бешенством у собак, в особенности в тех странах, где происходит замена вакцин на основе нервных тканей на более безопасные и более эффективные КАВ.^{1 19}

⁴¹ Wilde H et al. Purified ERIG: a safe and affordable alternative to Human RIG. Bulletin of the World Health Organization, 1989, 67 : 731-736.

⁴² Suwansrinon K et al. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2007, 101:206-208.

В большинстве регионов, где наблюдается бешенство, оплачиваемые пациентами издержки на лечебно-профилактическую иммунизацию, образуют большую часть расходов, и на них приходится почти половина общих расходов, связанных с бешенством.

Позиция ВОЗ по применению антирабических вакцин

Замена вакцин на основе нервных тканей на КАВ

Несмотря на разработку более дешевых КАВ и более экономных, с точки зрения расхода вакцины, методов вакцинации, в ряде стран, главным образом, в Азии и Латинской Америке, по-прежнему производятся и применяются вакцины на основе нервных тканей. Эти вакцины вызывают более тяжелые побочные последствия, и они обладают меньшей иммуногенной активностью, чем КАВ. Поэтому настоятельно необходимо, чтобы производство и применение вакцин на основе нервных тканей было прекращено как можно скорее и им на смену пришли КАВ.

Введение вакцин, полученных на культуре клеток, внутрикожным методом

Для применения внутрикожного метода вакцины, полученные на культуре клеток, должны отвечать тем же требованиям ВОЗ в отношении производства и контроля, которые применяются для внутримышечных антирабических вакцин. Помимо этого, иммуногенность и безопасность вакцин, вводимых внутрикожным способом, должна быть продемонстрирована при помощи соответствующих клинических испытаний, придерживаясь рекомендованных ВОЗ схем лечебно-профилактической иммунизации и с соблюдением дозировки 0,1 мл на место внутрикожного укола.¹⁹ Прежде чем новые схемы лечебно-профилактической иммунизации будут утверждены, в особенности, внутрикожные методы, даже если они докажут свою безопасность и эффективность, они должны доказать явные практические и/или экономические преимущества по сравнению с существующими схемами. В тех странах, где внутрикожный метод является утвержденным методом лечебно-профилактической иммунизации, производителей вакцин, безопасность и эффективность которых при использовании этого метода доказана, необходимо просить указывать, что их вакцина может использоваться внутрикожным методом.

Профилактическая иммунизация

Профилактическая иммунизация рекомендуется для всех, кто подвержен постоянному, частому или повышенному риску заражения вирусом бешенства либо в связи с характером места проживания или занятий (например, работники лабораторий, имеющие дело с вирусом бешенства и другими лиссавирусами, ветеринары и лица, имеющие дело с животными). Лица, путешествующие в природном окружении в сельских районах в условиях значительного риска, где незамедлительный доступ к надлежащей медицинской помощи может быть ограничен, также должны вакцинироваться, независимо от продолжительности их пребывания на природе. Особому риску подвергаются дети, проживающие в районах, где отмечается

бешенство, или посещающие их. ВОЗ стимулирует тщательно продуманные исследования в отношении осуществимости, экономической эффективности и долгосрочного влияния введения КАВ в программы иммунизации детей младшего и старшего возраста в тех регионах, где бешенство собак является проблемой общественного здравоохранения.

Внутримышечное введение вакцины при проведении профилактической иммунизации

Для профилактической иммунизации необходимы внутримышечные дозы в объеме 1 мл или 0,5 мл (объем зависит от типа вакцины), вводимых в дни 0, 7 и 21 или 28. Взрослым и детям в возрасте 2 лет и старше вакцину следует всегда вводить в дельтовидную мышцу; для детей младше 2 лет рекомендуется переднелатеральная область бедра. Антирабическую вакцину не следует вводить в ягодичную область, поскольку при этом понижается надежность достижения необходимого иммунного ответа.

Внутрикожное введение вакцины при профилактической иммунизации

Вакцина вводится внутрикожно дозой 0,1 мл в дни 0, 7 и 21 или 28. Это является приемлемой альтернативой стандартному внутримышечному методу. Чтобы достичь значимой экономии, к сеансам внутрикожной иммунизации следует привлекать достаточное количество лиц, чтобы использовать все открытые ампулы в течение 6-8 часов.

Требования в отношении повторных прививок

Бустерные дозы антирабических вакцин не требуются для лиц, проживающих в районах значительного риска или посещающих эти районы и уже прошедших полный первичный курс профилактической или лечебно-профилактической иммунизации с применением КАВ.

Периодические бустерные инъекции рекомендуются в качестве дополнительной предосторожности только тем лицам, род занятий которых сопряжен с постоянным и частым риском заражения бешенством. При наличии возможности, обследование подвергающихся риску лиц на антитела предпочтительнее, чем стандартная повторная прививка. Потенциальная опасность лабораторного заражения при контакте с высокими концентрациями живого вируса бешенства служит основанием для проведения обследования на антитела через каждые 6 месяцев. При профессиях, не сопряженных с постоянным риском заражения вирусом в ходе профессиональной деятельности, например, некоторые категории ветеринаров и сотрудников, занимающихся уходом за животными, серологическое обследование следует проводить через каждые 2 года. Поскольку приобретенный благодаря вакцине иммунитет сохраняется, в большинстве случаев, годами, повторная вакцинация рекомендуется лишь в тех случаях, когда титры антител, нейтрализующих вирус бешенства, опускаются ниже 0,5 МЕ/мл.

Лечебно-профилактическая иммунизация

Показания к лечебно-профилактической иммунизации зависят от типа контакта с животным, у которого подозревается бешенство:

Категория I – прикосание к животным или кормление их, ослюнение животным неповрежденной кожи человека (т.е. заражения не произошло);

Категория II – мелкие укусы непокрытых участков кожи, незначительные царапины или ссадины без кровотечения, ослюнение поврежденных кожных покровов;

Категория III – укус или царапина или множественные укусы или царапины с повреждением кожи, попадание слюны животного на слизистые оболочки, контакт с летучими мышами.

При контакте категории I профилактика не требуется; при контакте категории II рекомендуется незамедлительная вакцинация, и при контакте категории III незамедлительная вакцинация и введение антирабического иммуноглобулина. При контактах категории II и III следует незамедлительно или как можно скорее произвести тщательное (по возможности примерно 15 минут) промывание моющим или очищающим средством и обильным количеством воды всех ранений, укусов и царапин. По возможности раны следует обработать настойкой йода или схожим вицицидным препаратом. В тех случаях, когда завершение лечебно-профилактической иммунизации с использованием одной и той же КАВ не представляется возможным, следует использовать другую КАВ. Однако, поскольку еще не проводилось никаких исследований по поводу иммуногенной активности вакцины и изменения метода ее введения (например, перехода от внутримышечного к внутрикожному введению), в процессе лечебно-профилактической иммунизации подобная практика должна являться исключением.

Лечебно-профилактическую иммунизацию следует прекратить, если в отношении подозреваемого животного соответствующим лабораторным путем установлено, что оно не заражено бешенством, или в случае домашних собак, кошек или хорьков животное остается здоровым, находясь под наблюдением в течение 10 дней, начиная с момента укуса.

Факторы, которые следует принимать во внимание, принимая решение о том, следует или нет приступать к лечебно-профилактической иммунизации, включают в себя эпидемиологическую вероятность того, что данное животное является носителем бешенства, категорию контакта (I–III), клинические данные о животном, а также возможность наблюдать животное и провести лабораторное обследование. Во многих ситуациях в развивающихся странах один лишь статус по вакцинации участвовавшего в инциденте животного не должен приниматься во внимание в качестве основания воздержаться от иммунизации.

Лечебно-профилактическая иммунизация внутримышечным путем

Схема вакцинации при лечебно-профилактической иммунизации предусматривает внутримышечные дозы 1 мл или 0,5 мл (объем зависит от типа вакцины). В отношении

контактов категорий II и III рекомендуемый курс предусматривает 5 доз в дни 0, 3, 7, 14 и 28.

В качестве альтернативы для здоровых, полностью иммунокомпетентных, подвергшихся заражению лиц, у которых обработаны раны, *плюс* введен высококачественный антирабический иммуноглобулин, *плюс* антирабическая вакцина, прошедшая предварительную квалификацию ВОЗ, может использоваться курс лечебно-профилактической иммунизации, состоящий из четырех доз, вводимых внутримышечно в дни 0, 3, 7 и 14.⁴³

Во всех других случаях, включая определяемый ВОЗ контакт категории II, когда применения антирабического иммуноглобулина не требуется, следует продолжить проведение курса из пяти доз в дни 0, 3, 7, 14 и 28.

Лечебно-профилактическая иммунизация внутривагинальным путем

Курс вакцинации в 2 точках предусматривает инъекцию 0,1 мл в 2 точках (по одной инъекции в каждую из дельтовидных мышц/в каждое бедро) в дни 0, 3, 7 и 28.^{44 16 17} Этот курс может использоваться при контактах категории II и III в странах, где внутривагинальный метод утвержден национальными органами здравоохранения.

Лечебно-профилактическая иммунизация для лиц, вакцинированных ранее

Для подвергнувшихся заражению пациентов, которые могут документально подтвердить проведенный ранее полный курс профилактической иммунизации или полный курс лечебно-профилактической иммунизации с применением КАВ, достаточно введения одной дозы внутримышечно или вакцины, полученной на культуре клеток, введенной внутривагинально в дни 0 и 3. В этих случаях применение антирабического иммуноглобулина не рекомендуется. Подобный двухдневный режим вакцинации в одной точке внутривагинально или внутримышечно также применяется к лицам, прошедшим вакцинацию против бешенства и у которых обнаружен титр антител, нейтрализующих вирус бешенства $\geq 0,5$ МЕ/мл. В качестве альтернативы указанной схеме, пациенту можно предложить режим внутривагинальной вакцинации в 4 точках в ходе одноразового посещения. Этот режим состоит из 4 внутривагинальных инъекций 0,1 мл, равным образом распределенных на левую и правую дельтовидные мышцы или области бедер.¹⁹ Прививочные карты, в которых тщательно регистрируются предыдущие иммунизации, имеют большое значение для принятия правильного решения.

⁴³ Rupprecht CE et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine*, 2009,27:7141-7148.

⁴⁴ Phanuphak P et al. Humoral and cell-mediated immune responses to various economical regimens of purified Vero cell rabies vaccine. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 1987,5:33-37.

Иммунизация лиц с нарушенным иммунитетом

Для лиц с нарушенным иммунитетом, включая пациентов ВИЧ/СПИДа, при контактах обеих категорий III и II требуется проведение полного курса внутримышечных инъекций КАВ из 5 доз в сочетании с тщательной обработкой раны и локальным пропитыванием инфицированного места антирабическим иммуноглобулином из сыворотки крови человека. В тех случаях, когда это возможно, в течение 2-4 недель после вакцинации следует определить иммунную реакцию по выработке антител, нейтрализующих вирус бешенства, с тем, чтобы оценить возможную необходимость дополнительной дозы вакцины.

Антирабический иммуноглобулин в целях пассивной иммунизации

Антирабический иммуноглобулин для пассивной иммунизации вводится лишь единожды, предпочтительно к началу лечебно-профилактической иммунизации или, по возможности, сразу после ее начала. После седьмого дня применение АИГ не показано, поскольку предполагается, что произошла реакция организма на КАВ выработкой активных антител.⁴⁵ Доза АИГ из сыворотки крови человека составляет 20 МЕ/кг веса тела, а для АИГ из сыворотки крови лошади и препарата F(ab')₂ - 40 МЕ/кг веса тела. Все инъекции АИГ или столько, насколько это позволяет анатомия (во избежание синдрома сдавливания), должны вводиться в место ранения или вокруг него. Остальные инъекции АИГ, если таковые имеются, необходимо вводить внутримышечно на определенном расстоянии от места введения вакцины. АИГ можно разбавлять до объема, достаточного для эффективной и безопасной обработки всех ран.¹⁹

Координированные усилия в борьбе против бешенства

Как показано в промышленных странах и в большинстве стран Латинской Америки, ликвидация бешенства, распространенного среди собак, значительно снижает экспозицию человека к этому заболеванию. В дополнение к усилиям в области вакцинации, борьба против бешенства зависит от таких мер, как уменьшение количества безнадзорных собак, обязательное уведомление о заболеваниях бешенством людей и животных, наличие надежных диагностических процедур, посмертное подтверждение подозреваемых случаев смерти от бешенства и улучшенная координация действий всех общественных секторов, участвующих в борьбе против бешенства.⁴⁶

⁴⁵ Khawplod P et al. What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously? *Vaccine*, 1996,14:389-391.

⁴⁶ Rupprecht CE et al. Can rabies be eradicated? *Developmental biology*, 2008,131: 95-121.

