

Современные проблемы вакцинопрофилактики бешенства

А. А. Мовсесянц*, Ю. В. Олефир

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Актуальность проблемы бешенства для всего человечества, поиск новых путей искоренения инфекции привели к созданию новой глобальной системы для ликвидации бешенства — «Объединенные против бешенства», поставившей перед собой чрезвычайно амбициозную задачу по достижению нулевого уровня смертности людей от гидрофобии во всем мире к 2030 г. С учетом предыдущего многолетнего мирового опыта уничтожения бродячих собак, на долю которых приходится 99 % случаев гидрофобии, что не привело к желаемому результату, в настоящее время взят курс на массовую вакцинацию собак (не менее 70 % популяции животных). Проблема бешенства комплексная, без усилий всех заинтересованных служб, серьезных финансовых затрат вряд ли удастся решить такую глобальную задачу. Материалы данной статьи являются результатом постоянного многолетнего анализа ситуации по бешенству в мире и в Российской Федерации, анализа современного состояния проблемы вакцинопрофилактики бешенства, которая играет огромную, если не ведущую, роль в предупреждении развития гидрофобии у людей, пострадавших от укусов больных бешенством животных. Сформулированы основные направления решения проблемы заболевания бешенством на современном этапе, а именно: массовая вакцинация собак; совершенствование схем и методов применения антирабических препаратов; изучение закономерностей образования иммунного ответа у лиц с ослабленным иммунитетом; постепенное внедрение в практику вакцинации людей, пострадавших от укусов больных бешенством животных, альтернативных методов введения препаратов; разработка экспресс-системы определения титров вируснейтрализующих антител; повышение уровня информированности населения об опасности заболевания.

Ключевые слова: бешенство; пред- и постэкспозиционная вакцинация; антирабическая вакцина; антирабический иммуноглобулин; методы и схемы иммунизации

Для цитирования: Мовсесянц АА, Олефир ЮВ. Современные проблемы вакцинопрофилактики бешенства. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019;19(1):10–16. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16>

***Контактное лицо:** Мовсесянц Арташес Авакович; Movsesyants@expmed.ru

Current Challenges of Preventive Vaccination against Rabies

А. А. Movsesyants*, Yu. V. Olefir

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

The urgency of the rabies problem for all mankind and the search for new ways of eradicating the disease entailed the creation of a new global initiative for rabies elimination — «United Against Rabies» which sets a highly ambitious goal of achieving zero rabies human deaths by 2030. The many years of international experience in elimination of street dogs, which account for 99 % of rabies cases, did not produce the desired results, therefore the focus was shifted to mass vaccination of dogs (minimum 70 % of dog population). The rabies problem is complex and global, it requires efforts from all the parties involved as well as hefty investment. The paper presents the results of a continuous long-term analysis of the rabies situation in Russia and across the world, as well as analysis of the current state of vaccination against rabies which plays an important, if not crucial, role in prevention of rabies in humans who got bitten by infected animals. The paper formulates the main currently existing ways of solving the rabies problem, namely: mass vaccination of dogs; improvement of dosing schedules and administration routes of medicines against rabies; analysis of immunity development mechanisms in immunocompromised patients; progressive implementation of vaccination of people who got bitten by infected animals, and alternative administration routes; development of an express method of the neutralising antibody titer determination; raising public awareness about disease hazards.

Key words: rabies; pre- and post-exposure vaccination; rabies vaccine; rabies immunoglobulin; immunization methods and schemes

For citation: Movsesyants AA, Olefir YuV. Current challenges of preventive vaccination against rabies. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2019;19(1):10–16. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16>

***Corresponding author:** Artashes A. Movsesyants; Movsesyants@expmed.ru

Когда речь заходит о бешенстве животных и заболевании людей этой опаснейшей инфекцией, невольно возникает вопрос, действительно ли бешенство представляет такую серьезную проблему мирового и отечественного здравоохранения, с которой чрезвычайно трудно бороться, а тем более победить ее. Полностью стереть бешенство с лица земли не удастся никогда из-за огромного числа видов диких животных, каждый из которых может быть резервуаром вируса бешенства, передаваемого домашним животным — собакам и кошкам, сельскохозяйственным животным. Можно с твердой убежденностью признать — пока существует мир дикой природы, будет существовать и бешенство. По данным академика И.А. Бакулова и В.М. Котлярова [1], только перечень видов диких животных насчитывает более 1,5 млн наименований, а сколько особей в популяции каждого вида (потенциальных источников вируса бешенства), вообще невозможно сосчитать.

Сложившаяся в мире очень сложная эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по бешенству не имеет тенденции к снижению, бешенство по-прежнему, по оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹ [2, 3], продолжает занимать одно из ведущих мест среди инфекционных болезней, общих для человека и животных, нанося огромный экономический ущерб. По данным Глобального альянса по контролю бешенства (GARC, 1917), ежегодные расходы, связанные с различными аспектами борьбы против этой инфекции, составляют 8,6 млрд долларов США².

Неблагополучная эпизоотическая ситуация отмечается более чем в 150 странах мира³ [4], в большинстве из них вирус бешенства персистирует в организме наиболее опасных резервуаров инфекции — более чем в 99 % случаев бешенства у людей вирус передается собаками⁴ [5].

Такая ситуация не могла не сказаться на заболеваемости людей, заразившихся вирусом бешенства, — ежегодно погибает 59000 человек, ежедневно в мире от бешенства умирает примерно 160 человек⁵.

Динамика проявлений эпизоотического процесса на территории Российской Федерации [3, 6] свидетельствует о прогрессирующей и пока неконтролируемой эпизоотии природного типа, циклический характер которой зависит от меняющейся численности популяции диких животных — резервуаров и распространителей вируса бешенства. Распространение бешенства среди диких животных, несомненно, способствует вовлечению в эпизоотический процесс и домашних животных — собак и, что особенно тревожно, кошек. Ежегодно в Российской Федерации за медицинской помощью

по поводу укусов обращаются более 400 тысяч человек и более 250 тысяч нуждаются в проведении лечебно-профилактических прививок.

За период 2012–2017 гг. было зарегистрировано 27 случаев смерти от гидрофобии, из которых 86,9 % за медицинской помощью либо не обращались, либо отказались от вакцинации, в 10 % случаев прервали курс антирабического лечения⁶.

Одна из мер борьбы с безнадзорными животными, прежде всего с собаками, — массовое уничтожение безнадзорных собак, которую широко поддерживали ВОЗ и МЭБ (Международное эпизоотологическое бюро). Однако с течением времени стало очевидным, что выбранная стратегия массового уничтожения безнадзорных собак в качестве контроля распространения бешенства оказалась провальной⁷.

Придавая огромную значимость этой проблеме, по случаю Всемирного дня борьбы с бешенством, который отмечается 28 сентября, состоялся запуск крупнейшей глобальной инициативы, не имеющей аналогов по своей амбициозности, по борьбе с бешенством под девизом «Объединенные против бешенства» по достижению 0 (нулевого!) уровня, т.е. полного отсутствия смертности от гидрофобии к 2030 году во всем мире. Партнерами этой глобальной инициативы являются ВОЗ, МЭБ, GARC и FAO⁸.

Основная идея плана, направленного на борьбу с бешенством, состоит в объединении ветеринарных, медицинских и образовательных услуг в сфере профилактики и контроля над бешенством путем использования наилучших мировых практик в борьбе против этой чрезвычайно опасной инфекции. Провальный многолетний опыт массового уничтожения безнадзорных животных⁹, в первую очередь собак, определил 2 ключевых момента для достижения поставленной цели. Во-первых, перекрыть основной источник заражения людей путем расширенной программы вакцинации собак, обеспечивающей иммунизацию не менее 70 % животных данного региона в течение нескольких лет [5]. По данным ВОЗ, массовая вакцинация животных в сочетании с программами по контролю рождаемости является единственным эффективным методом, контролирующим распространение бешенства собак. Во-вторых, важный момент предотвращения смертности людей от бешенства — это, безусловно, своевременная, незамедлительная профилактика и реагирование на каждый случай укусов больным или подозрительным на бешенство животным.

Принцип специфической профилактики бешенства, разработанный Л. Пастером, впервые применившим его для спасения укушенного больной бешенством собакой Джозефа

¹ Агро XXI. Мир без бешенства. <https://www.agroxxi.ru/zhivotnovodstvo/veterinarija/mir-bez-beshenstva.html>

Бешенство. Информационный бюллетень. ВОЗ; 2018. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rabies>
Rabies vaccines: WHO position paper — April 2018. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93(16):201–20.

² Комитет экспертов ВОЗ по бешенству: пятый доклад. Серия технических докладов; 321. ВОЗ; 1967.

³ Мовсесянц А.А. Современные проблемы лечения гидрофобии антирабическими препаратами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.
WHO Guide for Rabies Pre and Post Exposure Prophylaxis in Humans. Updated 2014. https://www.who.int/rabies/PEP_Prophylaxis_guideline_15_12_2014.pdf

⁴ Global Alliance for Rabies Control. 160 People die of rabies every day, says major new study; 2015.

<https://rabiesalliance.org/news/160-people-die-rabies-every-day-says-major-new-study>

WHO Expert Consultation on Rabies. Third report. WHO Technical Report Series No. 1012. WHO; 2018.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

WHO Expert Consultation on Rabies. First report. WHO Technical Report Series No. 931. WHO; 2005.

⁵ Комитет экспертов ВОЗ по бешенству: пятый доклад. Серия технических докладов; 321. ВОЗ; 1967.

⁶ Rabies. Epidemiology and burden of disease. <http://www.who.int/rabies/epidemiology/en>

⁷ Антирабические вакцины. Документ по позиции ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2007;82(49/50):425–36.

WHO Expert Committee on Rabies. Eighth Report. WHO Technical Report Series No. 824. WHO; 1992.

⁸ Антирабические вакцины. Документ по позиции ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2007;82(49/50):425–36. Пресс-релиз Санофи Пастер; 2009.

⁹ Антирабические вакцины. Документ по позиции ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2007;82(49/50):425–36.

Борьба с бешенством в XXI веке. <http://sohmet.ru/news/item/f00/s11/n0001132/index.shtml>

Мейстера в 1885 г., является основой современных методов профилактики и предупреждения развития этой абсолютно смертельной инфекции. Единственным средством защиты людей от гидрофобии является своевременная вакцинация лиц, инфицированных вирусом бешенства, современными антирабическими препаратами, позволившими резко сократить летальность от этого грозного заболевания, хотя клинически проявившаяся гидрофобия всегда заканчивается трагически¹⁰ [8–10].

К сожалению, даже в случаях своевременного и правильно проводимого или проведенного курса лечения регистрируются случаи смерти людей в процессе и после полного курса специфического лечения¹¹. Вакцинация против бешенства, в отличие от известных способов профилактики других инфекционных заболеваний, начинается после того, как люди подверглись укусу больного бешенством или подозрительным на бешенство животного, т.е. по существу уже в начале инкубационного периода. Эта особенность вакцинации позволяет рассматривать прививки против бешенства как раннее лечение гидрофобии¹² вместо привычных «специфическая профилактика», «экстренная профилактика гидрофобии», «лечебная иммунизация» и т.д.¹³

Со времен Пастера антирабические вакцины непрерывно совершенствовались в направлении в первую очередь повышения их эффективности, технологии производства, изменялись методы вакцинации, их интенсификация, схемы применения препаратов и т.д. Создание новых типов вакцин, совершенствование имеющихся, отвечающих высоким требованиям к иммуногенной активности и обладающих слабой (низкой) реактогенностью, требуют экспериментального обоснования схем вакцинации, зависимости схемы вакцинации от типа и иммуногенной активности используемых препаратов. В подавляющем большинстве стран современные антирабические вакцины (культуральные концентрированные очищенные) применяются по схеме, рекомендованной ВОЗ. В настоящее время достаточно обоснованные данные отсутствуют, однако в ряде стран одна и та же вакцина может применяться по четырех-, пятикратной схеме [11], в других странах — шестикратной схеме (Россия), могут меняться и дозировки препарата.

Несмотря на совершенствование системы оказания антирабической помощи и улучшение качества вакцин, проявление бешенства у людей не является еще редкостью и регистрируется во многих странах мира. Возможными причинами, приводящими к развитию клинической картины бешенства и смерти укушенных бешеными животными людей, являются:

- нежелание (или незнание необходимости) подвергнуться профилактическому лечению вакциной;

- позднее обращение (а следовательно, и позднее начало лечения), особенно при локализации укусов на лице, пальцах рук, кистей;

- самовольное прекращение лечения;

- неправильное назначение курса вакцинации, особенно комбинированного;

- несоблюдение требований Инструкции по применению антирабических препаратов.

Неудовлетворительная информированность населения о чрезвычайной опасности этой абсолютно смертельной инфекции, недооценка или незнание пострадавшими характера и исхода этой болезни, важности проведения своевременной и в полном объеме вакцинации зачастую могут явиться причиной трагического исхода. В том числе — и нередко встречающиеся врачебные ошибки при назначении и проведении курса специфического лечения. В более чем 20 % анализируемых нами случаев выявлены различные нарушения в оказании антирабической помощи: нарушались требования Инструкции по применению антирабических препаратов, по вине медицинских работников лечение не назначалось, не учитывались показания к назначению и проведению курса специфического лечения, отказы от прививок и пр. Важную роль играет и отсутствие регулярной системы подготовки врачей-травматологов по оказанию антирабической помощи пострадавшим от укусов животных.

Опасность бешенства для людей и абсолютная летальность в случае развития клинической картины придает исключительную важность проблеме профилактики инфекции, предупреждения развития гидрофобии. Существующая во всем мире единая тактика предупреждения развития инфекции, согласно рекомендациям ВОЗ, после контакта с возбудителем инфекции предполагает немедленную местную обработку раны. Комитет экспертов ВОЗ¹⁴ [12] подчеркивает особую важность местной обработки ран, следов укусов, царапин, которые могут быть инфицированы вирусом бешенства. Она включает в себя использование химических или физических методов, обильное промывание раны мыльным раствором или любым детергентом в течение 10–15 мин, а в случае их отсутствия промывание раны под струей воды в течение 15 мин с последующей обработкой дезинфицирующими средствами: 40–70 % этиловым спиртом, 5 % спиртовым или водным раствором йода, слабым раствором перекиси водорода. Местная обработка раны предполагает вымывание с раневой поверхности до 60–70 % вируса бешенства, что, в свою очередь, уменьшает вероятность скорого попадания вируса в ЦНС. Местная обработка раны ни в коем случае не исключает дальнейшего курса лечения специфическими антирабическими препаратами. К сожалению, этой важной процедуре не придается должного значения: население

¹⁰ Комитет экспертов ВОЗ по бешенству: пятый доклад. Серия технических докладов; 321. ВОЗ; 1967.

Пресс-релиз Санофи Пастер; 2009.

О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. 2018. http://rospotrebнадзор.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf

WHO Expert Consultation on Rabies. Third report. WHO Technical Report Series. No. 1012. WHO; 2018.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

¹¹ WHO Expert Committee on Rabies. Eighth Report. WHO Technical Report Series No. 824. WHO; 1992.

Rabies vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85(32):309–20.

¹² Rabies vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85(32):309–20.

¹³ WHO Expert Consultation on Rabies. Third report. WHO Technical Report Series. No. 1012. WHO; 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Rabies vaccines: WHO position paper — April 2018. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93(16):201–20.

¹⁴ WHO Guide for Rabies Pre and Post Exposure Prophylaxis in Humans. Updated 2014.

https://www.who.int/rabies/PEP_Prophylaxis_guideline_15_12_2014.pdf

WHO Expert Consultation on Rabies. Third report. WHO Technical Report Series No. 1012. WHO; 2018.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

WHO Expert Consultation on Rabies. First report. WHO Technical Report Series No. 931. WHO; 2005.

плохо об этом информировано, отдельные медицинские работники при обращении пострадавших местной обработкой раны пренебрегают. С процедурой местной обработки ран должен быть ознакомлен каждый человек, особенно проживающий в местности, неблагополучной по бешенству, в порядке первой помощи она должна проводиться самим пострадавшим. Этого можно добиться постоянной и качественной санитарно-просветительской работой.

При множественных обширных укусах нередко возникают проблемы, связанные с хирургической обработкой раны (не путать с местной обработкой раны). Одна из рекомендаций ВОЗ — воздержание (там, где это возможно) от наложения швов на раны. Предполагается, что каждый шов — это новые входные ворота для вируса бешенства, который находится в раневой поверхности, способствующие в большей степени его дальнейшему распространению в организме пострадавшего. В исключительных случаях, в соответствии с Инструкцией по применению антирабических препаратов, швы накладываются при обширных ранах, по косметическим показаниям и в случаях повреждений крупных сильно кровоточащих сосудов.

Хорошо известно, что эффективность проводимого специфического лечения находится в прямой зависимости от времени начала лечения после укуса (в течение 24 ч): чем раньше начата лечебно-профилактическая иммунизация, тем больше шансов на формирование достаточно напряженного поствакцинального иммунитета. Другим важным фактором является использование безопасных и эффективных антирабических препаратов. Применять для вакцинации против бешенства возможно только вакцины, зарегистрированные в Российской Федерации и разрешенные к применению Минздравом России. Таким препаратом является вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная. Вакцинация проводится по схеме 0–3–7–14–30 и 90 дней, доза вакцины независимо от возраста 1,0 мл. В Российской Федерации зарегистрирована и разрешена к применению по такой же схеме в той же дозе вакцина антирабическая культуральная очищенная инактивированная Рабипур®, производимая в Германии и Индии по одной и той же технологии. Имеющиеся незначительные различия в характеристиках вакцин не влияют на их основные качества. Обе вакцины за более чем 30-летний период применения характеризуются хорошей переносимостью, безопасностью и эффективностью, в редких случаях могут регистрироваться только местные реакции, неврологические осложнения не отмечались.

Наряду с традиционным внутримышечным применением культуральных концентрированных антирабических вакцин ВОЗ считает возможным применение внутрикожного метода введения вакцины с уменьшенными дозами препарата. Однако такой метод должен иметь доказательство безопасности и эффективности при постэкспозиционной профилактике.

Проблема заключается в невозможности проведения рандомизированных контролируемых испытаний с участием групп сравнения, в которых не применяется вакцина, и фактически об эффективности внутрикожного метода применения антирабических вакцин можно судить только на основании практического опыта. Несмотря на успешное применение в ряде стран (Индия, Филиппины, Таиланд)¹⁵ [3, 11] внутрикожного введения вакцин, доказательная база преимуществ этого метода перед внутримышечным пока недостаточна для более широкого его внедрения. Иммуногенность и безопасность вакцины, которая может предполагать внутрикожный метод введения, должна быть подтверждена клиническими исследованиями всех рекомендованных ВОЗ схем применения, тем более что такие схемы разнообразны, а их толкование неоднозначно. Например, схема внутрикожной постэкспозиционной вакцинации предполагает введение препарата в 8 различных точек тела по 0,1 мл, при этом одну дозу на 90 день можно заменить на 2 внутрикожные инъекции на 30 (!) день. К сожалению, нам не удалось найти в доступной литературе обоснования такой схемы применения вакцины. Кроме того, внутрикожное введение препарата технически более затруднительно, требует специальной подготовки и квалификации персонала, касающейся правильного хранения, разведения и введения препарата для успешной иммунизации.

При укусах опасной локализации (голова, лицо, шея, кисти рук), относящихся к III категории повреждений в соответствии с рекомендациями ВОЗ¹⁶ [2], проводится комбинированный курс вакцинации — антирабический иммуноглобулин + вакцина. В нашей стране производится только гетерологичный (из сыворотки крови лошади) антирабический иммуноглобулин (АИГ) и зарегистрированы иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови человека (Китай), и Ребинолин® (Израиль). По мнению Комитета экспертов ВОЗ¹⁷ [2], комбинированное введение иммуноглобулина и вакцины является оптимальным методом системной антирабической постэкспозиционной вакцинопрофилактики бешенства.

Более серьезные отличия имеются у гетерологичного и гомологичного иммуноглобулинов. Основная проблема — это необходимость, в связи с высоким риском сенсибилизации, проведения кожных проб на индивидуальную чувствительность к чужеродному белку при применении гетерологичного препарата с разведенным 1:100 иммуноглобулином в дозе 0,1 мл (проба по Безредко), что, в свою очередь, может явиться противопоказанием для применения гетерологичного иммуноглобулина. Эта негативная сторона отсутствует при применении гомологичного препарата. Предпочтительно и применение гомологичного иммуноглобулина, который может применяться не позднее 7 сут после укуса в дозе 20 МЕ на 1 кг массы тела, что увеличивает вероятность выработки надежного активного иммунитета, в то время как гетерологичный иммуноглобулин

¹⁵ Борьба с бешенством в XXI веке. <http://sohmet.ru/news/item/f00/s11/n0001132/index.shtml>

Лига помощи животным. Интересная статья про бешенство. <http://ligapethelp.org/forum/viewtopic.php?f=57&t=11669&p=76823&hilit=%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D1%8F+%D0%BF%D1%80%D0%BE+%D0%B1%D0%B5%D1%88%D0%B5%D0%BD%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE#p76823>

Rabies vaccines: WHO position paper — April 2018. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93(16):201–20.

¹⁶ WHO Guide for Rabies Pre and Post Exposure Prophylaxis in Humans. Updated 2014.

https://www.who.int/rabies/PEP_Prophylaxis_guideline_15_12_2014.pdf

WHO Expert Consultation on Rabies. Third report. WHO Technical Report Series No. 1012. WHO; 2018.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. WHO Technical Report Series No. 982. WHO; 2013.

¹⁷ WHO Expert Consultation on Rabies. Third report. WHO Technical Report Series No. 1012. WHO; 2018.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

WHO Expert Committee on Rabies. Eighth Report. WHO Technical Report Series No. 824. WHO; 1992.

Rabies vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85(32):309–20.

должен вводиться не позднее 3 сут после укуса в дозе 40 МЕ на 1 кг массы тела.

В ходе проведения комбинированного курса лечения часто у специалистов, проводящих иммунизацию, возникает вопрос последовательности введения препаратов, хотя в инструкции по применению антирабических препаратов есть четкое указание о том, что сначала вводится АИГ и через 30 мин вводится вакцина, а не наоборот. Помимо того, что АИГ способствует созданию у пострадавшего так называемого пассивного иммунитета до начала выработки активного иммунитета после введения вакцины, гетерологичный иммуноглобулин обладает негативным эффектом — блокирующим, интерферирующим действием на выработку активного иммунитета¹⁸. Этим и обусловлена последовательность введения препаратов. Мы неоднократно наблюдали в случаях нарушения последовательности введения препарата эффект подавления выработки вируснейтрализующих антител — надежного показателя иммунитета, индуцируемого вакциной. Учитывая высокий риск сенсибилизации при применении гетерологичного иммуноглобулина, повторное введение АИГ, даже при имеющихся показаниях, не проводится. Применение лошадиного иммуноглобулина всегда чревато возможностью развития аллергических реакций вплоть до анафилактического шока, в связи с чем введение данного препарата, особенно детям, желательно проводить в условиях стационара, где имеется все необходимое для купирования этих нежелательных реакций.

Многолетний анализ случаев смерти людей от гидрофобии в процессе или после полного курса специфического лечения в поисках возможных причин неудачного лечения позволил нам определить позиции ВОЗ и Российской Федерации по проблеме оказания антирабической помощи населению, особенно в части применения антирабических препаратов¹⁹ [7, 9]. С удовлетворением можно отметить, что существующая в России практика применения антирабических препаратов в целом соответствует рекомендациям ВОЗ — местная обработка раны и, в зависимости от категории и тяжести укуса, курс вакцинации либо только вакциной, либо только комбинированный курс антирабическим иммуноглобулином и вакциной. Практически полное сходство позиции России и ВОЗ в соблюдении правил применения антирабических препаратов, а именно: при возможности наблюдения за животными (когда это возможно) в течение 10 дней с одновременным введением вакцины. В случае же если животное погибло, исчезло, лечение продолжают. Таким образом, соблюдено правило незамедлительного начала лечения. Принцип незамедлительности начала вакцинации чрезвычайно важен: своевременная выработка иммунитета позволит спасти жизнь пострадавшего от укуса любым видом животного. Незамедлительная лечебно-профилактическая вакцинация в сочетании с правильной местной обработкой раны, с соблюдением показаний к хирургической обработке раны, введении антирабического иммуноглобулина практически неизменно эффективно в деле профилактики бешенства, даже если заражение заключало в себе высокую степень риска.

Промедления в проведении правильной лечебно-профилактической иммунизации, незавершение ее могут иметь фатальные последствия, особенно в случае укусов в области активной иннервации или в случаях множественных укусов.

Расширение международных туристических связей высветило еще одну проблему — какова должна быть тактика врача-травматолога, хирурга при обращении к нему пострадавшего, которому за рубежом начали вакцинацию препаратом, не зарегистрированным в Российской Федерации? И практика России, и рекомендации ВОЗ предусматривают в исключительных случаях возможность дальнейшего применения с целью завершения курса лечебно-профилактической иммунизации концентрированной вакцины другого типа²⁰.

Серьезной проблемой является полноценный охват предэкспозиционной вакцинацией лиц, которые в силу своей профессиональной деятельности подвергаются повышенному риску инфицирования вирусом бешенства. К этой категории относятся сотрудники лабораторий, ветеринары, животноводы, таксидермисты, лесники и пр., которые могут контактировать с возможно инфицированными дикими, домашними и сельскохозяйственными животными. Высокому риску инфицирования подвергаются дети, проживающие в энзоотических по бешенству регионах, а также путешественники, посещающие опасные регионы.

Схема профилактической вакцинации (на 0–7 и 28 день), принятая в России, отличается от рекомендованной ВОЗ только сроками проведения ревакцинации: в России 1 ревакцинация через 1 год по 1,0 мл 1 инъекция и последующие ревакцинации — каждые 3 года, схема ВОЗ — последующие ревакцинации — каждые 5 лет. Колебания в несколько дней при проведении профилактической вакцинации не имеют принципиального значения. Очень важна рекомендация ВОЗ об обследовании лиц группы риска на наличие вируснейтрализующих антител (ВНА), что предпочтительнее периодических бустерных доз. Бустерная инъекция рекомендуется лишь в тех случаях, если титр ВНА снижается до уровня < 0,5 МЕ/мл. К сожалению, следовать этой рекомендации ВОЗ в России пока не представляется возможным. Единственный путь — усиление информированности групп риска об опасности этой грозной инфекции. Показаний для применения АИГ при профилактической иммунизации не имеется.

Помимо рекомендаций по проведению профилактической вакцинации групп риска, ВОЗ выделяет и проблему вакцинации особых контингентов, тактика проведения которых вызывает много вопросов у практикующих специалистов. К сожалению, одна из частых врачебных ошибок — когда при всех показаниях к лечебно-профилактической иммунизации беременность и кормление грудью рассматриваются как противопоказание к применению антирабических препаратов. Всегда необходимо помнить, что бешенство — единственная инфекция с учетом абсолютной летальности, которая не имеет никаких противопоказаний к введению специфических антирабических препаратов.

Особо важна тактика вакцинации лиц с ослабленным иммунитетом, включая лиц с ВИЧ/СПИДом, имевших контакт категории II или III с больным или подозрительным на бешенство животным. Принятая в России и рекомендованная ВОЗ тактика должна включать тщательную местную обработку раны, проведение полного (6 инъекций) курса вакцинации во всех случаях, даже если конкретное лицо ранее было иммунизировано²¹ [3, 11]. Желательно, по возможности, в течение 2–4 недель после

¹⁸ Борьба с бешенством в XXI веке. <http://sohmet.ru/news/item/f00/s11/n0001132/index.shtml>

Rabies vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85(32):309–20.

WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. WHO Technical Report Series No. 982. WHO; 2013.

¹⁹ WHO Expert Consultation on Rabies. First report. WHO Technical Report Series No. 931. WHO; 2005.

²⁰ WHO Expert Consultation on Rabies. First report. WHO Technical Report Series No. 931. WHO; 2005.

WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. WHO Technical Report Series No. 982. WHO; 2013.

²¹ WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. WHO Technical Report Series No. 982. WHO; 2013.

окончания вакцинации определить иммунную реакцию выработки антител, нейтрализующих вирус бешенства, с тем чтобы выявить, есть ли необходимость в дополнительной дозе вакцины. Каждый случай необходимости проведения вакцинации лицам с иммунодефицитами должен рассматриваться индивидуально²² [9].

Выводы

Бешенство по-прежнему представляет серьезную проблему общественного здравоохранения для многих стран мира, несмотря на отдельные достижения последних десятилетий в области создания новых антирабических препаратов, пре- и постэкспозиционной профилактики и т.д. Решение одних проблем тут же влечет за собой новые.

Обеспечение выполнения новой глобальной инициативы «Объединенные против бешенства» по достижению 0 (нулевого) уровня, т.е. полного отсутствия смертности людей от гидрофобии к 2030 г. во всем мире, может быть достигнуто только обширным комплексом мер:

1. Массовой вакцинацией собак в сочетании с программой по контролю рождаемости и уничтожения бродячих животных. Минимальный уровень вакцинации собак (домашних и бродячих), проживающих на данной территории, должен составлять 70 %, желаемый уровень вакцинации — 80 % и более [3].

2. Эффективность экстренной вакцинопрофилактики требует проведения дальнейших исследований в направлении совершенствования схем и методов применения антирабических препаратов, получения достоверных данных об эффективности внутрикожного применения вакцины в уменьшенных дозах, особенно в сочетании с антирабическим иммуноглобулином, оптимальных схем и доз вакцинации при повторных укусах для того, чтобы иметь уверенность в состоянии, длительности и напряженности иммунитета у вакцинируемого.

3. Необходимо целенаправленное изучение закономерностей образования иммунного ответа у лиц с ослабленным иммунитетом.

4. Постепенное внедрение в практику вакцинации людей, пострадавших от укусов больных бешенством животных, альтернативных методов введения препаратов — внутрикожного, внутрикожного в сочетании с расчетной дозой АИГ, внутрикожного введения вакцины и разведенного АИГ, обоснование эффективности уменьшенных дозировок антирабических препаратов и т.д.

5. Крайне актуальна разработка экспресс-системы определения титров вируснейтрализующих антител, от уровня выработки которых, информации об этом уровне очень зависит вывод об эффективности проводимой вакцинации.

6. Особое внимание должно быть уделено активной санитарно-просветительской работе, повышению уровня информированности населения об опасности бешенства.

Мы не претендуем на полноту освещения проблемы эффективности антирабической вакцинации, полноту выводов нашей работы и т.д., но без учета всех факторов, влияющих на эффективность вакцинации, вряд ли программа «Объединенные против бешенства» может быть выполнена к указанному 2030 г.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Информация об отсутствии конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература/References

1. Бакулов ИА, Котляров ВМ. Мировая эпизоотическая ситуация по болезням диких животных. В кн.: *Биолого-экологические проблемы заразных болезней диких животных и их роль в патологии сельскохозяйственных животных и людей: Материалы международной научно-практической конференции*. Покров, 16–18 апреля 2002, г. Покров; 2002. С. 5–9. [Bakulov IA, Kotlyarov VM. World epizootic situation on diseases of wild animals. In: *Biological and environmental problems of infectious diseases of wild animals and their role in the pathology of farm animals and people: Materials of the international scientific conference*. Pокrov, April 16–18, 2002. Pокrov; 2002. P. 5–9 (In Russ.)]
2. Tordo N, Bahloul C, Jacob Y, Jallet C, Perrin P, Badrane H. Rabies: epidemiological tendencies and control tools. *Dev Biol (Basel)*. 2006;125:3–13.
3. Селимов МА. *Бешенство*. М.: Медицина; 1978. [Selimov MA. *Rabies*. M.: Meditsina; 1978 (In Russ.)]
4. Ambrozaitis A, Laiškonis A, Balčiūniene L, Banzhoff A, Malerczyk C. 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(19):4116–21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.02.036>
5. Kopel E, Oren G, Sidi Y, David D. Inadequate antibody response to rabies vaccine in immunocompromised patient. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(9):1493–5. <https://doi.org/10.3201/eid1809.111833>
6. Movsesyants AA, Vedernikov VA. Rabies cases per country and administrative units, 4th quarter 2011 in Russian Federation. *WHO Rabies Bulletin Europe*. 2012;35(4).
7. Elmore SA, Chipman RB, Slate D, Huyvaert KP, VerCauteren KC, Gilbert AT. Management and modeling approaches for controlling raccoon rabies: The road to elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(3):e0005249. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005249>
8. Мовсесянц АА, Бектимиров ТА. Гидрофобия у людей, леченных специфическими иммунопрепаратами. *Ветеринарная патология*. 2002;(1):40. [Movsesyants AA, Bektimirov TA. Hydrophobia in humans treated with specific immune drugs. *Veterinarnaya patologiya = Veterinary Pathology*. 2002;(1):40 (In Russ.)]
9. Brown D, Featherstone JJ, Fooks AR, Gettner S, Lloyd E, Schweiger M. Intradermal pre-exposure rabies vaccine elicits long lasting immunity. *Vaccine*. 2008;26(31):3909–12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.081>

²² WHO Expert Consultation on Rabies. First report. WHO Technical Report Series No. 931. WHO; 2005.
WHO Expert Consultation on Rabies. Second report. WHO Technical Report Series No. 982. WHO; 2013.

10. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, Ertl HC, Dietzschold B, O'Reilly M, et al. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):60–3. <https://doi.org/10.1086/344905>
11. Мовсесянц АА, Кравченко АТ. Профилактика и лечение бешенства: достижения и проблемы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1989;(8):97–104. [Movsesyants AA, Kravchenko AT. Prevention and treatment of rabies: achievements and challenges. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1989;(8):97–104 (In Russ.)]
12. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine*. 2009;27(51):7141–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.09.029>

Об авторах

Мовсесянц Арташес Авакович, д-р мед. наук, профессор, начальник Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2132-0962>

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Поступила 27.08.2018
После доработки 28.01.2019
Принята к публикации 14.02.2019

Authors

Artashes A. Movsesyants, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2132-0962>

Yuri V. Olefir, Doctor of Medical Sciences, Senior Research Associate, General Director of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Received 27 August 2018
Revised 28 January 2019
Accepted 14 February 2019