

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-57-67>

Эпидемиологический анализ эффективности постэкспозиционной профилактики бешенства в Российской Федерации (2001–2018 гг.)

Д. Н. Нашатырева^{*1,3}, А. Д. Ботвинкин², Е. М. Полещук¹,
Г. Н. Сидоров^{1,4}, Н. В. Рудаков^{1,3}

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, г. Омск

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

⁴ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет» Минпросвещения России, г. Омск

Резюме

Актуальность. Постэкспозиционная профилактика (ПЭП) является наиболее эффективным методом снижения заболеваемости и смертности людей от бешенства. После 2000 г. в России культуральная очищенная и концентрированная антирабическая вакцина (КОКАВ) и лошадиный иммуноглобулин отечественного производства (АИГ) используются в качестве основных препаратов для ПЭП. **Цель.** Оценить эпидемиологическую эффективность постэкспозиционной профилактики бешенства и возможные причины её неудач в Российской Федерации в 2001–2018 гг. **Материалы и методы.** Проведено сплошное ретроспективное эпидемиологическое исследование 167 случаев бешенства у людей и статистики ПЭП в Российской Федерации. Для проверки гипотез о связи неудач ПЭП с факторами риска (пол, возраст, место проживания заболевших, характер полученных травм, источник инфекции) сформированы две основные группы сравнения: «привитые» ($n = 28$) и «непривитые» ($n = 139$). Кроме того, сравнивали группы получавших ПЭП правильно и привитых с нарушениями инструкции. Частоту неудач оценивали по отношению к общему числу привитых и числу привитых после контактов с бешеными животными. **Результаты и обсуждение.** За анализируемый период инцидентность бешенства снизилась с 0,015 до 0,0013 на 100 тыс. населения. Из числа заболевших 83,2% не получали ПЭП (не обратились, прививки не назначены, отказались). В группе «привитые» в 53,6% ($n = 15$) нарушены схемы назначения и проведения прививок, в том числе в 35,7% ($n = 10$) случаев не был введен АИГ. Остальные 46,4% ($n = 13$) получали прививки в соответствии с инструкцией. До окончания курса прививок (90 дней) заболели 85,7% ($n = 24$), остальные заболели с инкубационным периодом более трех месяцев. Только один человек получил АИГ и все 6 прививок. Группа «привитые» отличалась от группы «непривитые» большей частотой повреждений категории III ($\chi^2 = 9,99$, $p = 0,019$) и повреждений, нанесенных дикими животными, в основном волками ($\chi^2 = 22,24$, $p < 0,001$). **Выводы.** Среди людей, заболевших бешенством в 2001–2018 гг., 16,8% получали ПЭП. Пропорция числа заболевших и общего числа получивших ПЭП составила 1: 240 000. Частота неудач ПЭП после контактов с бешеными животными составила 0,03% (без учета характера контакта и вида животных). Более 70% всех случаев неудач связано с укусами волков и лисиц, более 85% – с травмами категории III.

Ключевые слова: бешенство, постэкспозиционная профилактика, вакцина, эффективность
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Нашатырева Д. Н., Ботвинкин А. Д., Полещук Е. М. и др. Эпидемиологический анализ эффективности постэкспозиционной профилактики бешенства в Российской Федерации (2001–2018 гг.). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4): 57–67. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-57-67>.

* Для переписки: Нашатырева Дарья Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории экологии и эпидемиологии бешенства Омского НИИ Природно-очаговых исследований, г. Омск, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Омского Государственного медицинского университета, г. Омск, 644080, проспект Мира, д. 7, +7 (3812) 65-16-33, mail@oniipi.org. © Нашатырева Д. Н. и др.

Epidemiological Analysis of the Effectiveness of Rabies Post-Exposure Prophylaxis in the Russian Federation (2001–2018)DN Nashatyreva^{**1,3}, AD Botvinkin², EM Poleshchuk¹, GN Sidorov^{1,4}, NV Rudakov^{1,3}¹ Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Russia, Omsk² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia³ Omsk State Medical University, Omsk, Russia⁴ Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia**Abstract**

Relevance. Post-exposure prophylaxis (PEP) is the most effective method for reducing the morbidity and mortality of human rabies. Since 2000, in Russia, domestically produced cultural purified and concentrated rabies vaccine (COCAV) and equine immunoglobulin (AIG) are used as the main drugs for PEP. **Aims.** To assess the epidemiological effectiveness of post-exposure rabies prophylaxis and possible causes of failure in the Russian Federation in 2001–2018. **Materials & methods.** A comprehensive retrospective epidemiological study of 167 cases of rabies in humans and PEP statistics in the Russian Federation was carried out. To test the hypotheses about the relationship between PEP failures and risk factors, namely (gender, age, place of residence of the sick, nature of the injuries received, source of infection), two main comparison groups were formed: «vaccinated» (n = 28) and «not vaccinated» (n = 139). In addition, we compared the groups who received PEP correctly and those vaccinated with violations of instructions. The failure rate was assessed in relation to the total number of vaccinated and the number of vaccinated after contact with rabid animals. **Results.** During the analyzed period, the incidence of human rabies decreased from 0.015 to 0.0013 per 100 thousand population. Of the patients, 83.2% did not receive PEP (did not apply, vaccinations were not prescribed, refused). In the group «vaccinated» in 53.6% (n = 15), the schemes of PEP prescribing and administering were violated, including in 35.7% (n = 10) of cases AIG was not administered. The rest 46.4% (n = 13), received vaccinations in accordance with the instructions. Before the end of the vaccination course, 85.7% (n = 24) fell ill; the rest fell ill with an incubation period of more than three months. Only one person received AIG and all 6 vaccine injections. The group «vaccinated» differed from the group «not vaccinated» by a higher frequency of category III injuries ($\chi^2 = 9.99$, $p = 0.019$) and injuries caused by wild animals, especially wolves ($\chi^2 = 22.24$, $p < 0.001$). **Conclusions.** Among people who developed rabies in 2001–2018, 16.8% received PEP. The proportion of the number of cases and the total number of those who received PEP was 1: 240.0 thousand. The failure rate of PEP after contact with rabid animals was 0.03% (excluding the nature of the contact and the animal species). More than 70% of all failures are associated with wolf and fox bites, more than 85% with category III injuries.

Key words: rabies, Russia, post-exposure prophylaxis, vaccine, efficacy

No conflict of interest to declare.

For citation: Nashatyreva DN, Botvinkin AD, Poleshchuk EM et al. Epidemiological analysis of the effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis in the Russian Federation (2001–2018). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4): 57–67 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-57-67>.

Введение

Бешенство – одна из немногих инфекционных болезней, которая практически всегда заканчивается смертью больного в пределах 10–15 дней после появления первых симптомов. Постэкспозиционная профилактика (ПЭП) на сегодняшний день является наиболее эффективным методом снижения заболеваемости и, как следствие, смертности людей от бешенства. Высокая заболеваемость сохраняется лишь в тех странах, которые не могут обеспечить всех нуждающихся своевременной и качественной иммунопрофилактикой [1–3]. Современные антирабические иммунобиологические препараты при правильном применении в подавляющем большинстве случаев обеспечивают предупреждение фатального заболевания после контакта с бешеными животными [1–5]. Однако в прошлом регистрировались отдельные случаи заболевания людей во время или после окончания курса прививок [6–14]. Как правило, это связано с дефектами в назначении и проведении прививок. Значительно

реже встречаются случаи неэффективности ПЭП. М. А. Селимов, чрезвычайно высоко оценивая эффективность иммунопрофилактики бешенства, тем не менее, отмечал: «...является аксиомой, что «лечебные» возможности антирабических вакцин ограничены...» [15]. Заболеваемость людей бешенством в Российской Федерации в начале текущего столетия колебалась от 0,001 до 0,015 (в среднем 0,007) на 100 тыс. населения; ежегодно регистрировалось от 2 до 22 случаев смерти. В том числе имели место случаи заболевания людей несмотря на проведение иммунопрофилактики [12,16–18].

В разных странах для профилактики бешенства используются разные биопрепараты и схемы их применения. Оптимальной тактикой, рекомендованной ВОЗ, считается комбинированное применение иммуноглобулинов и культуральных концентрированных вакцин в сочетании с местной обработкой ран [2,3]. В Российской Федерации с 1977 г. началось массовое производство культуральной вакцины (КАВ), позднее в практику здравоохранения внедрена культуральная очищенная

^{**} For correspondence: Nashatyreva Darya N., Junior Researcher, Laboratory of Ecology and Epidemiology of Rabies, Department of POVI, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections; Assistant at the Department of Microbiology, Virology and Immunology Omsk State Medical University. 7, Prospect Mira, Omsk, 644080, Russia. +7 (3812) 65-16-33, mail@oniipi.org. ©Nashatyreva DN, et al.

и концентрированная антирабическая вакцина на основе штамма Внуково-32 (КОКАВ) [7,15,19]. Эта вакцина используется с 1993 г. по настоящее время, в том числе для проведения комбинированных прививок в сочетании с антирабическим иммуноглобулином (АИГ). Серийное производство отечественного АИГ из сыворотки крови лошади началось в 2004 г. [20]. Лицензировано несколько антирабических препаратов импортного производства, но они применяются реже [4,5,20]. В настоящее время прививки назначаются в соответствии с Инструкцией, утвержденной в 2009 г. (Приказ от 26.03.09 № 01-11/34-09). Схема назначения КОКАВ (0-3-7-14-30-90 дни) не изменялась с начала применения этой вакцины в медицинской практике.

Проблема неудач при вакцинации людей, укушенных бешеными животными, привлекала внимание со времени первых экспериментов Луи Пастера. Имеется ряд публикаций по отечественным антирабическим препаратам, выводы по которым неоднозначны [6–9,15]. Данная публикация охватывает 18-летний период (2001–2018 гг.) применения КОКАВ.

Цель исследования – оценить эпидемиологическую эффективность постэкспозиционной профилактики бешенства и возможные причины её неудач в период широкого применения КОКАВ и АИГ отечественного производства.

Материал и методы

Проведено сплошное ретроспективное эпидемиологическое исследование случаев бешенства у людей и ПЭП бешенства в Российской Федерации в 2001–2018 гг. Данные в виде выписок из донесений по результатам расследования обстоятельств смерти людей от бешенства получены из Роспотребнадзора. Из 183 зарегистрированных случаев отобрано 167, по которым имелась необходимая для анализа информация. В процессе исследования персональные данные больных не раскрывались. Сведения о числе обратившихся за медицинской помощью после контактов с животными приведены по официальным статистическим данным Роспотребнадзора (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Информация о назначении прививки (ПЭП) из-за отсутствия непрерывного ряда официальных статистических данных была доступна только за 2013 г. [17]. Проанализированы динамика случаев заболевания людей по годам, распределение их по полу и возрастным группам, характеру контактов с животными и особенностям проведения прививок. Для проверки гипотез о связи случаев неудач ПЭП с предполагаемыми причинными факторами сформированы две группы сравнения: «привитые» (заболевшие в процессе или после окончания прививок, $n = 28$) и «непривитые» (не обратились за медицинской помощью, отказались от прививок, прививки не назначены,

$n = 139$). В качестве факторов выделили пол, возраст, место проживания заболевших (город, село), характер полученных травм, а также источник инфекции. Кроме того, сравнивали группы прививавшихся по полной схеме и привитых с нарушениями схемы прививок (табл. 1). Сравнение проводили с использованием таблиц сопряженности, критерия χ^2 . В отдельных случаях рассчитывали отношение шансов (ОШ), используя алгоритм исследования «случай-контроль» (ИСК). Для относительных показателей рассчитаны доверительные интервалы с уровнем значимости 95% (ДИ). Для сравнения продолжительности инкубационного периода и возраста заболевших рассчитаны медиана с квартилями (Statistica версия 7). Сведения по обработке ран, правильности расчета дозы АИГ и контролю качества антирабических препаратов в данной статье не анализировались.

Результаты и обсуждение

Распределение числа случаев бешенства по годам и заболевших по группам

С начала текущего столетия в РФ наблюдалась выраженная тенденция снижения числа заболевших бешенством людей. Одновременно сокращалось число обращений за медицинской помощью после укусов животными (рис. 1). Установлена прямая сильная корреляционная связь между этими показателями ($r = 0,87$, $p < 0,05$). Интенсивные показатели заболеваемости снизились с 0,015 до 0,0013^{0/0000}, обращаемость – с 308,9 до 262,1^{0/0000}. В 2013 г. 90,3% обратившихся за медицинской помощью получали назначение на антирабические прививки со значительным разбросом этого показателя по регионам страны (от 20 до 100%).

Подавляющее большинство (83,3%) из 167 больных, информация о которых анализировалась, не получали ПЭП по разным причинам, и только 28 заболевших прививались (рис. 2).

Характеристика группы пациентов, получавших ПЭП

Сведения о заболевших по время проведения прививок или после законченного курса приведены в таблице 1. Комбинированную иммунопрофилактику лошадиным АИГ и КОКАВ получали 18 человек, 11 человек прививались только КОКАВ. В одном случае (№ 28) ПЭП была назначена после укуса собакой, у которой при лабораторном исследовании диагноз не подтвердился, и вопрос об источнике, времени заражения и инкубационном периоде остался открытым. В дальнейшем при оценке факторов риска этот случай не учитывали.

В группе привитых 71,4% ($n = 28$) обратились за медицинской помощью и начали прививаться в первые три дня после контакта с подозрительными на бешенство животными; четверо обратились с опозданием – от 4 до 14 дней. У 53,6% заболевших имели место нарушения в процессе иммунопрофилактики: несоблюдение сроков, схемы

Таблица 1. Случаи заболевания людей бешенством во время или после окончания курса антирабических прививок**Table 1. Cases of human rabies during or after the end of the course of anti-rabies vaccinations**

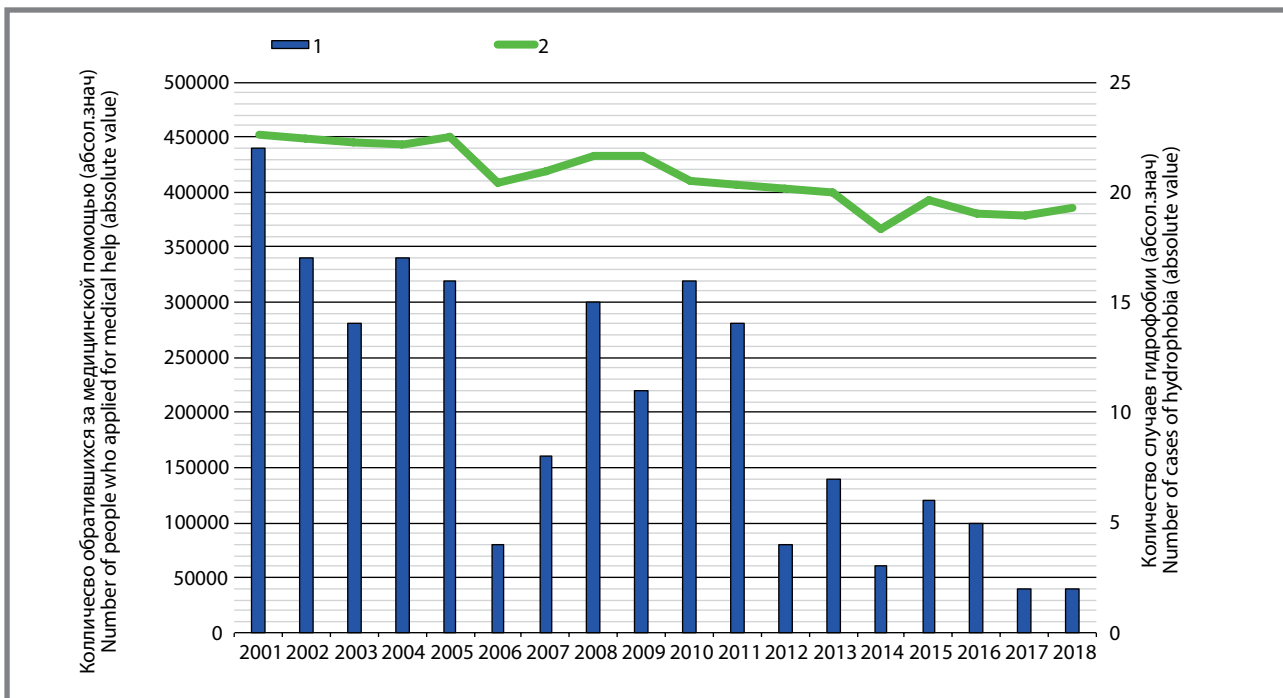
№ п/п	Пол, возраст Sex, age	Источник инфекции Source of infection	Категория и описание травмы Injury category and description	Начало прививок (день) Start of treatment (day)	Препарат, число полученных инъекций вакцины (n) Drug, number of vaccine injections received (n)	Инкубационный период (дни) Incubation period (days)
Группа 1. Прививки назначены и проведены с нарушениями Group 1. Vaccinations prescribed and carried out with violations						
1	ж, 14 m	собака dog	II (бедро) (hip)	0	КОКАВ, n= 3 СОКАВ	119
2	м, 44 m	лисица red fox	II (плечо) (shoulder)	н.д. no data	КОКАВ, n= н.д. no data	49
3	м, 54 m	лисица red fox	II (голень) (shin)	0	КОКАВ, n= н.д. no data	24
4	м, 72 m	барсук badger	III (пальцы, кисть, предплечье) (fingers, hand)	0	КОКАВ, n=3 СОКАВ	68
5	м, 31 m	собака dog	III (лицо, губы)	2	КОКАВ, n= 3 СОКАВ	17
6	м, н.д. no data	енотовидная собака racoon dog	III (пальцы, кисть) (fingers, hand)	2	КОКАВ, n= н.д. no data СОКАВ	н.д. no data
7	ж, 48 f	волк wolf	III (пальцы, кисть) (fingers, hand)	н.д. no data	КОКАВ, n= н.д. no data СОКАВ	22
8	м, 71 m	собака dog	III (пальцы, кисть) (fingers, hand)	14	КОКАВ, n=4 СОКАВ	27
9	ж, 57 f	лисица red fox	III (кисть) (hand)	7	КОКАВ, n=3 СОКАВ	27
10	ж, 73 f	лисица red fox	II (нога) (leg)	0	КОКАВ, n=5 СОКАВ	32
11	м, 10 m	собака dog	III (палец, кисть, рука) (fingers, hand, arm)	0	АИГ+ КОКАВ, n=3 АИГ+СОКАВ	32
12	м, 57 m	лисица red fox	III (лицо) (face)	0	АИГ+ КОКАВ, n=3 АИГ+СОКАВ	151
13	м, 62 m	кошка cat	III (палец, кисть, голень) (fingers, hand, shin)	4	АИГ+ КОКАВ, n=4 АИГ+СОКАВ	132
14	ж, 33 f	лисица red fox	III (кисть) (hand)	4	АИГ+ КОКАВ, n=4	20
15	ж, 49 f	волк wolf	III (лицо, голова, кисть, бедро) (face, head, hand, hip)	0	КОКАВ+АИГ, n=4* АИГ+СОКАВ	27
Группа 2. Прививки назначены и проводились без нарушения Group 2. Vaccinations were prescribed and carried out without violating						
16	ж, 54 f	волк** wolf	III (шея, лодыжка) (neck, ankle)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 АИГ+СОКАВ	30
17	ж, 71 f	лисица red fox	III (губа) (lip)	0	АИГ+ КОКАВ, n=5 АИГ+СОКАВ	34
18	ж, 14 f	волк** red fox	III (голова, плечо, кисть) (head, shoulder, hand)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 АИГ+СОКАВ	23
19	ж, 73 f	волк wolf	III (открытая черепно-мозговая травма) (open traumatic brain injury)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 АИГ+СОКАВ	16
20	ж, 69 f	лисица red fox	III (лицо, кисти) (face, hand)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 АИГ+СОКАВ	25
21	ж, 79 f	лисица red fox	III (лицо, пальцы, кисти) (face, fingers, hands)	0	АИГ+ КОКАВ, n=5 АИГ+СОКАВ	40
22	м, 50 f	кошка cat	III (лицо, палец, кисти) (face, fingers, hands)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 АИГ+СОКАВ	16
23	ж, 54 f	волк wolf	III (лицо, шея, рука) (face, neck, hand)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 АИГ+СОКАВ	19
24	ж, 32 f	лисица red fox	III (лицо, голень) (face, shin)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4	30

№ п/п	Пол, возраст Sex, age	Источник инфекции Source of infection	Категория и описание травмы Injury category and description	Начало прививок (день) Start of treatment (day)	Препарат, число полученных инъекций вакцины (n) Drug, number of vaccine injections received (n)	Инкубационный период (дни) Incubation period (days)
25	м, 42 м	волк wolf	III (губы, лицо, кисти, ноги)	0	АИГ+ КОКАВ, n=4 AIG+COCAV	16
26	м, 63 м	лисица red fox	III (лицо) (face)	0	АИГ+ КОКАВ, n=5 AIG+COCAV	43
27	м, 42 м	лисица red fox	III (пальцы, кисть) (fingers, hand)	3	АИГ+ КОКАВ, n=6 AIG+COCAV	270
28	м, 51 м	н.д. no data	н.д. no data	н.д. no data	АИГ+ КОКАВ, n= 5 AIG+COCAV	н.д. no data

Примечания Notes: 0 – прививки начаты в день контакта / vaccinations started on the day of contact; н.д. – нет данных / no data; * – сначала КОКАВ, на следующий день АИГ / first COCAV, next day AIG; ** – эти волки покусали еще по 4-5 человек, которые были привиты и не заболели / these wolves bit another 4-5 people who were vaccinated and did not get sick.

Рисунок 1. Число случаев бешенства у людей (1) и число обращений за медицинской помощью после укусов животными (2)

Figure 1. The number of human rabies cases (1) and the number of medical visits after animal bites (2)



назначения или самовольное прекращение прививок после начала вакцинации. При наличии показаний АИГ не был введен в 35,7%; в одном случае АИГ ввели на следующий день после первой прививки КОКАВ (случай № 15). В группе привитых 21,4% получили 3 инъекции КОКАВ, 42,9% – 4 инъекции, 17,9% – 5 инъекций, только один человек (3,5%) получил все 6 инъекций. По четырем заболевшим данных о числе инъекций вакцины нет (14,3%). Только 12 заболевших (42,9%) получали вакцинопрофилактику в соответствии с инструкцией, из них 11 заболели до окончания курса прививок. Наиболее часто признаки болезни появлялись в период между 4-й и 5-й инъекциями вакцины (42,9%). Один человек успел получить полный курс

прививок до начала заболевания, включая бустер дозу на 90-й день (случай № 27). Он систематически употреблял алкоголь во время прививок и после их окончания. Заболели в процессе проведения прививок 23 человека (82,1%). Трое прививались с нарушениями и заболели более чем через три месяца, получив всего 3 или 4 инъекции вакцины без АИГ.

Продолжительность инкубационного периода в группе лиц, не получавших прививки, оказалась больше, чем в группе привитых: медиана составила 60 дней ($Q_{25} = 34,25$, $Q_{75} = 90$) против 28,5 ($Q_{25} = 22,25$, $Q_{75} = 42,25$) и была более вариабельной (рис. 3). Медиана продолжительности инкубационного периода в группах, привитых

Original Articles

Рисунок 2. Распределение заболевших бешенством в зависимости от ПЭП (А – не обращались за медицинской помощью; В – отказались от прививок; С – прививки не были назначены; D – заболели во время проведения или после окончания прививок)

Figure 2. Distribution of human rabies cases, depending on the quality of PEP (A – did not seek medical help; B – refused vaccinations; C – vaccinations were not prescribed; D – got sick during or after the end of vaccinations)

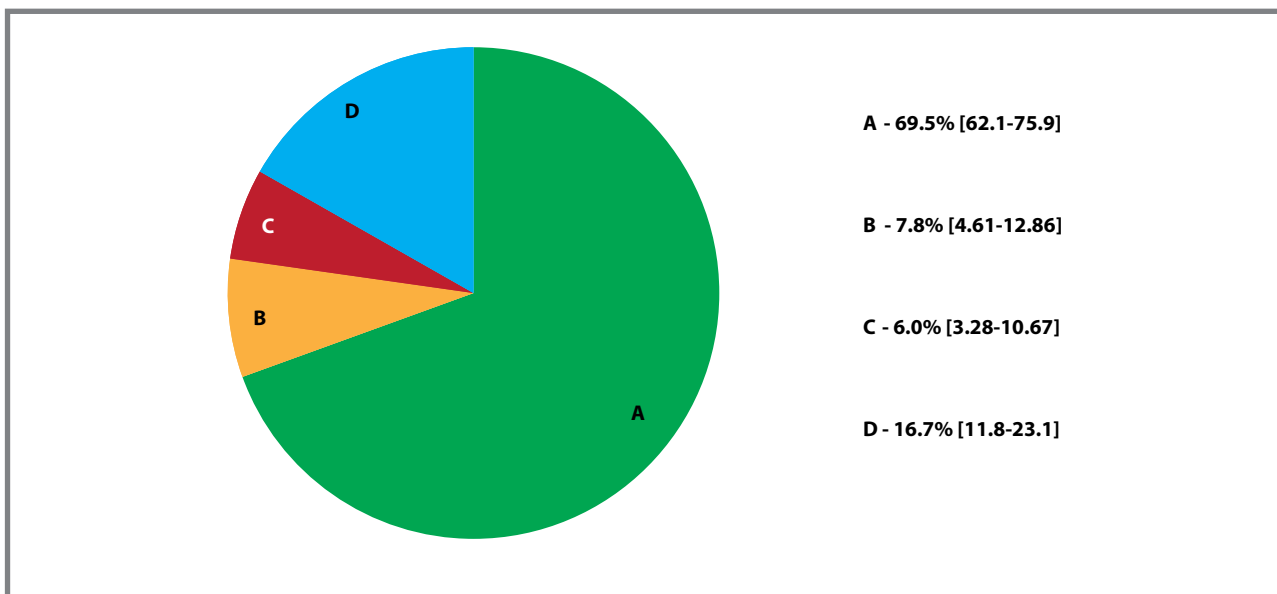
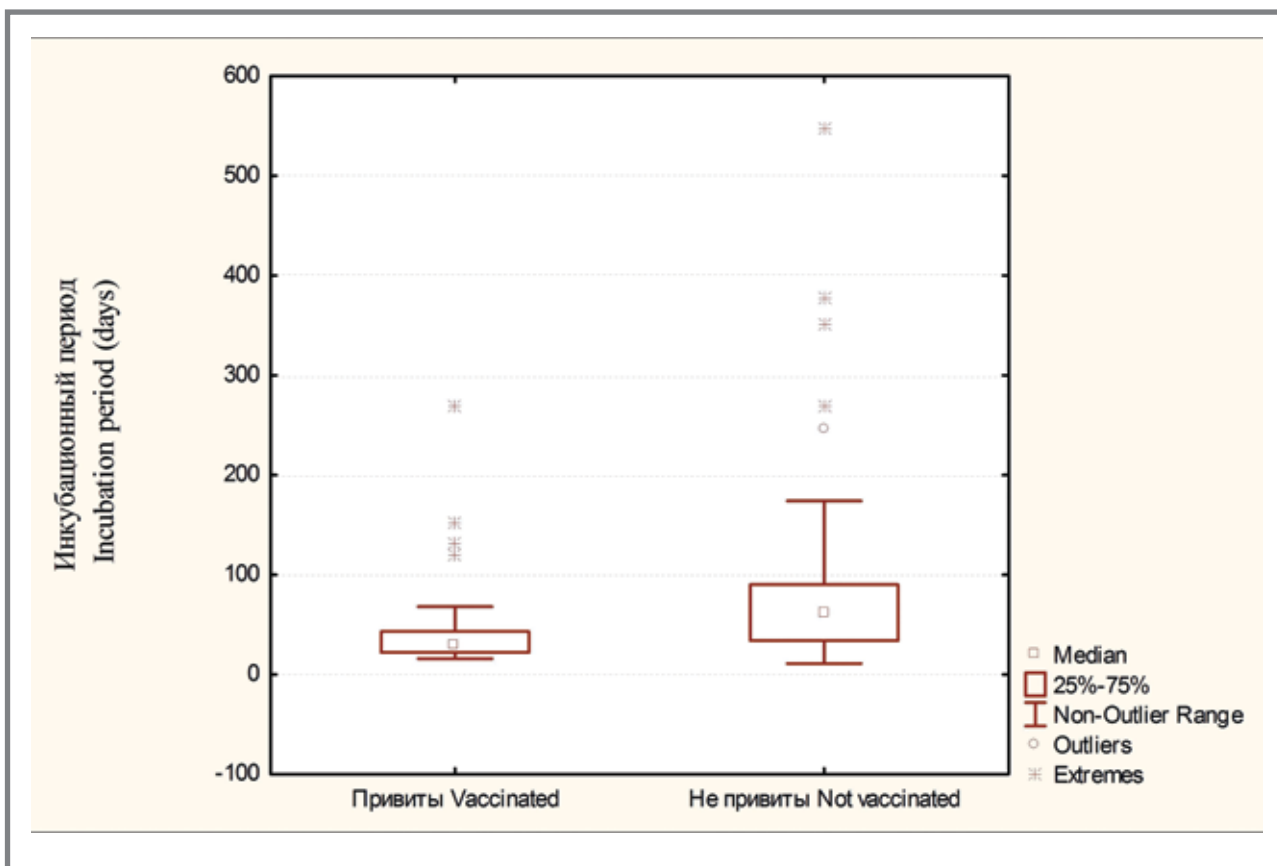


Рисунок 3. Продолжительность инкубационного периода у пациентов, получавших и не получавших ПЭП (дни)

Figure 3. Duration of the incubation period in patients who received and did not receive PEP



с нарушениями и привитых по инструкции, составила 32 дня ($Q_{25} = 24$, $Q_{75} = 68$) и 27,5 дней ($Q_{25} = 18,25$, $Q_{75} = 35,5$) соответственно. Не выявлено значимых различий в продолжительности

инкубации у получивших комбинированный курс прививок и привитых только вакциной: медиана – 30 дней ($Q_{25} = 20$, $Q_{75} = 40$) против 27 ($Q_{25} = 24$, $Q_{75} = 49$) соответственно.

Оценка факторов риска заболевания в различных группах

Группы привитых и не прививавшихся неоднородны по полу, возрасту и обстоятельствам (место жительства заболевших, характер полученных травм, источник инфекции), которые привели к заражению. Рассмотрены гипотезы о связи неудач ПЭП (изучаемый признак) с этими предполагаемыми факторами риска на основе сравнения групп заболевших.

Связь с полом, возрастом и местом жительства заболевших людей

Связь изучаемого признака с гендерными характеристиками слабая и статистически незначимая, но доля мужчин среди непривитых несколько больше, а в целом среди заболевших почти в два раза больше. Доля детей среди всех заболевших составляла 16,1%, но связь неудач ПЭП относительно детей и взрослых практически отсутствовала (табл. 2). Среди заболевших преобладали люди старших возрастов: медиана возраста в группе с назначенным курсом прививок составила 54 года ($Q_{25} = 42$, $Q_{75} = 69$), в группе привитых с нарушениями – 51,5 лет ($Q_{25} = 35,75$, $Q_{75} = 60,75$) и в группе не прививавшихся – 42,0 года ($Q_{25} = 20$, $Q_{75} = 54,5$). В группе привитых с нарушением схемы прививок незначительно преобладали мужчины, в группе прививавшихся по схеме – женщины ($\chi^2 = 1,292$, $p = 0,256$). Доля сельских жителей в группе привитых составила – 79 % (95% ДИ 60,4÷89,7) против 73% (95% ДИ 64,7÷79,3) среди непривитых; различия статистически не значимы.

Связь с характером полученных травм

Выявлена статистически значимая связь между изучаемым признаком и характером повреждений (табл. 3). В группе привитых множественные травмы различной локализации, повреждения лица, головы, шеи, пальцев и кистей рук отмечались чаще, чем в группе непривитых. Случаев

заболевания привитых после ослюбления кожных покровов и слизистых не зарегистрировано. Среди привитых в группе 2 (привиты по полной схеме) у всех заболевших во время проведения прививок имели место повреждения категории III (см. табл. 1). В группе 1 (привиты с нарушениями) также преобладали повреждения категории III. Тем не менее, эти группы различались по локализации и характеру повреждений: в группе 2 в 11 случаях из 13 были повреждения в области головы и шеи, тогда как в группе 1 повреждения такой локализации отмечены только в 3 случаях из 15 ($\chi^2 = 11,631$, $p < 0,001$). Наиболее тяжелые повреждения у заболевших во время прививок в группе 2 ассоциированы с наиболее коротким инкубационным периодом. Самый короткий промежуток (14 дней) между началом прививок и заболеванием отмечен в случае № 8. Пациент обратился через 2 недели после укусов, АИГ ему назначен не был. Очевидно, что поствакцинальный иммунитет не успел сформироваться, как и в случае № 9. Для оценки шансов заболевания с инкубационным периодом до 30 дней в группах, различающихся по прививочному анамнезу, проведено ИСК. В группе не получавших АИГ (случаи) шансы были ниже, чем в группе получавших комбинированные прививки (контроль): 0,875 против 1,60; ОШ = 0,547 (0,121-2,473), но различия статистически не значимы.

Связь с источниками инфекции

Связь неудач ПЭП с источниками инфекции сильная и высоко значимая. Частота контактов с дикими животными больше в группе привитых, и наоборот, домашние животные чаще служили источником инфекции в группе непривитых (табл. 4). Обращает на себя внимание большое различие в числе заболевших в группах сравнения после контактов с енотовидной собакой. Больше всего укушенных волками (45,4%) было в группе заболевших во время проведения прививок (см. табл. 1). Для оценки шансов заболевания после укусов волками

Таблица 2. Распределение заболевших бешенством в группах «привиты» и «непривиты» по полу и возрасту (число случаев и % от числа больных в группах сравнения с 95% ДИ)

Table 2. Distribution of human rabies cases in the groups of «vaccinated» and «not vaccinated» by gender and age (number of cases and % of the number of patients in the comparison groups with 95% CI)

Группы заболевших Patient groups	Группы по полу Groups by gender		Группы по возрасту Groups by age		Всего Total
	мужчины men	женщины female	дети до 14 children under 14	взрослые adults	
Привиты Vaccinated	14 50% (32,6÷67,4)	14 50% (32,6÷67,4)	3 10,7% (3,7÷27,2)	25 89,3% (72,8÷96,3)	28 100%
Не привиты Not Vaccinated	94 67,6% (59,5÷74,8)	45 32,4% (25,2v40,5)	24 17,3% (11,9÷24,4)	115 82,7% (75,6÷88,1)	139 100%
Всего Total	108	59	27	140	167
	$\chi^2 = 3,169, p = 0,076$		$\chi^2 = 0,738, p = 0,391$		

Таблица 3. Распределение заболевших бешенством в группах «привиты» и «непривиты» по характеру контакта с животными (число случаев и % от числа больных в группах сравнения с 95%ДИ)**Table 3. Distribution of human rabies cases in groups «vaccinated» and «not vaccinated» by the nature of contact with animal (number of cases and % of patients in comparison groups with 95% CI)**

Группы заболевших Patient groups	Категории и характер травмы или контакта Categories and nature of injury or contact				Всего* Total
	категория III category III		категория II category II		
	множественные укусы различной локализации multiple bites of different localization	одиночные укусы (голова, пальцы и кисти рук) single bites (head, fingers and hands)	одиночные поверхностные укусы и царапины (ноги, плечо, туловище) single superficial bites and scratches (legs, shoulder, torso)	ослюнения кожи и слизистых, снятие шкуры salivation of the skin and mucous membranes, skinning	
Привиты Vaccinated	18 66,6% (47,8÷81,3)	5 18,5% (8,1÷36,7)	4 14,8% (5,9÷32,5)	0	27 100%
Не привиты Not vaccinated	45 36% (28,1÷44,7)	51 40,8% (32,5÷49,5)	20 16% (10,6÷23,4)	9 7,2% (3,8÷13,1)	125 100%
Всего Total	63 41,4% (33,9÷49,4)	56 36,8% (29,5÷44,7)	24 15,8% (10,8÷22,4)	9 6% (3,1÷10,8)	152
	χ² = 9,994, p = 0,019				

Примечание: *по 15 случаям (в том числе у одного из привитых) нет данных; категории – в соответствии с Инструкцией по применению КОКАВ (2009).

Note: *there are no data on 15 cases (including one of the vaccinated); categories – in accordance with the Instructions for the use of COCAV (2009).

в группах, получавших и не получавших ПЭП, проведено ИСК. В группе привитых (случаи) шансы были значительно выше: 0,350 против 0,03 (контроль); ОШ = 11,722 (3,147–43,685). Парадоксальный

на первый взгляд результат обусловлен тем, что после волчьих укусов люди почти всегда обращаются за медицинской помощью, но после тяжелых травм не всех удается спасти.

Таблица 4. Распределение заболевших бешенством в группах «привиты» и «непривиты» по источнику инфекции (число случаев и % от числа больных в группах сравнения с 95% ДИ)**Table 4. Distribution of human rabies cases in the groups of «vaccinated» and «not vaccinated» by source of infection (number of cases and % of the number of patients in the comparison groups with 95% CI)**

Группы заболевших Patient groups	Домашние животные Pets and cattle			Дикие животные Wild animals				Всего*** Total
	Собака Dog	Кошка Cat	КРС Cattle	Лисица Fox	Енотовидная собака Raccoon dog	Волк Wolf	Другие дикие Other wild	
Привиты Vaccinated	4	2	0	12	1	7	1*	27
	6 22,2% (10,6÷40,7)			21 77,8% (59,2÷89,3)				100%
Непривиты Not Vaccinated	65	29	3	18	17	4	2**	138
	97 70,3% (62,2÷77,2)			41 29,7% (22,7÷37,8)				100%
Всего Total	69 41,8% (34,5÷49,5)	31 18,8% (13,5÷25,4)	3 1,8% (0,6÷5,2)	30 18,2% (13÷24,8)	18 11% (7÷16,5)	11 6,6% (3,7÷11,5)	3 1,8% (0,6÷5,2)	165
	$\chi^2 = 22,244, p < 0,001$							

Примечания: * барсук; ** хорь, песец; *** в двух случаях нет данных

Notes: * badger; ** ferret, arctic fox; *** in two cases no data

В итоге при ранжировании рассмотренных факторов риска значимость различий между привитыми и непривитыми нарастала в следующей последовательности: дети/взрослые → мужчины/женщины → повреждения категории III/ категории II → волк и лисица/ другие виды животных.

Оценка заболеваемости среди привитых

По нашим расчетам, частота неудач ПЭП в 2001–2018 гг. составила приблизительно 1 случай на 240 000 человек, получавших ПЭП, независимо от характера контакта с животными и качества оказанной медицинской помощи. Для прививавшихся без нарушений схемы прививок это соотношение составило 1: 558 900. В 2013 г. 360 771 человек получили назначения на вакцинацию и иммуноглобулинопрофилактику, из них начали прививаться 5882 человека после контактов с животными, у которых диагноз «бешенство» был лабораторно подтвержден (1,63% от общего числа привитых), из них заболел один (0,02%). Экстраполируя данные о доле назначенных на прививки среди всех обратившихся и доле контактов с бешеными животными за 2013 г., можно ориентировочно оценить частоту заболевания привитых после контакта с этой категорией животных за весь анализируемый период величиной в 0,03%.

Контролируемые аналитические исследования по оценке эпидемиологической эффективности иммунобиологических препаратов для ПЭП бешенства неприемлемы с этической точки зрения. Контрольная группа (непривитые люди с укусами бешеными животными) не может быть сформирована из-за угрозы летального исхода болезни. Поэтому для оценки эффективности ПЭП используется ретроспективный анализ больших баз данных наблюдательных исследований [1,13,14,21]. Лишь в редких случаях удавалось ретроспективно сформировать небольшие группы сравнения из покусанных бешеными животными людей, которые по каким-либо причинам не были привиты [6,13,22].

Случаи заболевания людей бешенством, получавших прививки, могут быть ошибочно интерпретированы как результат низкой эффективности ПЭП. В нашем исследовании 16,8% заболевших бешенством людей получали прививки, в том числе – 7,8% с соблюдением схемы-вакцинации. Этот показатель отражает долю привитых среди всех зарегистрированных случаев бешенства, но не частоту заболеваний среди людей, получивших ПЭП после укусов животных с подтвержденным диагнозом бешенства, которая должна использоваться для оценки эпидемиологической эффективности иммунопрофилактики.

Полевая эпидемиологическая эффективность КАВ была оценена при широком испытании Рабивак-Внуково-32 в конце 70-х – начале 80-х годов прошлого века, когда в СССР регистрировались контакты с животными, у которых бешенство было подтверждено клинически

и лабораторно (категории А и В). По этим данным, частота заболевания людей, получивших ПЭП после контактов с бешеными собаками, кошками и лисицами ($n = 9868$) составила 0,13%, после укусов волков ($n = 215$) – 0,93% (рассчитано нами по [15]). Эти данные свидетельствуют, что полевая эффективность ПЭП при использовании КАВ в сочетании с АИГ превышала 99%. Аналогичных исследований по КОКАВ отечественного производства не опубликовано. По нашим ориентировочным расчетам, частота заболеваний привитых после контактов с бешеными животными (все виды) составила 0,03%, что превышает эффективность ПЭП в период массового применения КАВ. Точнее рассчитать этот показатель невозможно из-за отсутствия статистических данных о числе людей, получивших ПЭП после контакта с бешеными животными за весь анализируемый период. По данным мета-анализа на основе огромной выборки умерших от бешенства в 2007–2017 гг. в Китае (более 10 тыс. случаев), доля людей, которые получали ПЭП, составила 15,4% (13,7–17,4). Полученные нами результаты укладываются в этот интервал. В указанный период в Китае преимущественно применялась КОКАВ собственного производства. Среди заболевших с повреждениями категории III доля получавших ПЭП была в два раза больше и составила 27%. Из числа получавших прививки 85,5% не закончили курс; АИГ был назначен только в 6,1% случаев [14]. В нашей выборке было значительно больше пациентов, получавших АИГ.

Распределение случаев заболевания среди привитых и непривитых в значительной степени определялось тем, как часто обращались пострадавшие от укусов животными за медицинской помощью и насколько аккуратно выполняли назначенный курс прививок в разных ситуациях. Изучение обращаемости по поводу укусов животными свидетельствует, что люди чаще прибегают к медицинской помощи после серьезных травм и практически не обращаются после мелких укусов и царапин, полученных от домашних питомцев. По количеству укусов, нанесенных собаками и кошками, неизменно занимают первые позиции, а наиболее опасные укусы диких хищных животных регистрируются значительно реже. Известно, что показатель обращаемости за антирабической помощью выше среди детей, чем среди взрослых; мужчины реже женщин обращаются и чаще нарушают схему прививок [23–25]. Укусы некоторых диких животных, например, енотовидной собаки, вызывают меньше опасений, чем укусы волка [17].

Известно, что наиболее распространенная причина неудач ПЭП заключается в нарушении рекомендаций по ее проведению. В нашем исследовании в 54,0% (35,8 ÷ 70,4) случаев имеются указания на нарушение схемы прививок по вине пациентов или медицинского персонала. Дополнительными факторами риска были тяжесть повреждения и контакты с дикими хищными

животными. По-видимому, возраст пострадавших от укусов может быть значимым фактором риска заболевания. Известно, что крайне редкие случаи выздоровления от бешенства зарегистрированы в основном среди молодых людей [26].

Представленные в статье материалы дополняют уже известные данные о том, что обширные и множественные травмы в области головы и шеи, особенно нанесенные волками, в отдельных случаях могут быть причиной неэффективности ПЭП из-за большой дозы вируса и короткого инкубационного периода [6,9,17]. Это особенно актуально для регионов, где волки часто служат источником инфекции для человека. В большинстве стран Европы такой проблемы в настоящее время не существует. В США в 1960–2011 гг. было зарегистрировано 111 случаев бешенства у людей, но ни одного случая после укусов волками [27].

Систематические обзоры результатов многолетнего применения современных антирабических вакцин в США, Европе и некоторых странах Азии, а также материалы ВОЗ свидетельствуют, что эффективность ПЭП приближается к 100% при условии своевременного применения вакцины в сочетании с АИГ и местной обработкой ран, рекомендаций по схемам прививок, технике введения и качеству препаратов [1–3,13,21]. Фактическая эффективность ПЭП в эндемичных по бешенству регионах может быть ниже потенциальной вследствие отступления от этих требований или в результате тяжести нанесенных укусами ран. Так, например, случаи неудач ПЭП описаны в Индии, Таиланде, Непале, Пакистане и ряде других стран, где бешенство широко распространено среди собак и сохраняются популяции крупных хищных млекопитающих, включая волка [11,28–30].

В большинстве случаев ($n = 15$) у заболевших во время прививок наблюдался короткий инкубационный период (от 16 до 30 дней), что также согласуется с ранее полученными данными [7,10]. М. А. Селимов объяснял случаи заболевания с короткой инкубацией отсутствием или неэффективностью пассивной иммунизации [7]. В нашем исследовании не получено значимых различий в продолжительности инкубационного периода у получавших комбинированную иммунотерапию или только вакцину. Но при этом в группе привитых только вакциной травмы были менее тяжелыми и имели место нарушения инструкции. Следовательно, при интерпретации связи продолжительности инкубационного периода у заболевших с разной тактикой прививок необходимо учитывать характер и локализацию ран, нанесенных укусами.

Выводы

1. Эффективность антирабических препаратов (КОКАВ отечественного производства) превышала 99%, несмотря на то, что 16,8% людей, заболевших бешенством в 2001–2018 гг., получили прививки.
2. Вероятность заболевания привитых после контактов с бешеными животными составила 0,03% (без учета характера контакта и вида животных). Более 70% всех случаев связано с укусами волков и лисиц, из них более 85% – с травмами категории III.
3. Для мониторинга эффективности ПЭП необходим статистический учет антирабической иммунотерапии (количество людей, привитых только вакциной, а также получивших комбинированный курс с АИГ) после контакта с животными, у которых диагноз бешенства подтвержден.

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention. Recommendations of advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Early Release*. 2008. 57, May 7:28.
2. World Health Organization. Rabies vaccine: WHO position paper // *Wkly Epidemiol. Rec*. 2010. 32:309–320.
3. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies. Second report. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2013. 1–139.
4. Абрамова Е. Г., Нукифоров А. К., Мовсисянц А. А. и др. Бешенство и антирабические иммунобиологические препараты: от прививки Пастера к современным биотехнологиям. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019. № 5. С. 83–94. doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-83-94.
5. Мовсисянц А. А., Олефир Ю. В. Современные проблемы вакцинопрофилактики бешенства. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019. 19(1):10–16. doi: org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16.
6. Селимов М. А. Эффективность и отдельные неудачи антирабических прививок в СССР за 1964–1969 гг. (К 150-летию со дня рождения Луи Пастера). *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 1972. №1. С. 15–21.
7. Селимов М. А. Бешенство. М.: Медицина. 1978.
8. Кравченко А. Т., Каракумчан М. К., Усенко А. И. Эффективность специфического лечения бешенства: Сообщ. 1. Анализ случаев гибели людей от бешенства в процессе лечения // *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 1974. №12. С. 44–51.
9. Кравченко А. Т., Каракумчан М. К., Усенко А. И. Эффективность специфического лечения бешенства: Сообщ. 2. Анализ случаев гибели людей от бешенства после полного курса лечения специфическими средствами. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 1976. №4. С. 72–80.
10. Мовсисянц А. А., Кравченко А. Т. Профилактика и лечение гидрофобии: достижения и проблемы. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 1989. №8. С. 97–104.
11. Wilde H. Failures of rabies post-exposure prophylaxis. *Vaccine*. 2007. 25:7605–7609. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.08.054.
12. Мовсисянц А. А. Бешенство: особенности современной эпидемиологической и эпизоотологической ситуации в России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. №5. С. 4–5.
13. Preiss S, Chanthavanich P, Chen LH, et al. Post-exposure prophylaxis (PEP) for rabies with purified chick embryo cell vaccine: a systematic literature review and meta-analysis. *Expert review of vaccines*. 2018. 17:6, 525–545. doi: 10.1080/14760584.2018.1473765.
14. Wang DL, Zhang XF, Jin H, et al. Post-exposure prophylaxis vaccination rate and risk factors of human rabies in mainland China: a meta-analysis // *Epidemiol Infect.* 2018. Dec. 4:1–6. doi: 10.1017/S0950268818003175.
15. Селимов М. А. Современные достижения в области рабиологии. Медицина и здравоохранение. Серия: Эпидемиология. Вирусология. Инфекционные болезни. Обзорная информация. – М.: ВНИИМИ. 1987. Вып. 4. 69 с.
16. Полещук Е. М., Броневец А. Д., Сидоров Г. Н. Современные особенности эпидемиологии бешенства в России. *Инфекционные болезни*. 2016. Т. 14, № 1. С. 29–36.
17. Полещук Е. М., Сидоров Г. Н., Нашатырева Д. Н. и др. Бешенство в Российской Федерации. Информационно-аналитический бюллетень. // Омск: Издательский центр КАН. 2019. 110 с.
18. Онищенко Г. Г., Попова А. Ю., Ежлова Е. Б. и др. Эпидемиологическая обстановка и вопросы идентификации вируса бешенства среди людей на территории Российской Федерации в период с 2002–2015 гг. // *Проблемы особо опасных инфекций*, 2017. – 3. – 27–32.
19. Селимов М., Эльберт Л., Асенова Е. и др. Специфическая активность концентрированной и очищенной культуральной антирабической вакцины (КОКАВ) из штамма Внуково-32-107 в опыте лечебной иммунизации людей. *Журн. гигиены, эпидемиол., микробиол., иммунол.* (Прага). 1982. Т. 26, №1. С. 78–89.
20. Абрамова Е. Г., Генералов С. В., Матвеева Ж. В. и др. Экспериментальное обоснование внедрения культуральных технологий в производство антирабического иммуноглобулина. *Пробл. особо опасных инф.* 2016. 2:95–101. doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-95-101.
21. Giesen A, Gniel D, Malerczyk C. 30 years of rabies vaccination with Rabipur: a summary of clinical data and global experience // *Expert Rev Vaccines*; 2015. 14: 351–367.

22. Селимов М. А., Ключева Е. В., Аксёнова Т. А. и др. Лечение инактивированной вакциной и антирабическим гамма-глобулином людей, укушенных бешеными или подозрительными на бешенство волками // ЖМЭИ. 1978. 12:105–12.
23. Ботвинкин А. Д., Зарва И. Д., Баландина Т. П. и др. Постэкспозиционная профилактика бешенства на территориях с различной эпизоотологической обстановкой. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 139–144.
24. Song M., Tang Q., Rayner S., et al. Human rabies surveillance and control in China, 2005–2012 // BMC Infect Dis., 2014. Apr 18. 14:212. doi: 10.1186/1471-2334-14-212.
25. Moore D.A., Sisco W.M., Hunter A., et al. Animal bite epidemiology and surveillance for rabies postexposure prophylaxis // J Am Vet Med Assoc. 2000. Jul 15. 217(2):190–4.
26. Метлин А. Е., Ботвинкин А. Д., Елаков А. Л. и др. Случаи выздоровления людей от бешенства и прижизненная диагностика лиссавирусных энцефалитов // Вопросы вирусологии. 2019. Т. 64, №1. С. 42–48. doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-1-42-48.
27. Jackson A. C. Human disease. Rabies: Scientific Basis of the Disease and its Management, 2013. Elsevir, 7: 269–298 doi: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-396547-9.00001-8.
28. Deshmukh D. G., Damle A. S., Bajaj J. K., et al. Fatal rabies despite post-exposure prophylaxis // Indian J Med Microbiol. 2011. 29:178–80. doi: 10.4103/0255-0857.81786.
29. John B.M., Patnaik S.K. Fatal rabies despite appropriate post-exposure prophylaxis. Indian Pediatr. 2005. 42:839–40.
30. Hemachudha T, Mitabhakdi E, Wilde H, et al. Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. Clin Infect Dis. 1999; 28:143–4.

References

1. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention. Recommendations of advisory Committee on Immunization Practices // MMWR Early Release. 2008. 57, May 7: 28 p.
2. World Health Organization. Rabies vaccine: WHO position paper // Wkly Epidemiol. Rec. 2010. 32:309–320.
3. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies. Second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 2013. 1–139.
4. Abramova E.G., Nikiforov A.K., Movsesyanc A.A. et al. Beshenstvo i antirabicheskie immunobiologicheskie preparaty: ot privivki Pastera k sovremennym biotekhnologiyam // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2019. № 5. S. 83–94. doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-83-94
5. Movsesyanc A. A., Olefir YU. V. Sovremennye problemy vakcinoprofilaktiki beshenstva. BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2019. 19(1):10–16. doi: org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16/
6. Selimov M.A. Effektivnost' i otdel'nye neudachi antirabicheskikh privivok v SSSR za 1964–1969 gg. (K 150-letiyu so dnya rozhdeniya Lui Pastera) // ZHurn. mikrobiol., epidemiol., immunobiol.. 1972. №1. S. 15–21.
7. Selimov M.A. Beshenstvo. M.: Medicina. 1978.
8. Kravchenko A.T., Karakuyumchan M.K., Usenko A.I. Effektivnost' specificheskogo lecheniya beshenstva: Soobshch.1. Analiz sluchaev gibeli lyudej ot beshenstva v processe lecheniya // ZHurn. mikrobiol., epidemiol., immunobiol.. 1974. №12. S. 44–51.
9. Kravchenko A.T., Karakuyumchan M.K., Usenko A.I. Effektivnost' specificheskogo lecheniya beshenstva: Soobshch.2. Analiz sluchaev gibeli lyudej ot beshenstva posle polnogo kursa lecheniya specificheskimi sredstvami // ZHurn. mikrobiol., epidemiol., immunobiol.. 1976. №4. S. 72–80.
10. Movsesyanc A.A., Kravchenko A.T. Profilaktika i lechenie gidrofobii: dostizheniya i problemy // ZHurn. mikrobiol., epidemiol., immunobiol., 1989. №8. S. 97–104.
11. Wilde H. Failures of rabies post-exposure prophylaxis // Vaccine. 2007. 25:7605–7609. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.08.054
12. Movsesyanc A.A. Beshenstvo: osobennosti sovremennoj epidemiologicheskoy i epizootologicheskoy situatsii v Rossii // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2011. №5. S.4–5.
13. Preiss S, Chanthavanich P, Chen LH, et al. Post-exposure prophylaxis (PEP) for rabies with purified chick embryo cell vaccine: a systematic literature review and meta-analysis // Expert review of vaccines. 2018. 17:6, 525–545. doi: 10.1080/14760584.2018.1473765
14. Wang DL, Zhang XF, Jin H, et al. Post-exposure prophylaxis vaccination rate and risk factors of human rabies in mainland China: a meta-analysis // Epidemiol Infect.. 2018. Dec. 4:1–6. doi: 10.1017/S0950268818003175.
15. Selimov M.A. Sovremennye dostizheniya v oblasti rabiologii. Medicina i zdavoohranenie. Seriya: Epidemiologiya. Virusologiya. Infekcionnye bolezni. Obzornaya informatsiya. - M.: VNIIMI. 1987. Vyp. 4. 69 s.
16. Poleshchuk E.M., Bronev A.D., Sidorov G.N. Sovremennye osobennosti epidemiologii beshenstva v Rossii // Infekcionnye bolezni. 2016. T. 14, № 1. S. 29–36.
17. Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Nashatyeva D.N. i dr. Beshenstvo v Rossijskoj Federacii. Informacionno-analiticheskij byulleten'. Omsk: Izdatel'skij centr KAN. 2019. 110 s.
18. Onishchenko G.G., Popova A.YU., Ezhlova E.B., i dr. Epidemiologicheskaya obstanovka i voprosy identifikatsii virusa beshenstva sredi lyudej na territorii Rossijskoj Federacii v period s 2002–2015 gg. Problemy osobo opasnykh infekcij, 2017. - 3. - S.27–32.
19. Selimov M., El'bert L., Aksenova E., i dr. Specificheskaya aktivnost' koncentrirovannoj i ochishchennoj kul'tural'noj antirabicheskoy vakciny (KOKAV) iz shtamma Vnuko-32-107 v opyte lechenij immunizatsii lyudej // ZHurn. gigieny, epidemiol., mikrobiol., immunol. (Praga). 1982. T.26, №1. S.78–89.
20. Abramova E.G., Generalov S.V., Matveeva ZH.V., i dr. Eksperimental'noe obosnovanie vnedreniya kul'tural'nykh tekhnologij v proizvodstvo antirabicheskogo immunoglobulina. // Probl. osobo opasnykh inf. 2016. 2:95–101. doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-95-101.
21. Giesen A., Gniel D., Malerczyk C. 30 years of rabies vaccination with Rabipur: a summary of clinical data and global experience // Expert Rev Vaccines; 2015. 14: 351–367
22. Selimov M.A., Klyueva E.V., Aksyonova T.A., i dr. Lechenie inaktivirovannoj vakcinoj i antirabicheskim gamma-globulinom lyudej, ukushennykh beshenymi ili podozritel'nymi na beshenstvo volkami // ZHMEI. 1978. 12:105–12.
23. Botvinkin A.D., Zarva I.D., Balandina T.P., i dr. Postekspozitsionnaya profilaktika beshenstva na territoriyah s razlichnoj epizootologicheskoy obstanovkoj // Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2017. № 3. S. 139–144.
24. Song M., Tang Q., Rayner S., et al. Human rabies surveillance and control in China, 2005–2012 // BMC Infect Dis., 2014. Apr 18. 14:212. doi: 10.1186/1471-2334-14-212.
25. Moore D.A., Sisco W.M., Hunter A., et al. Animal bite epidemiology and surveillance for rabies postexposure prophylaxis // J Am Vet Med Assoc. 2000. Jul 15. 217(2):190–4.
26. Metlin A.E., Botvinkin A.D., Elakov A.L., i dr. Sluchai vyzdorovleniya lyudej ot beshenstva i prizhiznennaya diagnostika lissavirusnykh encefalitov // Voprosy virusologii. 2019. T. 64, №1. S. 42–48. doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-1-42-48
27. Jackson A.C. Human disease // Rabies: Scientific Basis of the Disease and its Management, 2013. Elsevir, 7: 269–298 doi: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-396547-9.00001-8
28. Deshmukh D.G., Damle A. S., Bajaj J. K., et al. Fatal rabies despite post-exposure prophylaxis // Indian J Med Microbiol. 2011. 29:178–80. doi: 10.4103/0255-0857.81786
29. John B.M., Patnaik S.K. Fatal rabies despite appropriate post-exposure prophylaxis. Indian Pediatr. 2005. 42:839–40.
30. Hemachudha T, Mitabhakdi E, Wilde H, et al. Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. Clin Infect Dis. 1999; 28:143–4

Об авторах

- **Дарья Николаевна Нашатырева** – младший научный сотрудник лаборатории экологии и эпидемиологии бешенства Омского НИИ Природно-очаговых исследований, г. Омск, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Омского Государственного медицинского университета, г. Омск. +7 (913) 613-80-11, nashadaria@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9890-1031.
- **Александр Дмитриевич Ботвинкин** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Иркутского Государственного медицинского университета, г. Иркутск. botvinkin_ismu@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1324-7374.
- **Елена Михайловна Поляшук** – к. б. н., заведующая лабораторией экологии и эпидемиологии бешенства, ведущий научный сотрудник Омского НИИ природно-очаговых инфекций, г. Омск. e-poleschuk@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8217-5159.
- **Геннадий Николаевич Сидоров** – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экологии и эпидемиологии бешенства Омского НИИ природно-очаговых инфекций; профессор кафедры биологии и биологического образования, Омский Государственный педагогический университет, г. Омск. +7 (3812) 24-81-05, g.n.sidorov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8344-7726.
- **Николай Викторович Рудаков** – д. м. н., профессор, директор Омского НИИ природно-очаговых инфекций; заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Омского государственного медицинского университета, г. Омск. rickettsia@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9566-9214.

Поступила: 16.02.2021. Принята к печати: 27.07.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Darya N. Nashatyeva** – Junior Researcher, Laboratory of Ecology and Epidemiology of Rabies, Department of Omsk Research Institute of Natural Focal Infections; Assistant at the Department of Microbiology, Virology and Immunology Omsk State Medical University. +7 (913) 613-80-11, nashadaria@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9890-1031.
- **Aleksandr D. Botvinkin** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of epidemiology Irkutsk State Medical University. botvinkin_ismu@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1324-7374.
- **Elena M. Poleschuk** – Cand. Sci. (Bio.), Head of the Laboratory of Ecology and Epidemiology of Rabies, Leading Researcher, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections. e-poleschuk@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8217-5159.
- **Gennady N. Sidorov** – Dr. Sci. (Bio.), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Ecology and Epidemiology of Rabies, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Professor of the Department of Biology and Biological Education, Omsk State Pedagogical University, Omsk. g.n.sidorov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8344-7726.
- **Nikolay V. Rudakov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Omsk Research Institute of Natural Focal Infections; Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University. rickettsia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9566-9214.

Received: 16.02.2021. Accepted: 27.07.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.