

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

20 апреля 2018 года, 93 год
№ 16, 2018, 93, 201-220

<http://www.who.int/wer>

Антирабические вакцины: документ по позиции ВОЗ – апрель 2018

Введение

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Они обобщают основную информацию о болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно использования вакцин в глобальном контексте.

Документы рассматриваются международными экспертами и сотрудниками ВОЗ, а затем анализируются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ по иммунизации (СКГЭ) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). Методология GRADE используется для систематической оценки качества имеющихся данных. Процесс принятия решения СКГЭ отражен в таблицах «рекомендуемых данных». Описание процесса последовательной разработки документов по позиции относительно вакцин можно найти на сайте http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Эти документы по позиции предназначены для использования, в основном, сотрудниками национальных служб здравоохранения. Они также могут представлять интерес для международных финансирующих агентств, консультативных групп, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

Этот документ по позиции заменяет аналогичный документ 2010 года¹. В нем представлены последние данные о бешенстве и использовании антирабических вакцин, с особым акцентом на программные возможности, упрощение календарей прививок и улучшение ситуации с экономической эффективностью. Рекомендации касаются 2-х основных стратегий иммунизации, а именно вакцинации с целью постэкспозиционной профилактики и вакцинации с целью предэкспозиционной профилактики. В контексте постэкспозиционной профилактики рекомендации касаются использования антирабических иммуноглобулинов.

Рекомендации относительно использования антирабических вакцин обсуждались СКГЭ в октябре 2017 года; данные, представленные на этом совещании, доступны на сайте: www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/

Общие данные

Эпидемиология

Бешенство – это вирусное заболевание из группы зоонозов, которое, по оценкам, вызывает 59 000 смертных случаев и более 3.7 миллионов потери лет жизни, скорректированных на нетрудоспособность (DALY) ежегодно². Бешенство почти всегда заканчивается смертельным исходом в результате острого прогрессирующего энцефалита.

Бешенство наблюдается в основном среди городского и сельского населения, доступность которому медицинских услуг ограничена; заболевание известно более 4000 лет³.

Большинство случаев наблюдается в Африке и Азии, при этом приблизительно 40% случаев регистрируется среди детей в возрасте <15 лет. Все млекопитающие чувствительны к инфицированию вирусом бешенства (RABV). Распространение RABV собаками вызывает 99% случаев бешенства среди людей в регионах, эндемичных в отношении этой инфекции, при небольшой части случаев, возникающих при распространении дикими животными (лисами, волками, шакалами, летучими мышами, енотами, скунсами или мангустами)⁴. Кампании массовой иммунизации, нацеленные на собак, представляют собой принципиальную стратегию борьбы с бешенством путем прерывания передачи RABV между собаками и снижения передачи человеку и другим млекопитающим. Эта стратегия была эффективной в разных территориях Африки, Азии, Европы и Америки. Поскольку вызываемая собаками заболеваемость бешенством снижается в результате эффективных программ по борьбе с ним, бешенство, связанное с другими источниками, хотя и редко, становится более значимым, как это наблюдается в настоящее время в странах Америки. Виды диких плотоядных животных и летучие мыши (*Carnivora* и *Chiroptera*) представляют собой более высокий риск для распространения RABV, чем другие дикие животные, в качестве резервуара RABV^{5,6}. Передача бешенства от человека человеку никогда не подтверждалась, за исключением чрезвычайно редких случаев, которые возникали в результате трансплантации инфицированных тканей и органов^{7,8}.

Воздействие инфекции

Контакты человека с животными

Большинство случаев бешенства возникает в результате укуса инфицированной собакой. Последствия воздействия RABV зависят от нескольких факторов, включая серьезность ранения, место укуса, количества и генотипа вируса, вносимого в рану(ы) и времени проведения постэкспозиционной профилактики (ПЭП). Без ПЭП средняя вероятность развития бешенства при укусе бешеным животным в голову составляет 55%, в верхние конечности – 22%, туловище – 9% и нижние конечности – 12%⁹. Содержание вируса в слюне инфицированного RABV животного варьирует в процессе течения заболевания и влияет на риск развития инфекции у укушенного человека¹⁰.

Следующие категории риска воздействия RABV описаны в соответствии с видом контакта с животным, у которого подозревается бешенство. Категория воздействия определяет показание для проведения ПЭП⁸:

Категория I	прикосновение к животному или его кормление, облизывание животным неповрежденной кожи (нет контакта);
Категория II	небольшие скусывания открытой поверхности кожи, небольшие царапины или ссадины без кровотечения (контакт);
Категория III	одиночный или множественные трансдермальные укусы или ссадины, контаминация слизистых оболочек или поврежденной кожи слюной животного, непосредственный контакт с летучими мышами (серьезный контакт).

Бешенство среди грызунов встречается чрезвычайно редко. Случаев бешенства человека в результате укусов грызунами не зарегистрировано⁸.

Контакты человека с человеком, инфицированным RABV

RABV может находиться в слюне, слезах, моче и нервных тканях больного бешенством, и контакт с этими биологическими жидкостями и тканями организма представляет собой теоретический риск передачи инфекции. RABV не обнаруживается в крови. Передача RABV от человека человеку чрезвычайно редка, и этот весьма незначительный риск не должен являться помехой в отношении ухода за больным. Задokumentированные случаи передачи инфекции от человека человеку наблюдались только при трансплантации тканей и органов от инфицированных RABV индивидуумов и один случай вероятной перинатальной передачи^{7,11}. На основании патологических и эпидемиологических данных передача путем грудного вскармливания маловероятна, хотя существует нехватка данных по этому вопросу⁸.

Другие контакты с RABV

Не задokumentировано случая бешенства человека в результате употребления в пищу сырого мяса животного, зараженного бешенством. RABV никогда не выделялся из молока коровы, зараженной бешенством, и не было зарегистрировано ни одного случая бешенства в результате употребления в пищу сырого молока. В чрезвычайно редких случаях инфицирование может иметь место в результате вдыхания вирусосодержащих аэрозолей в лабораториях, в которых работают с материалами, содержащими большие концентрации живого RABV, или в пещерах с высокой плотностью заселения летучими мышами, инфицированными RABV¹²⁻¹⁴.

Возбудитель

Вирус бешенства относится к порядку *Mononegavirales*, семейству *Rhabdoviridae* и роду *Lyssavirus*. Существует, по крайней мере, 14 отдельных видов *Lyssavirus*, которые подразделяются на 2 филогруппы на основе генетического различия и серологической перекрестной реактивности. RABV не сегментирован, содержит отрицательно полярную одонитевую РНК, заключенную в оболочку, и относится к филогруппе 1¹⁵.

Геном кодирует 5 белков, которые формируют функциональные и структурные компоненты вириона. Комплекс рибонуклеопротеина, важный для репликации вируса и перевода протеинов, состоит из связанного с нуклеиновой кислотой нуклеопротеина (N), РНК-полимеразы (L) и фосфопротеина (P). Матрикс (M) и гликопротеины (G) ассоциируются с липидной оболочкой возбудителя в отношении формирования структуры, приводящей к связыванию рецепторами клетки хозяина. Наиболее важными из этих вирусных белков являются протеин G, который включает антигенные сайты, нацеленные антителами, индуцированными вакциной против бешенства, и антирабическими иммуноглобулинами (АИГ)¹⁶.

Заболевание

Бешенство проявляется в виде острого энцефалита, вызванного лиссавирусной инфекцией¹⁷. Бешенство человека может проявляться клинически в виде широко известной формы резкого возбуждения или в форме паралича. Ни одна из форм не может быть сопоставлена с конкретной анатомической локализацией RABV в центральной нервной системе. Бешенство почти всегда заканчивается смертельным исходом при появлении клинических признаков заболевания^{6,18}. Инкубационный период в большинстве случаев составляет 1-3 месяца⁴. Инкубационный период длительностью более года также был зафиксирован⁸.

После воздействия вируса первым специфическим клиническим симптомом заболевания может быть нейрогенная боль в месте укуса. Она вызывается репликацией вируса в соответствующем дорзальном корешке ганглия и воспалением, вызванным клеточной иммунной реакцией. Высоко нейротропный RABV размножается в мышечной ткани и

проникает в периферические нервы, распространяется по периферической нервной системе и попадает в спинной мозг и достигает головного мозга. Достигнув головного мозга, RABV быстро размножается и распространяется по нервной системе во многие разные ткани, включая слюнные железы¹⁰. Смерть наступает в результате нейронной дисфункции на молекулярном уровне с минимальными признаками или без признаков неспецифического или диффузного воспаления.

Выживаемость при клиническом бешенстве чрезвычайно редкое явление, что было хорошо задокументировано в 15 случаях заболевания, хотя и с тяжелыми последствиями в большинстве этих случаев¹⁸. Без проведения интенсивной медицинской помощи смерть обычно наблюдается в пределах 2-3 дней после госпитализации. Ведение клинических случаев бешенства должно поэтому придавать особое значение паллиативной терапии⁸.

Диагностика

Первичный диагноз бешенства обосновывается клинической картиной и фактом контакта в прошлом с подозреваемым на наличие бешенства животным или RABV. ВОЗ определяет клинический случай заболевания бешенством человека следующим образом: заболевание вначале проявляется острым неврологическим синдромом (энцефалитом) в форме гиперактивности (резкое возбуждение) или паралича (паралитическая форма бешенства), перерастающих в кому и смертельный исход, обычно при сердечной или легочной недостаточности, как правило, через 7-10 дней после появления первых признаков заболевания⁸. Признаки и симптомы бешенства включают какие-либо из следующих: гидрофобия, аэрофобия, парестезия или локализованная боль, дисфагия, локализованная слабость, тошнота и рвота. Стандартной классификацией случаев заболевания человека предусматриваются:

- подозрительный случай: случай, сравнимый с определением клинического случая;
- вероятный случай: подозрительный случай плюс достоверные данные относительно контакта с животным с подозрением на наличие бешенства, животным, вероятно, больным бешенством или с подтвержденным заболеванием;
- подтвержденный случай: подозрительный или вероятный случай, подтвержденный лабораторно (обычно после смерти).

Случай бешенства будет также считаться подтвержденным даже при отсутствии клинических подозрений на энцефалит или наличия в анамнезе контакта с животным, если этот случай подтвержден соответствующим лабораторным диагностическим тестированием. Доступность подтверждающего бешенство тестирования в эндемичных странах чрезвычайно ограничена⁸. RABV вызывает энцефалит, так же как и несколько других патогенов, поэтому дифференциальный диагноз и лабораторное подтверждение должны проводиться, чтобы исключить излечиваемые состояния. RABV широко распространен в организме на момент начала клинических проявлений, но обычно не индуцирует выявляемый иммунный ответ на этой стадии; выявление антител у подозрительных на бешенство случаев поэтому не дает результата⁸. Лабораторное подтверждение бешенства у человека может быть получено прижизненно, но более точно после смерти, используя слюну, спинномозговую жидкость или биопсию тканей. Иммунофлюоресцентный метод с использованием тканей головного мозга является «золотым» стандартом для диагностики бешенства. Прямой быстрый тест иммуногистохимии, иммуноферментный (твердофазный) анализ и обратнотранскриптазная полимеразная цепная реакция также используются. Чувствительность теста зависит от стадии заболевания, иммунного статуса заболевшего, выделения вируса и технической экспертизы⁸.

Постэкспозиционная профилактика

Сравнительно продолжительный инкубационный период предоставляет возможность для высокоэффективной ПЭП. ПЭП состоит из: (1) тщательной обработки раны; (2) серии введения антирабической вакцины как можно быстрее после контакта с патогеном, и если показано (3) введение АИГ в рану и вокруг нее сразу после контакта с животным.

Тщательная обработка раны с использованием мыла или детергента, воды и/или противовирусных препаратов снижает инокуляцию вируса в месте расположения раны¹⁹. Антитела, индуцируемые постэкспозиционной вакцинацией, снижают риск проникновения RABV в периферические нервы после укуса бешеного животного^{20,21}. Кроме того, своевременно введенный АИГ нейтрализует RABV в месте расположения раны.

Смерть от бешенства в основном наблюдается среди тех, кто не смог своевременно получить ПЭП². Быстрое проведение ПЭП после серьезного контакта эффективно в 100% случаев в предотвращении возникновения заболевания бешенством²¹. Однако задержка с поиском возможности получения ПЭП, недоброкачественная обработка раны, неопознанные раны, непосредственная инокуляция вируса в нервы и недостаточно добросовестное соблюдение пациентом календаря прививок, среди других факторов, влияют на неэффективность ПЭП и последующий смертельный исход²¹.

Профилактика

Профилактика бешенства в большой степени опирается на осведомленность населения групп риска о заболевании. Усилия по повышению осведомленности должны включать санитарное просвещение, связь с соответствующими секторами, занимающимися предотвращением укуса животными, ответственное владение собакой²² и быструю первую помощь после укуса. Эти превентивные меры могут также полезно влиять на борьбу с другими болезнями и ранами от укусов (например, эхинококкозом, лейшманиозом, лептоспирозом и др.).

Бешенство является заболеванием, предотвращаемым методом вакцинопрофилактики, как среди людей, так и среди животных. Массовая вакцинация собак на уровне 70% охвата в эндемичных территориях прерывает передачу RABV среди животных и сохраняет человеческие жизни^{23,24}. Вакцинация против бешенства среди людей в первую очередь используется в рамках ПЭП и предэкспозиционной профилактики (ПрЭП) населения групп риска.

ВОЗ и ее партнеры²⁵ поддерживают цель «Ноль смертельным исходам от бешенства человека, распространяемого собаками, к 2030 году» (Ноль к 30)²⁶. Это соответствует цели 3 Целей устойчивого развития, ликвидации эпидемий инфекционных болезней, включая забытые тропические болезни, к 2030 году²⁷.

Антирабические вакцины и иммуноглобулины

Первая живая аттенуированная антирабическая вакцина для инъекционного введения, разработанная Пастером и Эмилем Ру, была впервые испытана на человеке, пострадавшем от укуса, в 1885 году. Она была основана на инактивированных гомогенатах нервных тканей кроликов, инфицированных RABV. С 1984 года ВОЗ настоятельно рекомендует прекратить производство и использование вакцин, полученных на основе нервных тканей, и их замену новыми концентрированными, очищенными культуральными, полученными на куриных эмбрионах антирабическими вакцинами (ССЕЕV)⁸. Вакцины, полученные на основе нервных тканей, могут индуцировать побочные проявления более часто, и они менее иммуногенные, чем вакцины ССЕЕV. ВОЗ рекомендует использовать только

инактивированные вакцины ССЕЕV; вакцины, основанные на нервных тканях, далее не рассматриваются в этом документе по позиции ВОЗ. С начала 1960-х годов вакцины ССЕЕV были введены миллионам лиц по всему миру. Вакцины ССЕЕV предназначены для использования как в рамках ПрЭП, так и в рамках ПЭП.

Особенности вакцин и их содержание

Вакцины ССЕЕV содержат инактивированный RABV, который выращен на куриных или утиных эмбрионах или культуре клеток (например, первичных клетках куриных эмбрионов, клетках Веро, диплоидных клетках человека). Вирусный «урожай» концентрируется, очищается, инактивируется и лиофилизируется. В некоторых вакцинах используется альбумин человека или обработанный желатин в качестве стабилизатора. Антирабические вакцины для человека должны отвечать рекомендациям ВОЗ в отношении производства и клинической оценки^{28,29}. Все вакцины ССЕЕV должны соответствовать рекомендуемой специфической активности ≥ 2.5 международных единиц (МЕ) на дозу для внутримышечного введения (0.5 мл или 1.0 мл после разведения, в соответствии с типом вакцины). Антирабические вакцины в настоящее время имеются только в однодозовых флаконах и не содержат консерванта.

Введение, предлагаемые производителями календари прививок и хранение

Данные поддерживают введение вакцин ССЕЕV внутрикожно или внутримышечно. Системный обзор относительно специфической активности вакцин показал, что существующая вакцина (в дозе >2.5 МЕ для внутримышечного введения) в случае ее введения внутрикожно для ПЭП или ПрЭП демонстрирует действенность, эквивалентную или выше, чем та же вакцина, введенная внутримышечно³⁰. При внутрикожном введении используется 0.1 мл вакцины ССЕЕV (независимо от коммерческого названия вакцины). Поэтому один флакон вакцины может быть фракционирован на 5-10 доз для внутрикожного введения, в зависимости от объема флакона (0.5 мл или 1.0 мл). При внутримышечном введении одна доза – это один флакон вакцины на реципиента⁸.

Концентрация антиген-представляющих клеток в дерме ответственна за сильный иммунный ответ на вакцину, введенную внутрикожно, несмотря на меньшее количество введенного антигена¹⁶. Внутрикожное введение антирабической вакцины приводит к экономии затрат и сохранению доз по сравнению с внутримышечным введением³¹. При проведении ПЭП с введением вакцины внутрикожно расходуется, по крайней мере, на 25% меньше флаконов с препаратом, чем при соблюдении режима внутримышечного введения. Поскольку число пациентов, поступающих в клинические учреждения, растет, внутрикожное введение становится все более экономически эффективным, используя до 85% меньше флаконов с вакциной³². Данные показывают, что изменения пути введения или вакцинного препарата в процессе курса ПЭП или ППрЭП безопасны и сохраняют иммуногенность^{33,34}.

ПЭП и ПрЭП требуют серию инъекций вакцины в соответствии с рекомендованными производителями календарями прививок. Большинство из них рекомендуют в настоящее время (1) для ПрЭП 3-дозовую схему внутримышечного введения вакцины в одной место и (2) для ПЭП – 5-дозовую схему в одной место в 0,3,7,14 и 28 дни или 4-дозовую схему Загреб (внутримышечно в два места в 0 день и 7 и 21 дни в одно место)³⁵. Некоторые производители дополнительно включают для ПЭП схему Тайского Красного Креста – внутрикожное введение в 2 места в 0,3,7 и 28 дни³⁶.

Срок годности этих вакцин ≥ 3 лет, они должны храниться при температуре 2-8°C и должны быть защищены от солнечных лучей. Некоторые препараты имеют флаконный

термоиндикатор³⁵. После разведения стерильным разбавителем вакцина должна быть использована в пределах 6-8 часов^{37,38}.

Иммуногенность и эффективность

Современные вакцины ССЕЕV являются одними из наиболее иммуногенных вакцин и высокоэффективными в плане профилактики бешенства¹⁶. В отношении фатального заболевания, такого как бешенство, рандомизированные контролируемые испытания представляют этические и логистические проблемы, так как они включают для сравнения группы, которые не подлежат лечению. Непосредственная оценка уровней антител, индуцированных вакцинами ССЕЕV, является заменой для оценки эффективности ПЭП при контактах II или III категории с животными с лабораторно подтвержденным бешенством. Для демонстрации действенности вакцин ССЕЕV использовались модели на животных после их экспериментального инфицирования²⁰. Все вакцины ССЕЕV индуцируют быстрый и высокий ответ в виде вакцин-индуцированных нейтрализующих антител (ВНА) в отношении протеина G RABV¹⁶. ВОЗ определила минимальную концентрацию сывороточных антител в 0.5 МЕ/мл, которая широко используется как мера при оценке адекватности сероконверсии после вакцинации³⁹. У большинства лиц, независимо от возраста или статуса состояния питания, этот уровень достигается к 7-14 дням ПЭП режима, с или без одновременного введения АИГ.

Последние данные указывают, что ПЭП и ПрЭП схемы прививок могут быть укорочены по времени и числу требуемых доз. Данные исследования внутрикожного⁴⁰⁻⁴⁴ и внутримышечного^{30,45} введения препарата при ПЭП были проанализированы с целью оценки их равноценности по отношению к схеме прививок при ПЭП, в настоящее время рекомендуемой ВОЗ. Схема внутрикожного введения вакцины при ПрЭП может быть укорочена до 1 недели с двумя посещениями для вакцинации⁴⁶⁻⁴⁸. Опосредованные данные использовались для оценки схемы внутримышечного введения препарата при ПрЭП в рамках 2-х посещений на основании данных исследований схемы внутримышечного введения при проведении ПрЭП в рамках однократного посещения и знаний экспертов. Исследования, проведенные в Таиланде, Нидерландах и Бельгии, показали, что введение вакцины при однократном посещении медуучреждения сопровождалось получением результата ПЭП и титрах выше 0.5 МЕ/мл в 99.5-100% случаев^{46,49,50}. Хотя исследования имели ограничения относительно включенных возрастных групп (<50 лет), времени наблюдения и разного времени проведения серологического тестирования, схема с однократным посещением привела к адекватной сероконверсии и позднее вызвала иммунный ответ, индуцированный ПЭП, длительностью до 1 года.

Продолжительность иммунитета

Связь между числом доз полученной вакцины (при ПЭП или ПрЭП) и продолжительностью циркуляции ВНА была изучена при проведении нескольких исследований. В одном исследовании 80% реципиентов вакцины все еще имели определенные титры ВНА через 9 лет после первичной вакцинации. Не наблюдались значительные различия в титрах ВНА в ассоциации с числом полученных доз вакцины или временем, прошедшим после первичной вакцинации¹⁶. Индуцированные вакциной В-клетки памяти наблюдаются всю жизнь, а эффективное воспроизведение иммунного ответа на дополнительные дозы вакцины, например, при ПЭП, документировалось в течение десятилетий после первичной вакцинации⁵¹.

Безопасность

Вакцины ССЕЕV продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость. Однако у 35-45% реципиентов вакцины могут наблюдаться небольшая транзиторная эритема, боль и/или припухлость в месте инъекции, особенно после внутрикожного введения при

повторной вакцинации. Небольшие системные побочные проявления после иммунизации, такие как транзиторная лихорадка, головная боль, головокружение и гастропатенстинальные симптомы, наблюдались у 5-15% реципиентов. Серьезные побочные проявления после иммунизации наблюдаются редко, и причинно-следственная связь не была установлена в случаях появления неврологических симптомов⁵².

Одновременное введение

Данные говорят о безопасном одновременном введении вакцин ССЕЕV и других инактивированных вакцин, таких как коклюшно-дифтерийно-столбнячной (АКДС) вакцины и инактивированной вакцины против японского энцефалита и полиомиелитных вакцин, а также и живых вакцин, как, например, вакцины против кори-паротита-краснухи^{46,53}.

Особые группы населения

Вакцинация беременных и женщин, кормящих грудью – Антирабические вакцины и АИГ безопасны и эффективны при их введении беременным и кормящим грудью женщинам⁵⁴⁻⁵⁶.

ВИЧ-инфицированные и другие лица с потенциально ослабленным иммунитетом – Пациенты, которые находятся под хорошим клиническим наблюдением и адекватным ведением, такие как ВИЧ-инфицированные лица, получающие антиретровирусную терапию (АРТ), не рассматриваются, как лица с ослабленным иммунитетом, и было показано, что они нормально отвечают на антирабические и другие вакцины⁵⁷⁻⁵⁹.

Одновременное использование хлорохина и гидроксихлорохина – Более низкие титры ВНА отмечаются у лиц, которые получают внутривенно ПрЭП на фоне лечения хлорохином⁶⁰. Различия в уровнях титра было небольшое, выше порога в 0.5 МЕ/мл, и вряд ли имело клиническое значение. По данным фармакологического надзора, с 1983 года не было дополнительных отчетов о случаях бешенства среди лиц, которые получили ПЭП, с или без ПрЭП, и которые одновременно принимали хлорохин или гидроксихлорохин⁶¹.

Антирабические иммуноглобулины

После воздействия инфекции АИГ предоставляет пассивную иммунизацию, нейтрализуя RABV на месте раны, до того как иммунная система может ответить на вакцины продуцированием ВНА. Системный обзор относительно АИГ приходит к выводу, что максимальная инфильтрация дозой АИГ (рассчитывается, исходя из веса тела) раны и вокруг нее является эффективной, и что польза от дополнительного внутримышечного введения какого-либо оставшегося АИГ в место, отдаленное от раны, вероятно, весьма ограничена⁶²⁻⁶⁴. Оставшийся АИГ может быть введен другим пациентам; эта практика особенно полезна, когда поставка АИГ ограничена^{65,66}. Однако данные из эндемичных в отношении бешенства территорий указывают, что даже при отсутствии АИГ тщательная обработка раны плюс незамедлительная вакцинация и завершение ПЭП приводят к выживанию более 99% пациентов³⁹.

АИГ получают из человеческой (чАИГ) или лошадиной (лАИГ) крови. Считается, что они обладают одинаковой клинической эффективностью⁶⁷. Озабоченность по поводу колебания от серии к серии эффективности, безопасности и качества, короткого срока годности (приблизительно 2 года) даже при корректном соблюдении режима холодовой цепи (2-8°C), а также недоверие относительно введения АИГ затрудняют их использование на практике. В эндемичных странах часто наблюдается недостаточное снабжение АИГ в силу недостаточных запроса и прогнозируемых поставок. По расчетам, в мире менее 2% пациентов с контактом категории III получают АИГ^{68,69}.

Единственный препарат моноклональных антител (МАТ) против бешенства, который был лицензирован в Индии в 2017 году, продемонстрировал при клинических испытаниях безопасность и эффективность. Этот МАТ нейтрализует широкую панель преобладающих в мире изолятов RABV. Сравнительными преимуществами МАТ являются широкомасштабное его производство стандартизированного качества, более высокая эффективность, чем АИГ, исключение использования животных в процессе производства и снижение риска возникновения побочных проявлений.

Экономическая эффективность

Экономическая эффективность ПрЭП, включая потенциальную пользу и соответствующие затраты при внедрении ПрЭП при бешенстве в программы детской плановой иммунизации, была смоделирована для эндемичных в отношении бешенства условий. Результаты показали, что ПрЭП в качестве широкомасштабного мероприятия организации здравоохранения была бы значительно более дорогостоящей, чем другие меры по предотвращению смертельных исходов человека при бешенстве, такие как осуществление ПЭП в комбинации с кампаниями массовой вакцинации собак. В Чаде затраты, сделанные из расчета на DALY, предотвратившие за период сверх 20 лет при плановом ПрЭП с ПЭП, были оценены в 3270 долл.США, по сравнению с 43 долл.США при стратегии только ПЭП и 54 долл.США при ПЭП с массовой вакцинацией собак⁷⁰.

Результаты показывают, что ПрЭП всего населения может и не привести к росту расходов только в условиях чрезвычайно высокой распространенности укусов человека собаками (>5000 на 100 000 населения в год) и широкого использования АИГ среди невакцинированных лиц, что приводит к более высокой непосредственной стоимости ПЭП. Наиболее высокая распространенность укусов собаками, которая была задокументирована, составляла 4840 на 100 000 населения в сельской части Камбоджи, в то время как в других эндемичных территориях обычно она колеблется от 10 до 130 на 100 000 населения в год⁷¹.

Позиция ВОЗ

Бешенство – это вирусное зоонозное инфекционное заболевание, которое почти всегда заканчивается смертельным исходом после начала появления клинических симптомов. Оно остается важной причиной смертности во многих эндемичных странах, особенно среди изолированных групп населения. Хотя борьба с бешенством в большой степени зависит от профилактики бешенства среди собак, вакцинация людей является эффективным профилактическим мероприятием после воздействия RABV или до такого воздействия. Антирабические вакцины высокоэффективны, безопасны и хорошо переносятся.

ВОЗ рекомендует 2 основные стратегии иммунизации для профилактики бешенства у человека:

- ПЭП, которая включает интенсивную и тщательную обработку раны в месте воздействия RABV с введением АИГ при наличии показаний и проведением курса введения нескольких доз антирабической вакцины;
- ПрЭП, которая представляет собой введение нескольких доз антирабической вакцины до воздействия RABV.

ВОЗ по-прежнему рекомендует отказаться от производства и использования вакцин, полученных на нервной ткани, и заменить их вакцинами, полученными на основе воспроизводства RABV на культуре клеток или куриных эмбрионах (ССЕЕV). ВОЗ

рекомендует использование вакцин ССЕЕV со специфической активностью, по крайней мере, в 2.5 МЕ на флакон.

Введение антирабических вакцин

В обоих случаях – и при ПЭП, и при ПрЭП – вакцины могут вводиться или внутривожно, или внутримышечно. Доза для внутривожного введения составляет 0.1 мл вакцины, а для внутримышечного введения – 0.5 мл или 1.0 мл в зависимости от препарата.

Производителям вакцин настоятельно рекомендуется представить заявку на лицензирование внутривожного введения в национальные контрольные органы, и ВОЗ рекомендовала календари утвержденного использования для инструкций-вкладышей. Ранее рекомендованные ВОЗ календари прививок для введения антирабической вакцины для внутримышечного введения остаются приемлемыми, но по сравнению с календарями для внутривожного введения последние более выгодны из-за экономии средств, доз и времени.

Для всех возрастных групп местами внутривожного введения являются область дельтовидной мышцы и либо передне-латеральная поверхность бедра, либо надлопаточная область. Рекомендуемым местом для внутримышечного введения вакцины является область дельтовидной мышцы для взрослых и детей в возрасте ≥ 2 лет и передне-латеральная область бедра для детей в возрасте < 2 лет. Антирабическая вакцина не должна вводиться в область ягодичной мышцы.

В зависимости от выбранного календаря прививок введение антирабической вакцины может требовать нескольких введений во время одного визита. Если 2 или более доз антирабической вакцины вводятся за одно посещение, они должны вводиться в разные места/конечности. Открытый флакон должен быть использован в пределах 6-8 часов.

Если введение каких-либо доз задержано, вакцинация должна быть продолжена, а не возобновлена вновь. Изменение метода введения или вакцинного препарата во время проведения ПЭП или ПрЭП приемлемо, если такой замены нельзя избежать. Возобновление серии введения вакцины не требуется; вакцинация должна продолжаться в соответствии с календарем нового метода введения вакцины.

Постэкспозиционная профилактика (ПЭП)

Показания и сама процедура ПЭП зависят от типа контакта с животным с подозрением на бешенство и прививочного статуса пациента. Если категория контакта I, ПЭП не требуется; для категории II рекомендуется незамедлительная вакцинация; для категории III рекомендуются незамедлительная вакцинация и введение АИГ, если есть показания.

При выборе календаря прививок для ПЭП должны рассматриваться возможности реализации (затраты, число доз, время и приемлемость), а также зависимость от технических условий и предпочтений пациента⁷². Промывание с мылом или детергентом и обработка раны при категории контакта II и III с обильным количеством воды для промывки всех мест укусов и ссадин должны производиться незамедлительно. В зависимости от особенностей раны могут быть показаны антибиотики, анальгетики и вакцинация против столбняка.

Первая доза антирабической вакцины должна быть введена как можно быстрее после контакта. Вакцина всегда должна вводиться при категории контакта III, даже через месяцы или годы после контакта. Однако вероятность развития клинической картины бешенства прогрессивно снижается в течение 12 месяцев после контакта; клинические проявления бешенства наблюдаются редко по истечении 12 месяцев. Если снабжение

вакциной ограничено, вакцина может быть зарезервирована для подозрительных или возможных контактов с бешеным животным, которые произошли недавно или в пределах 12 месяцев.

Введение АИГ рекомендуется лицам с контактами категории III, которые ранее не были вакцинированы против бешенства. Даже при отсутствии АИГ тщательная обработка раны с незамедлительным введением вакцины и завершением курса ПЭП является высокоэффективным в предотвращении бешенства. От антирабических вакцин никогда нельзя воздерживаться, независимо от того, имеются в распоряжении АИГ или нет. Для лиц всех возрастов, ранее иммунизированных, в отношении которых задокументирована ПрЭП или, по крайней мере, 2 введения вакцины в рамках ПЭП, АИГ не показан.

Если конкретное лицо имеет повторный контакт менее чем через 3 месяца после предыдущего, и оно уже получило полный курс ПЭП, необходима только обработка раны; нет необходимости ни в вакцине, ни в АИГ. В случае возникновения повторных контактов более чем через 3 месяца после получения последней ПЭП, календарь прививок в соответствии с ПЭП необходимо реализовать ранее иммунизированному лицу; АИГ не показан (Таблица 1).

Когда возможно, подозрительное на бешенство животное должно быть гуманно лишено жизни и протестировано на бешенство. ПЭП может быть прекращена, если подозрительное животное, по данным соответствующего лабораторного исследования, оказалось не зараженным бешенством, или если это домашние собаки, кошки или хорьки, и они остаются здоровыми в течение 10 дней наблюдения, начиная со дня укуса. Употребление мяса или молока, полученных от животных, больных бешенством, настоятельно не рекомендуется, и этого необходимо избегать, но если это случилось, ПЭП не показана.

Введение антирабического иммуноглобулина (АИГ)⁷⁶.

АИГ должен вводиться только один раз предпочтительно сразу или как можно скорее после начала ПЭП. АИГ не должен вводиться по прошествии 7 дней после первой дозы антирабической вакцины, поскольку циркуляция ВНА начнет проявляться. Если количество наличных АИГ ограничено, его назначение должно носить приоритетный характер⁷⁷. Случаями высокого приоритета введения АИГ являются: пациенты, имевшие контакт категории III с множественными укусами; лица с глубокими ранами или укусами частей тела с высокой иннервацией, таких как голова, шея и руки; пациенты с тяжелым иммунодефицитом и в случаях, когда бешенство у животного, которое укусило, подтверждено или предполагается, или когда укусы, ссадины или слизистые подверглись воздействию вируса, вызванному летучими мышами.

Для оптимальной эффективности максимальной дозой АИГ является 40 МЕ/кг веса тела пациента в случае использования лошадиного АИГ (лАИГ) и 20 МЕ/кг в случае использования человеческого АИГ (чАИГ). Проведение кожного теста до введения лАИГ не должно осуществляться из-за недостоверного прогноза появления побочных реакций. Однако лечащий врач должен быть готов иметь дело с анафилаксией, которая, хотя и редко, может наблюдаться на любой стадии применения АИГ. В случае наличия МАТ поощряется использование этого препарата вместо АИГ. Наложение швов на рану следует отложить после ее инфильтрации АИГ или, если это невозможно, швы не должны быть затянуты, чтобы способствовать оптимальной диффузии АИГ.

АИГ, инфильтрованный в и вокруг раны: при наличии небольших ран должно вводиться максимальное количество, которое анатомически возможно. Важно избегать

синдром компактности, который наблюдается, если большое количество АИГ вводится в небольшой участок тела с ограниченной тканью. В случае наличия больших и множественных ран АИГ может быть разведен при необходимости физиологическим раствором, для того чтобы обеспечить инфильтрацию всех ран. ВОЗ более не рекомендует внутримышечное введение оставшегося АИГ на некотором расстоянии от раны. Вместо этого рассчитанная доза АИГ может быть разделена на более мелкие части, и индивидуальные шприцы должны использоваться для нескольких пациентов. Это требует обращения с АИГ и его хранения в асептических условиях. Не использованные фракционные дозы и открытые флаконы с АИГ должны отбраковываться к концу дня.

Укусы летучих мышей и ссадины не легко заметны или с трудом определяемы, поэтому в случае физического контакта с летучими мышами АИГ должен вводиться вокруг места контакта в анатомически доступной степени. В случае контакта со слизистой без возникновения раны может рассматриваться полоскание разведенным АИГ. Тяжелые побочные проявления или какие-либо признаки различного качества АИГ должны быть под контролем и регистрироваться. ВОЗ рекомендует, что регистрация должна поддерживаться для мониторинга использования МАТ.

Предэкспозиционная профилактика (ПрЭП)

ВОЗ рекомендует ПрЭП для лиц высокого риска в отношении воздействия RABV. К ним относятся группы населения высоко эндемичных районов с ограниченной доступностью своевременной и адекватной ПЭП; лица, подверженные профессиональному риску, и путешественники, которые могут подвергнуться риску воздействия вируса.

ПрЭП должна рассматриваться в отношении населения, проживающего в эндемичных территориях, где частота укусов собак >5% в год, или известно наличие зараженных бешенством вампировых летучих мышей. Решение о проведении популяционной ПрЭП должно основываться на оценке местных условий и эпидемиологии бешенства, включая возможность борьбы с бешенством среди животных.

ВОЗ рекомендует следующий календарь прививок для ПрЭП⁷⁸: внутривенное введение в два места на 0 и 7 дни; если используется внутримышечное введение, ВОЗ рекомендует введение в одно место на 0 и 7 дни.

В случае затруднений со временем однократный визит для ПрЭП, вероятно, вызовет некоторую защиту, хотя в настоящее время это не рассматривается, как заверченный курс. Те, кто получил ПрЭП только в нулевой день, должны получить вторую дозу вакцины как можно скорее и в пределах одного года. В случае потенциального воздействия вируса бешенства перед второй дозой вакцины полная ПЭП (включая АИГ, если показан) должна быть проведена (Таблица 1). Бустерных доз вакцины после первичных курсов ПрЭП или ПЭП лицам, проживающим в районах высокого риска или путешествующим в такие территории, не требуется.

Одновременное введение

Антирабические вакцины могут вводиться одновременно с другими инактивированными и живыми вакцинами, используя разные шприцы и места введения.

Противопоказания и предосторожности

Лица с анамнезом тяжелой гиперчувствительности к какому-либо компоненту антирабической вакцины или включенные производителем вакцины в список, исключаяющий их из лиц, которым вакцина может быть введена, должны получить альтернативный вакцине препарат для проведения ПрЭП. В свете практически

неизбежного смертельного исхода при бешенстве нет противопоказаний для вакцинации в рамках ПЭП. Нет противопоказаний для лиц, получающих лечение хлорохином или гидроксихлорохином; оба пути введения вакцины – как внутривенный, так и внутримышечный – могут использоваться. Однако, если возможно, ПрЭП должна быть завершена до начала лечения хлорохином или гидроксихлорохином. Лица, у которых появились симптомы энцефалита перед смертью, не должны использоваться в качестве доноров органов, если только бешенство не исключено в качестве причины энцефалита.

Вакцинация особых групп

Беременные и женщины, кормящие грудью – Антирабическая вакцина и АИГ могут безбоязненно вводиться беременным и кормящим грудью женщинам. РЭР никогда не должна отменяться для беременных или кормящих грудью женщин, и любые рекомендованные ВОЗ режимы ее проведения могут использоваться

ВИЧ-инфицированные и другие лица с потенциально ослабленным иммунитетом – ВИЧ-инфицированные лица, получающие АРТ, клинически в хорошем состоянии и иммунологически стабильные (процент CD4>25% для детей в возрасте <5 лет или число CD4 клеток ≥ 200 клеток на мм³ в возрасте ≥ 5 лет), могут получить вакцинацию против бешенства. Для лиц с ослабленным иммунитетом (таких, как ВИЧ-инфицированные лица, которые не получают АРТ или которые получают АРТ, но не соответствуют критерию минимального числа CD4 клеток), имевших категории II или III контакта с RABV, рекомендуется следующее: особо важное значение придается тщательной обработке раны, проведение полного курса вакцинации и АИГ во всех случаях, даже если конкретное лицо ранее было иммунизировано. Должен соблюдаться 3-разовый календарь прививок с внутривенным или внутримышечным введением антирабической вакцины в 0, 7 и между 21 и 28 днями, или 2-разовый календарь либо с внутривенным, либо с внутримышечным введением препарата в 0 и 7 дни с серологическим тестированием через 2-4 недели после первого введения антирабической вакцины для оценки, необходимо ли дополнительное введение вакцины. Рекомендуется консультация с инфекционистом или иммунологом.

Профессиональная подверженность воздействию RABV – ПрЭП показана лицам, которые подвергаются профессиональному риску воздействия вируса, особенно работникам ветеринарных лечебных учреждений. ПрЭП может рассматриваться и для медицинских работников, которые регулярно обслуживают больных бешенством лиц.

Профессиональные работники, которые постоянно или часто подвергаются риску воздействия вируса благодаря их деятельности, должны регулярно проходить серологический контроль. Если уровни ВНА снижаются до <0.5 МЕ/мл, рекомендуется однократная бустерная доза, введенная либо внутривенно, либо внутримышечно. Если серологическое тестирование лиц, подвергающихся постоянному или частому профессиональному риску, провести невозможно, может рассматриваться периодическая бустерная вакцинация одной дозой, вводимой либо внутривенно, либо внутримышечно, на основании оценки соответствующего риска. В случае подозрения на воздействие RABV в виде аэрозоля может быть проведена ПЭП, включая внутримышечное введение АИГ, на основании оценки риска.

Путешественники – Рекомендуется проведение оценки индивидуального риска воздействия RABV. Обсуждению подлежат удаленность и местоположение в эндемичных районах, особенности эпидемиологии бешенства и общая продолжительность нахождения в эндемичных условиях. ПрЭП должна рассматриваться для путешественников, которые будут осуществлять активную вне дома деятельность в отдаленных сельских районах, включая работу в пещерах, которая может привести к непосредственному контакту с

летучими мышами, и где своевременность и адекватная доступность ПЭП не гарантированы.

Эпиднадзор и мониторинг

Для установления региональных, национальных и местных приоритетов для программ борьбы, эпиднадзора и научных исследований нужны точные данные. Заболеваемость бешенством часто недооценивается в официальных отчетах, что приводит к низкой осведомленности и халатному отношению к проблеме. Эпиднадзор должен охватывать сельские и изолированные группы населения с акцентом на улучшенную чувствительность, репрезентативность и своевременность. В идеале системы эпиднадзора за болезнями человека и животных должны быть связаны, включая случаи бешенства среди животных и людей, укусы животными, по возрастной стратификации лиц, пострадавших от укусов, категории контактов и виды животных, совершивших укусы, а также обследование таких животных и использование ПЭП и пациентов, согласившихся с режимом ПЭП. Мониторинг осуществления программ по осведомленности о бешенстве и борьбе с этой инфекцией весьма важен для оценки прогресса и повышения качества и усовершенствования национальных стратегий по профилактике и борьбе с бешенством. Необходимо проводить фармакологический надзор и отчетность в отношении лиц с побочными проявлениями, которые получили ПЭП или ПрЭП, особенно на фоне лечения хлорохином.

Приоритеты в области научных исследований

Вакцины с улучшенной термостабильностью, более продолжительным сроком годности и уменьшенным объемом упаковки были бы удобнее для проведения вакцинации на местном уровне. Существует необходимость в вакцинах расширенного профиля, которые охватывали бы другие лиссавирусы. Дальнейшие научные исследования могли бы проиллюстрировать потенциальные выгоды, возможности и экономическую эффективность использования новых методов проведения вакцинации, таких как безыгольный инъектор, микроигольные инъекторные системы и локальные пластыри. С целью поддержки улучшенного дизайна исследования рекомендации в отношении требований к данным и размеру выборки помогут оценивать равноценность новых режимов проведения ПЭП и ПрЭП. Рекомендуются исследования в области иммунизации лиц с повторными воздействиями вируса, для того чтобы понять оптимальные сроки для ПЭП и число серий прививок, необходимых в течение жизни. Изучение факторов, определяющих сероконверсию и клинические исходы при заболевании среди лиц с ослабленным иммунитетом, было бы полезным. Исследования относительно одноразовой ПрЭР в эндемичных в отношении бешенства условиях, включая особые группы населения и их ответ на смоделированную ПЭП, были бы также полезны. Разработка препаратов, содержащих 2 или более МАТ без совпадающих эпитопов, повысила бы действенность и широту нейтрализации RABV.

¹ См. No. 32, 2010, pp. 309–320.

² Hampson K et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *Trop Dis.* 2015; 9 (5):e0003786.

³ Tarantola A. Four Thousand Years of Concepts Relating to Rabies in Animals and Humans, Its Prevention and Its Cure. *Trop Med Infect Dis.* 2017; 2, 5.

⁴ WHO fact sheet on rabies. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>, accessed March 2018.

⁵ Birhane MG et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. *J Am Vet Med Assoc.* 2017; 250(10):1117–1130.

⁶ Rupprecht CE et al. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2017:918–942.

⁷ Rupprecht CE et al. Current Status and Development of Vaccines and Other Biologics for Human Rabies Prevention. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(6):731–749.

⁸ WHO Expert Consultation on Rabies, third report: WHO Technical Series Report No. 1012, Geneva, 2018 (ISBN 978-92-4-121021-8).

⁹ Shim E et al. Evaluating the cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis: a case study in Tanzania. *Vaccine*. 2009; 27(51):7167–7172.

¹⁰ Hemachudha T et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5):498–513.

¹¹ Aguèmon CT et al. Rabies transmission risks during peripartum –Two cases and a review of the literature. *Vaccine*. 2016;34(15):1752–1757.

¹² Winkler WG et al. Airborne rabies transmission in a laboratory worker, *JAMA*. 1973;226:1219–1221.

¹³ Constantine DG. Rabies transmission by air in bat caves. Public Health Service Publication No. 1617, 1967, Atlanta Centers for Disease Control and Prevention.

¹⁴ Johnson N et al. Airborne transmission of lyssaviruses. *J Med Microbiol*. 2006;55(6):785–790.

¹⁵ The International Committee on Taxonomy of Viruses. Rhabdoviridae. Available at https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna_viruses/201/rhabdoviridae, accessed December 2017.

¹⁶ The immunological basis for immunization series: module 17: rabies vaccines. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at http://www.who.int/immunization/documents/policies/WHO_IVB_ISBN9789241513371/en, accessed February 2018.

¹⁷ Fooks AR et al. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet*. 2014; 384(9951):1389–1399.

¹⁸ Jackson AC. Human Rabies: a 2016 Update. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;18(11).

¹⁹ Kaplan MM et al. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies. *Bull World Health Organ*. 1962;26:765–775.

²⁰ Franka R et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine*. 2009;27(51):7149–7155.

²¹ Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine*. 2007;25(44):7605–7609.

²² Terrestrial Animal Health Code Chapter 7.7, 6th Edition. World Organisation for Animal Health (OIE), France, 2017. Available at <http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/>, accessed March 2018.

²³ Coleman PG. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*. 1996; 14(3): 185–186.

²⁴ Mindekem R et al. Cost Description and Comparative Cost Efficiency of Post-Exposure Prophylaxis and Canine Mass Vaccination against Rabies in N’Djamena, Chad. *Front Vet Sci*. 2017;4:38.

²⁵ Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Organisation for Animal Health (OIE), Global Alliance for Rabies Control (GARC) and country partners.

²⁶ WHO. 0 by 30 our catalytic response. Available at http://www.who.int/rabies/United_against_Rabies/en/, accessed December 2017.

²⁷ United Nations: Sustainable Development Goals. <https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300>, accessed December 2017.

²⁸ WHO recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs, Annex 2. WHO Technical report series 941, Geneva, 2007. Available at <http://who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/Annex%20%20inactivated%20rabies%20vaccine.pdf?ua=1>, accessed December 2017.

²⁹ WHO. International Standard: Sixth International Standard for Rabies vaccine, NIBSC code: 07/162 <http://www.nibsc.org/documents/ifu/07-162.pdf>, accessed December 2017.

³⁰ Denis M et al. An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. [Submitted.]

³¹ Cm. No. 32, 2010, pp. 309–320.

³² Hampson K. et al. Modelling to inform prophylaxis regimens to prevent human rabies. Submitted.

³³ Sudarshan MK et al. Boosting effect of purified chick embryo cell rabies vaccine using the intradermal route in persons previously immunized by the intramuscular route or vice versa. *Natl Med J India*. 2006;19(4):192–194.

³⁴ Ravish H et al. Assessing safety and immunogenicity of post-exposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(5):1354–1358.

- ³⁵WHO. WHO Prequalified Vaccines. 2017. Available at https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/Default.aspx?nav=1, accessed January 2018.
- ³⁶Rabivax-S package insert is available at https://www.seruminstitute.com/product_ind_rabivaxs.php
- ³⁷WHO. Guidance Note: Vaccine Diluents (2015 revision). Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/192741/1/WHO_IVB_15.08_eng.pdf, accessed December 2017.
- ³⁸WHO. WHO policy statement: Multi-dose vial policy (MDVP)-Revision 2014. 2014; WHO/IVB/14.07.
-
- ³⁹WHO. Rabies Working Group Report, SAGE meeting October 2017. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Background_paper_WG_RABIES_final.pdf?ua=1, accessed February 2018.
- ⁴⁰Tarantola A et al. Clinical outcome after complete versus abridged intradermal post-exposure prophylaxis (PEP) following exposure to rabies-confirmed or rabies suspected dogs, Cambodia, 2003–2014: Rabies PEP can be abridged. Submitted.
- ⁴¹Tarantola A et al. Rabies Post-exposure Prophylaxis Noncompletion After Dog Bites: Estimating the Unseen to Meet the Needs of the Underserved. *Am J Epidemiol*. 2017; (Epub ahead of print).
- ⁴²Shantavasinkul P et al. Post-exposure Rabies Prophylaxis Completed in 1 Week: Preliminary Study. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):56–60.
- ⁴³Narayana A et al. Comparison of safety and immunogenicity of 2 WHO prequalified rabies vaccines administered by one week, 4 site intra dermal regimen/schedule (4-4-4-0-0) in animal bite cases. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(7):1748–1753.
- ⁴⁴Warrell MJ et al. A simplified 4-site economical ID post-exposure rabies vaccine regimen/schedule: a randomised controlled comparison with standard methods. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008; 2(4):e224.
- ⁴⁵Robertson K et al. Seroconversion following incomplete human rabies post-exposure prophylaxis. *Vaccine*. 2010;28(39):6523–6526.
- ⁴⁶Kessels JA et al. Rabies Pre-Exposure Prophylaxis Use in High Risk Populations. *Bull World Health Organ*. 2017;95(3):210–219C.
- ⁴⁷Soentjens P et al. Statistical report RCT1: Pre-exposure intradermal rabies vaccination: a randomized trial in healthy adults on shortening the schedule from 28 to 7 days. Submitted.
- ⁴⁸Wieten RW et al. Rabies vaccinations: are abbreviated intradermal schedules the future? *Clin Infect Dis*. 2013; 56(3), pp.414–419.
- ⁴⁹Jonker EFF et al. Single visit rabies pre-exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post-exposure vaccination: results of a dose-finding study *J Travel Med*. 2017;24(5).
- ⁵⁰Soentjens P et al. Statistical report RCT2: Boostability for rabies in last-minute travellers: One Day Rabies Pre-exposure Intradermal Vaccination followed by one day Post-exposure intradermal Vaccination. Registered randomised clinical trial EudraCT 2014-00183612, Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001836-12/BE>, accessed December 2017.
-
- ⁵¹Mansfield KL et al. Rabies pre-exposure prophylaxis elicits long-lasting immunity in humans. *Vaccine*. 2016;34(48):5959–5967.
- ⁵²Adverse events following immunization (AEFI). World Health Organization, Geneva, 2017. Available at http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/, accessed December 2017.
- ⁵³Fooks AR, Koraka P, de Swart RL, Rupprecht CE, Osterhaus AD. Development of a multivalent paediatric human vaccine for rabies virus in combination with Measles-Mumps-Rubella (MMR). *Vaccine*. 2014;32(18):2020–2021.
- ⁵⁴de Martino M. Dismantling the Taboo against Vaccines in Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).
- ⁵⁵Crowcroft NS et al. The prevention and management of rabies. *BMJ*. 2015 Jan 14; 350:g7827.
- ⁵⁶Dixit R et al. Benefits of using heterologous polyclonal antibodies and potential applications to new and undertreated infectious pathogens. *Vaccine*. 2016; 34(9):1152–1161.
-
- ⁵⁷Simani OE et al. Effect of HIV-1 exposure and antiretroviral treatment strategies in HIV-infected children on immunogenicity of vaccines during infancy. *AIDS*. 2014; 28(4):531–541.
- ⁵⁸Thisyakorn U et al. Immunologic and virologic evaluation of HIV-1-infected children after rabies vaccination. *Vaccine*. 2001;19(11-12):1534–1537.
- ⁵⁹Farquhar C et al. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and revaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4):295–299.

- ⁶⁰Pappaioanou M et al. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(5):280–284.
- ⁶¹Bernard KW et al. Pre-exposure rabies immunization with human diploid cell vaccine: decreased antibody responses in persons immunized in developing countries. *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34(3):633–647.
- ⁶²Madhusudana SN et al. Feasibility of reducing rabies immunoglobulin dosage for passive immunization against rabies: Results of in vitro and in vivo studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9(9): 1914–1917.
- ⁶³Saesow N et al. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin. *Acta Trop*. 2000 ;76: 289–292.
- ⁶⁴Wilde H et al. Worldwide rabies deaths prevention – A focus on the current inadequacies in postexposure prophylaxis of animal bite victims. *Vaccine*. 2015;17:1–3.
- ⁶⁵Bharti OK et al. Injecting rabies immunoglobulin (RIG) into wounds only: A significant saving of lives and costly RIG. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13(4):762–765.
- ⁶⁶Bharti OK et al. Local infiltration of rabies immunoglobulins without systemic intramuscular administration: An alternative cost-effective approach for passive immunization against rabies. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(3):837–842.
-

- ⁶⁷Both L et al. Passive immunity in the prevention of rabies. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(5):397–407.
- ⁶⁸WHO Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed, 2007.
- ⁶⁹Warrell M. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: Preventing rabies before and after exposure. *Travel Med Infect Dis*. 2012; 10:1–15.
- ⁷⁰WHO Modelling Rabies Consortium: Modelling the potential impact of improved provision of rabies post-exposure prophylaxis in Gavi-eligible countries. [Submitted.]
- ⁷¹Ponsich A et al. A prospective study on the incidence of dog bites and management in a rural Cambodian, rabies-endemic setting. *Acta Trop*. 2016;160:62–67.
-

- ⁷²WHO. Evidence to recommendation Table 1: time-and dose-sparing PEP regimens. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_time_dose_pep_regimens.pdf, accessed April 2018.
- ⁷³One-week, 2-site ID regimen (Institut Pasteur du Cambodge regimen; 2-2-2-0-0); duration of entire PEP course: 7 days.
- ⁷⁴Two-week IM PEP regimen (4-dose Essen regimen; 1-1-1-1-0); duration of entire PEP course: between 14 and 28 days.
- ⁷⁵Three-week IM PEP regimen (Zagreb regimen; 2-0-1-0-1); duration of entire PEP course: 21 days.
- ⁷⁶WHO. Evidence to Recommendation Table 2: simplified administration of RIG as a part of PEP. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_simple_admin_rig_pep.pdf, accessed April 2018.
-
- ⁷⁷WHO. Evidence to recommendation Table 3: prioritization of RIG. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_prioritization_rig.pdf, accessed April 2018.
- ⁷⁸WHO. Evidence to recommendation Table 4: time and dose sparing PrEP. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_time_dose_sparing_prep.pdf, accessed April 2018.

Таблица 1. Постэкспозиционная профилактика (ПЭП) по категориям контакта

	Категория контакта I	Категория контакта II	Категория контакта III
Лица, иммунологически наивные всех возрастных групп	Обработка поверхностей контактировавшей кожи ПЭП не требуется	Обработка раны и незамедлительная вакцинация: <ul style="list-style-type: none"> • внутрикожно в 2 места в нулевой, 3 и 7 дни⁷³ <u>или</u> • внутримышечно в 1 место в нулевой, 3, 7 дни и между 14-28 днями⁷⁴ <u>или</u> • внутримышечно в 2 места в нулевой день и внутримышечно в 1 место в 7 и 21 дни⁷⁵ • АИГ не показан 	Обработка раны и незамедлительная вакцинация: <ul style="list-style-type: none"> • внутрикожно в 2 места в нулевой, 3 и 7 дни⁷³ <u>или</u> • внутримышечно в 1 место в нулевой, 3, 7 дни и между 14-28 днями⁷⁴ <u>или</u> • внутримышечно в 2 места в нулевой день и внутримышечно в 1 место в 7 и 21 дни⁷⁵ • введение АИГ рекомендуется
Ранее иммунизированные лица всех возрастных групп	Обработка поверхностей контактировавшей кожи ПЭП не требуется	Обработка раны и незамедлительная вакцинация*: <ul style="list-style-type: none"> • внутрикожно в 1 место в нулевой и 3 дни <u>или</u> • внутрикожно в 4 места в нулевой день <u>или</u> • внутримышечно в 1 место в нулевой и 3 дни • АИГ не показан 	Обработка раны и незамедлительная вакцинация*: <ul style="list-style-type: none"> • внутрикожно в 1 место в нулевой и 3 дни <u>или</u> • внутрикожно в 4 места в нулевой день <u>или</u> • внутримышечно в 1 место в нулевой и 3 дни • АИГ не показан

* Незамедлительная вакцинация не рекомендуется, если полный курс ПЭП был уже получен ранее в пределах менее 3-х месяцев
 АИГ – антирабический иммуноглобулин