Еженедельный эпидемиологический бюллетень

7 ДЕКАБРЯ 2007 г., 82-й ГОД
No. 49/50, **2007**, **82**, 425–436
http://www.who.int/wer

Антирабические вакцины
Документ по позиции ВОЗ[1]

В соответствии со своими полномочиями предоставлять государствам - членам рекомендации по политике в области здравоохранения ВОЗ издает серию регулярно обновляемых документов по позиции ВОЗ в отношении вакцин и их комбинаций, которые используются против болезней, имеющих значение для международного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются использования вакцин в широкомасштабных программах иммунизации; они обобщают основную информацию о соответствующих болезнях и вакцинах и представляют заключение в рамках текущей позиции ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте. Документы рассматриваются рядом внутренних и внешних экспертов ВОЗ, и с апреля 2006 г. их рассмотрение и окончательное утверждение проводятся Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по вакцинам и иммунизации. Документы по позиции ВОЗ предназначены для использования работниками органов общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации в странах. Однако эти документы могут представлять интерес и для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

Краткое изложение и выводы

Бешенство является вирусной зоонозной инфекцией, природными резервуарами которой являются плотоядные животные и летучие мыши. Бешенство человека при наличии клинических симптомов в большинстве случаев приводит к летальному исходу. Во всем мире 99% смертей от бешенства происходят среди людей в результате укусов домашними собаками. Более 3,3 миллиардов людей проживает в регионах, где бешенство является энзоотической инфекцией. Ежегодно от бешенства умирают приблизительно 55 000 людей, подавляющее большинство из которых проживало в странах Азии и Африки. Дети подвергаются особо высокому риску. Ежегодно более 10 миллионов лиц, в основном в странах Азии, проходят постконтактную вакцинацию против бешенства.

Профилактика бешенства основана на комбинации мероприятий, включая проведение постконтактной профилактики потенциально зараженных лиц; вакцинопрофилактику до возможного заражения лиц, часто подвергающихся риску заражения; борьбу с инфекцией среди животных в очагах (наиболее важно среди домашних собак), а также мероприятия по контролю популяции бездомных собак. В настоящем документе основное внимание уделяется антирабическим вакцинам для иммунизации людей, а также их использованию при до- и постконтактной профилактике.

Уже в течение многих лет производятся безопасные и эффективные антирабические вакцины на культурах различных клеток, включая клетки эмбрионированных яиц. В ряде

[1] Заменяет ранее опубликованный в Еженедельном эпидемиологическом бюллетене документ по позиции ВОЗ в отношении вакцин против бешенства (см. № 14, 2002, стр.109-120).

энзоотических стран отмечается нехватка и/или недоступность (из-за высокой стоимости) вакцин, полученных на культуре клеток (CCV). Однако было установлено, что внутрикожное введение некоторых вакцин CCV является эффективной и экономически выгодной альтернативой стандартным схемам внутримышечного введения вакцин.

В нескольких странах, в основном в Азии, в качестве постконтактной профилактики населения высокого риска в отношении бешенства все еще используются вакцины, полученные на основе тканей головного мозга животных. Эти так называемые вакцины на основе нервной ткани (NTV) обычно предоставляются бесплатно в государственных антирабических центрах. По сравнению с современными вакцинами CCV вакцины NTV более реактогенны и могут вызывать тяжелые, иногда фатальные случаи энцефалита и полиневрита. Более того, иммунобиологическая активность NTV ниже, что требует введения большего числа доз.

После контакта с животным, у которого подозревается бешенство, профилактика бешенства человека включает быструю обработку раны и введение современной вакцины CCV, а в случае тяжелого поражения (категория III) – и антирабического иммуноглобулина (RIG). Рекомендуется всячески поддерживать меры, направленные на расширение поставок и повышение доступности высококачественных вакцин CCV и антирабического иммуноглобулина для самых бедных слоев населения, подверженных риску.

Более того, настоятельно рекомендуется как можно быстрее прекратить производство и применение для людей вакцин NTV и перейти на современные CCV вакцины.

Доконтактная вакцинация рекомендуется для лиц, подвергающихся повышенному риску контакта с вирусом бешенства вследствие проживания на пораженных территориях, или в связи с родом занятий или во время поездок. В энзоотических регионах дети подвергаются особенно высокому риску. ВОЗ поддерживает тщательно разработанные исследования по изучению возможностей использования и результатам включения вакцин CCV в программы плановой иммунизации детей.

Там, где бешенство представляет серьезную проблему, а применение современных вакцин CCV недоступно, или наблюдается их дефицит, применение уменьшенных доз CCV для внутрикожного введения является приемлемой и экономичной альтернативой ее внутримышечному введению как для доконтактной, так и постконтактной профилактики. Следует применять только те антирабические вакцины, безопасность и эффективность которых при внутрикожном введении для постконтактной профилактики была доказана[2]. Медицинский персонал должен быть соответствующим образом обучен, чтобы обеспечить правильное хранение, разведение и внутрикожное введение вакцины для успешной иммунизации.

Хорошо разработанные национальные программы по борьбе с бешенством собак, включающие в себя вакцинацию собак и регулирование популяции собак, приводят к быстрому снижению числа смертельных исходов при бешенстве среди людей. Странам

---

[2] Консультация экспертов ВОЗ по бешенству: первый отчет. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2005 (Серия технических докладов ВОЗ, No. 931); доступно по адресу http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_931_eng.pdf (на англ. яз.).

рекомендуется осуществление программ по борьбе с бешенством при обеспечении координации действий всех государственных секторов, участвующих в работе по борьбе с бешенством.

Общие сведения

Значение инфекции для общественного здравоохранения

Более чем в 100 странах и территориях бешенство носит энзоотический характер для животных. Бешенство собак является источником инфекции в 99% случаев заболевания человека. Бешенство собак представляет потенциальную угрозу более чем для 3,3 миллиардов людей, по большей части проживающих в странах Азии и Африки[3]. Бешенство может передаваться людям не только от домашних собак, но и от других плотоядных животных и летучих мышей.

При развитии клинических симптомов бешенство практически во всех случаях приводит к летальному исходу. Считается, что в ряде энзоотических стран серьезно недооценивается число летальных исходов от этой инфекции, особенно в самых младших возрастных группах населения. 55 000 случаев смерти (доверительный интервал (ДИ) 90%: 24 500 – 90 800) в год может недостаточно отражать реальную ситуацию[2]. Подавляющее большинство случаев смерти от бешенства приходится на страны Азии и Африки. В одной только Индии, по оценке, число случаев смерти в год достигает 20 000, т.е. 2 случая на 100 000 населения; в Африке соответствующие цифры равны 24 000, т.е. 4 случая смерти на 100 000 населения. Хотя все возрастные группы населения восприимчивы, бешенством наиболее часто заболевают дети в возрасте младше 15 лет; при этом 30-50% детей в возрасте 5-14 лет получают постконтактную профилактику, и большинство из них мужского пола.

Примерно 98% всех случаев бешенства человека регистрируется в регионах с большим числом собак, многие из которых – бездомные. Бешенство человека стало очень редким заболеванием в промышленно развитых странах и большинстве стран Латинской Америки, где бешенство собак практически ликвидировано благодаря сокращению числа бездомных и вакцинации домашних собак. В таких странах, как Таиланд, массовая вакцинация собак и широко распространенная постконтактная профилактика бешенства сыграли значительную роль в снижении числа смертей от бешенства среди людей. Ежегодно приблизительно 10 миллионов человек получают постконтактную профилактику, большинство из них проживает в Китае и Индии.

По расчетам, ежегодно в Азии и Африке благодаря постконтактной профилактике предотвращается 330 304 случая смерти (ДИ 90%: 141 844 – 563 515). По расчетам, в результате бешенства ежегодно утрачиваются 1,74 (ДИ 90%: 0,25-4,57) миллиона лет здоровой жизни (индекс DALY)[2]. По самым скромным подсчетам, ежегодные расходы в мире на профилактику бешенства превышают 1 миллиард долларов США. Ожидается, что по мере того, как все страны заменят NTV на современные и безопасные вакцины CCV, обладающие высокой иммуногенной активностью, эти расходы, а также частота обращаемости населения для постконтактной профилактики значительно возрастут.

---

[3] Knobel DL et al. Переоценка бремени бешенства в Африке и Азии. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения, 2005, 83, 360–368.

Возбудитель и заболевание

Вирусы бешенства относится к роду *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae*. В настоящее время известны 7 генотипов этого рода *Lyssa*, и тип 1 представляет классический вирус бешенства. Окончательной классификации дожидаются четыре новых предполагаемых генотипа. РНК вируса кодирует 5 основных белков, включая гликопротеин G, ответственный за антигенные свойства вируса.

Бешенство – зоонозная инфекция, и заражение человека обычно происходит при укусах или царапинах, нанесенных инфицированными животными. Передача вируса бешенства может также происходить при непосредственном контакте инфицированного материала, обычно слюны, со слизистыми оболочками или незажившими повреждениями на коже жертвы. Описаны редкие случаи аэрозольного заражения людей или при трансплантации инфицированных органов.

При бешенстве инкубационный период обычно составляет от нескольких недель до нескольких месяцев, но может варьировать от нескольких дней до года и более. Продолжительность инкубационного периода зависит от таких факторов, как количество попавшего в организм вируса, степень иннервации места входных ворот инфекции, а также от удаленности места укуса от центральной нервной системы.

После внедрения вирус распространяется по периферическим нервным стволам, достигая центральной нервной системы. Достигнув головного мозга, вирус начинает быстро размножаться и распространяться по организму, опять через нервную систему, попадая в различные ткани, включая слюнные железы. К моменту появления клинических признаков вирус бешенства уже широко распространяется по организму, обычно не вызывая определяемого иммунного ответа.

В настоящее время нет тестов для диагностики инфекции человека до появления клинических симптомов. Поэтому постановка диагноза основана на клиническом анамнезе, симптомах и признаках, а также анализе эпизоотологической информации. Первые симптомы бешенства включают в себя небольшое повышение температуры и боли или парестезию в месте раны. По мере распространения вируса по центральной нервной системе развиваются прогрессирующий энцефалит, характеризующийся гидрофобией или аэрофобией, гиперактивность, беспокойство и генерализованные судороги, а через несколько дней из-за остановки сердечной деятельности и дыхания наступает смерть[4]. Паралитическая форма бешенства, которая наблюдается почти в 30% случаев инфекции человека, протекает менее тяжело, хотя в итоге все равно заканчивается смертью. Нередко эта форма бешенства не диагностируется, что способствует недооценке уровня заболеваемости.

Для лечения бешенства человека применялись противовирусные препараты, интерферон и большие дозы антирабического иммуноглобулина, но это никогда не предотвращало летальный исход. Хотя недавно один пациент, заразившийся бешенством от летучей мыши, выжил после того, как его ввели в лекарственную кому и провели антивирусную терапию; такая же интенсивная терапия не помогла спасти жизнь нескольким другим пациентам, также заразившимся от летучих мышей.

---

[4] Jackson AC. Заболевание человека. В: Jackson AC, Wunner AH, eds. Бешенство, 2nd ed. London, Elsevier Academic Press, 2007:309–340.

Иммунный ответ
В течение заболевания вирус бешенства, в основном, накапливается в нейронах, "скрываясь" от надзора со стороны иммунной системы. Обычно появление специфических антител в организме человека не выявляется до начала второй недели заболевания. Современные вакцины CCV индуцируют быстрый и массированный ответ в виде вирус-нейтрализующих антител (ВНА) против гликопротеина G. Клеточный иммунитет может также играть роль в формировании защиты от инфекции.

В отношении антирабических вакцин невозможно проведение рандомизированных контролируемых испытаний или когортных исследований с участием групп сравнения, в которых не применяется вакцина. Поэтому информация об эффективности вакцины базируется на практическом опыте осуществления постконтактной профилактики лиц, укушенных бешеными собаками, с лабораторно подтвержденным диагнозом. Косвенную оценку эффективности вакцины можно провести на основании результатов исследований иммуногенности путем сравнения титров ВНА, индуцированных введением исследуемой вакцины, и титров ВНА, индуцированных введением стандартной вакцины с известной защитной эффективностью. Более того, для доказательства были проведены исследования на животных моделях, служащих заменой человека, с целью выяснения эффективности вакцин CCV при их введении после экспериментального инфицирования.

Хотя защитные концентрации ВНА для человека установить невозможно, минимальный уровень 0,5 МЕ/мл считается защитным. У здоровых привитых лиц независимо от возраста этот уровень должен быть достигнут к 14-му дню после проведения постконтактной вакцинации, вне зависимости от того, вводится ли антирабический иммуноглобулин или нет.

Антирабические вакцины

Вакцины, приготовленные на нервной ткани
Более 100 лет назад Луи Пастер с коллегами разработал первую неочищенную антирабическую вакцину для постконтактной профилактики с использованием аттенуированного вируса в высушенной нервной ткани. Несмотря на то, что инактивированные вакцины NTV, производимые на тканях мозга овец или коз (Semple) или мышей-сосунков (Fuenzalida), постоянно улучшались на протяжении многих лет, при их применении регистрируются неврологические побочные проявления. Так, примерно у 0,3-0,8 лиц на 1000 привитых заражающие нейропротеины, содержащиеся в вакцине, вызывают тяжелый аллергический энцефаломиелит. Так как иммунологическая активность вакцин NTV ниже, чем вакцин CCV, при применении первых полный курс вакцинации может составлять до 23-х ежедневных инъекций. В последние годы Индия и Непал прекратили производство и использование вакцин NTV. Но в некоторых странах, в основном, в Юго-Восточной Азии, вакцины NTV все еще используются, что связано с их низкой стоимостью и местной доступностью.

Вакцины, приготовленные на культуре клеток, которые широко применяются в мире
Вакцины CCV содержат вирус, выращенный в культурах клеток или эмбрионированных яйцах, например, в культуре диплоидных клеток человека, эмбриональных клеток макак-резус, первичной культуре клеток почек сирийский хомяков, клеток VERO (клетки почки африканской зеленой мартышки), клеток куриных эмбрионов или в культуре клеток утиных

эмбрионов, и затем инактивированный[5]. Эти вакцины предназначены для доконтактной иммунизации, а также для постконтактной профилактики. В настоящем документе не рассматриваются вакцины CCV, которые производятся отдельными странами для своих внутренних нужд.

Вакцина с использованием вируса, выращенного в культуре диплоидных клеток человека, была внедрена в 1967 году. Схожими с этой вакциной особенностями обладают более современные и менее дорогостоящие очищенные вакцины с использованием вирусов, выращенных в культуре клеток куриных эмбрионов и в культуре клеток VERO. Вакцины CCV содержат фиксированные вирусы генотипа 1. Вакцины CCV, доступные на международном рынке, уже были введены миллионам людей по всему миру.

После выращивания вируса в соответствующих культурах клеток проводится концентрация "урожая" вируса посредством зонального центрифугирования/ультрацентрифугирования и его инактивация бета-пропиолактоном, а затем – лиофилизация препарата. Срок годности таких вакцин составляет не менее 3 лет при их хранении при температуре +2°C – +8°C в защищенном от солнечных лучей месте. При соблюдении этих условий активность вакцин сохраняется на уровне не менее 2,5 МЕ на одну дозу, вводимую внутримышечно (0,5 мл или 1 мл). После разведения прилагаемым стерильным раствором вакцины должны быть использованы незамедлительно или максимум в течение 6 часов при условии их хранения при +2°C – +8°C. Для получения подробной информации и инструкций в отношении каждой конкретной вакцины следует обращаться к прилагаемым листовкам-вкладышам. Эти вакцины должны соответствовать требованиям ВОЗ в отношении инактивированных антирабических вакцин, произведенных в клеточных субстратах и эмбрионированных яйцах[6].

Иммуногенность и эффективность вакцин CCV была продемонстрирована в ходе лабораторных исследований на животных и при клинической оценке у людей. Как при доконтактной, так и при постконтактной профилактике эти вакцины индуцировали выработку антител у более чем 99% привитых. Незамедлительное постконтактное применение современных вакцин в сочетании с надлежащей обработкой раны и введением антирабического иммуноглобулина позволяет практически со 100%-й эффективностью предотвратить развитие бешенства даже при контакте высокого риска. Однако задержка в проведении необходимых профилактических мер или их незавершенность, особенно у лиц с тяжелыми повреждениями тканей головы, шеи, рук или с множественными ранами, может привести к смертельному исходу.

Через десять лет после доконтактного курса CCV с введением через год одной бустерной дозы вакцины ВНА все еще обнаруживались у более 96% привитых.

Антирабические вакцины для внутрикожного введения

Высокая стоимость количества вакцин CCV, которое требуется для стандартной внутримышечной вакцинации, не позволяет широко использовать эти вакцины во многих

---

[5] Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H. Лабораторные технологии при бешенстве, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 1996.

[6] Рекомендации по применению среди людей инактивированной антирабической вакцины, произведенной в клеточных субстратах и эмбрионированных яйцах. Приложение 2, 56-е Совещание Экспертного комитета по стандартизации биологических препаратов, октябрь 2005 г., Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2005 (документ доступен по адресу: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/en/index.html).

регионах, где бешенство собак носит эндемичный характер. Для ряда вакцин CCV аналогичная иммуногенность была продемонстрирована при внутрикожном введении вакцины, доза которой, как минимум, на 60% меньше стандартной дозы для внутримышечного введения. Внутрикожная вакцинация представляет собой более безопасную и эффективную альтернативу применению вакцин NTV, а также более экономичный вариант по сравнению с внутримышечным введением вакцин CCV. Начиная с 1991 г. ВОЗ рекомендует внутрикожный путь введения антирабических вакцин для доконтактной и постконтактной профилактики[7]. Схемы внутрикожной вакцинации успешно внедрены для постконтактной профилактики в таких развивающихся странах, как Индия, Филиппины, Шри-Ланка и Таиланд.

Вакцины CCV для внутрикожного введения должны отвечать тем же требованиям в отношении производства и контроля, что и антирабические вакцины для внутримышечного введения. Это включает в себя и требования в отношении теста активности вакцин – одна доза вакцины для внутримышечного введения должна содержать не менее 2,5 МЕ[5]. Кроме того, иммуногенность и безопасность рассматриваемой вакцины должны быть продемонстрированы в ходе клинических испытаний с применением схем ВОЗ для постконтактной профилактики. В тех странах, где разрешено внутрикожное введение вакцины, в листовках-вкладышах, прилагаемых к таким вакцинам, должно быть четко указано, что вакцина может вводиться внутрикожно.

Побочные проявления

Современные вакцины CCV считаются безопасными и хорошо переносимыми, хотя разные системы мониторинга, отслеживающие частоту побочных проявлений после первичной вакцинации против бешенства, могут давать разные данные. После внутримышечного введения вакцины, приготовленной в культуре диплоидных клеток человека, в 21-74% случаев наблюдаются такие легкие и самокупирующиеся местные реакции, как болезненность в месте инъекции, покраснение и припухлость. Такие легкие системные реакции, как повышение температуры, головная боль, головокружение и симптомы нарушения функции желудочно-кишечного тракта, наблюдаются в 5-40%, а системная реакция гиперчувствительности после введения бустерных доз регистрируется у 6% привитых, но они встречаются реже после первичной иммунизации. По мере достижения более высокой степени очистки вакцин системные реакции гиперчувствительности встречаются очень редко. При сравнении вакцин, приготовленных в куриных эмбрионах и в культуре клеток VERO, с вакцинами, приготовленными в культуре диплоидных клеток человека, было выявлено, что частота местных и легких системных реакций одинакова, но при этом не наблюдались системные реакции гиперчувствительности. При сравнении с внутримышечной вакцинацией внутрикожное введение, по крайней мере, в такой же степени безопасно и переносимо, хотя болезненность в месте инъекции может наблюдаться более часто.

Противопоказания и меры предосторожности

Учитывая, что бешенство всегда заканчивается летальным исходом, то к проведению постконтактной профилактики, если имеется высокий риск заражения, противопоказания отсутствуют. Это в равной степени относится к постконтактной антирабической

---

[7] Политика Глобальной программы по вакцинам и иммунизации в отношении качества вакцин. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO/VSQ/GEN/96.02; документ доступен в Центре документации Отдела иммунизации, вакцин и биологических препаратов, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

профилактике у детей грудного возраста и беременных. Однако в тех странах, где до сих пор применяются вакцины NTV, следует как можно быстрее их заменить на современные вакцины CCV. При доконтактной иммунизации противопоказанием к использованию вакцины являются ранее зарегистрированные тяжелые реакции на любой из компонентов этой вакцины.

Для лиц с нарушенным иммунитетом, включая пациентов с ВИЧ/СПИД, важнейшее значение для успешной профилактики бешенства имеют тщательная обработка раны, местная инфильтрация тканей антирабическим иммуноглобулином и проведение полноценной внутримышечной вакцинации CCV. В таких случаях через 2-4 недели после вакцинации у таких пациентов необходимо определить титры ВНА, что позволит выявить необходимость введения дополнительной дозы вакцины.

У лиц, принимающих хлорохин для лечения или профилактики малярии, может быть снижен ответ на внутрикожное введение антирабической вакцины. Таким лицам вакцину следует вводить внутримышечно.

Действующие рекомендации в отношении вакцинации против бешенства

Доконтактная вакцинация
Доконтактная вакцинация с применением любой из современных вакцин CCV рекомендована для любого лица, подвергающегося повышенному риску инфицирования вирусом бешенства. Сюда относятся сотрудники лабораторий, ветеринары, животноводы и лесники, часто находящиеся в контакте с потенциально инфицированными животными, а также лица, посещающие регионы повышенного риска в отношении бешенства. Однако, в соответствии с результатами исследований заболеваемости бешенством, проведенных по возрастным группам, наиболее высокому риску подвергаются дети, проживающие в энзоотических в отношении бешенства территориях развивающихся стран.

Внутримышечное введение
Для доконтактной профилактики вакцина вводится внутримышечно в дозе 1 мл или 0,5 мл (в зависимости от типа вакцины) на 0, 7 и 28 дни (более предпочтительно вводить третью дозу на 28-й день, но, если не позволяет время, можно сократить этот период и ввести третью дозу на 21-й день). Взрослым вакцина всегда вводится в дельтовидную мышцу; детям в возрасте до 2 лет рекомендуется вводить вакцину в переднебоковую область бедра. Антирабические вакцины не вводятся в ягодичные мышцы, так как в этом случае адекватный иммунный ответ индуцируется менее активно.

Внутрикожное введение
Приемлемой альтернативой стандартному внутримышечному введению является внутрикожное введение вакцины в дозе 0,1 мл на 0, 7 и 28 дни (более предпочтительно вводить третью дозу на 28-й день, но, если не позволяет время, можно сократить этот период и ввести третью дозу на 21-й день). Однако с технической точки зрения внутрикожное введение более затруднительно и требует надлежащей подготовки персонала и квалифицированного контроля со стороны более опытных медработников.

Введение бустерных доз
Периодические бустерные введения вакцины рекомендуются только для лиц, чья сфера деятельности связана с постоянным или частым риском инфицирования вирусом бешенства.

В таких случаях бустерные дозы вводятся с интервалом, который в идеале устанавливается в зависимости от титра антирабических антител, определяемого при регулярных обследованиях. Возможный контакт с высокими концентрациями вируса бешенства в лабораторных условиях обусловливает необходимость обследования раз в 6 месяцев: защитными являются титры ВНА не менее 0,5 МЕ/мл. При отсутствии условий для серологических обследований приемлемой альтернативой может быть бустерная вакцинация каждые 5 лет.

Постконтактная профилактика

Показание для проведения постконтактной профилактики, включающей или не включающей применение антирабического иммуноглобулина, определяется в зависимости от характера контакта с животным, подозрительным на заболевание бешенством:

- Категория I – прикосновение к животному или его кормление, облизывание кожных покровов (т.е. нет непосредственного контакта с вирусом);
- Категория II – укус открытых кожных покровов, незначительные царапины или ссадины без кровотечения;
- Категория III - одиночные или множественные трансдермальные укусы или царапины, облизывание поврежденных кожных покровов, загрязнение слизистых оболочек слюной при облизывании, укус летучих мышей.

В отношении контактов категории I профилактика не требуется; однако при контактах категории II рекомендуется незамедлительная вакцинация, а при контактах категории III – незамедлительная вакцинация и введение антирабического иммуноглобулина. При контактах категорий II и III необходимо сразу же (в течение ~15 минут), или как можно раньше, тщательно промыть раны и царапины на месте укусов обильным количеством воды с мылом/другим моющим средством.

Постконтактная профилактика может быть прекращена, если лабораторные исследования потенциально зараженного животного подтверждают отсутствие у него бешенства или, в случае с домашними собаками и кошками, если животное остается здоровым в течение 10 дней наблюдения.

Для принятия решения по поводу необходимости постконтактной профилактики следует принимать во внимание следующие факторы: вероятность бешенства у соответствующего животного, категория контакта (I-III), клинические проявления бешенства у животного, а также возможность наблюдения за животным и проведения лабораторных исследований. В развивающихся странах необходимость профилактики в большинстве случаев не должна определяться прививочным статусом напавшего животного.

Внутримышечное введение

Схема постконтактной вакцинации подразумевает внутримышечное введение 1 мл или 0,5 мл вакцины (в зависимости от производителя). Рекомендуемые схемы включают в себя введение 5 или 4 доз вакцины.

(i) Схема с 5-кратным введением – 1 доза вводится в дельтовидную мышцу (или переднебоковую область бедра у детей в возрасте до 2 лет) на 0, 3, 7, 14 и 28-й дни.

(ii) Схема с 4-кратным введением – 2 дозы в день 0 (по одной дозе в каждую из двух дельтовидных мышц/областей бедра) и по 1 дозе на 7-й и 21-й дни.

Внутрикожное введение
Вакцинация проводится либо в 8 участков, либо в 2 участка тела, в зависимости от рекомендаций производителя вакцины.

(i) Схема вакцинации с внутрикожным введением вакцины в 8 участков подразумевает следующие действия: в день 0 в 8 участков тела вводится по 0,1 мл вакцины (по 1 инъекции в каждое плечо, по 1 – в наружную боковую часть каждого бедра, по 1 – с каждой стороны надлопаточной области и по 1 инъекции в правый и левый нижние квадранты живота); на 7-й день – по 1 инъекции в каждое плечо и наружную боковую часть каждого бедра; на 30-й и 90-й – по 1 инъекции в одно плечо[8]. Одну дозу на 90-й день можно заменить на 2 внутрикожные инъекции на 30-й день.

(ii) Схема вакцинации с внутрикожным введением вакцины в 2 участка тела[9] подразумевает следующие действия: в дни 0, 3, 7 и 28 – введение по одной инъекции (0,1 мл) в 2 участка тела.

Для лиц, ранее проходивших полный курс доконтактной вакцинации или постконтактной профилактики с применением вакцины CCV, достаточным будет внутримышечное введение двух доз или внутрикожное введение одной дозы этой вакцины в дни 0 и 3. В таких случаях нет необходимости вводить антирабический иммуноглобулин. Те же самые правила относятся и к лицам, ранее привитым от бешенства, у которых титры ВНА не менее 0,5 МЕ/мл. Для принятия правильного решения большое значение имеет наличие прививочной карты, в которой отражены все ранее проведенные прививки.

Антирабический иммуноглобулин для пассивной иммунизации
Антирабический иммуноглобулин вводится всем лицам категории III, имевшим контакт с источником инфекции, а также всем лицам с иммунодефицитом категории II, имевшим такой контакт. В связи с относительно медленным развитием заболевания человеческий антирабический иммуноглобулин (HRIG) является препаратом наиболее предпочтительным, особенно для лиц с множественными тяжелыми укусами. Однако наблюдается дефицит HRIG, и он доступен, в основном, только в промышленно развитых странах. Там, где HRIG отсутствует или недоступен в финансовом отношении, следует применять очищенный лошадиный иммуноглобулин (ERIG) или его препараты F(ab')2. Большинство из новых препаратов ERIG обладают необходимой активностью, являются высокоочищенными, безопасными и значительно менее дорогостоящими, чем HRIG. Однако следует учитывать, что это гетерологичные препараты, с чем связан незначительный риск развития реакций гиперчувствительности[10]. Постановка кожной пробы на гиперчувствительность к ERIG не имеет под собой научных оснований, т.к. этот тест не позволяет прогнозировать реакции на

---

[8] Warrell MJ et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid- cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. Lancet, 1985 i, 1059–1062.
[9] Quiambao BP et al. Reducing the cost of post-exposure rabies prophylaxis: efficacy of 0.1 ml PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. Vaccine, 2005, 23:1709–1714.
[10] Suwansrinon K et al. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2007, 101:206–208.

ERIG и, кроме того, антирабический иммуноглобулин должен вводиться независимо от результатов такой проверки.

Антирабический иммуноглобулин для пассивной иммунизации не вводится лицам позже 7-го дня с начала постконтактной вакцинации. Доза HRIG составляет 20 МЕ на кг массы тела, а доза ERIG и препаратов F(ab')2 – 40 МЕ на кг массы тела. Вся доза антирабического иммуноглобулина или то количество препарата, которое возможно ввести с анатомической точки зрения (синдром сдавления), вводится в места укусов или вокруг этих участков. Оставшееся количество антирабического иммуноглобулина вводят внутримышечно в участок тела, удаленный от места введения вакцины.

Общая позиция ВОЗ в отношении новых вакцин

Вакцины для широкого применения в рамках общественного здравоохранения должны соответствовать действующим требованиям ВОЗ в отношении их качества[7], быть безопасными и оказывать существенное воздействие на соответствующую заболеваемость во всех целевых группах населения; если вакцины предназначены для детей грудного и младшего возраста, они должны легко вписываться в существующий национальный календарь прививок и его временные рамки; вакцины не должны оказывать существенного влияния на формирование иммунного ответа на другие вакцины, вводимые одновременно; формы выпуска должны соответствовать общим техническим требованиям, например, в отношении хранения в условиях холодовой цепи и возможностей хранения, и при ценообразовании должны учитываться возможности различных рынков.

Позиция ВОЗ в отношении антирабических вакцин

Постконтактная профилактика бешенства рекомендована для всех лиц, имевших контакты категорий II и III с потенциально инфицированными животными. Комбинированная активно-пассивная иммунизация представляет собой оптимальную стратегию профилактики, но, к сожалению, этот метод еще недоступен для всех энзоотичных регионов мира, что связано с отсутствием ресурсов. Настоятельно рекомендуется принятие мер, направленных на увеличение поставок и повышение доступности высококачественных современных антирабических вакцин и антирабического иммуноглобулина для бедных слоев населения, подверженного риску заражения бешенством.

Несмотря на разработку менее дорогостоящих вакцин CCV и переход на схемы их введения с меньшим расходом их количества, в нескольких странах до сих пор производятся и используются вакцины NTV. Эти вакцины вызывают более тяжелые побочные проявления, и они обладают меньшей иммуногенностью по сравнению с современными вакцинами CCV. В связи с этим крайне важным является как можно более скорое прекращение производства и использования вакцин NTV с их заменой на вакцины CCV.

В целях повышения доступности постконтактной профилактики бешенства для наиболее уязвимых сообществ, проживающих в энзоотических очагах в развивающихся странах, были разработаны схемы внутрикожного введения вакцин в дозах, составляющих часть объема вакцины, предназначенного для внутримышечного введения. В ряде стран внедрение этого способа введения вакцины для постконтактной профилактики позволило остановить местное производство вакцин NTV. Потенциальные сложности с правильным проведением внутрикожных инъекций обусловливают необходимость соответствующего обучения сотрудников по вопросам правильного хранения, разведения и введения этих вакцин.

Рекомендуется проводить доконтактную иммунизацию всем лицам, проживающим в энзоотических территориях или посещающим эти территории, а также лицам, подверженным риску заражения в связи с родом занятий. ВОЗ поддерживает проведение дальнейших исследований по осуществимости, экономической эффективности и долговременному результату включения вакцин CCV в уже существующие программы иммунизации детей грудного и более старшего возраста, которые проживают там, где, по данным эпиднадзора, бешенство представляет собой серьезную проблему. Исследования, проведенные в Таиланде и ряде других стран Юго-Восточной Азии, продемонстрировали возможности применения вакцин CCV, их безопасность и иммуногенность при введении вакцин внутримышечно или внутрикожно даже детям грудного возраста.

Решение проблемы основного источника заражения людей бешенством подразумевает систематическую антирабическую вакцинацию местных популяций собак. Как было продемонстрировано в промышленно развитых странах и большинстве государств Латинской Америки, элиминация бешенства среди собак значительно снижает подверженность людей заражению бешенством. Пока не будет элиминирована передача вируса от собаки к собаке, для лиц, проживающих в районах высокого риска, необходима эффективная и в финансовом отношении доступная профилактика бешенства.

В дополнение к усилиям по проведению вакцинации борьба с бешенством в энзоотических странах зависит от таких мер, как сокращение популяции бездомных собак, обязательная регистрация случаев бешенства у людей и животных, наличие надежных диагностических методов, подтверждение случаев, подозрительных на бешенство, при патологоанатомическом исследовании, а также обеспечение лучшей координации деятельности всех государственных организаций, участвующих в мероприятиях по борьбе с бешенством.