

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ»

«ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ»

**КЛІНІЧНЕ ВЕДЕННЯ ОСІБ ПРИ РИЗИКУ ІНФІКУВАННЯ ВІРУСОМ
СКАЗУ ТА ЗАХВОРЮВАННІ НА СКАЗ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	7
Список скорочень	9
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	10
1. Вступ	11
2. Тягар сказу	11
2.1 Методи оцінювання тягара сказу	11
2.2 Оціночний глобальний тягар сказу серед людей	12
2.2.1 Країни, вільні від сказу собак	13
2.2.2 Країни, в яких сказ собак є ендемічним	13
2.2.3 Сказ, пов'язаний із кажанами	14
3. Класифікація ліссавірусів	18
3.1 Відмінні характеристики ліссавірусів	18
3.2 Критерії диференціації ліссавірусів	18
3.3 Сучасна структура роду <i>Lyssavirus</i>	19
3.4. Літературні джерела	22
4. Патогенез	23
4.1 Літературні джерела	24
5. Діагностика	26
5.1 Стандартні визначення випадку сказу	26
5.2 Клінічна діагностика	26
5.3 Біобезпека, відбір зразків і транспортування матеріалу для лабораторної діагностики	27
5.3.1 Біобезпека	27
5.3.2 Відбір зразків для прижиттєвої діагностики у людей	28
5.3.3 Відбір зразків для посмертної діагностики у людей і тварин	28
5.3.4 Транспортування зразків	29
5.4 Лабораторні методи посмертної діагностики сказу у людей і тварин	29
5.4.1 Виявлення вірусного антигену	30
5.4.2 Виділення вірусу	30
5.4.3 Виявлення вірусної РНК	31
5.5 Методи прижиттєвої діагностики сказу у людей	31
5.5.1 Виявлення вірусного антигену	31
5.5.2 Виявлення вірус-специфічних антитіл	32
5.5.3 Виявлення вірусної РНК	32
5.5.4 Виділення вірусу	32
5.6 Оцінка антитільної відповіді на вакцинацію проти сказу у людей	33
5.7 Оцінка антитільної відповіді на вакцинацію проти сказу у тварин	33
5.8 Ідентифікація вірусу за допомогою молекулярних методів: епідеміологічні аспекти	33
5.9 Літературні джерела	34
6. Ведення пацієнтів до та після смерті	36
6.1 Ведення пацієнтів із сказом	36
6.2 Паліативне ведення пацієнтів із сказом	36
6.3 Рекомендації для медичних працівників і членів сім'ї пацієнтів зі сказом	37
6.4 Особи, які вижили після сказу, та «агресивні» протоколи лікування	38
6.4.1 Інтенсивна терапія (симптоматичне лікування)	38

6.4.2 Специфічне лікування сказу	39
6.5 Поводження з тілами осіб, які померли від сказу	39
6.6 Передача інфекції при трансплантації органів	39
6.7 Літературні джерела	40
7. Вакцини та імуноглобуліни проти сказу для людей	41
7.1 Типи вакцин	41
7.1.1 Вакцини проти сказу, виготовлені на клітинних культурах та ембріонованих яйцях	42
7.1.2 Вакцини на основі нервової тканини	42
7.2 Прекваліфікація ВООЗ вакцин проти сказу для людини	42
7.3 Вимоги до вакцин проти сказу для людини	43
7.3.1 Вимоги до активності (potency), методи випробування та стандарти	43
7.3.2 Характеристика та оцінка вакцин проти сказу	43
7.4 Шляхи введення вакцини	44
7.5 Несприятливі події після активної імунізації	44
7.6 Тривалість імунітету	45
7.7 Невдачі вакцинації та повної постконтактної профілактики	45
7.8 Антирабічні імуноглобуліни	45
7.9 Літературні джерела	46
8. Профілактика сказу для людей	48
8.1 Загальні положення	48
8.2 Доконтактна профілактика (ДКП)	49
8.2.1 Рекомендації щодо професійної та програмної доконтактної профілактики (ДКП)	50
8.2.2 Доконтактна профілактика (ДКП) для осіб з імунодефіцитом	50
8.3 Постконтактна профілактика	50
8.3.1 Оцінка підозрілої експозиції до вірусу сказу	51
8.3.2 Атипові шляхи експозиції	53
8.3.3 Місцеве лікування ран	54
8.3.4 Схеми ПКП, рекомендовані ВООЗ	55
8.3.5 ПКП проти сказу для осіб з імунодефіцитом	55
8.3.6 ПКП проти сказу для раніше вакцинованих осіб	56
8.4 Використання антирабічного імуноглобуліну для пасивної імунізації	56
8.5 Протипоказання та запобіжні заходи при проведенні постконтактної профілактики	57
8.6 Обмеженість постачання	57
8.7 Подорожі до країн і територій, уражених сказом, та показання до доконтактної профілактики	58
8.8 Навчання щодо профілактики укусів	58
8.9 Літературні джерела	59
9. Профілактика та контроль сказу у собак	62
9.1 Визначення випадку сказу у тварин	62
9.2 Методи контролю сказу у собак	62
9.2.1 Основні компоненти програми контролю сказу у собак	63
9.2.2 Стратегічне планування та управління кампаніями з вакцинації собак	64
9.2.3 Кампанії оральної вакцинації	67
9.3 Міжнародне переміщення тварин	70
9.4 Гуманне управління популяцією собак	70

9.5	Вакцинація чи стерилізація	71
9.6	Національні програми контролю сказу серед собак: уроки з практики	71
9.7	Літературні джерела	72
10.	Профілактика та контроль сказу серед диких тварин	74
10.1	Епідеміологія та екологія сказу серед хижих видів	74
10.2	Епідеміологія та екологія сказу у кажанів	76
10.2.1	Сказ у комахоїдних кажанів в Америці	77
10.2.2	Сказ, асоційований із кровосисними (вампірними) кажанами	77
10.3	Сказ у гризунів	78
10.4	Види дикої фауни, що становлять особливе занепокоєння	78
10.5	Ліквідація сказу серед диких хижих тварин	78
10.5.1	Зменшення чисельності популяцій	78
10.5.2	Імунізація	79
10.5.3	Планування, впровадження та оцінка програм оральної вакцинації дикої фауни	79
10.6	Контроль за сказом у кажанів	82
10.7	Інші заходи громадського здоров'я	83
10.8	Літературні джерела	83
11.	Епіднагляд за сказом	85
11.1	Системи епіднагляду	85
11.2	Глобальна звітність	90
11.3	Літературні джерела	90
12.	Досягнення нульової смертності людей від сказу	91
12.1	Основні елементи валідації, верифікації та визнання статусу країни вільної від сказу	93
12.2	Валідація відсутності смертності людей від сказу	94
12.3	Верифікація переривання передачі сказу	94
12.4	Літературні джерела	94
13.	Глобальні та регіональні заходи щодо сказу	95
13.1	Глобальна та регіональна діяльність ВООЗ	95
13.1.1	Штаб-квартира ВООЗ	95
13.1.2	Регіональні бюро ВООЗ	96
13.1.3	Мережа колаборативних центрів ВООЗ з питань сказу	97
13.2	Приклади діяльності партнерів	98
13.2.1	Глобальні заходи	98
13.2.2	Регіональні мережі	101
13.3	Літературні джерела	102
14.	Дослідження	104
14.1	Удосконалення програмної реалізації втручань щодо сказу	104
14.2	Підвищення якості та доступності даних щодо сказу	105
14.3	Доказова база та нові інструменти для вдосконалення профілактики та ведення випадків сказу	105
14.4	Літературні джерела	107
15.	Заключні зауваження	107
16.	Подяки	107
	Додаток 1. Список учасників	108
	Додаток 2. Форма реєстрації випадків можливого контакту зі сказом	111

Додаток 3. Антирабічні вакцини для людини та їх виробники у світі станом на серпень 2017 року	113
Додаток 4. Чотири кроки щодо заміни вакцини на основі нервової тканини сучасними антирабічними вакцинами, виробленими на клітинних культурах або в ембріонованих яйцях	115
Додаток 5. Препарати антирабічного імуноглобуліну (АІГ) та їх виробники у світі станом на серпень 2017 року	116
Додаток 6. Техніка внутрішньошкірного введення антирабічної вакцини та заходи застереження	118
Додаток 7. Місця внутрішньом'язового та внутрішньошкірного введення антирабічної вакцини для людини	120
Додаток 8. Рекомендована постконтактна профілактика залежно від типу експозиції	121
Додаток 9. Рекомендовані сертифікати вакцинації проти сказу для людини	122
Додаток 10. Наявні на даний час препарати оральної вакцини проти сказу	124
Додаток 11. Анкета для посмертного епідрозслідування	125
Додаток 12. Форма розслідування випадку укусу твариною	132
Додаток 13. Шаблон ВООЗ для збору даних	135
Додаток 14. Шаблон досьє для валідації та верифікації	136
Додаток 15. Колаборативні центри ВООЗ з питань сказу, нейровірусології, вірусних зоонозів та контролю зоонозів	142

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Володимир КУРПІТА	Генеральний директор державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», голова робочої групи;
Олексій ДАНИЛЕНКО	заступник Генерального директора державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи;
Олена ФЕНЮК	лікар-епідеміолог відділу організації епіднадзора державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», секретар робочої групи;
Наталія ХАДЖИНОВА	начальник відділу реалізації політик у сфері медичного забезпечення Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я;
Олександр ЗАЙКА	начальник відділу з питань профілактики інфекційних захворювань та імунпрофілактики Департаменту громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я;
Ірина ДЕМЧИШИНА	завідувач референс-лабораторії з діагностики ВІЛ/СНІДу, вірусних та особливо небезпечних патогенів державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;
Анфіса ЛУК'ЯНОВА	лікар-епідеміолог відділу імунізації державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;
Тамара МОШАК	в. о. начальника відділу статистики та аналізу державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;
Світлана ГАЙДАР	лікар-статистик сектору статистики відділу статистики та аналізу державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;
Федір ЛАПШ	доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного Європейського Університету, голова Національної технічної групи експертів з імунпрофілактики при Міністерстві охорони здоров'я України (за згодою);
Олександр ДУДА	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Лена СЕЛІВАНОВА	начальник відділу правового забезпечення державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;
Юрій ЖИГАРСЬВ	консультант з клінічного менеджменту Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я в Україні (за згодою);
Катерина МАТЮШКІНА	фахівчиня з інфекційних захворювань Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я в Україні (за згодою);
Андрій АКСЮТІН	лікар ортопед-травматолог Комунального некомерційного підприємства Київська міська клінічна лікарня № 4» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації) (за згодою);
Віктор КІРЕЙКО	лікар ортопед-травматолог Товариство з обмеженою відповідальністю «Медичний центр «Добробут – Поліклініка»(за згодою);

Тетяна КРАСНОПОЛЬСЬКА	начальник відділу моніторингу та аналітики медичного забезпечення Військово-медичного управління Міністерства оборони України (за згодою);
Сергій АФАНАСЬЄВ	магістр біології, агент змін Громадська організація «Батьки за вакцинацію» (за згодою);

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Оксана ГУЛЕНКО	заступник директора департаменту - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».
----------------	--

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медикотехнологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти:

Юрко Катерина Володимирівна	Професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківського Національного медичного університету
Сидоренко Віктор Михайлович	Доцент кафедри, кандидат медичних наук кафедри хірургії №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік

Список скорочень

АІГ	Антирабічний імуноглобулін
АМА	Антирабічні моноклональні антитіла
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДКП	Доконтактна профілактика
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
ПКП	Постконтактна профілактика
RABV	Rabies virus (вірус сказу)
СМР	Спинномозкова рідина
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (імуноферментний аналіз)
FAT	Fluorescent antibody test (прямий флуоресцентний антитільний тест)
DRIT	Direct rapid immunohistochemical test (прямий швидкий імуногістохімічний тест)
IHC	Immunohistochemistry (імуногістохімія на формалін-фіксованих зразках)
IFA	Indirect immunofluorescence assay (непряма імунофлуоресценція)
RFFIT	Rapid fluorescent focus inhibition test (тест швидкого гальмування флуоресцентних фокусів)
FAVN	Fluorescent antibody virus neutralization test (тест нейтралізації вірусу флуоресцентними антитілами)
RTCIT	Rabies tissue culture inoculation test / rabies cell culture inoculation test (тест інокуляції вірусу сказу в клітинній культурі)
МІ	Mouse inoculation test (тест інокуляції мишей)
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction (полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією)
RNA	Ribonucleic acid (рибонуклеїнова кислота)
NA	Not applicable (не застосовується)
IgG	Імуноглобулін класу G
IgM	Імуноглобулін класу M

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Ця клінічна настанова (далі – КН) «Клінічне ведення постраждалих від укусів тварин у випадках підозри захворювання на сказ» є адаптацією для системи охорони здоров'я України положень документа **WHO Expert Consultation on Rabies: third report (WHO Technical Report Series)**, який був обраний робочою групою як джерело найкращих міжнародних практик щодо профілактики, діагностики та клінічного ведення випадків експозиції до вірусу сказу.

Оригінальний документ ґрунтується на сучасних даних доказової медицини щодо ефективності та безпеки постконтактної профілактики (ПКП), застосування антирабічних вакцин та імуноглобулінів, організації медичної допомоги при укусах тварин, а також на принципах міжсекторальної взаємодії у межах підходу «Єдине здоров'я».

Настанова була відібрана для адаптації на підставі об'єктивної оцінки якості із застосуванням міжнародного інструменту експертизи настанов AGREE II, що підтвердило її методологічну обґрунтованість, чіткість рекомендацій та відповідність сучасним вимогам до клінічних рекомендацій.

КН розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами).

Запропонована КН не є стандартом медичної допомоги. Дотримання її положень не гарантує досягнення очікуваного результату в кожному конкретному випадку та не виключає застосування інших клінічно обґрунтованих методів діагностики й лікування. Остаточне рішення щодо вибору конкретної клінічної тактики приймається лікарем з урахуванням клінічного стану пацієнта, епідеміологічної ситуації, ступеня ризику експозиції та можливостей конкретного закладу охорони здоров'я.

КН має на меті забезпечити лікарів чіткими, структурованими та науково обґрунтованими рекомендаціями щодо:

- оцінки ризику інфікування вірусом сказу;
- класифікації експозицій відповідно до міжнародних критеріїв;
- прийняття рішень щодо призначення постконтактної профілактики;
- раціонального використання антирабічних вакцин та імуноглобулінів;
- організації медичної допомоги постраждалим від укусів тварин.

Настанова також спрямована на запобігання необґрунтованому призначенню біологічних препаратів та підвищення ефективності використання ресурсів системи охорони здоров'я, що особливо актуально в умовах обмеженого фінансування та необхідності забезпечення безперервності надання медичної допомоги.

Адаптація рекомендацій ВООЗ здійснена з урахуванням чинного законодавства України, організації системи епідеміологічного нагляду, наявних реєстраційних статусів вакцин та імунобіологічних препаратів, а також особливостей міжвідомчої взаємодії у сфері профілактики сказу.

Робоча група висловлює впевненість, що впровадження цієї КН сприятиме уніфікації клінічної практики, підвищенню якості медичної допомоги постраждалим від укусів тварин та досягненню стратегічної мети — запобігання смертям людей від сказу в Україні.

WHO Expert Consultation on Rabies: third report (WHO Technical Report Series)

1. Вступ

Засідання Експертної консультації ВООЗ з питань сказу (ВООЗ Expert Consultation on Rabies) відбулося у м. Bangkok, Thailand, 26–28 квітня 2017 року.

Dr Thiravat Hemachudha (Faculty of Medicine, Chulalongkorn University), Dr Jedsada Chokdamrongsuk (Director-General, Thailand Department of Disease Control) та Dean Suthipong Wacharasindhu (Faculty of Medicine, Chulalongkorn University) привітали учасників, наголосивши на важливості сказу як запобіжного захворювання, що щороку спричиняє десятки тисяч смертей у світі. Dr Chokdamrongsuk окреслив зобов'язання Thailand щодо ліквідації смертності людей від сказу до 2020 року.

Dr Bernadette Abela-Ridder (Neglected Zoonotic Diseases, ВООЗ) охарактеризувала вплив занедбаних тропічних хвороб, зокрема сказу, на бідні та соціально вразливі групи населення, а також переваги інвестування у зміцнення систем охорони здоров'я. Здоров'я і благополуччя для всіх у будь-якому віці є третьою Ціллю сталого розвитку ООН, що передбачає подолання тягаря занедбаних тропічних хвороб, зокрема сказу, до 2030 року та досягнення універсального охоплення медичними послугами шляхом забезпечення рівного та фінансово доступного доступу до високоякісної медичної допомоги для всіх.

Сказ — це запобіжне зоонозне захворювання, яке є важливим індикатором ефективності функціонування системи охорони здоров'я та моделлю міжсекторальної співпраці у форматі “One Health”.

Запуск **Глобальної рамкової програми боротьби зі сказом (Global Rabies Framework)** у 2015 році став підтвердженням концепції можливості елімінації сказу в різних умовах та спільної глобальної мети — досягнення нульової смертності людей від сказу у світі до 2030 року.

Dr Thiravat Hemachudha та Dr Christine Fehlner-Gardiner були призначені головами (Chairs), а Dr Susan Moore та Ms Joss Kessels — доповідачами (Rapporteurs) Консультації. Перелік учасників наведено у Додатку 1.

Інформацію, викладену в цьому звіті, слід розглядати як найактуальніші дані щодо профілактики та контролю сказу; вона замінює інформацію, наведену у звіті другої Експертної консультації ВООЗ з питань сказу, опублікованому у 2012 році (1).

2. Тягар сказу

Інформація про тягар захворювання широко використовується для визначення пріоритетів у сфері громадського здоров'я, розподілу ресурсів на профілактику захворювань, а також для оцінки впливу та економічної ефективності втручань (2).

Цей розділ зосереджується на сказі, що передається собаками, як основній причині сказу у людей.

2.1 Методи оцінювання тягаря сказу

Смертність людей від сказу суттєво недообліковується в багатьох регіонах світу. Для врахування цього факту для оцінювання смертності застосовувалася ймовірнісна модель «дерева рішень» у Бутані (3), Камбоджі (4) та Об'єднаної Республіки Танзанія(5), а також для Африки, Азії (6) і на глобальному рівні (7).

Емпіричні дослідження для формування таких оцінок включають:

- опитування громад (8),
- масштабні посмертні епідрозслідування (9),
- активний епіднагляд та відстеження контактів (9),

при цьому для поширення невизначеності застосовується моделювання методом Monte Carlo simulation (7).

Стандартизовані показники, такі як роки життя, скориговані на інвалідність (disability-adjusted life-year, DALY), враховують передчасну смертність та інвалідизацію внаслідок захворювання; однак, оскільки сказ швидко призводить до летального наслідку, інвалідність становить мінімальну частину загального тягаря хвороби.

У небагатьох країнах, де вакцини з нервової тканини все ще застосовуються, вони можуть сприяти неефективності вакцинації та викликати тяжкі побічні реакції, що тривають 4–7 місяців у 0,03–0,08% випадків (6).

Найновіша комплексна оцінка тягаря сказу включає:

- втрати продуктивності через смертність або захворюваність (виражені у DALY),
- прямі витрати (зокрема на вакцини проти сказу та імуноглобуліни),
- непрямі витрати (наприклад, транспортні витрати та втрату доходу пацієнтів).

Також було враховано втрати у тваринництві та витрати на епіднагляд і профілактичні заходи, такі як вакцинація собак (7).

Сказ належить до занедбаних хвороб (neglected diseases). У місцях, де відсутній організований контроль або епіднагляд, дані є обмеженими та недостатньо надійними. Недостатній епіднагляд, недооблік випадків, часті помилки в діагностиці та відсутність координації між усіма залученими секторами, ймовірно, призводять до заниження оцінки реального тягаря хвороби.

За відсутності специфічних даних для екстраполяції оцінок застосовувалося групування країн за епідеміологічними, соціально-економічними та географічними критеріями (7). Посилення епіднагляду та вдосконалення регіональних і глобальних систем звітності підвищили б точність оцінок і ефективність програм контролю (10).

Рекомендується проводити дослідження тягаря хвороби на рівні окремих країн та зміцнювати системи епіднагляду (див. розділ 11) для отримання більш надійних глобальних оцінок.

Коментар робочої групи

Робоча група звертає увагу, що наведені у розділі оцінки тягаря сказу відображають глобальну епідеміологічну ситуацію, однак в Україні системні узагальнені оцінки тягаря сказу (зокрема показники DALY) наразі відсутні. З огляду на триваючу війну, зміни у структурі популяції диких і здичавілих тварин, переміщення населення, а також потенційні переривання логістичних ланцюгів постачання антирабічних вакцин та імуноглобулінів через руйнування інфраструктури охорони здоров'я, питання реального епідеміологічного тягаря сказу в Україні потребує додаткового комплексного вивчення.

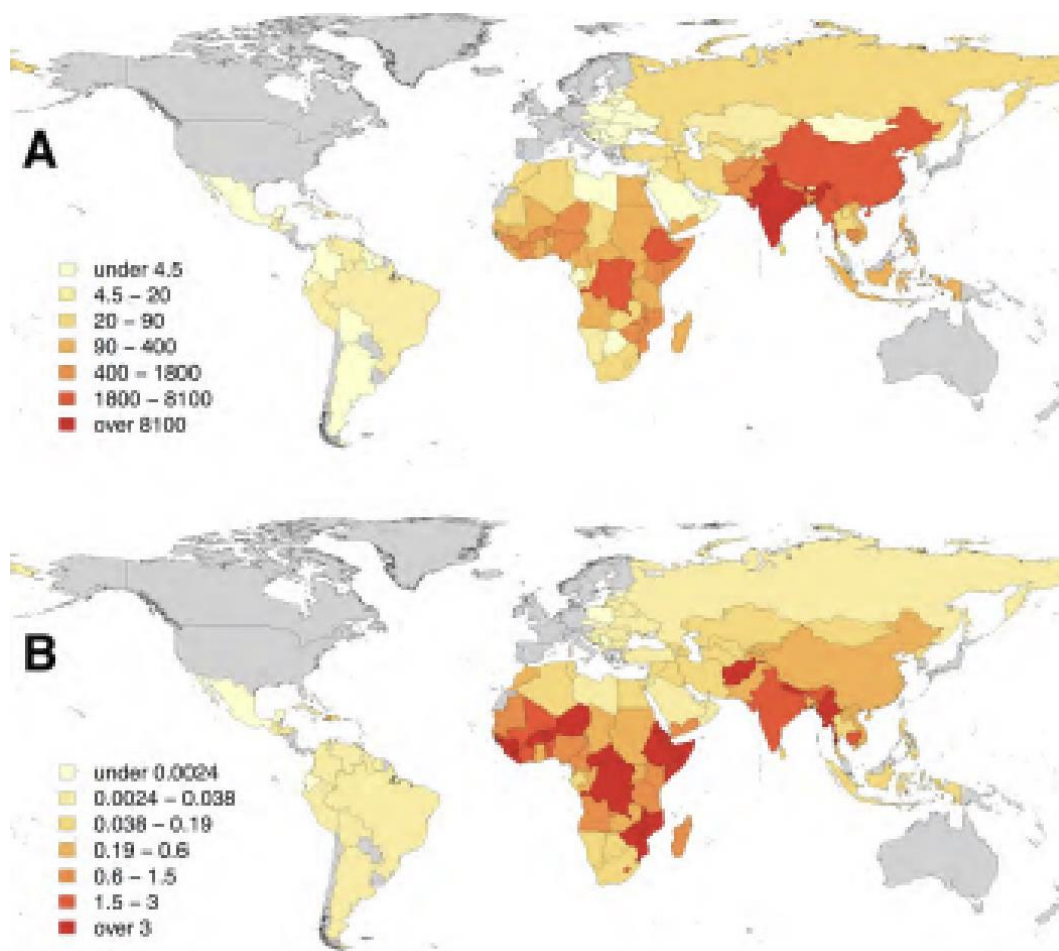
2.2 Оціночний глобальний тягар сказу серед людей

Рис. 1 ілюструє глобальний тягар сказу людини, що передається собаками.

Рис. 1 Глобальний тягар сказу людини, що передається собаками, де

А: Смерті людей від сказу;

В: Показники смертності на душу населення (на 100 000 населення); країни, позначені сірим кольором, є вільними від сказу собак).



Джерело: посилання 7.

2.2.1 Країни, вільні від сказу собак

Країна визначається як вільна від сказу собак, якщо протягом щонайменше 2 років не було підтверджено жодного випадку сказу, що передається собаками, набутого всередині країни серед людей, собак або будь-яких інших видів тварин (див. розділ 12 щодо повного визначення випадку).

Сказ, що передається собаками, був елімінований у Західній Європі, Канаді, Сполучених Штатах Америки, Японії та деяких країнах Латинської Америки. Австралія та багато острівних держав Тихоокеанського регіону ніколи не мали випадків сказу, що передається собаками.

Водночас такі країни можуть реєструвати завезені випадки (11) і несуть витрати на:

- підтримання статусу країни, вільної від захворювання,
- епіднагляд за ензоотичною циркуляцією RABV у дикій фауні та/або серед кажанів,
- проведення доконтактної профілактики (ДКП) та постконтактної профілактики (ПКП) для осіб, які проживають або подорожують до регіонів, ендемічних щодо сказу, що передається собаками (12).

2.2.2 Країни, в яких сказ собак є ендемічним

Латинська Америка та Карибський регіон

Кількість випадків сказу серед людей і собак у цьому регіоні значно зменшилася внаслідок послідовного та тривалого здійснення заходів контролю (13). У період з 2013 по 2016 рік випадки сказу людини, що передається собаками, реєструвалися лише у Болівії, Бразилії, Домініканській Республіці, Гватемалі, Гаїті, Гондурасі, Перу та Венесуелі (14). У 2016 році в Америці було зареєстровано 10 смертей від сказу, що передається собаками: 8 — у Гаїті та 2 — у Гватемалі (14). Крім того, було повідомлено про 23 смерті від сказу, спричиненого іншими видами тварин, ніж собаки: 3 — у Бразилії, 2 — у Колумбії, 1 — у Гватемалі, 2 — у Мексиці та 15 — у Перу. Вакцини з нервової тканини продовжують вироблятися для застосування у людей в Аргентині та Болівії, а для застосування у тварин — у Болівії, Сальвадорі та Гондурасі (таблиця 1).

Таблиця 1. Країни, в яких вакцини з нервової тканини для людей або тварин продовжують вироблятися

Сфера застосування	Країни
Люди	Алжир, Аргентина, Ефіопія
Люди та тварини	Болівія
Тільки тварини	Сальвадор, Гондурас, Замбія

Джерело: посилання 14

Азія

За оцінками, в Азії щороку реєструється 35 172 смерті людей (59,6% глобальної смертності) та втрачається приблизно 2,2 мільйона DALY внаслідок сказу, що передається собаками (7). Індія має найбільшу кількість смертей від сказу в Азії (59,9% смертей від сказу серед людей у регіоні) та у світі (35% глобальної смертності від сказу серед людей). Оцінки щодо застосування вакцин з нервової тканини були здійснені для Бангладеш, М'янми та Пакистану; однак їх використання було припинено в цих країнах відповідно у 2011, 2013 та 2015 роках. Вартість постконтактної профілактики є найвищою саме в Азії — за оцінками, до 1,5 млрд доларів США на рік (18). Незважаючи на широке недооблікування випадків та невизначеність оцінок, сказ залишається значним тягарем для Азії, особливо для бідного сільського населення.

Африка

В Африці щороку, за оцінками, відбувається 21 476 смертей людей внаслідок сказу, що передається собаками (36,4% глобальної смертності серед людей), із втратою 1,34 мільйона DALY (7). Вакцини з нервової тканини для застосування у людей продовжують вироблятися в Алжирі та Ефіопії (таблиця 1) (17). За результатами одного глобального дослідження витрат, Африка має найменші витрати на ПКП (3,28% глобальних витрат, пов'язаних із немедичною смертністю), але водночас найвищу частку витрат, пов'язаних зі смертністю людей (45%). Це свідчить про те, що значну кількість життів можна було б врятувати за умови покращення доступу до ПКП або зниження поширеності сказу, що передається собаками (15).

Центральна Азія та Близький Схід

Тягар захворювання, зумовлений сказом, що передається собаками, оцінюється у 1875 смертей людей та 14 310 DALY у Центральній Азії, а також у 229 смертей людей та 1875 DALY на рік на Близькому Сході (7).

2.2.3 Сказ, пов'язаний із кажанами

Хоча сказ, пов'язаний із кажанами, становить відносно невелику частку випадків серед людей у світі, в Америці він наразі є причиною більшості випадків сказу серед людей (13, 16).

У Північній Америці це пояснюється меншою схильністю людей звертатися за постконтактною профілактикою після контакту з кажанами порівняно з укусами наземних хижаків; водночас у Сполучених Штатах Америки у 2015 році вперше було зареєстровано більше випадків сказу серед кажанів, ніж серед єнотів, що може свідчити або про зростання поширеності сказу серед кажанів, або про покращення рівня реєстрації випадків (17).

У більшості інших регіонів Америки кровосисні (гематофагічні) кажани є основним джерелом випадків сказу серед людей. Сказ, пов'язаний із вампірськими кажанами, також є значною причиною смертності серед сільськогосподарських тварин, впливаючи як на дрібних фермерів, що ведуть натуральне господарство, так і на комерційних виробників у межах ареалу поширення цих кажанів (від Аргентини та Уругваю до північної частини Мексики) (18).

В Африці, Азії та Океанії випадки сказу серед людей, пов'язані з кажанами, залишаються рідкісними, однак можуть бути недооблікованими через обмежені можливості епідагляду та недостатню характеристику вірусів.

Ліссавіруси, пов'язані з кажанами, відмінні від вірусу сказу, описані у розділах 3 та 10.

2.3 Глобальний тягар сказу

Кількість смертей людей у світі внаслідок сказу, що передається собаками, оцінюється приблизно у 59 000 щороку, із відповідною втратою 3,7 мільйона DALY (7).

Більшість смертей, за оцінками, припадає на Азію (59,6%) та Африку (36,4%) (таблиця 2), причому більшість DALY пов'язані з передчасною смертністю (> 99%), а незначна частка — з несприятливими подіями після введення вакцин з нервової тканини (0,8%).

Загальні економічні втрати від сказу, що передається собаками, за оцінками моделі «дерева рішень», становлять 8,6 млрд доларів США (95% довірчий інтервал — 2,9–21,5 млрд) (7).

Розширене дослідження вербальної аутопсії (посмертне епідрозслідування випадку сказу) межах Million Deaths Study показало, що у 2005 році в Індії 12 700 смертей (95% довірчий інтервал — 10 000–15 500) були зумовлені буйною формою сказу (furious rabies) (див. розділ 4). Дослідження не включало випадки паралітичної форми сказу (19).

Основні витрати, пов'язані зі сказом, що передається собаками, відрізняються залежно від регіону. Вони включають:

- втрати продуктивності через передчасну смерть (55% загальних витрат),
- витрати на постконтактну профілактику (20%),
- прямі витрати для медичного сектору та осіб, які постраждали від укусів (20%).

Витрати на вакцинацію собак становлять < 1,5% у більшості ендемічних щодо сказу регіонів, за винятком Латинської Америки, де на вакцинацію собак припадає 17% витрат (7).

Для окремих осіб життєво необхідна ПКП може бути надзвичайно дорогою — її вартість еквівалентна 3,87% валового національного доходу для особи в Азії (31 день заробітку середньостатистичного мешканця Азії) та 5,80% — для особи в Африці (51 день заробітку середньостатистичного мешканця Африки) (1).

Ці показники можуть суттєво недооцінювати реальні витрати для груп високого ризику, зокрема для бідного сільського населення. Втрати у тваринництві також непропорційно впливають на осіб, які залежать від худоби як джерела існування та доходу.

Наразі основний тягар хвороби несуть люди, які найменше спроможні його фінансово витримати. Поліпшення доступності ПКП могло б зменшити кількість смертей серед людей, однак це потребує значних витрат.

Захворюваність на сказ, що передається собаками, може бути знижена шляхом тривалої масової вакцинації собак, а витрати на ПКП з часом зменшуватимуться за умови належної оцінки ризику (див. розділ 12) (20).

Національні програми вакцинації собак та покращення доступу до ПКП потребуватимуть послідовної та довгострокової політичної й фінансової прихильності, однак матимуть значний позитивний вплив на здоров'я населення, особливо в найбільш бідніших громадах світу.

Table 2
Estimated numbers of deaths from rabies (with 95% confidence intervals) in various areas of the world

Year of estimate	Reference or source	Methods	Africa	China	India	Other Asian countries	All Asia	All Asia and Africa	World
2003	(8)	Multi-centre study (community surveys and hospital records)			20 565 (16 931–24 198)				
2003	(6)	Probability decision-tree approach	23 700 (6 900–45 900)	2336 (565–5049)	19 713 (4 192–39 733)	9489 (2281–19 503)	30–000 (8100–61 400)	55 270 (23 910–93 057)	
2005	(19)	Verbal autopsies			12 700 (10 000–15 000)				
2010	(21)	National surveillance data		2213					
2010	PRP	Probability decision-tree approach	23 800 (21 000–28 000)	7450 (2 000–13 000)	16 450 (6 000–27 000)	10 550 ^a (6 000–14 000)	34 500 (14 000–54 000)	58 300 (35 000–82 000)	61 000 (37 000–86 000)
2015	(7)	Probability decision-tree approach	21 502	6 002 (1 000–11 000)	20 847 (7 000 – 55 000)	8 126 ^a	37 045	58 547	59 000 (25 000–159 000)

PRP, Partners for Rabies Prevention

^aExcluding Central Asia

Коментар робочої групи

В Україні сказ залишається ендемічним зоонозом із природними осередками серед диких м'ясоїдних (передусім лисиць) та суттєвою роллю безпритульних собак і котів у передачі вірусу. Щороку в більшості областей реєструються сотні випадків сказу серед тварин, що підтримує постійний ризик для населення; випадки сказу серед людей трапляються рідко, але за відсутності своєчасної ПКП практично завжди завершуються летально (69 випадків у період з 1996 до жовтня 2025 року, переважають спорадичні випадки, з домінуванням дорослих чоловіків).

2.4 Літературні джерела

1. Mur1. BOO3 expert consultation on rabies: second report. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf).
2. Murray CJ, editor. Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications. Geneva: World Health Organization; 2002.
5. Cleaveland S, Fevre EM, Kaare M, Coleman PG. Estimating human rabies mortality in the United Republic of Tanzania from dog bite injuries. Bull World Health Org. 2002;80:304–10.
3. Tenzin T, Dhand NK, Gyeltshen T, Firestone S, Zangmo C, Dema C et al. Dog bites in humans and estimating human rabies mortality in rabies endemic areas of Bhutan. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(11):e1391.
4. Ly S, Buchy P, Heng NY, Ong S, Chhor N, Bourhy H et al. Rabies situation in Cambodia. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(9):e511.
6. Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, Fevre EM, Meltzer MI, Miranda ME et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. Bull World Health Org. 2005;83(5):360–8.
7. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Atlan M et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(4):e0003709.
8. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ, Rao NS, Narayana DA, Rahman SA et al. Assessing the burden of human rabies in India: results of a national multi-center epidemiological survey. Int J Infect Dis. 2007;11(1):29–35.
9. Hampson K, Dobson A, Kaare M, Dushoff J, Magoto M, Sindoya E et al. Rabies exposures, post-exposure prophylaxis and deaths in a region of endemic canine rabies. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2(11):e339.
10. Taylor LH, Hampson K, Fahrion A, Abela-Ridder B, Nel LH. Difficulties in estimating the human burden of canine rabies. Acta Trop. 2017;165:133–40.
11. Carrara P, Parola P, Brouqui P, Gautret P. Imported human rabies cases worldwide, 1990–2012. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(5):e2209.
12. Cliquet FE, Picard-Meyer E, Robardet E. Rabies in Europe: what are the risks? Didcot: Taylor & Francis; 2014;905–8.
13. Vigilato MA, Clavijo A, Knobl T, Silva HM, Cosivi O, Schneider MC et al. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. Phil Trans R Soc London B Biol Sci. 2013;368(1623):20120143.
14. Human rabies: 2016 updates and call for data. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(7):77–86.
15. Anderson A, Shwiff SA. The cost of canine rabies on four continents. Transbound Emerg Dis. 2015;62(4):446–52.

16. Vigilato MA, Cosivi O, Knobl T, Clavijo A, Silva HM. Rabies update for Latin America and the Caribbean. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(4):678.
17. Birhane MG, Cleaton JM, Monroe BP, Wadhwa A, Orciari LA, Yager P et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. *J Am Vet Med Assoc.* 2017;250(10):1117–30.
18. Johnson N, Arechiga-Ceballos N, Aguilar-Setien A. Vampire bat rabies: ecology, epidemiology and control. *Viruses.* 2014;6(5):1911–28.
19. Suraweera W, Morris SK, Kumar R, Warrell DA, Warrell MJ, Jha P et al. Deaths from symptomatically identifiable furious rabies in India: a nationally representative mortality survey. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(10):e1847.
20. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost–effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(6):1307–17.
21. Yu J, Li H, Tang Q, Rayner S, Han N, Guo Z et al. The spatial and temporal dynamics of rabies in China. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1640.

3. Класифікація ліссавірусів

3.1 Відмінні характеристики ліссавірусів

Сказ є гострим енцефалітом, спричиненим лісавірусом (1). Етіологічні агенти сказового енцефаліту належать до порядку *Mononegavirales*, родини *Rhabdoviridae* та роду *Lyssavirus* (2). Ліссавіруси мають несегментований РНК-геном негативної полярності довжиною близько 12 кілобаз (12 kb), який кодує п'ять вірусних білків (у напрямку 3' до 5'), а саме нуклеопротеїн (N), фосфопротеїн (P), матриксний білок (M), глікопротеїн (G), та РНК-залежну РНК-полімеразу (так званий великий білок, L). Віріон ліссавірусів має кулеподібну форму, довжиною 100–300 нм та діаметром приблизно 75 нм. Він складається з двох структурно-функціональних одиниць: внутрішнього спірального нуклеокапсиду та зовнішньої оболонки. Нуклеокапсид утворений рибонуклеопротеїновим комплексом, що включає геномну РНК, щільно зв'язаний білок N, а також білки L і P. Нуклеокапсид є функціонально активним у процесах транскрипції та реплікації: матриця N-RNA обробляється білком L, який містить більшість активностей РНК-полімерази, разом із його кофактором — білком P. Ліпідна оболонка формується з цитоплазматичної мембрани клітини-хазяїна під час брунькування вірусу. Через мембрану віріона виступають шипоподібні глікопротеїнові структури G (довжиною 5–10 нм та діаметром близько 3 нм), що складаються з трьох глікозилізованих ектодоменів, які забезпечують зв'язування віріонів із рецепторами клітини-хазяїна. Білок M формує олігомери, які зв'язуються із зовнішньою поверхнею нуклеокапсиду, надаючи жорсткість структурі віріона та створюючи платформу для зв'язування вірусного білка G та мембрани оболонки (3, 4).

3.2 Критерії диференціації ліссавірусів

До 1950-х років RABV вважався єдиним представником групи. Однак ідентифікація серологічно споріднених вірусів у Нігерії — Lagos bat virus (виділений від кажана родини *Pteropodidae*) та Mokola virus (виділений від землерийки) — продемонструвала, що структура цієї групи вірусів є складнішою, у зв'язку з чим були запроваджені терміни “rabies-related viruses” та “rabies serogroup” (5). Ще один серологічно споріднений вірус — Duvenhage virus, який представляв четвертий серотип, — був ізольований у 1970 році в Південній Африці від чоловіка, який помер від сказу після укусу комахоїдного кажана (6). Віруси, що регулярно виділялися від кажанів у країнах Америки та Європи з 1950-х років,

були серологічно споріднені з Duvenhage virus і спочатку включалися до серотипу Duvenhage (7). Згодом застосування моноклональних антитіл (monoclonal antibodies, АМА) дозволило уточнити класифікацію серогруп сказу (8). Європейські ліссавіруси кажанів були не лише відмежовані від африканського Duvenhage virus, але й розділені на два окремі серотипи, які тимчасово називалися біотипами (9). Ця диференціація пізніше була підтверджена методами секвенування генів та філогенетичного аналізу.

Подальші розширені філогенетичні дослідження різноманіття вірусів, споріднених зі сказом (rabies-related viruses), призвели до запровадження операційного терміна “genotype”, який згодом широко використовувався в науковій літературі (10). Було ідентифіковано нові генотипи та запропоновано кількісні критерії для їх диференціації (11, 12).

Для врахування зростаючого різноманіття “пов'язаних зі сказом” вірусів рід Lyssavirus був офіційно створений під егідою International Committee on the Taxonomy of Viruses. Назва роду походить із грецької міфології: Lyssa (Λύσσα) — богиня або дух люті, шаленства та безумства.

Генотипи стали основою для таксономії ліссавірусів, однак були уточнені відповідно до офіційних правил International Committee on the Taxonomy of Viruses, які застосовуються до складніших таксономічних одиниць, зокрема вірусних видів. Останнім часом номенклатура роду була оновлена таким чином, що кожен вид визначається як окремий ліссавірус (2, 13).

Критерії розмежування видів ліссавірусів включають (13, 15):

- генетичну дистанцію з пороговим значенням 80–82% нуклеотидної ідентичності для повного гена N, який забезпечує кращу кількісну роздільну здатність порівняно з іншими генами, або 80–81% нуклеотидної ідентичності для об'єднаних кодуючих ділянок генів N+P+M+G+L. Загалом усі ізоляти, що належать до одного виду, мають вищі значення ідентичності за встановлений поріг, за винятком вірусів, які наразі включені до виду *Lagos bat lyssavirus*. У зв'язку з цим деякі автори запропонували розділити цей вид на кілька генотипів (14). Проте за відсутності інших достатніх розмежувальних характеристик *Lagos bat lyssavirus* не було поділено на кілька видів, оскільки його представники формують монофілетичний кластер у більшості філогенетичних реконструкцій;
- топологію та узгодженість філогенетичних дерев, отриманих із застосуванням різних еволюційних моделей;
- антигенні профілі у реакціях із моноклональними антитілами до нуклеокапсиду, яким передувало встановлення серологічної перехресної реактивності та визначення серотипів ліссавірусів із використанням поліклональних антисироваток;
- за наявності — додаткові характеристики, такі як екологічні властивості, вид хазяїна, географічний ареал та патоморфологічні особливості.

3.3 Сучасна структура роду Lyssavirus

Наразі International Committee on the Taxonomy of Viruses визнає 14 видів ліссавірусів (таблиця 3).

Рід поділено на три філогрупи на підставі генетичних дистанцій та серологічної перехресної реактивності (рис. 2).

Таблиця 3 Віруси, що наразі включені до роду Lyssavirus

Континент	Географічне поширення ізолятів	Вид Lyssavirus	Ссавці, що найчастіше інфікуються	Філогрупа, захист вакциною ?	Зареєстровані летальні випадки серед людей?
Усі	Наземні ссавці у всьому світі, за винятком Австралії, Антарктиди та кількох островів; кажани — лише у Новому Світі	Rabies lyssavirus	Усі ссавці, переважно собаки	I, так	Так, 59 000 смертей людей/рік
Африка	Об'єднана Республіка Танзанія	Icoma lyssavirus ^b	Цивета африканська	III/N	Ні
Африка	Центральноафриканська Республіка, Гана, Кенія, Нігерія, Сенегал, Південна Африка; мандрівники, які повернулися до Франції з Єгипту або Того	Lagos bat lyssavirus	Численні види фруктових кажанів та поодинокі випадки передачі домашнім собакам і котам	II/N	Ні
	Центральноафриканська Республіка, Гана, Кенія, Нігерія, Сенегал, Південна Африка; мандрівники, які повернулися до Франції з Єгипту або Того	Lagos bat lyssavirus	Численні види фруктових кажанів та поодинокі випадки передачі домашнім собакам і котам	II/N	Ні
	Центральноафриканська Республіка, Гана, Кенія, Нігерія, Сенегал, Південна Африка; мандрівники, які повернулися до Франції з Єгипту або Того	Lagos bat lyssavirus	Численні види фруктових кажанів та поодинокі випадки передачі домашнім собакам і котам	II/N	Ні
	Камерун, Центральноафриканська Республіка, Ефіопія, Нігерія, Південна Африка, Зімбабве	Mokola lyssavirus	Землерийки (<i>Crocidura</i> spp.), домашні коти та гризуни	II/N	Так, 2
	Кенія	Shimoni bat lyssavirus ^b	Commerson's leaf-nosed bat	II/N	Ні
	Кенія ^c , Південна Африка	Duvenhage lyssavirus	Не визначено	I/Y	
	Зімбабве	Duvenhage lyssavirus	Egyptian slit-faced bat	I/Y	Так, 3
Європа	Франція, Німеччина, Іспанія	European bat 1 lyssavirus	Serotine bat	I/Y	Так, 2
	Фінляндія, Франція, Німеччина, Люксембург, Нідерланди, Швейцарія, Сполучене Королівство	European bat 2 lyssavirus	Daubenton's bat	I/Y	Так, 2
	Франція, Німеччина, Польща	Bokeloh bat lyssavirus	Natterer's bat	I/Y	Ні
	Іспанія	Lleida bat lyssavirus ^b	Common bent-winged bat	III/N	Ні
	Фінляндія	Kotolahti bat lyssavirus ^c	Brandt's bat	I	Ні

Євразія	Киргизстан	Aravan lyssavirus ^b	Lesser mouse-eared bat	I/Y	Hi
	Китай ^d , Російська Федерація	Irkut lyssavirus	Greater tube-nosed bat	I/Y	Так, 1
	Таджикистан	Khujand lyssavirus ^b	Whiskered bat	I/Y	Hi
	Кенія, Російська Федерація ^e	West Caucasian bat lyssavirus ^b	Common bent-winged bat	III/N	Hi
Австралазія	Австралія	Australian bat lyssavirus	Black flying fox та споріднені види	I/Y	Так, 3
			Yellow-bellied sheath-tailed bat		
Азія	Шрі-Ланка	Gannoruwa bat lyssavirus	Indian flying fox	I/Y	Hi
	Тайвань	Taiwan bat lyssavirus ^e	Japanese house bat	I/Y	Hi

a - У країнах Америки інфекцію RABV виявлено більш ніж у 50 видів кажанів.

b - Описано лише один ізолят.

c - Випадок зареєстровано в Нідерландах, однак зараження відбулося в Кенії.

d - Ще не класифіковано як lyssavirus International Committee on the Taxonomy of Viruses.

e - Серологічні докази інфекції в Кенії.

Рисунок 2 Різноманіття ліссавірусів, асоційованих із кажанам

Римські цифри позначають антигенні філогрупи. Піктограми відображають випадки міжвидової передачі (spillover events), якщо такі були зареєстровані * позначає опис лише одного ізоляту; ^ ізолят відсутній; ? відсутні повідомлення про асоціацію з видами кажанів; \$ — ще не класифіковано ICTV у межах роду lyssavirus. © Crown CopyAllht, 2018. Used with the permission of Professor A. Fooks and Dr A. Banyard, Animal and Plant Health Agency, United Kingdom

Філогрупа I включає ліссавірус (вірус) сказу (RABV), European bat-1 lyssavirus, European bat-2 lyssavirus, Bokeloh bat lyssavirus, Duvenhage lyssavirus, Australian bat lyssavirus, Aravan lyssavirus, Khujand lyssavirus та Irkut lyssavirus.

Філогрупа II включає Lagos bat virus, Mokola virus та Shimoni bat virus, а філогрупа III — West Caucasian bat lyssavirus та Ikoma lyssavirus

Подальші два віруси, які, ймовірно, будуть класифіковані в межах роду lyssavirus, також були описані. Gannoruwa bat lyssavirus був ізольований від кажанів виду *Pteropus medius* у Шрі-Ланці та є близькоспорідненим із RABV і Australian bat lyssavirus (15).

Крім того, повний геном ще одного нового ліссавірусу — Lleida bat lyssavirus — був охарактеризований у кажана виду *common bent-winged bat* в Іспанії (16). Очікується, що Gannoruwa bat lyssavirus буде віднесено до філогрупи I, тоді як Lleida bat lyssavirus є генетично високодивергентним і кластеризується разом із вірусами філогрупи III — Ikoma lyssavirus та West Caucasian bat virus.

Повідомлено про два випадки ще одного нового ліссавірусу — Taiwan bat lyssavirus — у Japanese house bat (*Pipistrellus abramus*) на Тайвані; однак для цього вірусу необхідні додаткові генетичні дані, перш ніж його можна буде запропонувати як окремий вид ліссавірусів (17). Подібно до Kotolahti bat lyssavirus, ізольованого у Фінляндії, він потребує подальшої характеристики до офіційної класифікації.

Подальше виявлення ліссавірусів у кажанів призвело до формування гіпотези про те, що всі ліссавіруси походять від кажанів. Хоча кажани визначені як резервуарні хазяї для 15 із 17 визнаних або запропонованих видів ліссавірусів, ні Mokola lyssavirus, ні Ikoma lyssavirus не були виявлені у видів кажанів, і їх резервуарний хазяїн залишається невизначеним (17).

Ліссавіруси демонструють широку антигенну перехресну реактивність на рівні нуклеокапсиду, переважно через консервативність послідовності білка N. Тому для діагностики методом імунофлуоресценції можуть застосовуватися подібні реагенти.

Ектодомен білка G (який містить основні антигенні детермінанти) є більш варіабельним, і перехресна нейтралізація спостерігається між ліссавірусами однієї філогрупи (ідентичність амінокислот у межах ектодомену > 74%), але не між різними філогрупами (ідентичність амінокислот у межах ектодомену < 62%).

Експериментальні дані свідчать, що наявні вакцинні штами, які всі належать до виду RABV у філогрупі I, є неефективними проти інфекцій, спричинених ліссавірусами філогруп II та III.

3.4. Літературні джерела

1. Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet*. 2014;384(9951):1389–99.
2. Amarasinghe GK, Bao Y, Basler CF, Bavari S, Beer M, Bejerman N et al. Taxonomy of the order *Mononegavirales*: update 2017. *Arch Virol*. 2017;162(8):2493–504.
3. Graham SC, Assenberg R, Delmas O, Verma A, Gholami A, Talbi C et al. Rhabdovirus matrix protein structures reveal a novel mode of self-association. *PLoS Pathog*. 2008;4(12):e1000251.
4. Ge P, Tsao J, Schein S, Green TJ, Luo M, Zhou ZH. Cryo-EM model of the bullet-shaped vesicular stomatitis virus. *Science*. 2010;327(5966):689–93.
5. Boulger LR, Porterfield JS. Isolation of a virus from Nigerian fruit bats. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1958;52(5):421–4.
6. Shope RE, Murphy FA, Harrison AK, Causey OR, Kemp GE, Simpson DI et al. Two African viruses serologically and morphologically related to rabies virus. *J Virol*. 1970;6(5):690–2.
7. Shope RE. Rabies-related viruses. *Yale J Biol Med*. 1982;55(3-4):271–5.
8. Meredith CD, Prossouw AP, Koch HP. An unusual case of human rabies thought to be of chiropteran origin. *S Afr Med J*. 1971;45(28):767–9.
9. Schneider LG. Antigenic variants of rabies virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 1982;5(1–3):101–7.
10. Schneider LG, Barnard BJ, Schneider HP, Odegaard OA, Muller J, Selimov M et al. Application of monoclonal antibodies for epidemiological investigations and oral vaccination studies. In: Kuwert EK, Merieux C, Koprowski H, Bogel K, editors. *Rabies in the tropics. Proceedings of a BOO3 consultation*. Berlin: Springer; 1985;47–59.
11. Wiktor TJ, Koprowski H. Monoclonal antibodies against rabies virus produced by somatic cell hybridization: detection of antigenic variants. *Proc Natl Acad Sci*. 1978;75(8):3938–42.
12. Dietzschold B, Rupprecht CE, Tollis M, Lafon M, Mattei J, Wiktor TJ et al. Antigenic diversity of the glycoprotein and nucleocapsid proteins of rabies and rabies-related viruses: implications for epidemiology and control of rabies. *Rev Infect Dis*. 1988;10(Suppl.4):S785–98.
13. Bourhy HE, Kissi B, Lafon M, Sacramento D, Tordo N. Antigenic and molecular characterization of bat rabies virus in Europe. *J Clin Microbiol*. 1992;30(9):2419–26.

14. King A, Davies P, Lawrie A. The rabies viruses of bats. *Vet Microbiol.* 1990;23(1–4):165–74.
15. Bourhy H, Kissi B, Tordo N. Molecular diversity of the *Lyssavirus* genus. *Virology.* 1993;194(1):70–81.
16. Davis PL, Holmes EC, Larrous F, Van der Poel WH, Tjornehoj K, Alonso WJ et al. Phylogeography, population dynamics, and molecular evolution of European bat lyssaviruses. *J Virol.* 2005;79(16):10487–97.
17. Fraser GC, Hooper PT, Lunt RA, Gould AR, Gleeson LJ, Hyatt AD et al. Encephalitis caused by a lyssavirus in fruit bats in Australia. *Emerg Infect Dis.* 1996;2(4):327.
18. Kuzmin IV, Orciari LA, Arai YT, Smith JS, Hanlon CA, Kameoka Y et al. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. *Virus Res.* 2003;97(2):65–79.
19. Freuling CM, Beer M, Conraths FJ, Finke S, Hoffmann B, Keller B et al. Novel lyssavirus in Natterer's bat, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(8):1519.
20. Evans JS, Horton DL, Easton AJ, Fooks AR, Banyard AC. Rabies virus vaccines: is there a need for a pan-lyssavirus vaccine? *Vaccine.* 2012;30(52):7447–54.
21. Afonso CL, Amarasinghe GK, Banyai K, Bao Y, Basler CF, Bavari S et al. Taxonomy of the order *Mononegavirales*: update 2016. *Arch Virol.* 2016;161(8):2351–60.
22. Markotter W, Kuzmin I, Rupprecht CE, Nel LH. Phylogeny of Lagos bat virus: challenges for lyssavirus taxonomy. *Virus Res.* 2008;135(1):10–21.
23. Gunawardena PS, Marston DA, Ellis RJ, Wise EL, Karawita AC, Breed AC et al. Lyssavirus in Indian flying foxes, Sri Lanka. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(8):1456.
24. Ceballos NA, Moron SV, Berciano JM, Nicolas O, Lopez CA, Juste J et al. Novel lyssavirus in bat, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(5):793. 25. Banyard AC, Fooks AR. The impact of novel lyssavirus discovery. *Microbiol Aust.* 2017;38(1):17–21.13.

4. Патогенез

Більшість наявної інформації щодо патогенезу стосується RABV, хоча механізми для інших ліссавірусів, ймовірно, є подібними (див. розділ 3). RABV проникає в організм через рани або при прямому контакті зі слизовими оболонками; через неушкоджену шкіру вірус не проникає. Після експозиції RABV може реплікуватися у м'язовій тканині або інших локальних тканинах, після чого отримує доступ до моторних аксонів, що забезпечує його потрапляння до центральної нервової системи (1–5). Віріони транспортуються у транспортних везикулах (6) до центральної нервової системи виключно шляхом швидкого ретроградного транспорту вздовж моторних аксонів, без захоплення сенсорними або симпатичними нервовими закінченнями (1–3, 5). Вірус також може безпосередньо проникати в моторні аксони периферичних нервів під час проникаючої травми (1, 3, 4). Для деяких варіантів вірусу, пов'язаних із кажанами, поширення вірусу може також відбуватися через сенсорні нерви внаслідок тропізму до шкіри (3, 7, 8).

Інкубаційний період варіює від 5 днів до кількох років (зазвичай 2–3 місяці; рідко понад 1 рік) залежно від кількості вірусу в інокуляті, щільності моторних кінцевих пластинок у місці рани та близькості місця проникнення вірусу до центральної нервової системи (3–5). М'яз-специфічні мікро-РНК можуть сприяти цій «прихованій» фазі (eclipse phase), пригнічуючи транскрипцію та реплікацію вірусу в м'язовій тканині (9, 10). Оцінювана швидкість міграції вірусу залежить від того, чи відбувається його рух шляхом доцентрового (центрипетального)

ретроградного аксонального транспорту або відцентрового поширення. При доцентровому ретроградному аксональному транспорті міграція є швидкою - 5–100 мм/добу або навіть швидше, оскільки нейронні популяції одного синаптичного порядку, розташовані на різній відстані (наприклад, від 10 мкм до 2 см), інфікуються одночасно (1, 5). Натомість відцентрове поширення є повільним, оскільки, ймовірно, відбувається шляхом пасивної дифузії, а не активного транспорту (1–3, 5).

Перша швидка доцентрова фаза призводить до широкого транснейронального перенесення вірусу в межах центральної нервової системи та до інфікування спинномозкових (дорзальних) гангліїв через їх центральні зв'язки з первинно інфікованими моторними нейронами та спінальними інтернейронами (1–3, 5). Згодом вірус поширюється відцентрово з центральної нервової системи шляхом повільного антероградного аксонального потоку в моторних аксонах до вентральних корінців і нервів, а також у периферичні сенсорні аксони інфікованих дорзальних гангліїв. Це призводить до інфікування м'язових веретен, шкіри, волосяних фолікулів та інших ненервових тканин, таких як слинні залози, серцевий м'яз, легені та органи черевної порожнини через їх сенсорну іннервацію (3–5). До моменту появи клінічних симптомів сказу вірус широко дисемінований у центральній нервовій системі та, ймовірно, в позанервових органах (11).

Першим специфічним клінічним симптомом є нейропатичний біль у місці укусу. Це зумовлено реплікацією вірусу в дорзальних гангліях та запаленням, індукованим клітинною імунною відповіддю (12). Сказ у людини може проявлятися як спектр клінічних форм — від буйної (*furious*) до паралітичної — які не корелюють із певною анатомічною локалізацією RABV у центральній нервовій системі (12–14). Основні клінічні ознаки, ймовірно, зумовлені специфічними для певних ділянок реакціями (14); функціональні порушення нейронів також пояснюють розвиток коми. Електрофізіологічні дослідження з патоморфологічною кореляцією свідчать, що периферична аксонопатія або мієлінопатія є причиною слабкості при паралітичній формі сказу (7, 12). Переважне проникнення вірусу через моторний шлях пояснює, чому субклінічна дисфункція клітин передніх рогів спинного мозку передуює сенсорним порушенням при буйній формі сказу і спочатку локалізується у сегментах тіла, що відповідають місцю укусу, з подальшим прогресуючим поширенням (3, 5, 12). Ті самі механізми застосовні до продромальних симптомів і ознак у пацієнтів із паралітичною формою (3–5). Дані дифузійно-тензорної візуалізація у випадках паралітичної форми сказу, спричиненої вірусом, що передається собаками, демонструють порушення цілісності нервових трактів на рівні стовбура мозку, що обмежує поширення вірусу до переднього мозку (5, 15, 16). Імунна стратегія уникнення вірусу за збереження цілісності гематоенцефалічного бар'єра перешкоджає елімінації вірусу з центральної нервової системи (4, 16–21). Немає доказів імуносупресії або прискореної загибелі нейронів у пацієнтів, інфікованих вірусом сказу (15, 16).

Атипові клінічні та/або нейровізуалізаційні прояви сказу реєструються дедалі частіше (4, 22–26). Невідомо, чи це пов'язано з атиповими варіантами вірусу, особливостями імунної відповіді хазяїна або введенням великої дози вірусного інокуляту (як у випадках трансплантації органів від донорів, інфікованих вірусом сказу). Без проведення інтенсивної терапії смерть настає протягом 7–10 днів від моменту появи клінічних симптомів (5, 7).

4.1 Літературні джерела

1. Ugolini G. Use of rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections: implications for the understanding of rabies pathogenesis. *Dev Biol (Basel)*. 2008;131:493–506.
2. Ugolini G. Advances in viral transneuronal tracing. *J Neurosci Methods*. 2010;194(1):2-0.

3. Ugolini G. Rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections. *Adv Virus Res.* 2011;79:165–202.
4. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurol.* 2002;1(2):101–9.
5. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):498–513.
6. Klingen Y, Conzelmann KK, Finke S. Double-labeled rabies virus: live tracking of enveloped virus transport. *J Virol.* 2008;82(1):237–45.
7. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Mitrabhakdi E, Wilde H, Morimoto K, Lewis AR. Pathophysiology of human paralytic rabies. *J Neurovirol.* 2005;11(1):93–100.
8. Morimoto K, Patel M, Corisdeo S, Hooper DC, Fu ZF, Rupprecht CE et al. Characterization of a unique variant of bat rabies virus responsible for newly emerging human cases in North America. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(11):5653–8.
9. Israsena N, Supavonwong P, Ratanasetyuth N, Khawplod P, Hemachudha T. Inhibition of rabies virus replication by multiple artificial microRNAs. *Antiviral Res.* 2009;84(1):76–83.
10. Israsena N, Mahavivahanont A, Hemachudha T. Rabies virus infection and microRNAs. In: *Adv Virus Res.* 2011;79:329–44.
11. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Laothamatas J, Wilde H. Rabies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006;6:460.
12. Mitrabhakdi E, Shuangshoti S, Wannakrairot P, Lewis RA, Susuki K, Laothamatas J et al. Difference in neuropathogenetic mechanisms in human furious and paralytic rabies. *J Neurol Sci.* 2005;238(1):3–10.
13. Dumrongphol H, Srikiatkhachorn A, Hemachudha T, Kotchabhakdi N, Govitrapong P. Alteration of muscarinic acetylcholine receptors in rabies viral-infected dog brains. *J Neurol Sci.* 1996;137(1):1–6.
14. Thanomsridetchai N, Singht N, Tepsumethanon V, Shuangshoti S, Wacharapluesadee S, Sinchaikul S et al. Comprehensive proteome analysis of hippocampus, brainstem, and spinal cord from paralytic and furious dogs naturally infected with rabies. *J Proteome Res.* 2011;10(11):4911–24.
15. Laothamatas J, Wacharapluesadee S, Lumlertdacha B, Ampawong S, Tepsumethanon V, Shuangshoti S et al. Furious and paralytic rabies of canine oAIFin: neuroimaging with virological and cytokine studies. *J Neurovirol.* 2008;14(2):119–29.
16. Laothamatas J, Sungkarat W, Hemachudha T. Neuroimaging in rabies. *Adv Virus Res.* 2011;79:309–27.
17. Lafon M. Evasive strategies in rabies virus infection. *Adv Virus Res.* 2011;79:33–53.
18. Laothamatas J, Hemachudha T, Mitrabhakdi E, Wannakrairot P, Tulayadaechanont S. MR imaging in human rabies. *Am J Neuroradiol.* 2003;24(6):1102–9.
19. Roy A, Phares TW, Koprowski H, Hooper DC. Failure to open the blood–brain barrier and deliver immune effectors to central nervous system tissues leads to the lethal outcome of silver-haired bat rabies virus infection. *J Virol.* 2007;81(3):1110–8.

20. Roy A, Hooper DC. Immune evasion by rabies viruses through the maintenance of blood–brain barrier integrity. *J Neurovirol.* 2008;14(5):401–11.
21. Kasempimolporn S, Hemachudha T, Khawplod P, Manatsathit S. Human immune response to rabies nucleocapsid and glycoprotein antigens. *Clin Exp Immunol.* 1991;84(2):195–9.
22. Hemachudha T, Phuapradit P. Rabies. *Curr Opin Neurol.* 1997;10(3): 260–7.
23. Burton EC, Burns DK, Opatowsky MJ, El-Feky WH, Fischbach B, Melton L et al. Rabies encephalomyelitis: clinical, neuroradiological, and pathological findings in 4 transplant recipients. *Arch Neurol.* 2005;62(6):873–82.
24. Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1112–9.
25. Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wacharapluesadee S, Jeamanukoolkit A, Udomchaisakul P, Chattranukulchai P et al. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):77–9.
26. Human rabies – Minnesota, 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2008;57(17):460–2.

5. Діагностика

Сказ є гострим прогресуючим енцефалітом, спричиненим ліссавірусами. Клінічна діагностика енцефаліту може бути складною, тому за можливості діагноз слід підтверджувати лабораторними методами. Протягом останнього десятиліття досягнуто значного прогресу в лабораторній діагностиці, зокрема у підтвердженні клінічних випадків шляхом виявлення вірусних антигенів, антитіл та ампліконів. Як мінімум, кожна країна повинна мати національну референс-лабораторію, спроможну здійснювати діагностику сказу відповідно до сучасних рекомендованих методик (1–3). У разі відсутності необхідної експертизи підтримку щодо навчання персоналу та забезпечення референс-діагностики можна отримати через ВООЗ collaborating centres (див. розділ 13.1.3), референс-центри World Organisation for Animal Health (OIE) та референс-лабораторії FAO (див. розділ 13).

5.1 Стандартні визначення випадку сказу

Країни повинні застосовувати стандартні визначення випадку сказу, що підтримуються лабораторно-орієнтованим епіднадглядом за підозрілими випадками серед людей і тварин. Підозрілий клінічний випадок сказу у людини визначається як: гострий неврологічний синдром (тобто енцефаліт), у якому домінують прояви гіперактивності (буйна форма сказу — *furious rabies*) або паралітичні синдроми (паралітична форма сказу — *paralytic rabies*), що прогресують до коми та смерті, зазвичай внаслідок серцевої або дихальної недостатності, типово протягом 7–10 днів від появи перших ознак за відсутності інтенсивної терапії.

Клінічні прояви можуть включати один або кілька таких симптомів аерофобія, гідрофобія, парестезії або локалізований біль, дисфагія, локалізована слабкість, нудота або блювання (4).

Для підтвердження клінічного випадку слід застосовувати один або кілька з наведених лабораторних критеріїв:

- наявність вірусних антигенів у зразках (наприклад, тканина мозку, шкіра);
- виділення вірусу із зразків у клітинній культурі або на лабораторних тваринах;
- наявність вірус-специфічних антитіл у спинномозковій рідині або в сироватці невакцинованої особи;

- виділення нуклеїнових кислот вірусу у зразках (наприклад, тканина мозку, шкіра, слина, концентрована сеча).

Випадки сказу класифікуються як:

- підозрілий - випадок, що відповідає клінічному визначенню;
- ймовірний - підозрілий випадок плюс достовірний анамнез контакту з підозрілою, ймовірно або лабораторно підтверджено хворою на сказ твариною (див. таблицю 16 у розділі 11);
- підтверджений - підозрілий або ймовірний випадок, лабораторно підтверджений.

Коментар робочої групи

Робоча група звертає увагу, що в Україні класифікація випадків сказу здійснюється відповідно до національних критеріїв визначення випадків інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації та поданню звітності до мережі держав — членів ЄС згідно з Commission Implementing Decision (EU) 2018/945. При цьому у національному законодавстві використовується термін «можливий випадок» замість терміна «підозрілий випадок», що потребує врахування під час адаптації класифікації випадків сказу до української нормативної бази

Шаблон для реєстрації даних про можливу експозицію щодо сказу наведено у Додатку 2.

5.2 Клінічна діагностика

Попередній діагноз сказу встановлюється простіше, якщо у пацієнта наявне захворювання з типовими клінічними ознаками та задокументований контакт із твариною, у якої лабораторно підтверджено сказ. Класичні клінічні ознаки сказу включають спазми у відповідь на тактильні, слухові, зорові або нюхові стимули (наприклад, аерофобія та гідрофобія), що чергуються з періодами прояснення свідомості, збудження, дезорієнтації та ознак вегетативної дисфункції (5). Спазми можуть виникати у хворих на сказ, у яких переважає збудження. Спонтанні інспіраторні спазми можуть виникати безперервно аж до смерті, і їх наявність може полегшувати клінічну діагностику. При паралітичній формі сказу збудження менш виражене, а фобічні спазми спостерігаються лише приблизно у 50% таких пацієнтів. На ранніх стадіях паралітичного сказу характерними ознаками можуть бути міодема при перкусії (зазвичай у ділянці грудної клітки, дельтоподібного м'яза та стегна), пілоерекція, фасцикуляції.

За відсутності анамнезу експозиції або типових симптомів клінічна діагностика сказу може бути складною і часто ненадійною. Деякі пацієнти можуть мати атипові форми сказу, включно з паралітичним синдромом або синдромом, подібним до Guillain-Barré, а також іншими нетиповими проявами (5). Атипові форми сказу зустрічаються досить часто та можуть сприяти помилковій діагностиці і недообліку випадків. Детальна клінічна інформація щодо пацієнтів з атиповими формами сказу, особливо випадків, пов'язаних із контактом із кажанами або іншими дикими тваринами, була опублікована (6).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ), проведена з дотриманням належних заходів безпеки для потенційно інфекційних пацієнтів, може бути корисною (5, 7). Виявляються патологічні, нечітко окреслені, помірно гіперінтенсивні сигнали на T2-зважених зображеннях у ділянці стовбура мозку, гіпокампа, гіпоталамуса, глибокої та підкіркової білої речовини, а також глибокої та коркової сірої речовини — незалежно від клінічної форми. Підсилення сигналу після введення гадолінію може чітко проявлятися лише на пізніх стадіях, коли пацієнт впадає в кому. Такі патерни допомагають диференціювати сказ від інших вірусних енцефалітів — не стільки за локалізацією, скільки за характером T2-зображення та моделлю

контрастного підсилення у співвідношенні зі станом свідомості пацієнта (7). Комп'ютерна томографія головного мозку має обмежену діагностичну цінність.

Без належного епідеміологічного аналізу та лабораторного підтвердження сказ може бути помилково діагностований, а смерть приписана іншим, більш поширеним і звичним причинам енцефаліту (наприклад, церебральній малярії в регіонах, ендемічних щодо малярії) (1). Сказ слід включати до диференційного діагнозу у всіх пацієнтів із нез'ясованим гострим прогресуючим вірусним енцефалітом, навіть у регіонах, де захворювання є рідкісним, оскільки воно може циркулювати серед дикої фауни (зокрема кажанів, мангустів, лисиць та шакалів; див. розділ 10), може бути набуто під час подорожі до ензоотичних регіонів, а також через те, що продовжують реєструватися завезені випадки сказу серед людей і тварин (1, 4). Оскільки описано випадки передачі RABV реципієнтам трансплантованих твердих органів, усі потенційні донори органів із клінічними ознаками енцефаліту, сумісними зі сказом, повинні проходити скринінг і лабораторне тестування з метою визначення інфекційного ризику шляхом дослідження відповідних зразків, отриманих до або після смерті, із застосуванням рекомендованих лабораторних методів (1).

5.3 Біобезпека, відбір зразків і транспортування матеріалу для лабораторної діагностики

5.3.1 Біобезпека

Сказ має найвищий рівень летальності серед усіх наразі відомих інфекційних захворювань. Тому під час роботи з ліссавірусами питання безпеки має першочергове значення. Загалом заходів біобезпеки рівня 2 достатньо для виконання рутинних лабораторних процедур, таких як робота з тваринами, проведення некропсії, відбір, підготовка та обробка зразків (2, 3). Дизайн лабораторного приміщення повинен відповідати вимогам для виконання цих процедур. Обов'язкові запобіжні заходи включають використання засобів індивідуального захисту (наприклад, захисного одягу, рукавичок, засобів захисту очей) та проведення доконтактної вакцинації проти сказу. До діяльності, що може вимагати рівня біобезпеки 3, належать: виробництво великих кількостей концентрованого вірусу, процедури, які можуть призводити до утворення аерозолів (наприклад, гомогенізація тканинних суспензій), робота з новими ізолятами ліссавірусів, щодо яких ефективність наявних засобів профілактики невідома. Необхідно дотримуватися всіх національних вимог та інструкцій з біобезпеки при роботі з інфекційними агентами.

5.3.2 Відбір зразків для прижиттєвої діагностики у людей

Для діагностики сказу за життя можуть використовуватися виділення, біологічні рідини (зокрема слина, спинномозкова рідина (СМР), слюзи, сироватка крові) та деякі тканини (наприклад, біопсійні зразки шкіри, включно з волосяними фолікулами в ділянці потилиці) (1, 2). Хоча сироватка та СМР можуть мати невисоку чутливість для прижиттєвої діагностики, особливо на ранніх стадіях захворювання, позитивний результат має важливе діагностичне значення. Найвищу діагностичну чутливість забезпечують щонайменше три зразки слини, відібрані з інтервалом 3–6 годин; біопсійні зразки шкіри (включно з волосяними фолікулами). В ідеалі зразки слід зберігати при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ або нижче.

5.3.3 Відбір зразків для посмертної діагностики у людей і тварин

Тканина головного мозку є пріоритетним матеріалом для посмертної діагностики як у людей, так і в інших тварин (2, 3). У багатьох випадках видалення мозку для посмертного дослідження може бути неможливим через відсутність згоди родини або з практичних чи біобезпечних міркувань, пов'язаних із вилученням мозку тварин у польових умовах. Деякі з цих труднощів можна подолати шляхом відбору зразків за допомогою ефективних і добре

відпрацьованих методик, що передбачають менш інвазивні посмертні доступи (3), наприклад через очну орбіту або великий потиличний отвір. Діагностичний зразок можна отримати без розтину черепа, зокрема шляхом введення питної соломинки діаметром 5 мм або одноразової пластикової піпетки об'ємом 2 мл через великий потиличний отвір у напрямку ока, або за допомогою троакара з формуванням отвору в задній стінці очної орбіти та введенням пластикової піпетки чи соломинки. Зразки можуть бути відібрані з ядер олив довгастого мозку (*rachidian bulb*), основи мозочка, гіпокампа, кори великих півкуль, інших частин довгастого мозку (*medulla oblongata*). При використанні соломинки її слід затиснути пальцями перед вилученням, щоб запобігти витіканню матеріалу.

В ідеалі тканину мозку слід зберігати в охолодженому або замороженому стані до проведення дослідження. Якщо це неможливо, зразки можна зберігати при кімнатній температурі у 50% розчині гліцерин–фізіологічний розчин. Заморожування зразків у гліцерині не рекомендується. Перед дослідженням гліцерин необхідно видалити шляхом промивання, а фіксація ацетоном перед проведенням прямого флуоресцентного не рекомендується.

Дослідження хімічно фіксованих зразків на наявність вірусних антигенів може бути як чутливим, так і специфічним за умови використання відповідних тканин і методів, однак для рутинної діагностики не рекомендується. Якщо зразки надходять у формаліні, тривалість фіксації тканини мозку повинна становити приблизно 7–14 днів перед заливанням у парафін. Вологі тканинні зразки слід перенести з формаліну в абсолютний етанол для подальшої молекулярної діагностики та виявлення антигенів. Для молекулярних досліджень і генетичної характеристики вірусних штамів імпрегнація (просочення) тканини мозку або біологічної рідини, підозрілої на інфікування RABV, на фільтрувальному папері з відповідними інактивуючими хімічними речовинами дозволяє безпечно, стабільне та економічно ефективно транспортування зразків при кімнатній температурі. Водночас перед відправленням необхідно забезпечити ефективну інактивацію вірусу.

5.3.4 Транспортування зразків

Діагностичні зразки слід зберігати у замороженому або охолодженому стані залежно від типу матеріалу. Після відбору необхідно підтримувати холодний ланцюг, як зазначено вище. Зразки для діагностики сказу повинні транспортуватися відповідно до національних і міжнародних вимог з метою запобігання ризику інфікування (8). Інструкції щодо пакування наведені в рекомендаціях ВООЗ щодо транспортування інфекційних матеріалів (8).

Інформацію щодо відповідної класифікації відправлень відповідно до вимог International Air Transport Association (IATA) можна знайти на офіційному вебсайті Асоціації (<http://www.iata.org/publications/dgr/Pages/index.aspx>).

5.4 Лабораторні методи посмертної діагностики сказу у людей і тварин

Остаточний і достовірний діагноз сказу може бути встановлений лише за допомогою відповідних лабораторних методів. Базові методики описані у публікації ВООЗ *Laboratory techniques in rabies* (2) та в *OIE Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals* (3). Стандартні діагностичні тести для виявлення сказу наведені у таблиці 4. Інформація про додаткові методи, що з'явилися після публікації ВООЗ у 1996 році та видання OIE Manual, включно з показаннями до застосування та характеристиками кожного тесту, наведена у таблиці 5. Короткий опис діагностичних методів подано також у наступних підрозділах. При використанні будь-якої з описаних лабораторних методик настійно рекомендується участь у системах регулярного управління якістю (2, 3). Оновлений лабораторний посібник планувалося опублікувати ВООЗ у 2018 році.

Коментар робочої групи

З метою стандартизації посмертної діагностики Робоча група рекомендує підтвердження кожного випадку сказу у людей референс лабораторією, визначеною наказом МОЗ України.

Таблиця 4 Стандартні діагностичні тести для виявлення сказу

Вид (час тестування)	Виявлення антигену		Виявлення РНК		Виділення вірусу		Виявлення антитіл	
	Зразок ^a	Тест ^b	Зразок	Тест	Зразок	Тест	Зразок	Тест
Людина (прижиттєво ^c)	Шкіра / волосяні фолікули	FAT	Шкіра / волосяні фолікули; слина; сльози; СМР	RT-PCR ^d	Слина; сльози; СМР	RTCIT; MI	Сироватка; СМР	RFFIT; FAVN test; IFA; ELISA
Людина (посмертно)	Мозок; шкіра / волосяні фолікули	FAT; DRIT; IHC	Мозок; шкіра / волосяні фолікули	RT-PCR	Мозок	RTCIT; MI	NA	NA
Тварина (посмертно)	Мозок	FAT; DRIT; IHC	Мозок	RT-PCR	Мозок	RTCIT; MI	NA	NA

Скорочення: СМР — спинномозкова рідина; DRIT — прямий швидкий імуногістохімічний тест (direct rapid immunohistochemical test); ELISA — імуноферментний аналіз; FAT — прямий флуоресцентний антитільний тест (direct fluorescent antibody test); FAVN — тест нейтралізації вірусу флуоресцентними антитілами; IFA — непряма імунофлуоресценція (indirect immunofluorescence); IHC — імуногістохімія на формалін-фіксованих зразках; MI — тест інокуляції мишей; NA — не застосовується; RTCIT — тест інокуляції клітинної культури вірусом сказу (rabies cell culture inoculation test); RT-PCR — полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією.

^a Якщо зазначено більше ніж один тип зразка, зразки, виділені жирним шрифтом, мають найвищу діагностичну чутливість.

^b Якщо зазначено більше ніж один тест, тести, виділені жирним шрифтом, є пріоритетними.

^c Позитивні результати прижиттєвих зразків є діагностичними, однак негативні результати не виключають сказу.

^d RT-PCR може виконуватися у класичному або в режимі реального часу (real-time).

Коментар робочої групи:

Робоча група підтримує необхідність впровадження в Україні рекомендованих ВООЗ сучасних методів прижиттєвої лабораторної діагностики сказу. Методологія, яка використовується на сьогоднішній день не дозволяє прижиттєво лабораторно підтверджувати випадки сказу. Водночас слід враховувати поточні ресурсні, матеріально-технічні та кадрові обмеження, особливо в умовах воєнного стану. Робоча група вважає доцільним передбачити поетапну модернізацію лабораторної бази із пріоритетним розвитком методів, рекомендованих ВООЗ, при одночасному збереженні безперервності діагностичного процесу в національних умовах.

Таблиця 5 Діагностичні тести для виявлення сказу, впроваджені після публікації ВООЗ *Laboratory techniques in rabies* (2) у 1996 році

Test	Target	Sample type	Objective	Laboratory	Advantages	Disadvantages	Comments
Direct rapid immunohistochemistry test (DRIT) (10, 25)	Viral protein (nucleo-protein)	Brain	Primary post-mortem diagnosis; enhanced surveillance	Central and local network	High sensitivity and specificity; involves light microscopy of central nervous system impressions collected from mammals with suspected rabies; rapid; suitable for surveillance under field conditions; requires biotin-labelled monoclonal or polyclonal antibodies either from OIE or WHO reference laboratories or self-produced	Requires basic laboratory equipment, reagents and training. No commercial products available	Under consideration as another equal OIE-recommended primary post-mortem diagnostic test; broad choice of antibodies allows detection of all known lyssaviruses; in routine use in North America for enhanced surveillance of wildlife rabies in oral vaccination programmes
Indirect rapid immunohistochemistry test (IRIT) (17, 26)	Viral protein	Brain	Antigenic typing of confirmed cases	Central reference and local network	Provides confirmation of canine RABV identity by mAb typing under light microscopy; such panels are widely available from the WHO collaborating centres	As above	Typing of antigenic variants has been widespread throughout Latin America in dog-mediated rabies elimination programmes

Test	Target	Sample type	Objective	Laboratory	Advantages	Disadvantages	Comments
Immuno-chromatographic test for RABV detection (i.e. lateral flow devices) (12, 14)	Viral protein (nucleo-protein)	Brain	Screening for RABV in domestic and wild animals	Central and local network	Low technological requirement; low containment requirement; can be use at point of sampling; suitable for surveillance under field conditions	Much better standardization and quality control of some kits required	Cannot substitute for currently recommended reference techniques but may be helpful in countries where surveillance is lacking
RT-PCR (conventional and real-time) (16, 27, 28)	Viral RNA	Ante-mortem (e.g. saliva, nuchal skin, CSE, tears, corneal wash) and post-mortem tissues (e.g. central nervous system)	Primary diagnosis; viral variant typing	Central reference laboratory	High sensitivity and specificity; ante-mortem diagnosis of human rabies to confirm clinical diagnosis and patient management, institution of barrier nursing and PEP to close contacts; can also be used for post-mortem confirmation in brain tissue (human or animal); amplified material can be sequenced for further virus characterization.	High technological requirement; sensitivity depends on the type of specimen collected; ~ 100% with nuchal skin biopsy and at least three saliva samples; if these requirements are not fulfilled, a negative test result does NOT rule out a diagnosis of rabies; stringent quality assurance and ideal preservation of the sample are required.	Obtaining brain tissue continues to be a challenge in human rabies diagnosis; therefore, such tests may be the only feasible ones, especially for ante-mortem testing

Test	Target	Sample type	Objective	Laboratory	Advantages	Disadvantages	Comments
Competitive ELISA (kits) (29, 30)	Host antibody (animal)	Serum; sera adsorbed on filter paper; muscle extract	Detection and quantification of RABV antibodies; measurement of antibody response to vaccination; sero-surveillance	Central and local network	Good repeatability between laboratories; controlled supplier; internal controls; not species-specific; easy, rapid collection directly in the field without the need for needles, syringes or vacutainer tubes	Requires some basic laboratory equipment; may require additional validation steps ^a	Currently available kit is validated for measurement of antibody response to dog vaccination and wildlife oral rabies vaccination, not for human antibodies
Indirect ELISA (kits) (23)	Host antibody (human, animal)	Serum, plasma	Detection and quantification of RABV antibodies; measurement of antibody response to vaccination; sero-surveillance	Central and local network	Good repeatability between laboratories; controlled supplier; internal controls	Requires some basic laboratory equipment; may not be useful for all species; may require additional validation steps; ^a may detect only certain isotypes (e.g. IgG) of RABV antibodies	May be useful for confirming immune response in exposed personnel or during PEP in immune-compromised patients or when major deviations from recommended PEP schedules occur; can be used in serosurveys

Test	Target	Sample type	Objective	Laboratory	Advantages	Disadvantages	Comments
Immuno-chromatographic test for RABV antibodies (i.e. lateral flow devices) (31)	Host antibody (animal)	Serum	Screening for RABV antibodies, e.g. response to vaccination; sero-surveillance	Central and local network	Low technological requirement; low containment requirement; can be use at point of sampling	Screening test only for determination of humoral immune response to rabies vaccination	Useful in dog-mediated rabies vaccination campaigns or local vaccination clinics in areas where equipment required for RFFIT, FAVN or ELISA is not available

^a Correlation with neutralizing antibody levels may depend on homology between the kit antigens and the RABV vaccine strain, as well as host genetics. Determination of appropriate cut-off levels requires validation for the purpose of testing.

5.4.1 Виявлення вірусного антигену

Флуоресцентний антитільний тест (fluorescent antibody test, FAT) є швидким, чутливим і специфічним методом діагностики сказу у тварин і людей (2, 3, 9) та вважається «золотим стандартом» діагностики. Точність тесту, однак, залежить від низки чинників, зокрема кваліфікації дослідника, якості антирабічного кон'югату, справності обладнання (включно з флуоресцентним мікроскопом), якості зразка. Метод ґрунтується на мікроскопічному дослідженні відбитків або мазків тканини мозку після інкубації з антирабічним поліклональним глобуліном або широко перехресно-реактивними моноклональними антитілами (АМА), кон'югованими з флуоресцеїн-ізотіоціанатом. Діагностичний кон'югат повинен бути високої якості, а його робоче розведення для оптимальної ефективності та виявлення вірус-специфічних антигенів має бути попередньо визначене. Для забезпечення високої чутливості тесту рекомендується використовувати відбитки (або мазки) зразків зі стовбура мозку та/або мозочка. Гіпокамп (ріг Амона) також може бути включений до дослідження, однак не є обов'язковим для встановлення остаточного діагнозу.

Інші методи виявлення антигенів ліссавірусів, такі як імуноферментний аналіз (ELISA) та прямий швидкий імуногістохімічний тест (direct rapid immunohistochemistry test, DRIT), продемонстрували стабільно відтворювані результати у багатьох лабораторіях. Розширена оцінка DRIT показала, що його чутливість і специфічність є порівнянними з FAT (10, 25). DRIT дозволяє проводити швидке тестування на місці з використанням світлової мікроскопії та може сприяти децентралізації епідеміологічного нагляду, особливо за умови комерційної доступності реагентів. Консультація рекомендує DRIT як альтернативу FAT для покращення децентралізованого лабораторного епіднагляду.

Типові внутрішньоцитоплазматичні включення у формалін-фіксованій тканині мозку можуть бути виявлені в нейронах за допомогою валідованих імуногістохімічних методів (11). Однак фіксація тканини мозку формаліном не є придатною для рутинної діагностики, оскільки затримує отримання результатів і має нижчу чутливість порівняно з FAT або DRIT. Тести на основі латерального потоку (lateral flow tests) були розроблені для швидкого виявлення антигенів RABV у польових умовах. Деякі з них демонструють добрі результати (12–14), однак потребують належної валідації відповідно до міжнародних стандартів (2, 13). Попри це, такі тести можуть бути корисними для епіднагляду в умовах, коли транспортування зразків до лабораторії є ускладненим або лабораторні можливості відсутні. Крім того, вони можуть підвищити залученість персоналу першої лінії до системи нагляду за сказом.

5.4.2 Виділення вірусу

Виділення вірусу може бути необхідним для підтвердження результатів тестів на виявлення антигену, а також для подальшого ампліфікування або характеристики ізоляту (2). Ліссавіруси можуть бути виділені в клітинних культурах, таких як нейробластомні клітини, або шляхом внутрішньочерепної інокуляції новонародженим мишам. За можливості виділення вірусу на тваринах слід замінювати альтернативними методами. Клітини нейробластоми миші (наприклад, NA C1300) є більш чутливими до польових ізолятів ліссавірусів порівняно з іншими протестованими клітинними лініями (2). Виділення вірусу в культурі нейробластомних клітин є щонайменше таким же ефективним, як і інокуляція тварин, особливо при невеликих кількостях вірусу. Крім того, культивування в клітинній культурі скорочує час отримання результату з 10–21 дня (при тесті інокуляції мишей) до 2–4 днів. Однак за несприятливих умов (наприклад, при розкладанні тканини мозку) можливе отримання хибнонегативних результатів. У разі відсутності можливостей для культивування клітин або застосування молекулярних методів може використовуватися інокуляція тварин. Якщо потрібен швидкий результат, перевагу слід надавати новонародженим мишам (< 3

днів), оскільки вони більш чутливі до інфекції, ніж відлучені або дорослі миші. Період спостереження може бути скорочений шляхом інокуляції достатньої кількості мишей для послідовного забою та дослідження мозку методом FAT, починаючи з 4-го дня після інокуляції (15).

Коментар робочої групи

Робоча група вважає за доцільне зазначити, що на сьогодні культуральний метод не впроваджений. Робоча група підтримує необхідність впровадження культурального методу для ізоляції вірусу сказу.

5.4.3 Виявлення вірусної РНК

Молекулярні методи, зокрема полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією (RT-PCR) та інші методи ампліфікації, відіграють дедалі важливішу роль у багатьох країнах (16, 17). За наявності тканини мозку для первинної діагностики вірусного антигену слід застосовувати FAT або DRIT (2). Молекулярні методи можуть використовуватися для підтвердження діагнозу та проведення епідеміологічних досліджень у лабораторіях із суворими процедурами контролю якості та наявним досвідом і компетенцією в застосуванні таких методик. Вони також можуть застосовуватися для прижиттєвої діагностики у людей. Настійно рекомендується використання надійних позитивних контролів або внутрішньопроцесних контролів.

5.5 Методи прижиттєвої діагностики сказу у людей

Багато лабораторних методів можуть використовуватися для підтвердження клінічного випадку сказу за життя пацієнта (1). Водночас застосування прижиттєвих методів для діагностики сказу у тварин категорично не рекомендується. Чутливість методів діагностики значно варіює залежно від стадії захворювання, імунологічного статусу пацієнта, інтермітуючого виділення вірусу, рівня підготовки технічного персоналу. Позитивний, валідований результат свідчить про наявність сказу, однак негативний результат не виключає інфекцію.

Підтвердження діагнозу сказу у пацієнта з підозрою на це захворювання має важливе значення з кількох причин, зокрема специфічної характеристики збудника та потенційного джерела інфекції, особливо за відсутності анамнезу контакту з твариною; виявлення інших осіб, які могли бути піддані ризику експозиції від тієї ж тварини під час проведення епідеміологічного розслідування; застосування відповідних заходів інфекційного контролю для запобігання інфікуванню через контакт із пацієнтом; призначення постконтактної профілактики (ПКП) особам, які контактували з інфекційними виділеннями пацієнта; завершення випадку та проведення психологічного консультування членів родини; розгляд можливості застосування експериментальних терапевтичних підходів; моніторинг вірусного навантаження та клінічної відповіді пацієнта у разі проведення лікування; застосування менш інвазивних методів для документування тягаря захворювання у людей з огляду на рідкісність проведення розтинів; встановлення альтернативного інфекційного агента у разі негативних результатів тестування.

5.5.1 Виявлення вірусного антигену

Вірусні антигени можуть бути виявлені за допомогою флуоресцентного антитільного тесту (FAT) у біопсійних зразках шкіри або у волосяних фолікулах пацієнтів із клінічними проявами сказу (18). Результати не залежать від наявності або відсутності антитіл у пацієнта, і зразки можуть бути позитивними вже на ранніх стадіях захворювання.

Зразки шкіри зазвичай відбирають у потиличній (шийній) ділянці з включенням волосяних фолікулів, що містять периферичні нерви. Для виявлення вірусних антигенів навколо основи волосяних фолікулів може знадобитися дослідження кількох зрізів. Якість зразків має першочергове значення, оскільки відсутність волосяних фолікулів знижує чутливість тесту. Застосування цього методу може бути обмеженим у деяких умовах, оскільки для підготовки заморожених зрізів шкіри необхідний кріостат; за відсутності відповідного обладнання перевагу може бути надано виявленню вірусної РНК (16, 27, 28). FAT мазків із роگیвки (corneal impressions) у більшості клінічних умов є недостатньо надійним і не рекомендується як рутинний тест через ризик ушкодження (скарифікації) роگیвки, особливо у пацієнтів з енцефалітами іншої етіології, ніж сказ. Імунохроматографічні методи були розроблені для прямого виявлення антигенів RABV у тканині мозку тварин (12), однак перед застосуванням для прижиттєвої діагностики у людей вони потребують стандартизації та суворого контролю якості.

5.5.2 Виявлення вірус-специфічних антитіл

З огляду на особливості патогенезу вірусу, застосування серологічних тестів для прижиттєвої діагностики сказу у людей є складним, оскільки специфічні до RABV антитіла можуть з'являтися в сироватці та спинномозковій рідині (СМР) лише на пізніх стадіях інфекції. Віруснейтралізуючі антитіла у сироватці невакцинованих пацієнтів або у СМР можуть визначатися за допомогою тестів нейтралізації вірусу, таких як rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) та fluorescent antibody virus neutralization (FAVN) test (19). Чутливість цих методів для прижиттєвої діагностики є низькою, оскільки віруснейтралізуючі антитіла зазвичай з'являються в середньому через 7–8 днів після появи перших клінічних симптомів. Антитіла в СМР виявляються нечасто і частково залежать від клінічної стадії захворювання. Показано, що титри антитіл класу IgG проти глікопротеїну G RABV, визначені за допомогою валідованого ELISA, добре корелюють із результатами тестів нейтралізації вірусу; при цьому ELISA є простішим для рутинного застосування (20, 21). Однак ELISA не дозволяє виявляти специфічні до сказу антитіла класу IgM, які першими продукуються після експозиції. Швидке виявлення антитіл (IgG та IgM) до інших вірусних антигенів (наприклад, нуклеопротеїну) також може бути корисним, оскільки вони можуть з'являтися раніше, ніж нейтралізуючі антитіла (4).

5.5.3 Виявлення вірусної РНК

Молекулярні методи є високочутливими для діагностики сказу (1, 2). Як і всі лабораторні методи, вони потребують стандартизації та суворого контролю якості. РНК lyssavirus може бути виявлена та ампліфікована з різних біологічних рідин і тканин (зокрема слини, СМР, сліз, шкіри, концентрованої сечі та волосяних фолікулів). Оскільки виділення вірусу має інтермітуючий характер, слід досліджувати серійні зразки. Найвищу чутливість забезпечують біопсійні зразки шкіри (включно з волосяними фолікулами) та слина.

5.5.4 Виділення вірусу

При прижиттєвій діагностиці виділення вірусу зі слини або інших біологічних зразків є оптимальним методом для отримання беззаперечного діагнозу та подальшої характеристики вірусу (1–3). Успішність виділення вірусу залежить, зокрема, від імунологічного статусу пацієнта (вірус частіше виділяється у осіб без антитіл), інтермітуючого характеру вірусної екскреції, кількості послідовних пасажів у клітинній культурі. Навіть на пізніх стадіях захворювання зразки можуть не містити інфекційного вірусу. Рідкі зразки або мазки (swabs) після відбору слід заморожувати, попередньо видаливши вміст тампона у середовище для збору матеріалу. За жодних обставин не слід додавати консерванти до середовища для збору зразків.

Коментар робочої групи

Робоча група вважає за доцільне зазначити, що на сьогодні в Україні не використовується культуральний метод для прижиттєвої діагностики сказу.

5.6 Оцінка антитільної відповіді на вакцинацію проти сказу у людей

Для оцінки імунної відповіді після вакцинації та визначення необхідності бустерної дози рекомендуються віруснейтралізаційні тести — rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) та fluorescent antibody virus neutralization (FAVN) test, оскільки їх результати корелюють із рівнем захисту в експериментальних дослідженнях на тваринах (19, 22).

Віруснейтралізаційні тести застосовуються для визначення рівня захисних антитіл у імунокомпromетованих пацієнтів, оцінки нових вакцин або схем вакцинації, прийняття рішення щодо введення бустерної дози у випадках, коли рівень нейтралізуючих антитіл є критичним з огляду на індивідуальні фактори ризику.

ELISA може бути використаним для рутинного скринінгу з метою визначення розвитку імунної відповіді після доконтактної або постконтактної вакцинації, оскільки цей метод є простішим у виконанні (21). Визначення зв'язувальних антитіл за допомогою ELISA та визначення нейтралізуючих антитіл за допомогою RFFIT або FAVN test є методологічно різними підходами, і результати слід інтерпретувати з урахуванням цієї відмінності (23). Показано, що титри поствакцинальних антитіл (класу IgG) проти глікопротеїну RABV, визначені валідованим ELISA, добре корелюють із результатами віруснейтралізаційних тестів (21). Перед використанням комерційно доступного набору необхідно оцінити його робочі характеристики в місцевих умовах, зокрема відповідний пороговий рівень (cut-off), чутливість, специфічність (23). Слід враховувати обмеження тест-систем, такі як видова специфічність, клас імуноглобулінів, що визначається, лінійний діапазон вимірювання, та оцінювати їх відповідно до цілей програми моніторингу (22).

Для забезпечення достовірності результатів лабораторій, що виконують серологічні дослідження на сказ методом RFFIT, FAVN test або ELISA, рекомендується участь у програмах зовнішнього контролю якості та професійної оцінки.

5.7 Оцінка антитільної відповіді на вакцинацію проти сказу у тварин

Для визначення імунної відповіді після вакцинації у тварин можуть застосовуватися RFFIT, FAVN test та валідовані ELISA (19, 22). Таке тестування є важливим у випадках, коли виникають сумніви щодо якості вакцини, умов її зберігання (наприклад, дотримання холодового ланцюга), ефективності введення вакцини. Поствакцинальні зразки слід досліджувати у період очікуваного пікового рівня антитіл (приблизно через 4 тижні після вакцинації). Інтерпретація серологічних результатів зразків, відібраних пізніше цього терміну, може бути ускладненою, оскільки рівень антитіл може швидко знижуватися, навіть якщо тварина залишається захищеною від інфекції. Через варіабельність і потенційно швидке зниження титрів антитіл проведення сероепідеміологічних досліджень більш ніж через 4 тижні після вакцинації не рекомендується для оцінки охоплення вакцинацією або популяційного імунітету (19, 24). RFFIT (32) та FAVN (19) рекомендовані для цілей міжнародного переміщення та торгівлі тваринами (3). Як віруснейтралізаційні тести (наприклад, RFFIT, FAVN test), так і ELISA є придатними для моніторингу антитільної відповіді вакцинованих тварин у межах програм контролю сказу.

ELISA доступні у форматі комерційних наборів і можуть бути непрямими або конкурентними. Застосування ELISA є прийнятним після валідації тесту для відповідної

мети. Як зазначалося вище, перед використанням комерційного набору необхідно оцінити його робочі характеристики в місцевих умовах.

5.8 Ідентифікація вірусу за допомогою молекулярних методів: епідеміологічні аспекти

Тисячі ізолятів ліссавірусів від людей, домашніх тварин і диких видів були охарактеризовані за допомогою антигенних та молекулярних методів, що дозволило здійснити базову ідентифікацію та класифікацію ліссавірусів і продемонструвати, що вірусні ізоляти з певного географічного регіону або від конкретного виду мають унікальні генетичні послідовності. У більшості випадків ці відмінності можуть бути використані для визначення основного резервуарного хазяїна (наприклад, кажан, собака, лисиця, мангуст) та для встановлення ймовірного джерела інфекції за відсутності достовірного анамнезу експозиції (1, 2).

5.9 Літературні джерела

1. Dacheux L, Wacharapluesadee S, Hemachudha T, Meslin FX, Buchy P, Reynes JM et al. More accurate insight into the incidence of human rabies in developing countries through validated laboratory techniques. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(11):e765.
2. Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, editors. *Laboratory techniques in rabies*. Fourth edition. Geneva: World Health Organization; 1996:9–27.
3. Rabies (infection with rabies virus). Chapter 2.1.17. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*. Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2017.
4. Petersen BW, Rupprecht CE. Human rabies epidemiology and diagnosis. In: Tkachev S, editor. *Non-flavivirus encephalitis*. InTech; 2011. doi: 10.5772/21708.
5. Rupprecht CE, Hemachudha T. Rabies. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. *Infections of the central nervous system*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004.
6. Feder HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14(4):408–22.
7. Laothamatas J, Hemachudha T, Mitrabhakdi E, Wannakrairot P, Tulayadaechanont S. MR imaging in human rabies. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(6):1102–9.
8. *Guidance on the regulations for the transport of infectious substances 2017–2018*. Geneva: World Health Organization; 2017.
9. Robardet E, Picard-Meyer E, Andrieu S, Servat A, Cliquet F. International interlaboratory trials on rabies diagnosis: an overview of results and variation in reference diagnosis techniques (fluorescent antibody test, rabies tissue culture infection test, mouse inoculation test) and molecular biology techniques. *J Virol Methods*. 2011;177(1):15–25.
10. Coetzer A, Sabeta CT, Markotter W, Rupprecht CE, Nel LH. Comparison of biotinylated monoclonal and polyclonal antibodies in an evaluation of a direct rapid immunohistochemical test for the routine diagnosis of rabies in southern Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3189.
11. Stein LT, Rech RR, Harrison L, Brown CC. Immunohistochemical study of rabies virus within the central nervous system of domestic and wildlife species. *Vet Pathol*. 2010;47(4):630–3.
12. Servat A, Picard-Meyer E, Robardet E, Muznièce Z, Must K, Cliquet F. Evaluation of a rapid immunochromatographic diagnostic test for the detection of rabies from brain material of European mammals. *Biologicals*. 2012;40(1):61–6.

13. Eggerbauer E, de Benedictis P, Hoffmann B, Mettenleiter TC, Schlottau K, Ngoepe EC et al. Evaluation of six commercially available rapid immunochromatographic tests for the diagnosis of rabies in brain material. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004776.
14. Lechenne M, Naissengar K, Lepelletier A, Alfaroukh IO, Bourhy H, Zinsstag J et al. Validation of a rapid rabies diagnostic tool for field surveillance in developing countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(10):e0005010.
15. Webster WA, Casey GA, Charlton KM. The mouse inoculation test in rabies diagnosis: early diagnosis in mice during the incubation period. *Can J Comp Med*. 1976;40(3):322.
16. Faye M, Dacheux L, Weidmann M, Diop SA, Loucoubar C, Bourhy H et al. Development and validation of sensitive real-time RT-PCR assay for broad detection of rabies virus. *J Virol Methods*. 2017;243:120–30.
17. Mani RS, Madhusudana SN. Laboratory diagnosis of human rabies: recent advances. *Sci World J*. 2013;2013:569712.
18. Crepin P, Audry L, Rotivel Y, Gacoin A, Caroff C, Bourhy H. Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 1998;36(4):1117–21.
19. Cliquet F, Aubert M, Sagne L. Development of a fluorescent antibody virus neutralisation test (FAVN test) for the quantitation of rabies neutralising antibody. *J Immunol Methods*. 1998;212(1):79–87.
20. Welch RJ, Anderson BL, Litwin CM. An evaluation of two commercially available ELISAs and one in-house reference laboratory ELISA for the determination of human anti-rabies virus antibodies. *J Med Microbiol*. 2009;58(6):806–10.
21. Feysaguet M, Dacheux L, Audry L, Compoint A, Morize JL, Blanchard I et al. Multicenter comparative study of a new ELISA, PLATELIA™ RABIES II, for the detection and titration of anti-rabies glycoprotein antibodies and comparison with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) on human samples from vaccinated and non-vaccinated people. *Vaccine*. 2007;25(12):2244–51.
22. Moore SM, Hanlon CA. Rabies-specific antibodies: measuring surrogates of protection against a fatal disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(3):e595.
23. Moore SM, Pralle S, Engelman L, Hartschuh H, Smith M. Rabies vaccine response measurement is assay dependent. *Biologicals*. 2016;44(6):481–6.
24. Moore SM, Gilbert A, Vos A, Freuling CM, Ellis C, Kliemt J et al. Rabies virus antibodies from oral vaccination as a correlate of protection against lethal infection in wildlife. *Trop Med Infect Dis*. 2017;2(3):31.
25. Rupprecht C, Cliquet F, Fehlner-Gardiner C, Fooks AR, Mueller T, Saveta C et al. Progress in the development of a direct rapid immunohistochemical test for diagnosing rabies. In: *News from Colleagues*. Paris: World Organisation for Animal Health; 2014;3:87–95 (<https://www.oie.int/doc/ged/D14185.PDF>).
26. Dyer JL, Niezgoda M, Orciari LA, Yager PA, Ellison JA, Rupprecht CE. Evaluation of an indirect rapid immunohistochemistry test for the differentiation of rabies virus variants. *J Virol Methods*. 2013;190(1–2):29–33.
27. Dacheux L, Larrous F, Lavenir R, Lepelletier A, Faouzi A, Troupin C et al. Dual combined real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay for the diagnosis of lyssavirus infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(7):e0004812.

28. Mani RS, Madhusudana SN, Mahadevan A, Reddy V, Belludi AY, Shankar SK. Utility of real-time Taqman PCR for antemortem and postmortem diagnosis of human rabies. *J Med Virol.* 2014;86(10):1804–12.
29. Bedeković T, Šimić I, Krešić N, Lojkić I, Mihaljević Ž, Sućec I et al. Evaluation of ELISA for the detection of rabies virus antibodies from the thoracic liquid and muscle extract samples in the monitoring of fox oral vaccination campaigns. *BMC Vet Res.* 2016;12(1):76.
30. Wasniewski M, Almeida I, Baur A, Bedekovic T, Boncea D, Chaves LB et al. First international collaborative study to evaluate rabies antibody detection method for use in monitoring the effectiveness of oral vaccination programmes in fox and raccoon dog in Europe. *J Virol Methods.* 2016;238:77–85.
31. Manalo DL, Yamada K, Watanabe I, Miranda ME, Lapiz SM, Tapdasan E et al. A comparative study of the rapina and the virus-neutralizing test (rffit) for the estimation of antirabies-neutralizing antibody levels in dog samples. *Zoonoses Public Health.* 2017;64(5):355–62.
32. Smith JS, Yager PA, Baer GM. A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. *Bull World Health Organ.* 1973; (48): 535-541.

6. Ведення пацієнтів до та після смерті

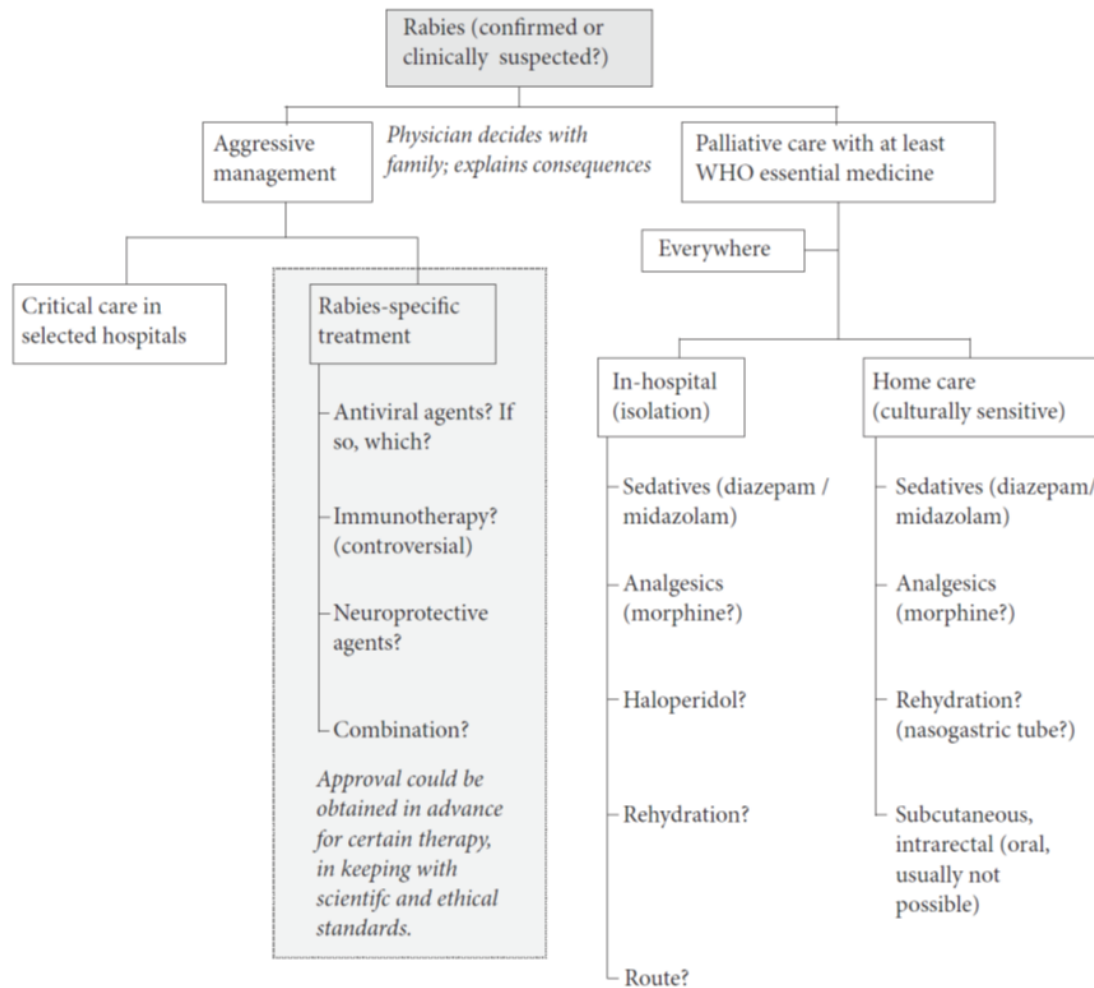
6.1 Ведення пацієнтів із сказом

Сказ вважається практично завжди летальним захворюванням: щороку реєструються десятки тисяч смертей, і задокументовано лише поодинокі випадки виживання. У світі щороку, ймовірно з недооцінкою, близько 59 000 пацієнтів помирають від підозрілого або лабораторно підтвердженого сказу (1). Переважна більшість цих смертей припадає на бідні сільські громади Азії та Африки, де зберігається висока захворюваність на сказ, що передається собаками, та де доступ до своєчасної, фінансово доступної і належної постконтактної профілактики (post-exposure prophylaxis, ПКП) є обмеженим.

Більшість таких пацієнтів, принаймні на початковому етапі, отримують медичну допомогу в периферичних або навіть сільських закладах охорони здоров'я, де кадрові та матеріальні ресурси для належної обробки ран і профілактики сказу часто є вкрай обмеженими або відсутніми. Ефективного етіотропного лікування сказу після появи клінічних симптомів не існує. Майже всі пацієнти зі сказом помирають.

Алгоритм ведення пацієнтів із підтвердженим або підозрілим сказом у людини наведено на рисунку 3.

Рисунок 3 Запропонований алгоритм ведення випадків підтвердженого або підозрілого сказу у людини



За матеріалами посилань 2–5.

6.2 Паліативне ведення пацієнтів із сказом

Більшість пацієнтів зі сказом залишаються притомними та усвідомлюють характер і прогноз свого захворювання. Зазвичай вони перебувають у стані вираженого збудження, особливо при переважанні екзитативної (“буйної”, *furious*) форми сказу. Крім того, таких пацієнтів часто ізолюють, коли це можливо, через сприйнятий ризик передачі RABV при контакті. На жаль, у деяких країнах багатьом пацієнтам зі сказом відмовляють у госпіталізації, і вони отримують термінальний догляд лише від членів сім’ї. За можливості госпіталізація пацієнтів із клінічними проявами сказу є доцільною для зменшення їх страждань та забезпечення належної, гідної паліативної допомоги.

Попри те, що майже всі пацієнти помирають, медичні працівники мають ключову роль у наданні своєчасної, ефективної, комплексної, співчутливої та культурно чутливої допомоги. Це можливо навіть за умов обмеженого доступу до обладнання та лікарських засобів (4). З огляду на неминучість летального наслідку в більшості випадків, лікування має бути спрямоване на забезпечення комфорту пацієнта, із застосуванням глибокої седації (барбітурати, морфін) та уникненням інтубації або заходів підтримки життя, особливо після встановлення діагнозу (1).

Більшість пацієнтів зі сказом не є кандидатами для агресивної терапії у відділенні інтенсивної терапії (див. розділ 6.4). Паліативна допомога таким пацієнтам — як у стаціонарі, так і вдома — має бути невід’ємною частиною всіх настанов із профілактики та ведення сказу. Паліативна допомога повинна бути доступною пацієнтам зі сказом (та іншими

термінальними станами) у будь-якому закладі охорони здоров'я, а медичні працівники мають бути навчені надавати ефективну паліативну допомогу. Ресурси та керівництво ВООЗ щодо паліативної допомоги (включно з переліком основних лікарських засобів) доступні на вебсторінці ВООЗ, присвяченій паліативній допомозі (6).

Пацієнти з підтвердженим сказом повинні отримувати адекватну гідратацію, седацію та догляд у відповідному медичному закладі, бажано в спокійній, без протягів, тихій кімнаті з належною емоційною та фізичною підтримкою (4, 7). Слід поважати приватність, гідність і культурні потреби пацієнтів. Забезпечення можливості спілкування родини з пацієнтом у його останні години має бути пріоритетом. Діагноз необхідно обговорити з родиною якомога раніше після його встановлення.

Бензодіазепіни, такі як діазепам, ефективні для седації та м'язової релаксації і можуть вводитися підшкірно, внутрішньовенно або ректально. Альтернативами є лоразепам і мідазолам. Морфін може застосовуватися для знеболення підшкірно або внутрішньовенно, однак у дуже периферійних закладах його доступність часто обмежена. Для лікування неспокою, збудження, галюцинацій та агресії рекомендувався великий транквілізатор галоперидол (8), проте деякі лікарі уникають його застосування через побічні ефекти та складність контролю седації порівняно з іншими препаратами. Надмірну салівацію можна зменшити за допомогою антихолінергічних засобів, таких як скополамін. Дози лікарських засобів слід титрувати таким чином, щоб уникнути надмірної седації, яка потребуватиме інтубації.

Повторне внутрішньовенне або підшкірне введення морфіну чи бензодіазепінів є ефективним для зменшення важкого збудження, тривоги та м'язових спазмів, які характерні для "буйної" (*furious*) форми сказу (1). Після встановлення діагнозу буйного сказу інвазивних процедур слід уникати.

Паліативну допомогу пацієнтам зі сказом доцільно надавати у стаціонарі, із застосуванням внутрішньовенного введення препаратів для мінімізації додаткового стресу та дискомфорту. Сказ не є контагіозним захворюванням, здатним спричинити спалах під час догляду за пацієнтом; передача від людини до людини документована лише у виняткових випадках, зокрема при трансплантації органів (див. розділ 8.3.2). Якщо пацієнт зі сказом та/або його родина наполягають на виписці або відмовляються від госпіталізації (наприклад, з культурних чи релігійних причин), медична команда може розглянути можливість амбулаторної паліативної допомоги (забезпечення медикаментами та засобами індивідуального захисту). У разі необхідності транспортування перевагу може бути надано неінвазивним шляхам введення препаратів або таким формам, які можуть застосовуватися не парентерально (зокрема через назогастральний зонд або ректально). Потреба в транспортуванні може бути додатковим аргументом на користь початкового застосування менш глибокої седації (4).

6.3 Рекомендації для медичних працівників і членів сім'ї пацієнтів зі сказом

Більшість пацієнтів зі сказом помирають, і сім'ї, які звертаються по допомогу, повинні бути поінформовані та проконсультовані щодо неминучості летального наслідку. Догляд за пацієнтами з діагнозом сказу може викликати тривогу у медичного та середнього медичного персоналу, родичів і друзів, які здійснюють немедичний догляд, а також у засобах масової інформації та громадськості. Сказ у людини не становить ризику для медичних працівників за умови дотримання стандартних заходів безпеки, особливо під час інтубації та аспірації.

Після ретельної оцінки ризику медичним працівникам, які могли зазнати експозиції, слід призначити постконтактну профілактику (ПКП). Необхідно нагадувати про важливість

дотримання бар'єрного режиму догляду та використання засобів індивідуального захисту (стандартні запобіжні заходи, включно з рукавичками, захисними окулярами та маскою у разі процедур із ризиком утворення бризок), як це рекомендовано для всіх інфекційних захворювань. Заклади охорони здоров'я, які можуть приймати пацієнтів зі сказом, можуть розглянути доцільність доконтактної профілактики (ДКП) для медичного персоналу, залученого до їх ведення (див. розділ 8.2).

У деяких випадках ПКП може бути рекомендована статевим партнерам пацієнтів, оскільки тісний контакт і статеві стосунки на ранніх стадіях захворювання теоретично можуть становити ризик передачі (інфекційний RABV наявний у слині). Водночас переконливих доказів передачі сказу від людини до людини немає.

Особи, які зазнали укусу тієї ж тварини, повинні бути ідентифіковані та отримати належну ПКП. З урахуванням патобіології та епідеміології RABV ризик інфікування немовляти через грудне молоко є аналогічним ризику споживання молока від хворої на сказ тварини — він не становить суттєвого ризику для громадського здоров'я (див. розділ 8.3.2).

6.4 Особи, які вижили після сказу, та «агресивні» протоколи лікування

Вживання після сказу було належним чином задокументоване щонайменше у 15 випадках (9). У всіх випадках, окрім одного, пацієнти отримували одну або більше доз вакцини проти сказу до появи клінічних проявів захворювання. У тих, хто вижив, формувалася імунна відповідь із розвитком нейтралізуючих антитіл проти RABV у сироватці крові та СМР.

Сучасні «агресивні» протоколи, такі як Milwaukee protocol (11), не забезпечують надійного виживання без тяжких неврологічних наслідків. У виняткових випадках агресивне лікування може бути розглянуте. Таке лікування повинно проводитися у референс-центрах, командами з належною підготовкою та досвідом ведення пацієнтів зі сказом або після консультації з відповідними експертами, із застосуванням етично попередньо схвалених протоколів, після обговорення з родиною та колегіального прийняття рішення, лише після виключення інших життєво небезпечних, але потенційно виліковних захворювань (диференційна діагностика енцефаліту, зумовленого сказом).

Коментар робочої групи:

Milwaukee protocol є експериментальним підходом до лікування клінічно маніфестного сказу, ефективність якого не має переконливої доказової бази та не розглядається як стандарт медичної допомоги. З огляду на відсутність в Україні клінічного досвіду його застосування, необхідність високоспеціалізованої інтенсивної терапії, мультидисциплінарної команди та етичних погоджень, використання цього протоколу є вкрай складним і не може розглядатися як рутинна практика. Пріоритетом залишається своєчасне проведення постконтактної профілактики.

6.4.1 Інтенсивна терапія (симптоматичне лікування)

Перший задокументований випадок виживання після сказу, описаний у 1969 році, передбачав лише проведення інтенсивної терапії без інтубації (10). Після повідомлення про успішне лікування підлітка у США у 2004 році було запропоновано підхід, відомий як Milwaukee protocol (11). З того часу він застосовувався неодноразово, проте переконливих задокументованих випадків успіху немає (12). Протягом останніх років в Індії було описано шість добре задокументованих випадків виживання (хоча з тяжкими неврологічними дефіцитами) (13, 14), а також дедалі частіше реєструється виживання протягом кількох тижнів після появи симптомів. Це може бути пов'язано з підвищенням обізнаності щодо сказу та покращенням доступу до відділень інтенсивної терапії у країнах, де сказ є ендемічним.

Водночас агресивний клінічний підхід пов'язаний із високим ризиком неуспіху та є складним для реалізації, особливо в умовах обмежених ресурсів. Тому лише невелика частка пацієнтів, які залишаються притомними або мають лише помірне пригнічення свідомості, можуть розглядатися як кандидати для такого підходу. Можливість його застосування визначається передусім своєчасним доступом до належних ресурсів, включно з відділенням інтенсивної терапії та компетентною командою (3). Деякі пацієнти, у яких на ранньому етапі з'являлися антитіла у сироватці та СМР за відсутності виявленого вірусу або вірусної РНК (що свідчило про ймовірну елімінацію вірусу), виживали після проведення інтенсивної терапії, однак залишалися у вегетативному стані. Водночас ці фактори є ненадійними предикторами прогнозу (1, 15).

При розгляді можливості застосування «агресивної» терапевтичної стратегії для пацієнта зі сказом слід пам'ятати про таке (1):

- Сказ майже завжди є летальним захворюванням, але дуже невелика кількість пацієнтів одужала, причому у більшості випадків — із важкими наслідками, які можуть мати значний і тривалий вплив на життя пацієнтів та їхніх родин і осіб, які здійснюють догляд.
- Більшість осіб, які вижили, незалежно від проведеного лікування, мали виражену ранню імунну відповідь. Хоча у випадках, зумовлених вірусами кажанів, частіше відзначалося формування антитіл у сироватці та/або СМР, це не було характерним для випадків сказу, пов'язаного із собаками. Водночас більшість випадків, спричинених вірусами кажанів, завершувалися летально.
- На сьогодні неможливо надійно прогнозувати, які пацієнти можуть одужати.
- Заохочуються ретельно сплановані та валідовані дослідження, проведені з дотриманням етичних принципів, з метою визначення оптимальних протоколів ведення, підходів до імуномодуляції та нових лікарських засобів, включно з противірусними препаратами.
- Лікування сказу у людини повинно бути безпечним та не завдавати пацієнтові додаткової шкоди.

6.4.2 Специфічне лікування сказу

Перспективними можуть бути засоби, що сприяють проникненню лікарських препаратів, антитіл та ефекторних клітин імунної системи через гематоенцефалічний та гемато-спинномозковий бар'єри, які залишаються інтактними у некомотозній фазі (1), а також засоби, здатні елімінувати вірус із позаневральних органів (особливо з серця). Проводяться дослідження противірусних препаратів, ефективних проти сказу, однак їх безпечність та відсутність додаткової шкоди для пацієнта повинні бути доведені (17–19). З'явився схвалений для застосування у людини препарат проти РНК-вірусних інфекцій загалом, який потенційно може бути корисним у деяких випадках сказу (20, 21). У будь-якому випадку протоколи так званого «рятувального» (salvage) лікування повинні бути чітко сформульовані та попередньо затверджені етичними комітетами до їх застосування клінічними командами.

6.5 Поводження з тілами осіб, які померли від сказу

Тіло пацієнта, який ймовірно помер від сказу, повинно бути марковане як інфекційне, але не як «контагіозне» (повітряно-краплинний або аерогенний шлях передачі відсутній). Ризик передачі інфекції іншим особам є вкрай низьким за умов дотримання стандартних запобіжних заходів (22). Кров не містить RABV, проте вірус наявний у багатьох інших

тканинах і рідинах, зокрема у тканинах центральної нервової системи та слинних залоз (1). У разі проведення бальзамування або розтину це має здійснюватися з дотриманням належних заходів безпеки та використанням відповідних засобів індивідуального захисту. Тканини та біологічні рідини повинні утилізуватися так само, як при інших інфекційних захворюваннях. Тіло померлого має бути дозволено поховати або кремувати відповідно до його релігійних традицій.

6.6 Передача інфекції при трансплантації органів

RAVV наявний у багатьох тканинах на термінальних стадіях захворювання, тому перед трансплантацією органів від осіб, які померли з неврологічними симптомами та ознаками, сумісними зі сказом, необхідно проявляти особливу обережність. Задokumentовано кілька випадків розвитку сказу внаслідок трансплантації органів і тканин (23–25). Обсяг обстеження на поширені або особливо летальні інфекції має бути збалансований із терміновістю трансплантації життєздатного органа. Трансплантація рогівки, яка є поширеною у країнах, що розвиваються, не повинна проводитися без виключення ймовірності смерті донора від сказу.

6.7 Літературні джерела

1. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):498–513.
2. Wilde H, Hemachudha T, Jackson AC. Viewpoint: management of human rabies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102(10):979–82.
3. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, Ertl HC, Dietzschold B, O'Reilly M et al. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis.* 2003;36(1):60–3.
4. Tarantola A, Crabol Y, Mahendra BJ, In S, Barennes H, Bourhy H et al. Caring for patients with rabies in developing countries – the neglected importance of palliative care. *Trop Med Int Health.* 2016;21(4):564–7.
5. Lindqvist O, Lunquist G, Dickman A, Bukki J, Lunder U, Hagelin CL et al. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphistudy based international expert consensus opinion. *J Palliat Med.* 2013;16(1):38–43.
6. Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2016.
7. Daher ED, Junior S, Ferreira MT, Barros FA, Gurgel TM, Patrocínio RM. Renal involvement in human rabies: clinical manifestations and autopsy findings of nine cases from northeast of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2005;47(6):315–20.
8. Marsden SC, Cabanban CR. Rabies: a significant palliative care issue. *Prog Palliat Care.* 2006;14(2):62–7.
9. Jackson AC. Human rabies: a 2016 update. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(11):38.
10. Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies: a case report. *Ann Int Med.* 1972;76(6):931–42.
11. Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2508–14.

12. Zeiler FA, Jackson AC. Critical appraisal of the Milwaukee protocol for rabies: this failed approach should be abandoned. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(1):44–51.
13. Mani RS, Anand AM, Madhusudana SN. Human rabies in India: an audit from a rabies diagnostic laboratory. *Trop Med Int Health.* 2016;21(4):556–63.
14. Subramaniam R. Human rabies survivors in India: an emerging paradox?. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(7):e0004774.
15. Feder HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14(4):408–22.
16. Tarantola A, Goutard F, Newton P, De Lamballerie X, Lortholary O, Cappelle J et al. Estimating the burden of Japanese encephalitis virus and other encephalitides in countries of the Mekong region. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(1):e2533.
17. Assenberg R, Delmas O, Morin B, Graham SC, De Lamballerie X, Laubert C et al. Genomics and structure/function studies of Rhabdoviridae proteins involved in replication and transcription. *Antiviral Res.* 2010;87(2):149–61.
18. Dacheux L, Delmas O, Bourhy H. Human rabies encephalitis prevention and treatment: progress since Pasteur’s discovery. *Infect Disord Drug Targets.* 2011;11(3):251–99.
19. Appolinario CM, Jackson AC. Antiviral therapy for human rabies. *Antivir Ther.* 2015;20(1):1.
20. Virojanapirom P, Lumlertdacha B, Wipattanakitcheon A, Hemachudha T. T-705 as a potential therapeutic agent for rabies. *J Infect Dis.* 2016;214(3):502–3.
21. Yamada K, Noguchi K, Komeno T, Furuta Y, Nishizono A. Efficacy of favipiravir (T-705) in rabies postexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2015;213(8):1253–61.
22. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.* 2007;35(10):S65–164.
23. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1103–11.
24. Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1112–9.
25. Ross RS, Wolters B, Hoffmann B, Geue L, Viazov S, Gruner N et al. Instructive even after a decade: complete results of initial virological diagnostics and re-evaluation of molecular data in the German rabies virus “outbreak” caused by transplantations. *Int J Med Microbiol.* 2015;305(7):636–43.

7. Вакцини та імуноглобуліни проти сказу для людей

З моменту їх розроблення понад чотири десятиліття тому концентровані, очищені вакцини проти сказу, виготовлені на клітинних культурах або на ембріонованих курячих яйцях (спільно позначаються як ССЕЕVs), продемонстрували безпечність та ефективність у профілактиці сказу. Ці вакцини призначені як для доконтактної профілактики (ДКП), так і для постконтактної профілактики (ПКП), і були застосовані мільйонам людей у всьому світі (1). Своєчасне введення ССЕЕVs після експозиції у поєднанні з належною обробкою рани та

одночасним введенням антирабічного імуноглобуліну за показаннями майже завжди є ефективним для запобігання розвитку сказу навіть після експозицій високого ризику (1) (див. розділ 8).

7.1 Типи вакцин

До вакцин проти сказу для людини належать:

- вакцини, виготовлені на клітинних культурах: purified chicken embryo vaccine, purified Vero cell rabies vaccine, human diploid cell vaccine (див. розділ 7.1.1);
- duck embryo vaccine (див. розділ 7.1.1);
- вакцини, виготовлені на культурі нервової тканини (див. розділ 7.1.2). ВООЗ рекомендує припинити використання вакцин на основі нервової тканини, оскільки вони спричиняють тяжкі побічні реакції та мають нижчу імуногенність порівняно з іншими вакцинами.

Наразі три вакцини проти сказу для людини мають прекваліфікацію ВООЗ: Rabavert® та Rabipur®, вироблені GSK, і Verorab® (клітинна культуральна вакцина), вироблена Sanofi Pasteur. Ще дві вакцини проти сказу проходять оцінку для отримання прекваліфікації ВООЗ.

Коментар робочої групи:

В Україні зареєстровані та дозволені до медичного застосування наступні антирабічні вакцини: ВЕРОРАБ® ВАКЦИНА АНТИРАБІЧНА ІНАКТИВОВАНА СУХА, виробництва Санофі Пастер, Франція; РАБІПУР® РЕС АНТИРАБІЧНА ВАКЦИНА В.Р, виробництва КАЙРОН БЕРІНГ ВАКЦИНС ПРИВАТ ЛТД., Індія; ІНДІРАБ ВАКЦИНА АНТИРАБІЧНА ОЧИЩЕНА, ІНАКТИВОВАНА, виробництва ТОВ «Фарма Лайф» (пакування із форми in bulk фірми-виробника Бхарат Біотек Інтернешнл Лімітед, Індія), Україна; ВАКЦИНА АНТИРАБІЧНА ІНАКТИВОВАНА (ЛІОФІЛІЗОВАНА) РАБІВАКС-С, виробництва СЕРУМ ІНСТИТУТ ІНДІЇ ПВТ. ЛТД, Індія. Також, в закладах охорони здоров'я, які надають антирабічну допомогу, доступна ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ СКАЗУ ВАКСІРАБ ІНАКТИВОВАНА, виробництва ЗІДУС ЛАЙФСАНСІЗ ЛІМІТЕД, Індія.

7.1.1 Вакцини проти сказу, виготовлені на клітинних культурах та ембріонованих яйцях

ССЕЕVs виробляються шляхом культивування RABV у клітинних субстратах, таких як клітини людини диплоїдної лінії, клітини Vero, первинні клітини курячих або качиних ембріонів або ембріоновані качині яйця. У Додатку 3 наведено огляд наявних вакцин проти сказу для людини та їх виробників.

Після вирощування в клітинній культурі (або ембріонованому яйці) вірусний матеріал концентрується, очищується, інактивується та ліофілізується. У деяких ССЕЕVs як стабілізатор використовуються людський альбумін або оброблений желатин. Вакцини проти сказу для людини не постачаються у багатодозових флаконах для внутрішньом'язового або внутрішньошкірного введення, а ті, що мають прекваліфікацію ВООЗ, не містять консервантів, таких як тіомерсал. Термін придатності цих вакцин становить ≥ 3 роки за умови зберігання при температурі 2–8 °C та захисту від сонячного світла. Після відновлення стерильним розчинником вакцину слід використати негайно або протягом 6 годин за умови зберігання при +2–8 °C (2), оскільки частково використані флакони можуть контамінуватися.

Вакцини проти сказу для людини повинні відповідати рекомендаціям ВООЗ щодо характеристики, виробництва та контролю якості, встановленим ВООЗ Expert Committee on Biological Standardization (3). Чинні рекомендації ВООЗ поширюються лише на інактивовані вакцини проти сказу, вироблені на клітинних культурах або ембріонованих яйцях.

7.1.2 Вакцини на основі нервової тканини

Вакцини на основі нервової тканини спричиняють більш тяжкі побічні реакції та є менш імуногенними, ніж ССЕЕVs. ВООЗ наполегливо рекомендує припинити їх виробництво та використання і замінити їх ССЕЕVs. Наразі вакцини на основі нервової тканини для застосування у людей виробляються лише в Алжирі, Аргентині, Болівії та Ефіопії.

Консультація знову наполегливо рекомендує припинити виробництво та застосування вакцин, виготовлених на основі центральної нервової системи тварин, включно з мозком новонароджених мишей, та замінити їх ССЕЕVs. Розроблено чотирьохетапну стратегію заміни вакцин на основі нервової тканини сучасними вакцинами проти сказу, виготовленими на клітинних культурах або ембріонованих яйцях (4); вона наведена в Додатку 4 до цього звіту.

7.2 Прекваліфікація ВООЗ вакцин проти сказу для людини

Вакцини, що постачаються через агенції Організації Об'єднаних Націй, повинні мати прекваліфікацію ВООЗ. Прекваліфікація гарантує якість, безпечність та ефективність вакцин, а також їх придатність для використання у національних програмах імунізації в країнах із низьким та середнім рівнем доходу. Процедура прекваліфікації є усталеною та ініціюється виробником добровільно. Вона передбачає первинну та постійну оцінку вакцин, зареєстрованих на національному рівні, з боку ВООЗ. Після первинної прекваліфікації продукти регулярно переоцінюються для забезпечення постійної відповідності вимогам якості.

Обов'язковою передумовою прекваліфікації є наявність ліцензії у країні-виробнику. Характеристики вакцини повинні відповідати потребам національних програм імунізації з точки зору активності (potency), термостабільності, форми випуску, маркування, об'єму холодового ланцюга. Виробник повинен відповідати міжнародним стандартам якості та належної виробничої практики (GMP). Процедура прекваліфікації включає: аналіз виробничого процесу та процедур контролю якості, перевірку стабільності якості серій, аудит виробничих потужностей ВООЗ за участю представників національного регуляторного органу, забезпечення постійної відповідності вимогам та регулярну повторну оцінку. Дотримання вимог контролюється на постійній основі. Наразі три вакцини проти сказу мають прекваліфікацію ВООЗ для внутрішньом'язового застосування purified Vero cell rabies vaccine, purified chick embryo cell vaccine, purified duck embryo vaccine. Перелік прекваліфікованих вакцин ВООЗ доступний онлайн (https://extranet.WHO.int/gavi/PQ_Web). Консультація заохочує виробників вакцин проти сказу проходити процедуру прекваліфікації ВООЗ, а держави-члени — закуповувати вакцини, що мають прекваліфікацію ВООЗ.

7.3 Вимоги до вакцин проти сказу для людини

7.3.1 Вимоги до активності, методи випробування та стандарти

Мінімально прийнятна активність ССЕЕVs становить 2,5 МО (IU) на одну внутрішньом'язову дозу, що визначається у тесті захисту мишей (mouse protection potency test) (5). Триває робота над альтернативними методами оцінки активності, зокрема тестами на основі нейтралізації у сироватці (6, 7–9), методами із використанням меншої кількості тварин (10), методами з периферичним зараженням (11), іншими підходами (12).

Ефективність цих альтернативних тестів має бути підтверджена у багатоцентрових дослідженнях, що проводяться ВООЗ collaborating centres, національними регуляторними органами та контрольними лабораторіями у співпраці з виробниками.

Наразі немає підстав для перегляду рекомендації щодо активності 2,5 МО на одну внутрішньом'язову дозу; об'єму 0,1 мл на одну внутрішньошкірну дозу (що відповідає

активності $\geq 0,25$ МО на дозу) (див. розділи 9.3.3 та 9.3.4). Стандарти для вакцин та імуноглобулінів наведені на відповідному ресурсі

<http://www.nibsc.org/search.aspx?cx=004532883405257870201:nbpiibbtndm&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=rabies&sa=Search&filter=0>

Міжнародний стандарт для вакцини проти сказу використовується для стандартизації тесту захисту мишей та *in vitro* методів визначення вмісту глікопротеїну G. У 2008 році кандидатна вакцина була калібрована відносно п'ятого міжнародного стандарту в межах спільного дослідження та стала шостим міжнародним стандартом для вакцини проти сказу. При використанні у тесті захисту мишей цей стандарт містить 8 МО в одній ампулі, тобто 8 МО/мл після відновлення у 1 мл дистильованої води. В *in vitro* методах (зокрема enzyme immunoassay та single radial immunodiffusion test) для визначення вмісту антигену глікопротеїну G RABV застосовуються інші одиниці вимірювання (13).

7.3.2 Характеристика та оцінка вакцин проти сказу

Описано понад десяток видів або генотипів Lyssavirus як збудників сказу (див. розділ 3). Геноми ліссавірусів суттєво варіюють; при цьому RABV є найпоширенішим збудником сказу у людини і наразі єдиним вірусом, що використовується у вакцинах. Сучасні вакцини можуть не забезпечувати захисту проти ліссавірусів, що належать до інших філогруп, окрім філогрупи I (див. розділ 3). Штами вірусу, що використовуються у виробництві вакцин, повинні ретельно відбиратися, а їх антигенна ідентичність, а також ідентичність і чистота клітинних ліній, застосованих у виробництві, мають періодично оцінюватися.

Рекомендується повна генетична характеристика вакцинних штамів шляхом повногеномного секвенування.

Загальні принципи доклінічної та клінічної оцінки інактивованих вакцин проти сказу опубліковані ВООЗ (3). Доклінічні дослідження є обов'язковою передумовою для початку клінічних випробувань у людей та включають дослідження імуногенності (proof of concept), дослідження безпечності на тваринах. Клінічна розробка вакцин проти сказу повинна передбачати оцінку їх застосування для ДКП та ПКП з урахуванням різних схем вакцинації, різних шляхів введення, швидкості формування, рівня та тривалості захисту, необхідності та термінів бустерної вакцинації. Клінічні дослідження повинні проводитися відповідно до принципів ВООЗ guidelines for good clinical practice (14) та ВООЗ guidelines for clinical evaluation of vaccines (3) щодо планування, проведення та аналізу клінічних випробувань вакцин. Усі клінічні дослідження мають бути схвалені відповідним національним регуляторним органом.

7.4 Шляхи введення вакцини

Сучасні вакцини проти сказу виробляються як індивідуальні дози для внутрішньом'язового введення. ССЕЕVs, відновлені 0,5 або 1 мл розчинника в одному флаконі для внутрішньом'язового введення з активністю $\geq 2,5$ МО на дозу, можуть застосовуватися як для ДКП, так і для ПКП.

Висока вартість вакцин на основі клітинних культур для внутрішньом'язового введення обмежує їх широке використання у багатьох регіонах, де сказ залишається актуальним. ВООЗ підтримує застосування внутрішньошкірного введення цих вакцин як безпечної, імуногенної, економічно ефективної та дозоощадної альтернативи внутрішньом'язовому введенню. Для завершення повного курсу ПКП при внутрішньошкірному введенні зазвичай достатньо одного або двох флаконів вакцини. Внутрішньошкірний шлях введення дозволяє зменшити використаний об'єм вакцини та прямі витрати на неї на 60–80% порівняно зі стандартним внутрішньом'язовим введенням (15). Немає доказів того, що вакцини, введені внутрішньошкірно, є більш потужними, ніж ті, що рекомендовані для внутрішньом'язового

введення (16). Внутрішньошкірна вакцинація забезпечує еквівалентну імунну відповідь при меншій дозі, що дозволяє економити вакцину як при ДКП, так і при ПКП. Необхідно забезпечити належне навчання персоналу для правильного внутрішньошкірного введення вакцини та запобігання випадковому підшкірному введенню. Обидва шляхи введення (внутрішньом'язовий і внутрішньошкірний) індукують швидко анамнестичну імунну відповідь при бустерній імунізації.

Після відкриття флакони повинні зберігатися при температурі від +2 °C до +8 °C не довше 6–8 годин. Замість утилізації вакцини після цього періоду залишок у флаконі може бути використаний для ДКП, зокрема для фахівців, залучених до контролю хвороб тварин, або для працівників закладів охорони здоров'я, які регулярно працюють із пацієнтами з клінічним сказом (див. розділ 8.2). Планування наступних візитів для ДКП у межах близьких часових інтервалів може допомогти мінімізувати втрати вакцини. Попри це, внутрішньошкірне введення залишається економічно ефективним у всіх випадках як для ДКП, так і для ПКП (15).

Виробники вакцин повинні надати клінічні докази того, що нові продукти є імуногенними, ефективними та безпечними при внутрішньошкірному введенні, а також зазначити придатність для цього шляху введення в інструкції до препарату. Введення повинно здійснюватися відповідно до рекомендацій ВООЗ для зазначених шляхів введення та до стандартів, затверджених національними органами охорони здоров'я. Зокрема, вакцина має порівнюватися з вакциною з доведеною імуногенністю, ефективністю та безпечністю, серологічно оцінюватися за допомогою тесту FAVN (див. розділ 5), а результати повинні бути опубліковані в міжнародному рецензованому журналі.

У країнах, де внутрішньошкірне введення є затвердженим шляхом для ДКП або ПКП, виробники вакцин, доведених як безпечні та ефективні при такому застосуванні, повинні зареєструвати свій продукт для внутрішньошкірного використання та зазначити це в інструкції. Країни заохочуються до внесення змін у національне регуляторне законодавство для дозволу економічно доцільного внутрішньошкірного введення вакцин проти сказу.

Коментар робочої групи:

Внутрішньошкірне введення антирабійної вакцини може здійснюватися виключно медичним персоналом, який пройшов спеціальне навчання з техніки внутрішньошкірних ін'єкцій. При застосуванні рекомендованої схеми дві дози вакцини вводяться внутрішньошкірно у різні дозволені анатомічні ділянки за схемою. Критично важливим є дотримання правильної техніки внутрішньошкірного введення, детально описаної у відповідному додатку до настанови. У разі випадкового неправильного внутрішньошкірного введення (підшкірно або внутрішньом'язово) слід провести коригуюче внутрішньом'язове введення вакцини відповідно до чинних рекомендацій.

7.5 Несприятливі події після активної імунізації

Загалом ССЕЕVs є безпечними та добре переносяться. Проте небажані явища можуть виникати, частково залежно від ступеня очищення інактивованого RABV, що може варіювати між серіями вакцини (17). У 35–45% вакцинованих осіб спостерігаються незначні, транзиторні місцеві реакції — еритема, біль або набряк у місці ін'єкції, особливо після внутрішньошкірного введення бустерної дози. Легкі системні небажані явища, такі як короткочасна гарячка, головний біль, запаморочення та шлунково-кишкові симптоми, відзначаються у 5–15% вакцинованих. Серйозні небажані явища є рідкісними; до них належать синдром Guillain–Barré та алергічні реакції (18).

Справжні випадки неефективності вакцинації є надзвичайно рідкісними за умови використання високоякісних ССЕЕVs у поєднанні зі своєчасною та належною обробкою

рани, дотриманням холодового ланцюга та виконанням рекомендованих схем вакцинації. Водночас до невдач допомоги та подальшої смерті можуть призводити затримка звернення за медичною допомогою; неналежна обробка рани; непомічені рани; пряме інокулювання вірусу в нерв; недотримання пацієнтом графіка вакцинації; проблеми з якістю вакцини або холодового ланцюга (19). Повідомлялося також про випадки смерті після застосування вакцин, що не мають прекваліфікації ВООЗ, а також вакцин із невідповідною заявленою ефективністю (тобто «фальсифікованих» вакцин).

Коментар робочої групи:

Робоча група наголошує, що ПКП проти сказу немає протипоказань, оскільки проводиться за життєвими показаннями. Наявність супутніх захворювань, вагітність, лактація, дитячий або похилий вік, а також наявність легких або помірних небажаних реакцій, або звернення пацієнта у стані алкогольного, наркотичного чи іншого сп'яніння або перебування під впливом лікарських препаратів не можуть бути підставою для відмови від вакцинації при наявності ризику інфікування. Єдиною альтернативою своєчасній ПКП є розвиток клінічного сказу, який практично завжди завершується летально. Пріоритетом є негайний початок вакцинації з дотриманням рекомендованих схем та забезпечення належної якості вакцин і холодового ланцюга.

7.6 Тривалість імунітету

ССЕЕЕVs формують імунологічну пам'ять, яка, як вважається, зберігається протягом усього життя, навіть після зниження титрів нейтралізуючих антитіл або їх невизначуваності. Клінічні дані підтверджують, що вакциновані особи відповідають на бустерну імунізацію протягом 7 днів (20–22), навіть якщо первинний курс ДКП або ПКП був проведений десяти років тому. Це не залежить від шляху первинної вакцинації чи бустерної дози (внутрішньом'язовий або внутрішньошкірний), наявності або відсутності визначуваних титрів антитіл до RABV на момент бустеру. Опубліковані дані також свідчать, що регулярні бустерні дози після первинної вакцинації проти сказу не потрібні (23), за винятком осіб, чия професійна діяльність пов'язана з постійним або частим ризиком експозиції (див. розділ 8.2). Водночас усі вакциновані особи, які зазнали подальшої експозиції відповідно до визначення ВООЗ, повинні отримати скорочений курс ПКП, як зазначено у розділі 8.

7.7 Невдачі вакцинації та повної постконтактної профілактики

Невдачі ПКП — тобто випадки смерті пацієнта попри своєчасне та правильне проведення повного протоколу — є надзвичайно рідкісними серед приблизно 20 мільйонів осіб, які щороку отримують ПКП. Нечисленні задокументовані випадки невдач ПКП траплялися у країнах, що розвиваються, і майже всі були пов'язані з одним або кількома відхиленнями від протоколу профілактики, рекомендованого ВООЗ (19). Основні відхилення від рекомендованого протоколу, що призводили до смерті, включали затримку у зверненні за антирабічною профілактикою відсутність або неправильне введення антирабічного імуноглобуліну (наприклад, невведення у всі місця укусу); відсутність або неналежну первинну обробку рани; використання вакцини низької якості (24).

7.8 Антирабічні імуноглобуліни

Особи з експозицією категорії III, які не отримали щонайменше дві дози ДКП або ПКП, а також особи з тяжким імунодефіцитом при експозиції категорії II (наприклад, пацієнти зі СНІДом або реципієнти трансплантатів), повинні отримати як ефективну вакцину проти сказу, так і антирабічний імуноглобулін (25, 26). Антирабічний імуноглобулін слід переважно вводити в рану та навколо неї для нейтралізації RABV, який може залишатися у тканинах (див. розділ 8.4).

Для пасивної імунізації доступні три класи біологічних препаратів людський антирабічний імуноглобулін (ЛАІГ), кінський антирабічний імуноглобулін (КАІГ), високоочищені фрагменти F(ab')₂, отримані з кінського імуноглобуліну (27). Пацієнти з відкритими ранами після укусу тварини з підозрою або підтвердженим сказом повинні отримати пасивну імунізацію відповідно до розділу 8. У Додатку 5 наведено огляд доступних препаратів антирабічного імуноглобуліну та їх виробників.

Антирабічний імуноглобулін слід вводити разом із першою дозою вакцини — у рану та навколо неї. Ретельне очищення рани та глибоке промивання із застосуванням потужного антисептичного засобу, а також своєчасне введення першої дози ССЕЕV є ключовими чинниками підвищення виживаності у випадках, коли АІГ недоступний, і повинні проводитися негайно при зверненні пацієнта. ЛАІГ вводиться у максимальній дозі 20 МО/кг маси тіла, КАІГ — 40 МО/кг маси тіла. Кінський імуноглобулін значно дешевший за людський препарат, а більшість сучасних кінських препаратів є високопотужними, високоочищеними та безпечними, із низькою частотою небажаних явищ. Сироваткова хвороба може розвиватися приблизно через 1 тиждень після введення високоочищеного КАІГ у <1–3% реципієнтів. Ризик анафілактичної реакції є низьким (приблизно 1 випадок на 150 000), і така реакція зазвичай піддається лікуванню.

Проведення шкірних проб перед введенням КАІГ не рекомендується, оскільки вони погано прогнозують тяжкі побічні реакції та не повинні бути підставою для відмови від введення КАІГ за наявності показань. КАІГ слід вводити в умовах, які дозволяють своєчасне надання допомоги у разі розвитку анафілактичної реакції.

У світі спостерігається дефіцит антирабічного імуноглобуліну. Нові технології можуть забезпечити використання моноклональних антитіл (АМА) для ПКП. ВООЗ рекомендувала застосування «коктейлів» mAb, що містять щонайменше два антитіла проти RABV, як альтернативу антирабічному імуноглобуліну для ПКП (28). Кілька людських моноклональних антитіл були протестовані проти сказу. Перший препарат нещодавно був ліцензований Serum Institute of India (29). Дослідження продемонстрували еквівалентність його ефективності ЛАІГ. Доступність моноклональних антитіл може заповнити критичні прогалини у сфері громадського здоров'я. Оскільки препарат виробляється за допомогою рекомбінантної технології, він менш схильний до проблем із доступністю, безпечністю та чистотою. Його застосування у програмах громадського здоров'я може бути рекомендоване з урахуванням епідеміологічних та географічних особливостей, із подальшим моніторингом безпечності та ефективності (клінічних результатів) у післяреєстраційний період.

Другий міжнародний стандарт людського імуноглобуліну зберігається та надається на запит ВООЗ International Laboratory for Biological Standards у National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Hertfordshire, United Kingdom (13). Чинна референтна сироватка ВООЗ для стандартизації містить 30 МО в одній ампулі.

Коментар робочої групи:

Робоча група наголошує, що антирабічний імуноглобулін або антирабічні моноклональні антитіла є обов'язковим компонентом комбінованої ПКП та застосовуються виключно у поєднанні з курсом антирабічної вакцинації; їх використання як монотерапії є недопустимим. АМА не зареєстровані в Україні. Робоча група звертає увагу, що АІГ/АМА повинні вводитися однократно, якомога раніше після експозиції, але не пізніше 7 днів від моменту введення першої дози вакцини, незалежно від отримання наступних доз. Перша доза вакцини може вводитися одночасно з АІГ/АМА або безпосередньо після його застосування (у різні анатомічні ділянки), а за відсутності вакцини — якнайшвидше після її появи. Робоча група також підкреслює, що проведення внутрішньошкірних проб перед введенням АІГ/АМА не рекомендоване.

7.9 Літературні джерела

1. Rabies vaccines: BOO3 position paper – recommendations. *Vaccine*. 2010;28(44):7140–2.
2. BOO3 policy statement: multi-dose vial policy (MDVP) – revision 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (Report No. BOO3/ IVB/14.07).
3. BOO3 Expert Committee on Biological Standardization: Sixty-third Report. Geneva: World Health Organization; 2013 (BOO3 Technical Report Series No. 980).
4. Human and dog rabies prevention and control: report of the BOO3/Bill & Melinda Gates Foundation consultation, Annecy, France, 7–9 October 2009. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://apps.BOO3.int/iris/bitstream/10665/70253/1/BOO3_HTM_NTD_NZD_2010.1_eng.pdf).
5. Servat A, Cliquet F. Mouse potency testing of rabies vaccines. In: Rupprecht C, Nagarajan T, editors. *Current laboratory techniques in rabies diagnosis, research and prevention*. Vol. 2. Cambridge (MA): Academic Press; 2015:269–79.
6. Kamphuis E, Kramer B, Schildger H, Duchow K. Potency testing of inactivated rabies vaccines using a serological method. *Dev Biol (Basel)*. 2012;134:23–7.
7. Aavula SM, Abhinay G, Nimmagadda SV, Maithal K. A novel in vitro ELISA for estimation of glycoprotein content in human rabies vaccines. *J Immunoassay Immunochem*. 2017;38(4):400–10.
8. Chabaud-Riou M, Moreno N, Guinchard F, Nicolai MC, Niogret-Siohan E, Seve N et al. G-protein based ELISA as a potency test for rabies vaccines. *Biologicals*. 2017;46:124–9.
9. Morgeaux S, Poirier B, Ragan CI, Wilkinson D, Arabin U, Guinet-Morlot F et al. Replacement of in vivo human rabies vaccine potency testing by in vitro glycoprotein quantification using ELISA – Results of an international collaborative study. *Vaccine*. 2017;35(6):966–71.
10. de Moura WC, de Araujo HP, Cabello PH, Romijn PC, Leite JP. Potency evaluation of rabies vaccine for human use: the impact of the reduction in the number of animals per dilution. *J Virol Methods*. 2009;158(1–2):84–92.
11. Wunderli PS, Dreesen DW, Miller TJ, Baer GM. The rabies peripheral challenge test: more accurate determination of vaccine potency. *Vaccine*. 2006;24(49–50):7115–23.
12. Stokes W, McFarland R, Kulpa-Eddy J, Gatewood D, Levis R, Halder M et al. Report on the international workshop on alternative methods for human and veterinary rabies vaccine testing: state of the science and planning the way forward. *Biologicals*. 2012;40(5):369–81.
13. National Institute of Biological Standards and Control. BOO3 international standard. Sixth international standard for rabies vaccine 2008. Potters Bar; 2013 (<http://www.nibsc.org/documents/ifu/07-162.pdf>).
14. BOO3 Expert Committee on the Use of Essential Drugs. Sixth report, Annex 3. Geneva: World Health Organization; 1995 (BOO3 Technical Report Series No. 850).
15. Hampson K, Cleaveland S, BAIIGs D. Evaluation of cost-effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low-income countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e982.
16. Sudarshan MK, Gangaboraiah B, Ravish HS, Narayana DH. Assessing the relationship between antigenicity and immunogenicity of human rabies vaccines when administered by intradermal route: results of a metaanalysis. *Human Vaccines*. 2010;6(7):562–5.
17. Finke S, Karger A, Freuling C, Muller T. Assessment of inactivated human rabies vaccines: biochemical characterization and genetic identification of virus strains. *Vaccine*. 2012;30(24):3603–9.

18. Grading of scientific evidence. Table III. Safety of cell-culture-based rabies vaccines. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.WHO.int/immunization/rabies_grad_safety.pdf?ua=1).
19. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine*. 2007;25(44):7605–9.
20. Cramer JP, Jelinek T, Paulke-Korinek M, Reisinger EC, Dieckmann S, Alberer M et al. One-year immunogenicity kinetics and safety of a purified chick embryo cell rabies vaccine and an inactivated Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine administered concomitantly according to a new, 1-week, accelerated primary series. *J Travel Med*. 2016;23(3).
21. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, Deray R, Vigilato M, Ertl H et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2017;95(3):210.
22. Jonker EF, Visser LG. 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).
23. Strady A, Lang J, Lienard M, Blondeau C, Jaussaud R, Plotkin SA. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. *J Infect Dis*. 1998;177(5):1290–5.
24. Rupprecht CE, BAIГgs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies postexposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine*. 2009;27(51):7141–8.
25. WHO Guide for rabies pre and post exposure prophylaxis in humans. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.WHO.int/rabies/PIKI_Prophylaxis_guideline_15_12_2014.pdf).
26. Wilde H, Khawplod P, Hemachudha T, Sitprija V. Postexposure treatment of rabies infection: can it be done without immunoglobulin? *Clin Infect Dis*. 2002;477–80.
27. Lang J, Attanath P, Quiambao B, Singhasivanon V, Chanthavanich P, Montalban C et al. Evaluation of the safety, immunogenicity, and pharmacokinetic profile of a new, highly purified, heat-treated equine rabies immunoglobulin, administered either alone or in association with a purified, Vero-cell rabies vaccine. *Acta Trop*. 1998;70(3):317–33.
28. WHO consultation on a rabies monoclonal antibody cocktail for rabies post exposure treatment. Geneva, WHO, 23–24 May 2002. Geneva: World Health Organization; 2002.
29. Gogtay NJ, Munshi R, Ashwath Narayana DH, Mahendra BJ, Kshirsagar V, Gunale B et al. Comparison of a novel human rabies monoclonal antibody to human rabies immunoglobulin for postexposure prophylaxis: a phase 2/3, randomized, single-blind, noninferiority, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2017;66(3):387–95.

8. Профілактика сказу для людей

Сказ майже завжди є летальним захворюванням, проте його можна попередити шляхом вакцинації до та/або після ймовірної або підтвердженої експозиції до вірусу. Склад і застосування вакцин та імуноглобулінів проти сказу, що використовуються для профілактики, повинні відповідати рекомендаціям ВООЗ щодо виробництва, контролю якості, імуногенності та безпечності при внутрішньом'язовому або внутрішньошкірному введенні (див. розділи 7 та 8.3.4).

8.1 Загальні положення

Доконтактна профілактика (ДКП) наполегливо рекомендується особам із високим ризиком експозиції до RABV та інших ліссавірусів у зв'язку з професійною діяльністю або іншими обставинами, а також у спеціальних випадках — через проживання у віддалених районах. У сфері медицини подорожей ДКП рекомендується лише особам, які подорожують до

віддалених регіонів, де своєчасний доступ до адекватної ПКП не може бути гарантований, або якщо існує високий ризик контакту з дикими тваринами, особливо кажанами (див. розділ 8.7).

Після експозиції до RABV постконтактна профілактика (ПКП), тобто своєчасне застосування вакцини проти сказу у поєднанні з належним промиванням і обробкою рани та одночасним введенням АІГ за показаннями, є майже на 100% ефективною у запобіганні розвитку сказу, навіть при тяжкій експозиції. У разі експозиції до тварини з підозрою, ймовірним або підтвердженим сказом (див. розділ 11) або при наявності сумнівів щодо обставин експозиції слід негайно розпочати ПКП і, за можливості, звернутися за медичною консультацією.

Вакцини можуть вводитися внутрішньошкірно або внутрішньом'язово. Вакцини, марковані для внутрішньом'язового застосування, можуть безпечно використовуватися внутрішньошкірно, навіть якщо це є застосуванням поза зареєстрованими показаннями (off-label). Для внутрішньошкірного введення рекомендованими ділянками є дельтоподібна ділянка, латеральна поверхня стегна, надлопаткова ділянка (із дренажем у регіонарні лімфатичні вузли) (див. Додатки 6 та 7). Для внутрішньом'язового введення вакцину слід вводити у дельтоподібний м'яз у дорослих та дітей віком ≥ 2 років; у передньобоківу поверхню стегна у дітей віком < 2 років (див. Додаток 7). Вакцину проти сказу не слід вводити у сідничну ділянку, оскільки формування адекватної імунної відповіді є менш надійним. Вибір місця ін'єкції здійснюється з урахуванням забезпечення приватності та соціокультурної прийнятності.

Одна внутрішньошкірна доза становить 0,1 мл вакцини; одна внутрішньом'язова доза — це весь вміст одного флакону незалежно від його об'єму. День 0 — це день введення першої дози. За можливості слід дотримуватися рекомендованих термінів вакцинації; однак при незначних відхиленнях (кілька днів) немає необхідності розпочинати серію заново, оскільки це мало ймовірно вплине на імунну відповідь. Вакцини проти сказу та антирабійний імуноглобулін можуть застосовуватися під час вагітності та лактації.

8.2 Доконтактна профілактика (ДКП)

ДКП рекомендується особам із високим ризиком експозиції до вірусу сказу або ліссавірусів кажанів у зв'язку з їх професійною діяльністю, подорожами (див. розділ 8.8) або проживанням в ендемічних регіонах з обмеженим доступом до своєчасної та належної ПКП. ДКП усуває потребу у введенні АІГ після укусу. Імунологічна пам'ять, сформована після вакцинації, ймовірно, зберігається протягом усього життя за умови проведення ПКП після експозиції. Опубліковані дані свідчать, що регулярні бустерні дози після первинної вакцинації проти сказу не потрібні, за винятком осіб, чия професійна діяльність пов'язана з постійним або частим ризиком експозиції (див. розділ 8.2.1).

У таблиці 6 наведено огляд рекомендованих ВООЗ схем ДКП. З метою економії витрат внутрішньошкірну ДКП доцільно проводити достатній кількості осіб в одній сесії, щоб використати відкриті флакони протягом 6–8 годин. Існують дані, що підтримують одноденну первинну вакцинацію для здорових осіб віком 5–47 років — або у вигляді двох внутрішньошкірних ін'єкцій у різні ділянки в день 0, або у вигляді однієї внутрішньом'язової дози в день 0 (6–9). Одноденна доконтактна вакцинація може розглядатися лише тоді, коли немає можливості провести стандартну двовізитну схему ДКП та перед подорожжю до регіонів із доступними вакцинами проти сказу на випадок експозиції. Друга доза повинна бути введена після повернення або якнайшвидше. У разі експозиції до отримання другої дози необхідно провести повний курс ПКП. Немає доказів того, що одноденна первинна вакцинація забезпечує формування довготривалого імунітету (> 1 року).

Таблиця 6 Схеми доконтактної профілактики, рекомендовані ВООЗ та альтернативні режими

Схема ДКП	Тривалість курсу	Кількість місць ін'єкції за візит (дні 0, 3, 7, 14, 21–28)	Посилання
Рекомендована ВООЗ внутрішньошкірна схема			
2 візити	7 днів	2-0-2-0-0	1–4
Рекомендована ВООЗ внутрішньом'язова схема			
2 візити	7 днів	1-0-1-0-0	
ДКП за специфічних обставин			
внутрішньошкірна	1 день	2-0-0-0-0	
внутрішньом'язова	1 день	1-0-0-0-0	

Зазвичай у перші 7 днів після введення першої дози вакцини не очікується формування ефективної імунної відповіді. Тому особи, які зазнали впливу вірусу сказу протягом цього періоду, повинні отримати повний курс постконтактної профілактики (ПКП), включно з введенням антирабічного імуноглобуліну (для експозицій категорії III). Особи, які перервали курс ПКП після отримання щонайменше двох доз вакцини, вважаються вакцинованими до моменту експозиції.

8.2.1 Рекомендації щодо професійної та програмної доконтактної профілактики (ДКП)

Ризик інфікування вірусом сказу (RABV) залежить від характеру контакту, епідеміологічної ситуації та доступності біологічних препаратів для ПКП. Доконтактна профілактика показана особам із ризиком професійної експозиції, насамперед працівникам ветеринарної медицини та служб контролю за тваринами; медичні працівники, які регулярно надають допомогу пацієнтам із сказом, також можуть розглядати ДКП. Особи, які працюють у лабораторіях із високими концентраціями живого RABV або інших лісавірусів, повинні проходити серологічний контроль кожні 1–2 роки для моніторингу рівня антитіл з метою забезпечення належного імунного захисту у випадку невиявленої експозиції та впровадження заходів мінімізації ризику. Відповідальність за оцінку професійного ризику та додатковий моніторинг імунітету лабораторного персоналу покладається на керівника лабораторії або роботодавця. Серологічне тестування та бустерна вакцинація рекомендовані лише за умови збереження ризику експозиції до RABV. Якщо серологічний контроль недоступний, можна розглянути планову бустерну вакцинацію перед призначенням на роботу з підвищеним ризиком; проте регулярні бустерні дози як додатковий запобіжний захід рекомендовані лише для осіб із постійним або частим ризиком контакту. За наявності можливості перевага надається серологічному моніторингу. Фахівці без постійного ризику експозиції (наприклад, окремі ветеринари або інспектори служби здоров'я тварин) повинні проходити серологічний контроль кожні 2 роки. З огляду на те, що поствакцинальний імунітет у більшості випадків зберігається десятиліттями, бустерна вакцинація показана лише у разі зниження титру нейтралізуючих антитіл до RABV нижче 0,5 МО/мл.

Масова ДКП для всього населення в більшості умов є економічно неефективною та не рекомендована. Водночас її можна розглянути у віддалених регіонах із обмеженим доступом до ПКП, якщо річна частота укусів собак перевищує 5% або якщо поширений контакт із вампірними кажанами. Таке рішення має ґрунтуватися на переконливих епідеміологічних даних та враховувати локальний контекст. ДКП не повинна відволікати ресурси від ключових заходів контролю — насамперед масової вакцинації собак, спрямованої на ліквідацію джерела інфекції (див. розділ 9).

Бустерні дози антирабічної вакцини не потрібні особам, які проживають або подорожують до регіонів високого ризику та вже отримали повний первинний курс ДКП або ПКП.

Коментар робочої групи:

З урахуванням воєнного стану в Україні робоча група вважає за доцільне рекомендувати можливість проведення ДКП військовослужбовцям, які готуються до виконання бойових завдань у польових умовах із потенційним контактом із дикими або безпритульними тваринами, особливо за обмеженого доступу до своєчасної ПКП. Таке рішення має прийматися індивідуально, із дотриманням принципів добровільності, інформованої згоди, належного медичного супроводу та без відволікання ресурсів від ключових заходів контролю сказу, насамперед масової вакцинації тварин та забезпечення доступності ПКП.

8.2.2 Доконтактна профілактика (ДКП) для осіб з імунодефіцитом

Особи з документованим імунодефіцитом повинні оцінюватися індивідуально. Пацієнти з імунодефіцитом мають отримувати внутрішньошкірну або внутрішньом'язову ДКП відповідно до Таблиці 6 з додатковим (третім) введенням вакцини на 21–28 день. Пацієнти з імунодефіцитом, які перебувають під клінічним наглядом і отримують адекватне лікування (наприклад, люди, які живуть з ВІЛ та отримують антиретровірусну терапію), не вважаються імунокомпрометованими, якщо імунний статус стабільний; доведено, що вони формують імунну відповідь на антирабічну та інші вакцини так само, як здорові особи. У разі експозиції таким пацієнтам рекомендовано повний курс ПКП, включно з введенням антирабічного імуноглобуліну, незалежно від проведеної раніше ДКП.

8.3 Постконтактна профілактика

Особи з експозицією категорії II або III за класифікацією ВООЗ (див. розділ 8.3.1 та Додаток 8) повинні отримати ПКП без зволікання як невідкладний захід. ПКП складається з таких етапів:

- Усі укушені рани та подряпини повинні бути оброблені якомога швидше після експозиції; необхідне ретельне промивання та іригація рани протягом приблизно 15 хвилин із використанням мила та великої кількості води. За наявності слід нанести на рану місцевий віруліцидний препарат. Застосування місцевих засобів народної медицини категорично не рекомендується.
- Антирабічний імуноглобулін (АІГ) слід вводити при експозиціях категорії III. Рани, що потребують ушивання, повинні ушиватися вільно і лише після інфільтрації АІГ у рану, разом із належною обробкою рани та введенням протиправцевого бустера, якщо це показано.
- Серія ефективних антирабічних вакцин, що відповідають рекомендаціям ВООЗ (див. розділ 8.3.4), повинна бути введена негайно після експозиції.

Коментар робочої групи:

Робоча група наголошує, що постконтактна профілактика у разі експозиції 2 та 3 категорії є невідкладним заходом та має проводитись без зволікань.

8.3.1 Оцінка підозрілої експозиції до вірусу сказу

Категорії експозиції та ПКП (див. також Додаток 8) У країнах або регіонах, ензоотичних щодо сказу, контакт із підозрілими, ймовірно хворими або підтверджено хворими на сказ домашніми чи дикими тваринами класифікується таким чином:

- категорія I: доторкання до тварини або годування тварини, або облизування інтактною шкіри: відсутність експозиції; ПКП не показана;
- категорія II: покусування відкритої шкіри, незначні подряпини або садна без кровотечі: експозиція; показана ПКП із застосуванням вакцини; у разі контакту з кажаном розцінюється як категорія III;

- категорія III: одиничні або множинні трансдермальні укуси чи подряпини, контамінація слизових оболонок слиною внаслідок облизування, облизування пошкодженої шкіри, експозиція внаслідок прямого контакту з кажанами: тяжка експозиція; показана ПКП із застосуванням вакцини та антирабічний імуноглобулін.

Для експозицій категорії II та III ретельна місцева обробка рани (див. розділ 8.3.1) має першочергове значення. Інкубаційний період у більшості випадків становить 2–3 місяці, тоді як у 2–3% випадків він перевищує 1 рік; описано винятковий випадок із тривалістю інкубаційного періоду 8 років (11, 12).

Отже, за обмеженої наявності біологічних препаратів їх можна резервувати для підозрілих і ймовірних експозицій, що відбулися протягом останніх 12 місяців. У разі експозиції до тварини з лабораторно підтвердженим сказом вакцина проти сказу повинна бути введена незалежно від часу, що минув після контакту, навіть якщо про нього повідомляється через кілька років.

Оцінка ризику потенційної експозиції до RABV

Укуси, облизування та подряпини, особливо з боку собак, є надзвичайно поширеними, і зареєстрована щорічна частота укусів у світі становить 0,1–5% (13–15). Навіть у регіонах, ендемічних щодо сказу, який передається собаками, більшість контактів із домашніми тваринами не пов'язані зі сказом (16), хоча ця частка варіює залежно від умов і є недостатньо зареєстрованою. Показники звернення по медичну допомогу після експозиції до RABV можуть залежати від культурних особливостей звернення за медичною допомогою, спроможності системи епідагляду за сказом та локальної епідеміологічної ситуації; національні програми боротьби зі сказом повинні передбачати регулярну оцінку систем епідагляду для кращого розуміння ризику сказу, пов'язаного з укусами тварин. Визначення факту експозиції до RABV повинно включати врахування таких чинників:

- епідеміологія сказу в країні;
- тяжкість експозиції (див. розділ 8.3.1);
- вид тварини та її клінічні ознаки (див. визначення сказу у тварин у розділі 11);
- вакцинальний статус тварини (собаки та коти);
- можливість спостереження за твариною (собаки та коти);
- результати лабораторних досліджень.

За можливості ризик, пов'язаний із твариною, повинен оцінюватися підготовленими фахівцями, які обізнані з клінічними ознаками сказу у тварин (Таблиця 7). Програми з такими інтегрованими механізмами реагування після повідомлення про укуси тварин, хворих на сказ, називають програмами «інтегрованого ведення випадків укусів» (див. розділ 11). Вони сприяють кращому виявленню осіб, експонованих до RABV, підвищують прихильність до рекомендацій щодо вакцинації та зменшують необґрунтоване застосування вакцини або АІГ (16, 17). Ризик сказу у диких тварин із нетиповою поведінкою може бути високим і повинен оцінюватися з урахуванням локальної епідеміології при підозрі на експозицію (18).

Таблиця 7

Матриця для визначення ризику експозиції до RABV залежно від типу експозиції та характеристик собаки¹ (Джерело: посилання 19, використано з дозволу)

¹ Ризик оцінюється як добуток імовірності того, що собака була хворою на сказ, та імовірності того, що у разі сказу тяжкість експозиції призведе до смерті.

Окрім наведених вище критеріїв, ПКП може бути показана для зменшення психологічного тягара страху сказу в осіб, які постраждали від укусів тварин, та їхніх родичів. Тварини, з якими люди мали контакт і які недоступні для оцінки або спостереження, повинні розглядатися як підозрілі на сказ, і ПКП слід розпочинати негайно. Експозиція в ділянці обличчя або шиї, а також експозиція у маленьких дітей може супроводжуватися коротшим інкубаційним періодом, тому ПКП повинна бути розпочата негайно, якщо існує ймовірність, що тварина хвора на сказ. Особи, які зазнали контакту з тваринами, що відповідають визначенню підозрілих, ймовірних або підтверджених випадків сказу, повинні негайно розпочати ПКП. За можливості тварин, які відповідають визначенню підозрілого або ймовірного випадку, слід гуманно умертвити та провести лабораторне дослідження на сказ. Якщо результати лабораторного дослідження негативні, ПКП може бути припинена. Особи, які отримали щонайменше дві дози (внутрішньошкірно або внутрішньом'язово) вакцини на клітинних культурах за відповідною схемою до припинення курсу, повинні вважатися такими, що отримали ДКП (див. розділ 8.2).

Зазвичай собаки, коти та домашні тхори, які доступні для оцінки, визнані здоровими підготовленим фахівцем і можуть перебувати під спостереженням протягом 10 днів, становлять дуже низький ризик (20). Якщо тварина не відповідає визначенню підозрілого випадку та доступна для спостереження, рану слід ретельно промити, а пацієнта проконсультувати щодо профілактики сказу, при цьому ПКП може бути відкладена на період спостереження. Якщо під час спостереження тварина гине, зникає або в неї з'являються симптоми, сумісні зі сказом, ПКП слід розпочати негайно. Відкладення ПКП можливе лише за наявності розвиненої системи епіднагляду, у межах якої підготовлені фахівці можуть своєчасно оцінити стан тварини, а лабораторна служба є надійною (Таблиця 8).

У разі ідентифікації тварини як підозрілої, ймовірної або підтверджено хворої на сказ (див. розділ 11) необхідно негайно провести ретроспективну оцінку ризику для виявлення всіх осіб, які могли контактувати з цією ж твариною, та забезпечити їм ПКП. Собаки, коти та домашні тхори вважаються заразними протягом 10 днів до появи клінічних ознак і протягом усього періоду клінічного захворювання (21, 22). Інфекційний період у інших видів тварин недостатньо охарактеризований, тому рекомендовано більш консервативний підхід із 14-денним клінічним спостереженням. Ретроспективна оцінка повинна проводитися також при виявленні випадку сказу у людини, і ПКП має бути призначена особам, які контактували з твариною, що стала джерелом зараження, навіть через кілька місяців після експозиції.

Таблиця 8 Рекомендації щодо проведення ПКП проти сказу залежно від спроможності системи епіднагляду

Програма епіднагляду за сказом	Опис програми	Коли розпочинати ПКП	Коли припиняти ПКП
Відсутній рутинний епіднагляд	Відсутні підготовлені фахівці, здатні оцінювати тварин на наявність сказу. Відсутня лабораторна спроможність для своєчасного тестування зразків.	Розпочинати ПКП негайно	Не припиняти ПКП, якщо лише підготовлений фахівець не підтвердив, що тварина здорова через 10 днів після укусу
Обмежений епіднагляд	У деяких громадах наявні підготовлені фахівці, здатні оцінювати тварин на	Розпочинати ПКП негайно	Не припиняти ПКП, якщо лише дослідження в кваліфікованій лабораторії не дали

	наявність сказу. Існує лабораторна спроможність, але тестування та повідомлення результатів можуть затримуватися.		негативного результату; або підготовлений фахівець не підтвердив, що тварина здорова через 10 днів після укусу
Розвинений епіднадгляд (тобто інтегроване ведення випадків укусів)	У громаді, де стався контакт, постійно й надійно доступні підготовлені фахівці, здатні оцінювати тварин на наявність сказу. Існує лабораторна спроможність, що дозволяє надійно тестувати зразки та повідомляти результати протягом кількох днів після укусу.	Розпочинати ПКП негайно при укусах у голову, шию, інші ділянки з багатою іннервацією, при множинних або глибоких ранах та при укусах у дітей ^a Якщо тварина доступна та підготовлений фахівець визначив низький ризик, ПКП може бути відкладена.	Не припиняти ПКП, якщо лише дослідження в кваліфікованій лабораторії не дали негативного результату; або підготовлений фахівець не підтвердив, що тварина здорова через 10 днів після укусу

^a - через невеликий зріст і вищий ризик тяжкої експозиції дітям слід негайно розпочинати ПКП. Зазвичай ПКП не потрібна особам, які зазнали укусів, подряпини інших контактів із тваринами (за винятком контактів із кажанами) у регіоні, вільному від наземного сказу, що підтверджено належним епіднадглядом за сказом; однак рішення повинно ґрунтуватися на оцінці ризику, проведеній медичним працівником, обізнаним із місцевою епідеміологією сказу.

Наведені рекомендації є загальними орієнтирами; вони можуть бути адаптовані до конкретної ситуації та умов, зокрема коли неможливо отримати достовірний анамнез експозиції (наприклад, у немовляти) та в регіонах, ензоотичних щодо сказу, де подальше спостереження за твариною, що вкусила, та/або лабораторне тестування є недоступними або обмеженими.

Коментар робочої групи:

Робоча група наголошує що приводом для зміни або непризначення антирабічних імунобіологічних препаратів на основі оцінки поведінки та здоров'я тварини має проводитись тільки навченим щодо поведінки та здоров'я тварин фахівцем ветеринарної медицини

Робоча група підкреслює що спостереження за твариною встановлюється тільки у разі чіткої та однозначної ідентифікації тварини. У разі сумнівів або неможливості чіткої та однозначної ідентифікації тварини яка нанесла укусу / ослинення такий контакт слід розцінювати як високий ризик зараження сказом та введення антирабічних імунобіологічних препаратів має проводитись якомога раніше відповідно до категорії пошкодження.

Робоча група наголошує що на момент адаптації цих рекомендацій принцип інтегрованого ведення укусів в Україні на жаль не впроваджений у повній мірі. Тому Україну слід вважати територією де епід надгляд є обмеженим. І відповідно слід віддавати перевагу якомога скорішому початку ПКП та введенню антирабічних імунобіологічних препаратів відповідно категорії пошкодження.

8.3.2 Атипові шляхи експозиції

Передача сказу від людини до людини не була підтверджена, за винятком випадків трансплантації та одного ймовірного випадку перинатальної передачі (23, 24). Тому рішення

щодо проведення ПКП особам, які контактували з хворими на сказ людьми, повинно враховувати низький рівень ризику та не створювати загрози для забезпечення вакциною або АІГ осіб з експозицією категорії II або III до тварин із підозрою на сказ (23). Водночас RABV може виявлятися у слині, сльозах і нервовій тканині людей, хворих на сказ, що становить теоретичний шлях передачі. Якщо протягом інфекційного періоду відбулася експозиція категорії II або III до інфекційного матеріалу, такі особи повинні отримати відповідне лікування. Слід проводити розслідування контактів серед медичних працівників та інших осіб, які могли мати тісний контакт із випадком. Прикладами можливих шляхів передачі від людини до людини є укуси, контакт слизових оболонок з інфекційними матеріалами під час медичних процедур, поцілунки або інтимний фізичний контакт. Дані щодо ризику передачі сказу через грудне вигодовування відсутні, однак патобіологічні та епідеміологічні дані свідчать про відсутність суттєвого ризику для громадського здоров'я.

Випадки сказу у людей внаслідок експозиції до RABV не через укус є надзвичайно рідкісними. Водночас сказ може передаватися при вживанні експериментально інфікованих тварин; однак випадків захворювання людей після споживання сирого м'яса хворої на сказ тварини не задокументовано (25, 26). Вживання м'яса хворої на сказ тварини, особливо сирого, не рекомендується. ПКП слід розглядати для осіб, які мали експозицію категорії II або III (див. розділ 8.3.1) під час обробки м'яса хворої на сказ тварини.

Інфекційний RABV не був ізольований із молока хворих на сказ корів, і жодного випадку сказу у людей, пов'язаного зі споживанням сирого молока, не зареєстровано. Хоча вживання сирого молока від хворої на сказ тварини не рекомендується, доказів того, що це призводить до експозиції до RABV, немає, тому ПКП не показана. Пастеризоване молоко не становить ризику передачі RABV.

Укуси диких тварин, зокрема мавп, є звичайним явищем, коли люди їх годують або торкаються їхньої їжі, а також коли тварина почувається zagrożеною, загнаною в кут або спійманою. Такі ситуації слід уникати, щоб зменшити необґрунтоване застосування ПКП. Сказ серед гризунів трапляється дуже рідко (27), і випадків сказу у людей після укусів гризунів не зареєстровано.

У рідкісних випадках сказ може бути набутий шляхом інгаляції аерозолів, що містять вірус, у лабораторіях, де працюють із матеріалами з високою концентрацією живого RABV, або в печерах із високою щільністю інфікованих кажанів (28). Дикі хижі ссавці та кажани (ряди Carnivora і Chiroptera) становлять вищий ризик передачі сказу, ніж інші дикі тварини, оскільки є резервуарами RABV (18).

Коментар робочої групи

Робоча група наголошує, що ризик передачі сказу від людини до людини є низьким, проте його неможливо повністю виключити. Відповідно, тісні контакти з особою, яка має симптоми сказу (укуси, поцілунки, сексуальний контакт і т.і.), а також потрапляння слини або інших потенційно інфікованих біологічних рідин на слизові оболонки чи ушкоджену шкіру (зокрема під час догляду, медичних маніпуляцій або розтину тіла) слід розцінювати як експозицію з потенційним ризиком інфікування, що потребує негайного проведення ПКП з введенням відповідних антирабічних імунобіологічних препаратів».

*Робоча група наголошує, що взаємодія матері з новонародженою дитиною, зокрема під час грудного вигодовування, розцінюється як **тісний контакт з високим ризиком експозиції**. Враховуючи наявні дані щодо потенційного інфікування немовлят від матерів із клінічними симптомами сказу, такі випадки слід вважати небезпечними. Це вимагає негайного призначення курсу постекспозиційної профілактики (ПКП) для дитини.*

Робоча група наголошує: попри відсутність підтверджених випадків передачі сказу через споживання продуктів тваринництва, експериментальні дані та міжнародна практика (зокрема у США) вказують на теоретичну можливість інфікування через сире або недостатньо термічно оброблене м'ясо та молоко хворих тварин.

*Враховуючи епідеміологічну ситуацію в Україні, вживання недостатньо обробленого молока або м'яса слід розцінювати як **потенційний ризик інфікування сказом**, що потребує негайного початку ПКП з введенням відповідних антирабічних імунобіологічних препаратів.*

Робоча група підтримує що укуси приматів становлять серйозну загрозу щодо зараження сказом в країнах де мавпи природно мешкають.

Робоча група наголошує що сказ у гризунів є нечастим але все ж зустрічається, що підтверджується дослідження зокрема в США. Також опубліковано декілька випадків інфікування сказом після укусу гризунів. Враховуючи епізоотичну ситуацію в Україні укуси нанесені твариною, що належить до комахоїдних, гризунів, зайцеподібних, приматів (окрім людини) або інших груп ссавців що не відносяться до м'ясоїдних або копитних, мають оцінюватись індивідуально зокрема враховуючи умови утримання тварини, доступ до зовнішнього середовища, ризик контакту з дикими тваринами останні 12 місяців, здоров'я тварини, вакцинальний статус тварини ат інші.

Робоча група також підкреслює що враховуючи епізоотичну ситуацію щодо сказу в Україні початок ПКП та антирабічних імунобіологічних препаратів має починатись при будь яких сумнівах щодо безпечності експозиції, та в подальшому курс щеплень може бути перерваний по результатах спостереження та епідрозслідування.

8.3.3 Місцеве лікування ран

Негайна місцева обробка всіх укушених ран і подряпин є важливим етапом ПКП.

Рекомендовані заходи першої допомоги включають негайне, ретельне промивання та іригацію всіх ран із використанням мила та води, а також нанесення повідон-йоду або іншої речовини з віруліцидною активністю. Якщо мило або віруліцидний засіб недоступні, рану(и) слід ретельно й тривало промивати водою. Очі та слизові оболонки необхідно ретельно промити водою. Осіб, які проживають у регіонах, ендемічних щодо сказу, слід навчати простим методам місцевої обробки ран та застерігати від застосування процедур, що можуть додатково контамінувати або збільшити рану.

Кровоточива рана в будь-якій ділянці свідчить про потенційно тяжку експозицію і повинна бути інфільтрована кінським або людським антирабічним імуноглобуліном. Більшість тяжких укушених ран доцільно лікувати шляхом щоденної перев'язки з подальшим вторинним ушиванням за потреби. Якщо ушивання після очищення рани неможливо уникнути, рану(и) слід спочатку ретельно інфільтрувати людським або кінським АІГ, а ушивання відкласти на кілька годин для забезпечення дифузії імуноглобуліну в тканинах перед накладанням мінімальної кількості швів. Вторинні шви рідше інфікуються та забезпечують кращий косметичний результат за виконання в оптимальних умовах. Інфікована укушена рана не є протипоказанням до введення АІГ (29). Укуси кінчиків пальців рук або ніг, мочки вуха, носа чи зовнішніх статевих органів можна безпечно інфільтрувати антирабічним імуноглобуліном за умови уникнення надмірного тиску, оскільки це може спричинити синдроми здавлення (30). Інше лікування, зокрема призначення антибіотиків і профілактика правця, повинно проводитися відповідно до показань при потенційно контамінованих ранах.

Коментар робочої групи:

Робоча група наголошує, що своєчасна та технічно правильна місцева обробка рани є ключовим компонентом ПКП і повинна проводитися негайно. Рекомендовано ретельне промивання місця контакту проточною водою з милом протягом 15 хвилин без надмірної травматизації тканин, з подальшим просушуванням стерильним матеріалом та обробкою антисептиком із віруліцидною активністю (повідон-йод, хлоргексидин, 70% розчин етилового спирту). При ураженні очей або слизових оболонок необхідне тривале промивання водою.

Робоча група підкреслює необхідність уникати первинного ушивання рани протягом перших 72 годин, за винятком чітких клінічних показань (життєво небезпечна кровотеча, значні дефекти тканин, косметично значущі рани обличчя до 6 годин без ознак інфекції). Якщо ушивання необхідне, інфільтрацію антирабійним імуноглобуліном/АМА слід провести до накладання швів, за можливості відтермінувавши їх на кілька годин; слід уникати значного натягу тканин.

Для профілактики бактеріальних ускладнень доцільно розглянути призначення антибіотиків групи Access за класифікацією AWaRe ВООЗ, зокрема амоксициліну/клавуланату за наявності показань. Обов'язковою є профілактика правця відповідно до чинних національних рекомендацій.

8.3.4 Схеми ПКП, рекомендовані ВООЗ

Оскільки умови надання медичної допомоги та національні підходи можуть відрізнятися, рекомендації ВООЗ містять пріоритетні та альтернативні схеми ПКП, які були оцінені за показниками імуногенності, клінічних результатів, здійсненості та економічної ефективності (Таблиця 9). ВООЗ визнає еквівалентну клінічну ефективність внутрішньошкірного шляху введення, і внутрішньошкірна ПКП є пріоритетним та найбільш економічно ефективним методом у закладах, де щотижня звертаються кілька нових пацієнтів після укусів. Вакцини проти сказу, зареєстровані для внутрішньом'язового введення, можуть безпечно застосовуватися внутрішньошкірно, навіть якщо це є позаінструкційним використанням.

У дорослих вакцину завжди слід вводити в дельтоподібну ділянку плеча; у дітей віком до 2 років рекомендована передньобокова ділянка стегна (див. Додаток 7). Одна внутрішньошкірна доза відповідає 0,1 мл вакцини, а одна внутрішньом'язова доза — повному флакону вакцини незалежно від його об'єму. Медичний персонал повинен уникати введення менш ніж повної внутрішньошкірної дози 0,1 мл через наявність «мертвого простору» у шприці або канюлі голки (можуть використовуватися інсулінові шприци). Днем 0 вважається дата введення першої дози вакцини. Вакцини проти RABV та АІГ можуть застосовуватися під час вагітності та лактації; життєво необхідна ПКП ніколи не повинна бути відкладена у вагітних або жінок, що годують грудьми; може застосовуватися будь-яка зі схем ПКП, рекомендованих ВООЗ.

Таблиця 9 Схеми постконтактної профілактики (ПКП), рекомендовані ВООЗ та альтернативні режими

Схема ПКП	Тривалість курсу	Кількість місць ін'єкції за візит (дні 0, 3, 7, 14, 21–28)	Посилання
<i>Рекомендована ВООЗ внутрішньошкірна схема</i>			
1 тиждень, два місяця введення	7 днів	2-2-0-0	^a
<i>Рекомендовані ВООЗ внутрішньом'язові схеми</i>			
2 тижні	14–28 днів	1-1-1-0	
3 тижні	21 день	2-0-1-0-1	
<i>Альтернативні імуногенні внутрішньошкірні схеми</i>			

1 місяць, два місяці введення	≤ 28 днів	2-2-2-0-2	
1 місяць, спрощена схема з чотирма місяцями введення	≤ 28 днів	4-0-2-0-1	
1 тиждень, чотири місяці введення	7 днів	4-4-4-0-0	

^a Tarantola et al. *Intradermal rabies post-exposure prophylaxis can be abridged with no measurable impact on clinical outcome in Cambodia, 2003–2014 (manuscript in DKParation)*. Дані обсерваційного дослідження свідчать, що в разі неминучих обставин допускається зміна препарату антирабічної вакцини та/або шляху її введення з метою забезпечення завершення курсу ПКП (39). Перерозпочинати ПКП не потрібно; слід продовжити курс за схемою, передбаченою для нового шляху введення.

Коментар робочої групи:

Робоча група підтримує рекомендації ВООЗ щодо застосування різних імуногенних схем ПКП залежно від організаційних умов та доступності ресурсів. Водночас з урахуванням багаторічної клінічної практики в Україні робоча група рекомендує як базовий підхід використання протоколу Ессен (Essen), що передбачає введення 4 доз антирабічної вакцини внутрішньом'язово у дні 0, 3, 7 та 14.

Протокол Загреб (Zagreb) також рекомендований робочою групою як альтернативний варіант, що може застосовуватися у випадках, коли існує ризик недотримання стандартного графіка (зокрема неможливість введення другої дози на 3-й день). Він передбачає введення двох внутрішньом'язових доз у різні анатомічні ділянки в день 0 з подальшим введенням по одній дозі у 7-й та між 21–28-м днями.

Робоча група наголошує, що дотримання встановленого графіка постконтактної вакцинації проти сказу є критично важливим для формування повноцінної імунної відповіді та запобігання летальному наслідку. Будь-які відхилення від графіка не повинні бути систематичними та допускаються лише у виняткових обставинах. Медичні працівники повинні наполягати на суворому дотриманні пацієнтами визначених дат введення вакцини.

У разі зміщення графіка подальші дати введення вакцини переносяться на відповідну кількість днів. Якщо затримка перевищує зазначені межі, курс вакцинації не розпочинається заново, а продовжується з урахуванням пропущеної дози. У таких випадках рекомендовано визначити рівень віруснейтралізуючих антитіл через 2–4 тижні після завершення курсу вакцинації для оцінки необхідності введення додаткових доз.

8.3.5 ПКП проти сказу для осіб з імунодефіцитом

Багато станів призводять до імуносупресії та різних порушень імунорегуляторних механізмів із формуванням зниженої імунної відповіді. У більшості умов під час звернення пацієнта за ПКП неможливо визначити джерело або ступінь імуносупресії. Водночас якщо стан належним чином контрольований, наприклад у людей, які живуть з ВІЛ та отримують лікування і перебувають під наглядом, імовірно, що вони реагуватимуть на вакцинацію так само, як особи без тяжкого імунодефіциту або здорові люди, що було продемонстровано у дослідженнях рутинних вакцин (10).

Клінічний досвід свідчить, що за можливості слід застосовувати найкращі доступні варіанти ПКП (найбільш імуногенну схему, вакцини високої якості та АІГ), незалежно від шляху введення вакцини. Надзвичайно ретельна та повна первинна обробка рани має особливе значення у пацієнтів з імунодефіцитом. За можливості слід визначити рівень нейтралізуючих антитіл до RABV через 2–4 тижні після вакцинації для оцінки потреби у додатковій дозі вакцини. За наявності можливості слід проконсультуватися з фахівцем з інфекційних хвороб або лікуючим лікарем пацієнта, який має відповідну експертизу або добре обізнаний з

історією його захворювання. Значна варіабельність причин імунодефіциту та обмеженість наявних даних свідчать про необхідність проведення цільових досліджень.

8.3.6 ПКП проти сказу для раніше вакцинованих осіб

Для пацієнтів, які зазнали експозиції або повторної експозиції та можуть документально підтвердити завершений курс ДКП або ПКП, а також для осіб, які перервали курс ПКП після отримання щонайменше двох доз антирабічної вакцини, застосовуються такі положення:

- введення антирабічного імуноглобуліну не показано;
- при внутрішньошкірному введенні ПКП:
 - одне місце внутрішньошкірного введення вакцини на 0-й та 3-й день;
 - чотири місця внутрішньошкірного введення вакцини лише на 0-й день;
- при внутрішньом'язовому введенні:
 - одне введення повного флакону вакцини на 0-й та 3-й день.

Особи, які не можуть документально підтвердити попередню ПКП, еквівалентну ДКП, або завершений курс ДКП, повинні отримати повний курс ПКП, включно з антирабічним імуноглобуліном за наявності показань.

8.4 Використання антирабічного імуноглобуліну для пасивної імунізації

Роль АІГ у пасивній імунізації полягає у забезпеченні наявності нейтралізуючих антитіл у місці експозиції до того, як у пацієнта розпочнеться власна продукція антитіл у відповідь на вакцинацію. Тому АІГ слід вводити всім пацієнтам з експозицією категорії III за наявності препарату, за винятком осіб, які отримали ДКП, як описано в розділі 8.2. Якщо забезпечити АІГ для всіх осіб з експозицією категорії III неможливо, його слід застосовувати обмежено та надавати пріоритет особам із найвищим ризиком з урахуванням додаткових факторів високого ризику (див. розділ 8.3.1). Вакцина повинна вводитися незалежно від наявності АІГ.

АІГ вводиться одноразово, бажано під час або якнайшвидше після початку постконтактної вакцинації. Його не показано після сьомого дня з моменту введення першої дози вакцини проти сказу, незалежно від того, чи були введені дози на 3-й та 7-й день, оскільки активна продукція антитіл у відповідь на вакцинацію вже розпочалася, і подальше введення АІГ буде нераціональним використанням препарату. Максимальна доза людського АІГ становить 20 МО/кг маси тіла, тоді як для кінського імуноглобуліну та препаратів F(ab')₂ — 40 МО/кг маси тіла.

Усю дозу імуноглобуліну або максимально можливий з анатомічної точки зору об'єм (з урахуванням ризику синдрому здавлення) слід ретельно інфільтрувати в рану(и) або якнайближче до місця(місць) експозиції. Дані свідчать, що внутрішньом'язове введення залишкового об'єму АІГ на відстані від рани не забезпечує або забезпечує мінімальний додатковий захист від сказу порівняно з інфільтрацією лише рани (40–43). Однак якщо існує висока ймовірність наявності додаткових дрібних ран (наприклад, якщо дитина не повідомляє про всі ушкодження), якщо експозиція була пов'язана з кажанами або якщо експозиція відбулася не через укуси, показано внутрішньом'язове введення залишкового об'єму АІГ якомога ближче до передбачуваного місця експозиції, у межах анатомічно можливого. Те саме стосується експозиції слизових оболонок без видимої рани, у такому разі можна розглянути промивання АІГ. У разі підозри на експозицію до RABV через аерозоль рекомендоване внутрішньом'язове введення АІГ.

Не рекомендується використовувати один і той самий шприц або змішувати вакцину проти сказу з АІГ. При тяжких та множинних ранах, які потребують більшої кількості

імуноглобуліну, ніж максимальна доза, препарат можна розвести стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду до об'єму, достатнього для ефективної та безпечної інфільтрації всіх ран.

Препарат моноклональних антитіл був ліцензований у 2017 році в Індії та наразі застосовується в клінічній практиці. Залежно від географічного та епідеміологічного контексту використання моноклональних антитіл заохочується як альтернатива АІГ. ВООЗ рекомендує вести реєстр для моніторингу клінічного застосування та результатів використання препаратів моноклональних антитіл у межах ПКП проти сказу.

8.5 Протипоказання та запобіжні заходи при проведенні постконтактної профілактики

Протипоказань до ПКП немає. ПКП може безпечно застосовуватися у немовлят, вагітних жінок та осіб з імунодефіцитом, включно з дітьми, які живуть з ВІЛ/СНІДом. Її слід проводити відповідно до характеру експозиції в умовах, де персонал належним чином підготовлений до введення препаратів і ведення можливих побічних реакцій, як і при будь-якій іншій вакцинації.

Як і при всіх вакцинаціях, особи, які отримали щеплення, повинні перебувати під медичним наглядом щонайменше 15–20 хвилин після введення вакцини. Попередня тяжка реакція на будь-який компонент антирабічної вакцини є протипоказанням до застосування тієї ж вакцини для ДКП або ПКП; у такому разі слід використати інший вакцинний препарат.

Коментар робочої групи:

Робоча група повторно наголошує, що ПКП проти сказу немає протипоказань, оскільки проводиться за життєвими показаннями. Наявність супутніх захворювань, вагітність, лактація, дитячий або похилий вік, а також наявність легких або помірних небажаних реакцій не можуть бути підставою для відмови від вакцинації при наявності ризику інфікування

8.6 Обмеженість постачання

Уряди та відповідальні органи повинні запроваджувати нормативні механізми для забезпечення своєчасного доступу всіх осіб із підозрою, ймовірною або підтвердженою експозицією до сказу до належної ПКП, що проводиться компетентним персоналом, у тому числі в приватному секторі. Внутрішньошкірний шлях введення повинен бути включений до національних рекомендацій усіх країн. За можливості слід проводити оцінку економічної ефективності для визначення оптимальних підходів до забезпечення доступу до вакцин проти сказу та біологічних препаратів (44–47).

У ситуаціях, коли регулярний доступ до вакцин і АІГ відсутній або їх кількість недостатня для покриття потреби, може виникнути необхідність спрямовувати наявні ресурси насамперед особам із високим ризиком експозиції. Якщо обсяг АІГ обмежений, пріоритет слід надавати пацієнтам з експозицією з урахуванням таких критеріїв:

- множинні укуси;
- глибокі рани;
- укуси в ділянки з багатою іннервацією, такі як голова, шия та кисті;
- тяжкий імунодефіцит;
- укуси від тварини з підтвердженим або ймовірним сказом;
- укус, подряпина або експозиція слизових оболонок унаслідок контакту з кажаном.

Обмеження використання АІГ або вакцини лише для осіб із високим ризиком експозиції може наражати на небезпеку осіб із нижчим ризиком і повинно ретельно зважуватися перед впровадженням. Оцінка ризику, пов'язаного з тваринами з підозрою на сказ, як описано в розділі 8.3.1, може зменшити необґрунтоване використання антирабічних біологічних препаратів і має враховуватися у разі дефіциту АІГ та/або вакцини.

8.7 Подорожі до країн і територій, уражених сказом, та показання до доконтактної профілактики

Мандрівникам рекомендовано проводити індивідуальну оцінку ризику експозиції до RABV з урахуванням віддаленості пункту призначення, поточної епідеміологічної ситуації щодо сказу та сукупної тривалості перебування в ендемічних регіонах. ДКП слід розглядати для осіб, які планують тривалі активності на відкритому повітрі у віддалених сільських районах, де своєчасний доступ до належної ПКП не гарантований. ДКП також доцільно розглянути для осіб, які регулярно беруть участь у заходах, таких як спелеологія, що можуть призводити до прямого контакту з кажанами. Особи, які подорожують до країн і територій, уражених сказом, повинні бути поінформовані про ризик сказу та необхідність негайного звернення за ПКП у разі експозиції.

Мандрівникам слід уникати контакту з безпритульними тваринами, зокрема собаками, котами та мавпами, а також із дикими тваринами як у природному середовищі, так і в неволі. Для осіб, які відвідують печери, заселені кажанами, випадковий контакт із повітрям печери не становить небезпеки, однак їм слід застерігати від будь-якого фізичного контакту з кажанами. Фізичний контакт із кажанами є підставою для проведення ПКП (див. розділ 8.3.1).

На рис. 4 наведено чотири категорії країн і територій — від відсутності ризику до низького, середнього та високого ризику циркуляції RABV та інших лісавірусів. Класифікація ґрунтується на основному виді тварин — резервуарі або переноснику інфекції та залучених видах лісавірусів (карту ендемічності сказу, що передається собаками, див. у розділі 2), а також на наявності надійних лабораторно підтверджених даних епіднагляду за резервуарними видами. Також було враховано доступність належної медичної допомоги та наявність вакцин і імуноглобулінів проти сказу.

Рисунок 4 Країни та території, класифіковані як з відсутнім, низьким, середнім та високим ризиком циркуляції RABV та інших лісавірусів

У регіонах із відсутнім та низьким ризиком належна медична допомога, вакцини проти сказу та імуноглобуліни доступні своєчасно, а також наявні надійні дані лабораторно підтвердженого епіднагляду. У регіонах із середнім та високим ризиком доступ до належної медичної допомоги, вакцин проти сказу та імуноглобулінів залежить від конкретних місцевих умов і не є своєчасно доступним повсюдно; наявні часткові дані лабораторного епіднагляду, однак вони можуть не охоплювати всі резервуарні види або всі географічні зони країни.

Зразки сертифікатів про доконтактну та постконтактну вакцинацію проти сказу наведені в Додатку 9.

8.8 Навчання щодо профілактики укусів

Програми з профілактики укусів собак реалізуються з метою зменшення ризику сказу, скорочення витрат на ПКП і лікування ран, запобігання психологічній травмі від укусів та відновлення здорових відносин між людьми й собаками. Метааналізи свідчать, що освітні програми з профілактики укусів мають помірну ефективність у зміні поведінки дітей (48, 49),

хоча якість доказової бази є низькою. Наразі відсутні прямі докази того, що такі програми зменшують частоту укусів собак.

Поведінка людини щодо собак формується внаслідок складної взаємодії знань, емоцій і досвіду (19, 50), а освітні заходи з профілактики укусів є найбільш ефективними за умови залучення живих тварин. Складність такого навчання означає, що програми можуть потребувати більше часу та ресурсів порівняно з освітніми заходами щодо інших аспектів сказу.

Слід ретельно оцінювати співвідношення витрат і користі складових комплексної програми освіти з питань сказу. Рекомендується проводити дослідження знань, ставлення та практик (КАР-дослідження) для визначення етапів реалізації освітніх програм із профілактики сказу. Залежно від умов, профілактика укусів може також включати навчання щодо поведінки в регіонах, де сказ циркулює серед дикої фауни, з особливим акцентом на недопущенні доторкання до кажанів або їх утримання в руках.

8.9 Літературні джерела

1. Lau CL, Hohl N. Immunogenicity of a modified intradermal preexposure rabies vaccination schedule using a purified chick embryo cell vaccine: an observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(6):427–30.
2. Mills DJ, Lau CL, Fearnley EJ, Weinstein P. The immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule – a case series of 420 travelers. *J Travel Med.* 2011;18(5):327–32.
3. Soentjens P, Andries P, Aerssens A, Tsoumanis A, Ravinetto R, Heuninckx W et al. Pre-exposure intradermal rabies vaccination: a randomized trial in healthy adults on shortening the schedule from 28 to 7 days. Submitted to *Clin Infect Dis.*
4. Recuenco S, Warnock E, Osinubi MO, Rupprecht CE. A single center, open label study of intradermal administration of an inactivated purified chick embryo cell culture rabies virus vaccine in adults. *Vaccine.* 2017;35(34):4315–20.
5. Wieten RW, Leenstra T, van Thiel PP, van Vugt M, Stijnis C, Goorhuis A et al. Rabies vaccinations: are abbreviated intradermal schedules the future?. *Clin Infect Dis.* 2012;56(3):414–9.
6. Khawplod P, Jaijaroensup W, Sawangvaree A, Prakongsri S, Wilde H. One clinic visit for pre-exposure rabies vaccination (a preliminary one year study). *Vaccine.* 2012;30(19):2918–20.
7. Suandork P, Pancharoen C, Kumperasart S, Sungdee A, Pattamadilok S, Sawanpanyalert P. Accelerated neutralizing antibody response to rabies vaccination six month after a single intramuscular pre-exposure dose. Bangkok: Chulalongkorn University; 2007 (<http://cuir.car.chula.ac.th/handle/123456789/14363>).
8. Jonker EF, Visser LG. 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).
9. Soentjens P. Preliminary results of intradermal booster doses (two or four) during one visit at one year after a single visit intradermal preexposure vaccination: an open-label randomized clinical trial on rabies boostability. Free communication FC6.04 at the 15th Conference of the International Society of Travel Medicine, Barcelona, 14–18 May 2017.
10. Simani OE, Izu A, Violari A, Cotton MF, van Niekerk N, Adrian PV 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):531–41.

11. Boland TA, McGuone D, Jindal J, Rocha M, Cumming M, Rupprecht CE et al. Phylogenetic and epidemiologic evidence of multiyear incubation in human rabies. *Ann Neurol*. 2014;75(1):155–60.
12. Baer GM. The natural history of rabies. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press; 1991.
13. Fenelon N, Dely P, Katz MA, Schaad ND, Dismer A, Moran D et al. Knowledge, attitudes and practices regarding rabies risk in community members and healthcare professionals: Petionville, Haiti, 2013. *Epidemiol Infect*. 2017;145(8):1624–34.
14. Ponsich A, Goutard F, Sorn S, Tarantola A. A prospective study on the incidence of dog bites and management in a rural Cambodian, rabiesendemic setting. *Acta Trop*. 2016;160:62–7.
15. Sultanov AA, Abdrakhmanov SK, Abdybekova AM, Karatayev BS, Torgerson PR. Rabies in Kazakhstan. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004889.
16. Wallace RM, Reses H, Franka R, Dilius P, Fenelon N, Orciari L et al. Establishment of a canine rabies burden in Haiti through the implementation of a novel surveillance program. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(11):e0004245.
17. Lapid SM, Miranda ME, Garcia RG, Daguro LI, Paman MD, Madrinan FP et al. Implementation of an intersectoral program to eliminate human and canine rabies: the Bohol Rabies Prevention and Elimination Project. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12):e1891.
18. Birhane MG, Cleaton JM, Monroe BP, Wadhwa A, Orciari LA, Yager P et al. Rabies surveillance in the United States during 2015. *J Am Vet Med Assoc*. 2017;250(10):1117–30.
19. Medley AM, Millien MF, Blanton JD, Ma X, Augustin P, Crowdis K et al. Retrospective cohort study to assess the risk of rabies in biting dogs, 2013–2015, Republic of Haiti. *Trop Med Infect Dis*. 2017;2(2):14.
20. Tepsumethanon V, Wilde H, Meslin FX. Six criteria for rabies diagnosis in living dogs. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(3):419–22.
21. Niezgoda M, BAIΓgs DJ, Shaddock J, Rupprecht CE. Viral excretion in domestic ferrets (*Mustela putorius furo*) inoculated with a raccoon rabies isolate. *Am J Vet Res*. 1998;59(12):1629–32.
22. Tepsumethanon V, Lumlertdacha B, Mitmoonpitak C, Sitprija V, Meslin FX, Wilde H. Survival of naturally infected rabid dogs and cats. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):278–80.
23. Rupprecht CE, Nagarajan T, Ertl H. Current status and development of vaccines and other biologics for human rabies prevention. *Expert Rev Vaccin*. 2016;15(6):731–49.
24. Aguemon CT, Tarantola A, Zoumenou E, Goyet S, Assouto P, Ly S et al. Rabies transmission risks during peripartum – two cases and a review of the literature. *Vaccine*. 2016;34(15):1752–7.
25. Bell JF, Moore GJ. Susceptibility of carnivora to rabies virus administered orally. *Am J Epidemiol*. 1971;93(3):176–82.
26. Wertheim HFL, Nguyen KAT, de Jong MD, Taylor WRJ, Le TV, Nguyen HH et al. Furious rabies after an atypical exposure. *PLoS Med*. 2009;6(3):e1000044.
27. Fitzpatrick JL, Dyer JL, Blanton JD, Kuzmin IV, Rupprecht CE. Rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1995–2010. *J Am Vet Med Assoc*. 2014;245(3):333–7.
28. Johnson N, Phillipotts R, Fooks AR. Airborne transmission of lyssaviruses. *J Med Microbiol*. 2006;55(6):785–90.
29. Wilde H, Bhanganada K, Chutivongse S, Siakasem A, Boonchai W, Supich C. Is injection of contaminated animal bite wounds with rabies immune globulin a safe practice? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86(1):86–8.

30. Suwansrinon K, Jaijaroensup W, Wilde H, Sitprija V. Is injecting a finger with rabies immunoglobulin dangerous? *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(2):363–4.
31. Kamoltham T, Singhsa J, Promsarane U, Sonthon P, Mathean P, Thinyounyong W. Elimination of human rabies in a canine endemic province in Thailand: five-year programme. *Bull World Health Organ.* 2003;81(5):375–81.
32. Chutivongse S, Wilde H, Fishbein DB, Baer GM, Hemachudha T. Oneyear study of the 2-1-1 intramuscular postexposure rabies vaccine regimen in 100 severely exposed Thai patients using rabies immune globulin and Vero cell rabies vaccine. *Vaccine.* 1991;9(8):573–6.
33. Madhusudana SN, Sanjay TV, Mahendra BJ, Sudarshan MK, Narayana DH, Giri A et al. Comparison of safety and immunogenicity of purified chick embryo cell rabies vaccine (PCECV) and purified vero cell rabies vaccine (PVRV) using the Thai Red Cross intradermal regimen at a dose of 0.1 mL. *Hum Vaccin.* 2006;2(5):200–4.
34. Warrell MJ, Riddell A, Yu LM, Phipps J, Diggle L, Bourhy H et al. A simplified 4-site economical intradermal post-exposure rabies vaccine regimen: a randomised controlled comparison with standard methods. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(4):e224.
35. Ambrozaitis A, Laiškonis A, Balčiuniene L, Banzhoff A, Malerczyk C. Rabies post-exposure prophylaxis vaccination with purified chick embryo cell vaccine (PCECV) and purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) in a four-site intradermal schedule (4-0-2-0-1-1): an immunogenic, cost-effective and practical regimen. *Vaccine.* 2006;24(19):4116–21.
36. Narayana A, Manoharan A, Narayan MS, Kalappa SM, Biligumba G, Haradanahalli R et al. Comparison of safety and immunogenicity of 2 BOO3 prequalified rabies vaccines administered by one week, 4 site intra dermal regimen (4-4-4-0-0) in animal bite cases. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(7):1748–53.
37. Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wilde H, Sawangvaree A, Kumchat A, Ruksaket N et al. Postexposure rabies prophylaxis completed in 1 week: preliminary study. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):56–60
38. Sudarshan MK, Narayana DH, Madhusudana SN, Holla R, Ashwin BY, Gangaboraiah B et al. Evaluation of a one week intradermal regimen for rabies post-exposure prophylaxis: results of a randomized, open label, active-controlled trial in healthy adult volunteers in India. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(8):1077–81.
39. Ravish HS, Sudarshan MK, Madhusudana SN, Annadani RR, Narayana DH, Belludi AY et al. Assessing safety and immunogenicity of postexposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(5):1354–8.
40. Bharti OK, Madhusudana SN, Gaunta PL, Belludi AY. 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):837–42.
41. Bharti OK, Madhusudana SN, Wilde H. Injecting rabies immunoglobulin (AIG) into wounds only: a significant saving of lives and costly AIG. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(4):762–5.
42. Madhusudana SN, Ashwin BY, Sudarshan S. 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):1914–7.
43. Saesow N, Chaiwatanarat T, Mitmoonpitak C, Wilde H. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin. *Acta Trop.* 2000;76(3):289–92.
44. Abbas SS, Kakkar M, Rogawski ET. Costs analysis of a population level rabies control programme in Tamil Nadu, India. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(2):e2721.

45. Fitzpatrick MC, Shah HA, Pandey A, Bilinski AM, Kakkar M, Clark AD et al. One health approach to cost-effective rabies control in India. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(51):14574–81.
46. Hampson K, Cleaveland S, BAIГgs D. Evaluation of cost-effective strategies for rabies post-exposure vaccination in low-income countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e982.
47. Mindekem R, Lechenne MS, Oussiguere A, Kebkiba B, Moto DD, Alfaroukh IO 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.
48. Duperrex O, Blackhall K, Burri M, Jeannot E. Education of children and adolescents for the prevention of dog bite injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;15(2):CD004726.
49. Shen J, Rouse J, Godbole M, Wells HL, Boppana S, Schwebel DC. Systematic review: interventions to educate children about dog safety and prevent pediatric dog-bite injuries: a meta-analytic review. *J Pediatr Psychol*. 2016;42(7):779–91.
50. Mathews JR, Lattal KA. A behavioral analysis of dog bites to children. *J Dev Behav Pediatr*. 1994;15(1):44–52.

9. Профілактика та контроль сказу у собак

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає цей розділ принципово важливим для досягнення стратегічної мети – зниження та подальшої ліквідації смертності людей від сказу. Саме масова вакцинація собак, належне управління популяцією безпритульних тварин, регулювання їх переміщення та ефективний ветеринарний нагляд є ключовими заходами первинної профілактики, що впливають на джерело інфекції та визначають епідемічну ситуацію серед населення.

Водночас робоча група зазначає, що питання профілактики та контролю сказу серед тварин виходять за межі її мандату, який зосереджений на клінічному веденні постраждалих від укусів тварин та організації медичної допомоги. Реалізація положень цього розділу потребує формування та впровадження цілісної державної політики у сфері контролю зоонозів, що має здійснюватися у тісній міжсекторальній взаємодії системи охорони здоров'я, органів ветеринарної медицини, органів місцевого самоврядування та інших зацікавлених сторін відповідно до принципу «Єдине здоров'я»

Оскільки понад 95% випадків сказу у людей пов'язані з передачею від собак, контроль і ліквідація сказу серед собак дозволяють запобігати захворюванню у його джерелі. Сказ, що передається собаками, ліквідований у Північній Америці, Західній Європі, Японії та в окремих регіонах Азії й Південної Америки; проте він залишається поширеним більш ніж у 100 країнах і територіях, переважно в країнах, що розвиваються (див. розділ 2).

9.1 Визначення випадку сказу у тварин

Клінічні ознаки сказу у тварин значно варіюють. Клінічний випадок визначається як випадок у тварини, яка має будь-які з наведених нижче ознак:

- гіперсаливація;
- параліч;
- млявість;
- неспровокована аномальна агресія (наприклад, укуси двох або більше людей чи тварин та/або неживих об'єктів);
- аномальна вокалізація;

- денна активність у видів, які зазвичай є нічними.

Випадки сказу у тварин класифікуються таким чином:

- підозрілий: випадок, що відповідає клінічному визначенню сказу у тварин;
- ймовірний: підозрілий випадок із достовірним анамнезом контакту з підозрілою, ймовірною або підтверджено хворою на сказ твариною та/або тварина з підозрою на сказ, яка була умертвлена, загинула або зникла протягом 4–5 днів після появи ознак захворювання;
- підтверджений: підозрілий або ймовірний випадок, підтверджений лабораторно;
- не випадок: підозрілий або ймовірний випадок, який виключено на підставі лабораторних досліджень або епідеміологічного розслідування (тобто після належного періоду карантину для відповідних тварин).

Лабораторне підтвердження повинно проводитися за допомогою стандартного діагностичного тесту, визначеного ВООЗ або ОІЕ (див. розділ 5) (1). У разі використання інших діагностичних методів може знадобитися підтвердження результатів міжнародно визнаним вторинним тестом (особливо для негативних результатів), залежно від чутливості та специфічності первинного тесту. Точна діагностика сказу у тварин є особливо важливою у випадках, коли повідомляється про експозицію людини до підозрілої тварини.

9.2 Методи контролю сказу у собак

Оскільки програми контролю сказу охоплюють декілька відомств і секторів, зокрема ветеринарної медицини та громадського здоров'я, вони потребують підходу «єдине здоров'я» (one health) із ефективною міжсекторальною співпрацею. Основою контролю сказу, що передається собаками, є масові парентеральні кампанії вакцинації собак із застосуванням вакцин, вироблених відповідно до міжнародних стандартів (1–4).

Для досягнення контролю та подальшої ліквідації сказу кампанії мають проводитися регулярно (зазвичай щороку) з охопленням вакцинацією щонайменше 70% (5, 6), що є достатнім для підтримання необхідного рівня колективного імунітету в сприйнятливій популяції з урахуванням оновлення популяції собак (народжуваність, смертність, переміщення тварин) між кампаніями. Рівень охоплення слід регулярно оцінювати з належним епідеміологічним консультуванням для забезпечення досягнення цілей у всіх цільових районах. Надзвичайно важливо, щоб програми вакцинації проти сказу були достатньо гнучкими для своєчасного й адекватного реагування на зміни епідеміологічної ситуації.

Підвищення обізнаності громади, її залучення та мобілізація можуть покращити явку на вакцинаційні кампанії, їхню економічну ефективність і сталість, а також епіднадгляд і ведення випадків сказу. Якщо собак неможливо утримувати власниками або якщо жоден власник не бере на себе відповідальність за вакцинацію, професійні ловці собак можуть гуманно відловлювати та фіксувати тварин для вакцинації після відповідного навчання, що гарантує ефективний, надійний і гуманний відлов; некваліфіковане поводження може призвести до травм як у персоналу, так і у собак та ускладнити подальшу вакцинацію. Оскільки такі працівники мають підвищений ризик укусів, їм настійно рекомендується доконтактна профілактика (див. розділ 8.2).

Оральна вакцинація собак проти сказу може підвищити охоплення у ситуаціях, коли собак неможливо зафіксувати або відловити, і повинна застосовуватися як додатковий захід для підвищення загального рівня охоплення вакцинацією у програмах контролю сказу серед собак (див. розділ 9.2.3).

Керівники програм вакцинації повинні враховувати місцеву екологію популяції собак, зокрема чи є вони домашніми та утримуваними, домашніми з вільним вигулом, належать громаді або є безпритульними. Це дозволяє обрати метод, що забезпечує максимальний доступ до тварин і відповідає соціокультурному контексту. Собаки з вільним вигулом відіграють ключову роль у передачі сказу й мають обов'язково включатися до кампаній вакцинації.

Масова вакцинація собак неодноразово довела свою ефективність у контролі сказу, що передається собаками, тоді як вилучення собак не зменшує їхню щільність і не забезпечує довгострокового контролю сказу. Тому масове знищення собак не повинно бути складовою стратегії контролю сказу: воно є неефективним і може бути контрпродуктивним для програм вакцинації, особливо тих, що спрямовані на собак з вільним вигулом. Додаткову інформацію щодо гуманного управління популяцією собак наведено у розділі 7.7 Посібника ОІЕ з діагностичних тестів і вакцин для наземних тварин «Управління популяцією безпритульних собак» (7).

Евтаназія собаки з підозрою на сказ запобігає подальшій передачі інфекції людям і тваринам та припиняє страждання тварини (див. розділ 9.1 щодо визначення випадку сказу у тварин). Якщо клінічний діагноз є невизначеним, собаку можна помістити на карантин і спостерігати; однак у разі прогресування симптомів слід провести гуманну евтаназію (7).

9.2.1 Основні компоненти програми контролю сказу у собак

До програми контролю сказу у собак мають входити такі елементи:

- Розроблення національної стратегії, визначення координаційних центрів і створення комітетів для підготовки, впровадження та моніторингу довгострокових планів ліквідації сказу на основі розуміння місцевої епідеміології, проведення освітніх та інформаційних кампаній, масової вакцинації собак і забезпечення постконтактної або доконтактної профілактики для груп ризику (див. розділ 8).
- Посилення міжсекторальної співпраці між ветеринарними службами, системою громадського здоров'я та службами управління дикою природою для розроблення доказових підходів до ліквідації сказу у людей і тварин.
- Підтримка інтеграції заходів контролю сказу на всіх рівнях системи охорони здоров'я та їх узгодження з іншими програмами громадського здоров'я або контролю хвороб тварин. Інтегроване впровадження заходів контролю сказу може мати ширші позитивні наслідки для зміцнення систем охорони здоров'я та ветеринарної служби, особливо у віддалених районах і серед уразливих громад, покращення міжсекторальної взаємодії та підвищення довіри населення.
- Стимулювання співпраці з фармацевтичною промисловістю та відповідними установами щодо забезпечення вакцинами (для людей і тварин) і технічної взаємодії з метою гарантування належного зберігання, своєчасної доставки та правильного застосування високоякісних вакцин.
- Залучення фінансування від двосторонніх і багатосторонніх донорів, державних і приватних агенцій та інших партнерів у межах технічної співпраці або гуманітарної допомоги.
- Проведення кампаній та освітніх програм з підвищення обізнаності щодо переваг відповідального володіння собаками, базової допомоги при укусах тварин із підозрою на сказ та необхідності уникнення контактів із тваринами.

- Посилення епіднагляду і діагностичного потенціалу, включаючи впровадження швидких діагностичних тестів та систем обов'язкового повідомлення про випадки сказу.
- Запровадження ефективної транскордонної співпраці з метою контролю та ліквідації сказу.

9.2.2 Стратегічне планування та управління кампаніями з вакцинації собак

Кампанії з вакцинації повинні бути стратегічно сплановані та належним чином організовані з достатнім ресурсним забезпеченням. «Rabies blueprint», підготовлений партнерами з профілактики сказу (Partners for Rabies Prevention), надає рекомендації щодо планування та проведення парентеральних кампаній вакцинації собак (<http://caninerabiesblueprint.org/>) (8). Іншим інструментом, який може використовуватися для стратегічного планування та розподілу фінансування, є «Planning aid for the control of dog-mediated human rabies deaths based on dog vaccination» (9).

Дослідження екології собак

Під час планування вакцинаційної кампанії слід оцінити чисельність популяції собак і визначити практики їх утримання для розрахунку необхідних ресурсів та вибору відповідних методів доступу до собак для вакцинації (8).

Чисельність собак може бути оцінена на основі співвідношення людина:собака; однак це співвідношення суттєво варіює, а неточні дані перепису населення можуть знижувати достовірність оцінок чисельності собак. Крім того, низький рівень реєстрації та різноманітні моделі утримання собак у міських районах ускладнюють точну оцінку їхньої чисельності.

Інші методи оцінки чисельності популяції собак включають опитування та підходи «відлов–мітка–повторний відлов», які дозволяють охопити популяцію собак з вільним вигулом. Детальний опис цих методів наведено у «canine rabies blueprint». Такі обстеження часто доцільно поєднувати з післявакцинальними дослідженнями для оцінки рівня охоплення вакцинацією; отримані оцінки чисельності можуть бути уточнені для планування наступних кампаній (10, 11).

Інформація з реєстрів собак може бути корисною, однак, оскільки вони не охоплюють незареєстрованих або безпритульних собак, використання лише цього джерела призводитиме до заниження загальної чисельності популяції собак.

Охоплення вакцинацією та рівень імунізації

Низький або нерівномірний рівень охоплення вакцинацією собак, з пропуском навіть невеликої частини громад, може сприяти збереженню циркуляції сказу та поставити під загрозу перспективи його ліквідації, навіть якщо середній рівень охоплення в регіоні є високим. Вакцинація є найбільш ефективною, коли проводиться на суміжних територіях із повним охопленням, а не в багатьох невеликих ізольованих зонах (12).

Реактивна вакцинація під час спалаху не рекомендується як альтернатива регулярним (наприклад, щорічним), систематичним, проактивним кампаніям, за винятком випадків, коли розширений епіднадгляд свідчить про зниження захворюваності до низького рівня у кількох залишкових осередках. Реактивні стратегії потребують більше часу для контролю сказу і менш імовірно призводять до успіху, ніж систематична вакцинація на всій території. Необхідного рівня охоплення імунізацією можна досягти за умови, що програма вакцинації включає добре сплановані інформаційно-освітні кампанії, міжсекторальну та міждисциплінарну співпрацю, участь громади, місцеву залученість до планування та реалізації заходів, наявність вакцин високої якості, підтримку засобів масової інформації та ефективну загальну координацію і нагляд з боку відповідних органів.

Впровадження та моніторинг кампаній вакцинації собак

Під час масових кампаній вакцинації щеплення мають отримувати всі собаки, включно з новонародженими цуценятами, незалежно від маси тіла, стану здоров'я чи попередньої вакцинації. Хоча метою має бути вакцинація максимальної кількості собак, колективний імунітет досягається при охопленні щонайменше 70% популяції собак, сприйнятливої до сказу.

Однією з причин низького рівня охоплення є те, що цуценята, які часто становлять значну частку популяції, не вакцинуються (13), переважно тому, що це не рекомендовано виробником вакцини або національними настановами. Однак дослідження, проведені в Південній Африці, Тунісі та Об'єднаній Республіці Танзанія, свідчать, що молоді цуценята (< 3 місяців) формують ефективну імунну відповідь при введенні вакцини високої якості без розвитку побічних ефектів. Власники та вакцинальні бригади повинні бути поінформовані, що цуценята, включно з новонародженими, також підлягають вакцинації для забезпечення належного рівня охоплення популяції, навіть якщо це може розглядатися як застосування поза межами інструкції.

Описано чотири основні підходи до забезпечення доступу до собак під час вакцинаційних кампаній: обхід «від дверей до дверей», стаціонарні пункти вакцинації у добре відомих місцях громади, тимчасові пункти вакцинації, організовані мобільними командами, та мобільні «вуличні» бригади вакцинації. Пункти зазвичай мають достатню відвідуваність лише тоді, коли розташовані на відстані не більше 500 м або приблизно 10 хвилин пішки. Вибір підходу повинен здійснюватися на місцевому рівні з урахуванням соціокультурного контексту громади. Можливе комбінування підходів.

Введення вакцини проти сказу може поєднуватися з іншими ветеринарними заходами (наприклад, дегельмінтизацією, стерилізацією та іншими програмами вакцинації), що може забезпечити додаткові переваги для здоров'я собак і створити додаткові стимули для залучення власників та ветеринарних спеціалістів до вакцинаційних кампаній (14).

Терміни проведення кампаній

Кампанії вакцинації проти сказу зазвичай проводяться щорічно, однак у регіонах із високою захворюваністю серед собак та/або значним оновленням популяції можуть бути необхідні частіші кампанії, особливо якщо програма ще не досягла запланованих результатів. Інтенсивні кампанії тривалістю менше одного місяця продемонстрували ефективність у контролі сказу в Латинській Америці, Азії та Африці. Водночас кампанії повинні охоплювати щонайменше 70% популяції собак, і рівень охоплення не повинен знижуватися заради швидкості проведення. Кампанії можуть організовуватися у вихідні дні або під час навчального періоду чи канікул, щоб підвищити явку, оскільки діти часто приводять собак на вакцинацію.

Моніторинг вакцинальних кампаній

Рекомендується реєстрація та постійна ідентифікація вакцинованих собак; однак необхідні додаткові дослідження для визначення методів ідентифікації, які були б економічно ефективними, безпечними, швидкими у застосуванні в польових умовах та добре сприймалися як тваринами, так і власниками. Відсутність ресурсів або можливостей для постійної ідентифікації не повинна перешкоджати проведенню вакцинаційної кампанії. Використання кольорових бирок, фарби, спреїв або пластикових нашійників як тимчасового маркування довело свою ефективність для ідентифікації вакцинованих собак і може мотивувати власників приводити тварин на вакцинацію. Тимчасова або постійна ідентифікація необхідна для оцінки рівня охоплення вакцинацією та для виявлення невакцинованих собак з метою подальшого щеплення.

Рутинний серологічний моніторинг у межах масових кампаній вакцинації собак, включно з кампаніями оральної вакцинації, є витратним і не є необхідним за таких умов:

- використано вакцину високої якості, вироблену відповідно до міжнародних стандартів;
- вакцинальні бригади пройшли навчання та застосовували належну техніку ін'єкції, поводження з собаками та управління флаконами вакцини;
- холодовий ланцюг підтримувався протягом усього процесу.

Якщо повторні щорічні кампанії вакцинації з досягненням цільового рівня охоплення не призводять до зменшення кількості випадків сказу серед тварин, це може свідчити про недотримання одного або кількох зазначених елементів або про неточність оцінки чисельності популяції собак, використаної для розрахунку рівня охоплення. У такому випадку можуть бути доцільними добре сплановані серологічні та інші дослідження (наприклад, оцінка потужності вакцини, моніторинг холодового ланцюга) для визначення післявакцинальної імунної відповіді. Серологічне тестування слід проводити в період пікової антитілоутворюючої відповіді — приблизно на 28-й день після вакцинації, оскільки швидке зниження титрів антитіл може ускладнювати інтерпретацію результатів, якщо відбір зразків здійснюється значно пізніше. Належним чином валідовані ELISA тести можуть використовуватися як альтернатива реакціям серонейтралізації (див. розділ 5).

Економічна ефективність вакцинації собак

Вакцинація собак у поєднанні з постконтактною профілактикою є більш економічно ефективною для запобігання смертності людей від сказу, ніж застосування лише постконтактної профілактики (15–17). Водночас потреба у ПКП не завжди зменшується паралельно зі зниженням захворюваності на сказ серед собак.

Дослідження, проведене в Чаді щодо впливу внеску власників собак у покриття витрат на реєстрацію або вакцинацію, показало, що платні кампанії вакцинації підвищували вартість щеплення на одну собаку та знижували рівень охоплення популяції собак порівняно з безкоштовними кампаніями (18). На Філіппінах готовність мешканців сплачувати в середньому 1,67 дол. США за вакцинацію собаки та 0,70 дол. США за її реєстрацію залежала від соціально-економічних і демографічних факторів, таких як вік, дохід, кількість утримуваних собак і муніципалітет проживання (19). Ці чинники слід враховувати перед запровадженням відповідних платежів. Якщо обов'язкова оплата ставить під загрозу охоплення вакцинацією, заходи (реєстрація, маркування, вакцинація, видача сертифіката) повинні надаватися безкоштовно, а витрати оцінюватися з урахуванням суспільної користі для громадського здоров'я від контролю сказу.

Вакцини, що використовуються

Вакцини є чутливими до змін температури, зокрема до заморожування, тому необхідно забезпечувати підтримання холодового ланцюга в межах допустимого температурного діапазону (2–8 °C). Для щорічних кампаній із ревакцинації всіх собак слід застосовувати вакцини, що забезпечують формування імунітету щонайменше на 2 роки.

Ревакцинація не має негативних наслідків. Хоча щорічна бустерна вакцинація собак може бути не обов'язковою за умови застосування вакцини, що формує тривалий імунітет, і більш селективна вакцинація потенційно могла б зменшити витрати, відмова у вакцинації окремим особам і їхнім собакам у пунктах щеплення може створювати суперечливі сигнали для населення. Крім того, в багатьох кампаніях прямі витрати на ревакцинацію, ймовірно, є нижчими за фіксовані витрати на організацію кампанії.

Вакцинація цуценят віком до 3 місяців високоякісною інактивованою вакциною проти сказу довела свою ефективність щодо формування сероконверсії (20). Усі собаки, включно з цуценятами віком до 3 місяців, повинні включатися до вакцинаційних кампаній в ендемічних регіонах.

У разі видачі сертифікатів про вакцинацію використання заздалегідь надрукованих бланків може підвищити ефективність процесу. Оскільки материнські антитіла можуть впливати на імунну відповідь, сертифікат вакцинації цуценятам слід видавати лише після введення бустерної дози.

Наявні вакцини

Для профілактики сказу у домашніх ссавців і диких тварин розроблені ветеринарні вакцини. Вони можуть бути інактивованими (вбитими), живими атенуйованими або рекомбінантними препаратами. Незалежно від методу виробництва вакцини, якість вихідних матеріалів і стандартів (наприклад, материнського штаму вірусу, специфічно вільних від патогенів яєць, клітинних ліній) повинна бути чітко задокументована, особливо щодо стерильності, безпечності та потужності.

Вакцини проти сказу для тварин повинні бути схвалені компетентними державними органами та відповідати національним вимогам до вакцин. Якщо національні нормативні акти щодо ветеринарних біологічних препаратів у частині потужності, стерильності, безпечності та ефективності є недостатніми, слід керуватися відповідними міжнародними стандартами. Детальнішу інформацію про ветеринарні вакцини проти сказу для собак і диких тварин, включаючи вимоги до потужності, наведено в розділі 2.1.17 «Rabies (infection with rabies virus)» Посібника ОІЕ з діагностичних тестів і вакцин для наземних тварин (1).

Вакцини з нервової тканини спричиняють більш тяжкі побічні реакції та є менш імуногенними, ніж сучасні вакцини, вироблені на клітинних культурах. ВООЗ та ОІЕ наполегливо рекомендують припинити виробництво й застосування вакцин із нервової тканини та замінити їх сучасними клітинними вакцинами. Також не рекомендується використання живих атенуйованих вакцин, отриманих із штамів, адаптованих до яєчних або клітинних культур, для парентеральної вакцинації собак. Вакцинацію слід проводити інактивованими вакцинами (з ад'ювантом або без нього).

Заходи безпеки

Усі члени вакцинаційної бригади, які працюють із собаками, повинні пройти доконтактну профілактику перед початком кампанії. Необхідно забезпечити доступність адекватної постконтактної профілактики для осіб, які зазнали експозиції під час кампанії.

У разі випадкової експозиції до живих атенуйованих вакцин проти RABV слід негайно звернутися по медичну допомогу та розглянути питання проведення постконтактної профілактики. Потенційний ризик для тварин, людей і доквілля, пов'язаний із застосуванням рекомбінантних вакцин (наприклад, на основі живих векторів віспи або аденовірусу), повинен бути оцінений до їх польового використання, а також мають бути визначені методи мінімізації ризиків або лікування, зокрема для людей.

Детальні вимоги щодо мінімальних стандартів безпечності вакцин проти сказу для тварин наведено в розділі 2.1.17 «Rabies (infection with rabies virus)» Посібника ОІЕ з діагностичних тестів і вакцин для наземних тварин (1).

9.2.3 Кампанії оральної вакцинації

Оральна вакцинація успішно застосовувалася для контролю сказу в окремих видах диких резервуарних тварин (21). Оральна вакцинація собак є додатковим заходом, який може використовуватися для підвищення рівня охоплення в межах масових парентеральних кампаній вакцинації, зокрема в умовах, коли досягнення 70% охоплення ускладнюється

наявністю популяцій собак із вільним виходом. Країни повинні оцінювати доцільність і необхідність поєднання парентеральної та оральної вакцинації у своїй стратегії контролю сказу. У додатку 10 наведено огляд наявних препаратів для оральної вакцинації.

Цільові популяції

Для оральної вакцинації слід розглядати лише напівобмежених і необмежених у пересуванні собак (а також домашніх собак із повним обмеженням, яких неможливо зафіксувати), яких неможливо вакцинувати парентерально за звичайних умов. Ймовірно, такі тварини будуть виявлені лише після проведення масових парентеральних кампаній. Оральна вакцинація може сприяти підвищенню охоплення у цих важкодоступних підгрупах собак.

Методи розповсюдження

Оральна вакцинація собак застосовувалася у відносно невеликих польових дослідженнях (22–25). З метою обмеження можливості контакту нецільових видів (включно з людьми) з вакциною та приманками використовувався підхід «hand-out», за якого приманки безпосередньо пропонуються собакам (власницьким або безпритульним) на вулиці. Оральне розповсюдження вакцин може здійснюватися одночасно з кампаніями парентеральної вакцинації «від дверей до дверей» або на центральних пунктах, наприклад, для агресивних чи важкодоступних собак. Оральна вакцинація повинна проводитися виключно підготовленими вакциновачами.

Ефективність

Парентеральна вакцинація повинна залишатися основним методом імунізації. Неодноразово доведено, що вона забезпечує формування стійкої імунної відповіді у понад 95% належним чином вакцинованих собак. Парентеральні вакцини вводяться безпосередньо у підшкірну клітковину або м'язову тканину, що практично гарантує розпізнавання вакцини імунною системою компетентного організму.

Оральна вакцинація собак не може гарантувати настільки високі показники сероконверсії через низку важливих аспектів, пов'язаних із доставкою вакцини та імунологічними механізмами. Оральні вакцини потребують, щоб собака зацікавився приманкою, розжував її, пошкодив пакет або блістер і щоб вакцина у належній кількості потрапила на слизову оболонку ротової порожнини. Крім того, оральні вакцини є живими атенуйованими або рекомбінантними конструкціями та повинні реплікуватися в організмі хазяїна для формування імунної відповіді.

З огляду на це, для доступних собак перевагу слід надавати парентеральній вакцинації інактивованими вакцинами; водночас застосування оральної вакцинації для напівобмежених, необмежених у пересуванні та недоступних підпопуляцій собак може мати суттєву додаткову користь (25).

Безпека

Оральні вакцини проти сказу, ліцензовані відповідно до міжнародних стандартів, вважаються безпечними; однак перед польовим застосуванням оральної вакцинації безпека повинна бути ретельно оцінена. На Гаїті оцінка безпеки живої атенуйованої оральної вакцини проти RABV показала, що ймовірність смерті людини внаслідок контакту з оральною вакциною становила 0 на 1 мільярд приманок, розповсюджених методом «hand-out», а ймовірність смерті людини внаслідок укусу собаки — 0,3 на 1 мільярд приманок (за умови, що жодна особа з експозицією не отримала ПКП). У Тунісі при розповсюдженні приманок «від дверей до дверей» (еквівалент методу «hand-out») контакт із вакциною приманкою не реєструвався, тоді як при розповсюдженні методом «transect line» спостерігалася частота контакту 1,4% (26).

Відповідальність за оцінку доцільності впровадження оральної вакцинації у стратегію контролю сказу покладається на країни. Якщо оральна вакцина містить генетично модифікований організм, слід враховувати правові наслідки його вивільнення у довкілля. ВООЗ рекомендує використовувати оральну вакцинацію в межах пілотних досліджень для оцінки її здійсненності та ефективності перед широкомасштабним впровадженням. Дослідники та розробники програм повинні оцінити продукт, визначити потенційні небезпеки та проаналізувати ризики, пов'язані з його впровадженням у довкілля.

Керівні принципи щодо дослідження та проведення оральної вакцинації наведено в розділі 2.1.17 «Rabies (infection with rabies virus)» Посібника ОІЕ з діагностичних тестів і вакцин для наземних тварин (1). Країни, які розглядають можливість використання оральної вакцинації собак, повинні забезпечити безпечність вірусної конструкції для цільових і нецільових видів, включаючи людей (25). Досвід Європи та США щодо вакцинації диких тварин свідчить, що вибір безпечних та ефективних оральних вакцин і наявність відповідних планів реагування на контакт нецільових видів із вакциною дозволяють звести ризик для людини до мінімального рівня (27). Особливу увагу слід приділяти безпеці у громадах із низьким рівнем доходу, де оральна вакцинація може проводитися в районах із високою щільністю населення, підвищеною поширеністю імунодефіцитних станів, обмеженим доступом до медичної допомоги та низьким рівнем грамотності, що ускладнює сприйняття попереджувальної інформації.

Після вибору вакцини та системи приманювання і до розміщення приманок у довкіллі необхідно забезпечити належне інформування населення для формування громадської підтримки та співпраці. Інформація повинна включати можливі ризики, пов'язані з вакциною, та порядок дій у разі контакту людей або нецільових тварин із вакциною.

Надзвичайно важливим є створення систем епіднагляду для виявлення контактів людей із вакциною та/або приманками, а також встановлення правил документування та подальшого спостереження за випадками експозиції. У разі випадкової експозиції до живої атенуйованої вакцини проти RABV слід звернутися по медичну допомогу та розглянути проведення ПКП (див. розділ 8). Повідомленню підлягають як прямий контакт із вакциною, так і контакт із тваринами, щойно вакцинованими (протягом кількох годин після введення). Хоча немає доказів активного виділення оральних вакцин проти сказу зі слиною, через можливу наявність рідкої вакцини в ротовій порожнині після споживання приманки слід уникати або мінімізувати контакт із собакою щонайменше протягом 1 години, а бажано довше (25). Програми епіднагляду повинні забезпечувати виявлення хворих на сказ собак у зоні проведення оральної вакцинації, а всі позитивні зразки мають підлягати молекулярній характеристиці для виключення можливості повернення вакцинного штаму до вірулентності.

Міжнародні організації, зокрема ВООЗ та ОІЕ (включаючи їх мережі референс-центрів), співпрацюють з урядами щодо оцінки ризиків, пов'язаних із використанням у польових умовах різних типів продуктів (живі атенуйовані вакцини, рекомбінантні вакцини та інші конструкції) для цільових і нецільових видів; визначення вимог до ефективності та безпечності кожного типу продукту; та встановлення критеріїв їх розповсюдження у польових умовах. Основні критерії оцінки доцільності застосування оральних вакцин проти сказу для собак включають:

- походження (виробник);
- тип вакцини: живий атенуйований вірус, рекомбінантний живий вірус або інша конструкція;
- безпечність для цільових тварин;

- безпечність для нецільових тварин;
- безпечність для приматів;
- формування гуморального імунітету у вакцинованої основної цільової тварини;
- результати досліджень захисту після інфікування вірулентним штамом;
- рівень контакту з приманками при обраному методі їх розповсюдження;
- привабливість матриці приманки для утримуваних і собак із вільним виходом;
- термостабільність матриці приманки в польових умовах;
- виділення життєздатного RABV у докільця (зразки слини та фекалій);
- співвідношення витрат і користі;
- наявність чинної реєстрації продукту в будь-якій країні та/або рекомендацій міжнародних органів громадського чи ветеринарного здоров'я щодо польового застосування;
- підтримка громади щодо оральної вакцинації собак проти сказу;
- можливість післявакцинального моніторингу осіб, які потенційно зазнали прямої експозиції до вакцини або внаслідок контакту з нещодавно вакцинованими собаками;
- доступ до ПКП для людей, які зазнали або потенційно зазнали експозиції до вакцини (з урахуванням особливостей вакцинної конструкції, що може включати агенти, відмінні від лісавірусів).

Повна інформація щодо відповідних процедур, тестів і протоколів повинна отримуватися від національних регуляторних органів та/або з відповідних міжнародних настанов (ОІЕ, ВООЗ, Європейська фармакопея, Кодекс федеральних регламентів США).

Ліцензування

Багато країн, у яких застосовується оральна вакцинація, здійснювали реєстрацію (ліцензування) відповідного препарату для використання у собак. Проте багато країн, уражених сказом, що передається собаками, не мають достатніх регуляторних механізмів для ліцензування біологічних препаратів і змушені покладатися на рішення інших держав. Це створює глобальну проблему, оскільки країни (та виробники вакцин), які мають можливість здійснювати ліцензування, зазвичай не є ендемічними щодо сказу, що передається собаками, і не мають стимулу реєструвати такі оральні вакцини для застосування у собак.

Виробникам рекомендується здійснювати ліцензування оральних вакцин для собак відповідно до міжнародних стандартів, щоб сприяти регуляторним органам ендемічних країн у швидкому погодженні їх застосування в національних програмах контролю сказу.

Країни, які розглядають можливість впровадження оральної вакцинації та мають спроможність здійснювати ліцензування препаратів, повинні надавати пріоритет оцінці та реєстрації оральних вакцин до їх широкомасштабного польового використання.

За відсутності ліцензування країни можуть розглядати застосування оральних вакцин поза межами зареєстрованих показань (off-label), якщо такі препарати ліцензовані для інших видів тварин і за умови, що проведено належні дослідження безпечності та ефективності.

9.3 Міжнародне переміщення тварин

Міжнародне переміщення тварин має значення для громадського здоров'я, оскільки може сприяти занесенню, появі або повторній появі сказу в нових країнах чи регіонах.

Регулювання імпорту домашніх, утримуваних у неволі диких і диких ссавців із країн, вільних від сказу, або з країн, які вважаються інфікованими сказом, повинно відповідати міжнародним стандартам ОІЕ, включно з поданням чинного міжнародного ветеринарного сертифіката (28).

Додаткову інформацію щодо міжнародного переміщення тварин наведено в розділі 8.14 Кодексу здоров'я наземних тварин ОІЕ (29).

9.4 Гуманне управління популяцією собак

Гуманне управління популяцією собак здійснюється переважно шляхом забезпечення відповідального володіння тваринами, надання послуг зі стерилізації та базової ветеринарної допомоги (7).

Метою управління популяцією собак у контексті контролю сказу, що передається собаками, є підтримання та підвищення рівня охоплення вакцинацією і зменшення ризикованої поведінки собак. Зменшення чисельності популяції саме по собі не є ефективним методом зниження кількості випадків сказу, хоча може мати інші позитивні наслідки (наприклад, щодо добробуту тварин або зменшення проблемної поведінки) (30). Таким чином, управління популяцією собак може бути корисним компонентом програм контролю сказу.

Гуманне управління популяцією є ефективною стратегією для зменшення швидкості оновлення популяції собак та формування здорової, сталої популяції. Оскільки статус і структура популяцій собак відрізняються між країнами, універсального заходу, що був би ефективним у всіх умовах, не існує. Органи влади повинні співпрацювати з фахівцями та представниками громад, які добре знають місцеву популяцію собак, з метою розуміння особливостей володіння, демографічної структури та ставлення громади до тварин. Ця інформація може стати основою для розроблення індивідуалізованого пакета інструментів довгострокового та сталого управління (8, 31).

Додаткову інформацію щодо гуманного управління популяцією собак наведено в розділі 7.7 Кодексу здоров'я наземних тварин ОІЕ (7).

9.5 Вакцинація чи стерилізація

Пріоритет слід надавати вакцинації собак, оскільки вона є найефективнішим способом зменшення захворюваності на сказ, що передається собаками (32).

Існує публічно доступна стохастична модель, яка дозволяє порівнювати наслідки різних варіантів розподілу бюджету між стерилізацією та вакцинацією з точки зору витрат і прогнозованої кількості смертей людей; вона доступна за посиланням:

<https://bioecon.shinyapps.io/CanineRabiesWebApp/>.

Стерилізацію собак доцільно впроваджувати у випадках, коли:

- фінансування та часові ресурси для стерилізації надходять з інших джерел, ніж кошти на вакцинацію;
- уже досягнуто високого рівня охоплення вакцинацією та наявні надлишкові ресурси;
- вартість як стерилізації, так і вакцинації є низькою.

Стерилізація також може розглядатися у поодиноких екологічних умовах, наприклад, коли вона суттєво подовжує тривалість життя собак, відсутній попит на збільшення їх чисельності та процедуру можна здійснювати з мінімальними витратами. Країнам рекомендується насамперед інвестувати у широкомасштабні кампанії вакцинації.

9.6 Національні програми контролю сказу серед собак: уроки з практики

Після офіційного зобов'язання ліквідувати смертність людей від сказу, що передається собаками, у 1983 році країни Латинської Америки зменшили кількість випадків більш ніж на 90%, із подібним зниженням смертності серед людей (4). Цього було досягнуто переважно завдяки щорічній масовій вакцинації понад 50 мільйонів собак у поєднанні з належним наданням профілактики людям із ризиком сказу (доконтактної або постконтактної) та епідеміологічним наглядом. Успіх кампаній вакцинації в Латинській Америці був зумовлений центральною координаційною роллю сектору громадського здоров'я та активною участю громад у заходах контролю сказу (33).

Пілотні програми в Квазулу-Натал (Південна Африка) та регіоні Вісайяс (Філіппіни) також продемонстрували значне зниження кількості випадків сказу у людей завдяки масовій вакцинації собак і розширенню доступу до ПКП. У Квазулу-Натал щорічні кампанії вакцинації собак суттєво зменшили кількість випадків, а захворюваність на сказ, що передається собаками, знизилася більш ніж на 80%. Нині проєкт поширюється на південь Африки із відновленою підтримкою та імпульсом. Регіональна програма ліквідації сказу у Вісайяс є частиною національної програми, що реалізується спільно міністерствами сільського господарства, охорони здоров'я та освіти і включає кампанії вакцинації собак у Західному, Східному та Центральному Вісайяс і Бохолі (3). Інтенсивні освітні кампанії були спрямовані на залучення громади, підвищення рівня вакцинації собак і відповідального утримання тварин, а також на покращення нагляду, діагностичних можливостей і доступу до ПКП. Протягом 6 років після початку заходів контролю у Вісайяс кількість випадків сказу у людей зменшилася приблизно вдвічі, а дві провінції, п'ять островних муніципалітетів і п'ять менших островів були оголошені вільними від сказу (34).

У 2010 році Бангладеш розпочав реалізацію національної стратегії ліквідації сказу до 2020 року на основі міжсекторальної співпраці міністерств охорони здоров'я та тваринництва і органів місцевого самоврядування. Стратегія включає адвокацію, комунікацію та соціальну мобілізацію, ведення випадків укусів, масову вакцинацію собак і управління популяцією собак. Масштаб вакцинації було розширено з одного муніципалітету у 2011 році до 64 муніципалітетів і міських корпорацій. Використання «снігової кулі» як підходу до нарощування потенціалу ловців і вакцинаторів собак дозволило підготувати кілька тисяч кваліфікованих фахівців, що є критично важливим у країні, де 83% собак мають вільний вигул. Програма досягала мінімального охоплення популяції на рівні 70% протягом одного тижня локальних кампаній та сприяла зменшенню неконтрольованого знищення собак у муніципалітетах. До 2020 року було заплановано три раунди вакцинації для охоплення приблизно 1,6 мільйона собак. У результаті реалізації стратегії кількість випадків сказу у людей зменшилася з понад 2000 на рік до 2011 року до менш ніж 200 у 2016 році (за даними, повідомленими ВООЗ) (35, 36).

У Нджамені (Чад) масові кампанії вакцинації собак у 2012 і 2013 роках досягли 70% охоплення, що призвело до зниження річної захворюваності на сказ серед собак з 0,7 на 1000 у 2012 році до 0,07 на 1000 у 2014 році (37). Після проведення кампаній у Нджамені не реєструвалися випадки сказу серед собак протягом понад 9 місяців (січень–жовтень 2014 року). Детерміністична модель передачі інфекції, побудована на демографічних та епідеміологічних даних, свідчила про переривання циркуляції вірусу серед собак унаслідок вакцинаційних заходів (9). Однак у 2015 і 2016 роках випадки сказу знову були зафіксовані спочатку на периферії міста, а згодом і в його центрі, що вказує на постійну загрозу реінтродукції інфекції в раніше вакциновані райони та необхідність координації масових втручань на ширшому регіональному рівні для досягнення сталого ефекту. Географічні бар'єри, такі як річки, можуть діяти лише як тимчасові обмеження; переміщення собак

значною мірою зумовлюється переміщенням людей, і поширення сказу може відбуватися внаслідок транспортування собак через природні бар'єри на значні відстані.

9.7 Літературні джерела

1. Chapter 2.1.17: Rabies (infection with rabies virus). In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016.
2. Harischandra PA, Gunsekera A, Janakan N, Gongal G, Abela-Ridder B. Sri Lanka takes action towards a target of zero rabies death by 2020. *BOO3 South East Asia J Public Health*. 2016;5(2):112–6.
3. Lapiz SM, Miranda ME, Garcia RG, Daguro LI, Paman MD, Madrinan FP et al. Implementation of an intersectoral program to eliminate human and canine rabies: the Bohol Rabies Prevention and Elimination Project. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12):e1891.
4. Vigilato MA, Clavijo A, Knobl T, Silva HM, Cosivi O, Schneider MC et al. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. *Phil Trans R Soc B*. 2013;368(1623):20120143.
5. Cleaveland S, Kaare M, Tiringa P, Mlengeya T, Barrat J. A dog rabies vaccination campaign in rural Africa: impact on the incidence of dog rabies and human dog-bite injuries. *Vaccine*. 2003;21(17–18):1965–73.
6. Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*. 1996;14(3):185–6.
7. Chapter 7.7. Stray dog population control. In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_aw_stray_dog.htm).
8. Lembo T, Partners for Rabies Prevention. The blueprint for rabies prevention and control: a novel operational toolkit for rabies elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1388.
9. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost-effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(6):1307–17.
10. Darkaoui S, Fassi Fihri O, Schereffer JL, Aboulfidaa N, Wasniewski M, Zouine K et al. Immunogenicity and efficacy of Rabivac vaccine for animal rabies control in Morocco. *Clin Exp Vaccin Res*. 2016;5(1):60–9.
11. Gibson AD, Handel IG, Shervell K, Roux T, Mayer D, Muyila S et al. The vaccination of 35,000 dogs in 20 working days using combined static point and door-to-door methods in Blantyre, Malawi. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(7):e0004824.
12. Townsend SE, Sumantra IP, Bagus GN, Brum E, Cleaveland S, Crafter S et al. Designing programs for eliminating canine rabies from islands: Bali, Indonesia as a case study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2372.
13. Kaare M, Lembo T, Hampson K, Ernest E, Estes A, Mentzel C et al. Rabies control in rural Africa: evaluating strategies for effective domestic dog vaccination. *Vaccine*. 2009;27(1):152–60.
14. Knobel DL, Arega S, Reininghaus B, Simpson GJ, Gessner BD, Stryhn H et al. Rabies vaccine is associated with decreased all-cause mortality in dogs. *Vaccine*. 2017;35(31):3844–9.
15. Bogel K, Meslin FX. Economics of human and canine rabies elimination: guidelines for programme orientation. *Bull World Health Organ*. 1990;68(3):281.
16. Cleaveland S, Kaare M, Knobel D, Laurenson MK. Canine vaccination – providing broader benefits for disease control. *Vet Microbiol*. 2006;117(1):43–50.

17. Lechenne M, Oussiguere A, Naissengar K, Mindekem R, Mosimann L, Rives G et al. Operational performance and analysis of two rabies vaccination campaigns in N'Djamena, Chad. *Vaccine*. 2016;34(4):571–7.
18. Durr S, Mindekem R, Kaninga Y, Moto DD, Meltzer MI, Vounatsou P et al. Effectiveness of dog rabies vaccination programmes: comparison of owner-charged and free vaccination campaigns. *Epidemiol Infect*. 2009;137(11):1558–67.
19. Birhane MG, Miranda ME, Dyer JL, Blanton JD, Recuenco S. Willingness to pay for dog rabies vaccine and registration in Ilocos Norte, Philippines (2012). *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):e0004486.
20. Morters MK, McNabb S, Horton DL, Fooks AR, Schoeman JP, Whay HR et al. Effective vaccination against rabies in puppies in rabies endemic regions. *Vet Rec*. 2015;177(6):150.
21. Freuling CM, Hampson K, Selhorst T, Schroder R, Meslin FX, Mettenleiter TC et al. The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. *Phil Trans R Soc B*. 2013;368(1623):20120142.
22. Estrada R, Vos A, De Leon R, Mueller T. Field trial with oral vaccination of dogs against rabies in the Philippines. *BMC Infect Dis*. 2001;1(1):23.
23. Smith TG, Millien M, Vos A, Fracciterne FA, Crowdis K, Chirodea C et al. Evaluation of immune responses in dogs to oral rabies vaccine under field conditions. *Vaccine*. 2017: doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.096.
24. Darkaoui S, Boue F, Demerson JM, Fassi Fihri O, Yahia KI, Cliquet F. First trials of oral vaccination with rabies SAG2 dog baits in Morocco. *Clin Exp Vaccin Res*. 2014;3(2):220–6.
25. Guidance for research on oral rabies vaccines and field application of oral vaccination of dogs against rabies. Geneva: World Health Organization; 2007.
26. Matter HC, Schumacher CL, Kharmachi H, Hammami S, Tlatli A, Jemli J et al. Field evaluation of two bait delivery systems for the oral immunization of dogs against rabies in Tunisia. *Vaccine*. 1998;16(7):657–65.
27. Scientific Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Update on oral vaccination of foxes and raccoon dogs against rabies. *EFSA J*. 2015;13(7):4164. Doi: 10.2903/j.efsa.2015.4164.
28. Chapter 5.11: Model veterinary certificates for international movement of dogs, cats, and ferrets originating from countries considered infected with rabies. In: *Terrestrial Animal Health Code*. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_certif_rabies.htm).
29. Chapter 8.14: Infection with rabies virus. In: *Terrestrial Animal Health Code*. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_aw_stray_dog.htm).
30. Taylor LH, Wallace RM, Balaram D, Lindenmayer JM, Eckery DC, Mutoonono-Watkiss B et al. The role of dog population management in rabies elimination – a review of current approaches and future opportunities. *Front Vet Sci*. 2017;4:109.
31. Macpherson CNL, Meslin FX, Wandeler AI, editors. *Dogs, zoonoses and public health*. Second edition. Wallingford: CAB International; 2013.
32. Morters MK, Restif O, Hampson K, Cleaveland S, Wood JL, Conlan AJ. Evidence-based control of canine rabies: a critical review of population density reduction. *J Anim Ecol*. 2013;82(1):6–14.
33. Background of the Meeting of Directors of National Programs for the Prevention and Control of Rabies (REDIPRA). Sao Bento: Pan American Foot-and-Mouth Disease Center; 2017

(http://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_content&view=article&id=798:antecedente-sde-la-redipra&Itemid=0) .

34. From concept to completion (website). Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.BOO3.int/neglected_diseases/news/from-concept-to-completion-elimination-of-canine-rabies/en/) .
35. Annual Report 2012. Dhaka: Communicable Disease Control Unit, Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare; 2012.
36. Annual report book. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
37. Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*. 1996;14(3):185–6.

10. Профілактика та контроль сказу серед диких тварин

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає цей розділ принципово важливим для досягнення стратегічної мети – зниження та подальшої ліквідації смертності людей від сказу. Водночас робоча група зазначає, що питання профілактики та контролю сказу серед тварин виходять за межі її мандату, який зосереджений на клінічному веденні постраждалих від укусів тварин та організації медичної допомоги. Реалізація положень цього розділу потребує формування та впровадження цілісної державної політики у сфері контролю зоонозів, що має здійснюватися у тісній міжсекторальній взаємодії системи охорони здоров'я, органів ветеринарної медицини, органів місцевого самоврядування та інших заінтересованих сторін відповідно до принципу «Єдине здоров'я»

Сказ є вірусною зоонозною інфекцією, пов'язаною з багатьма видами ряду Carnivora та Chiroptera, які є основними хазяями RABV. Лише види Chiroptera є первинними хазяями майже всіх інших лісавірусів (див. розділ 3). Із розвитком молекулярних методів ідентифікації та філогенетичного аналізу варіантів вірусу розуміння епідеміології лісавірусів суттєво покращилося.

10.1 Епідеміологія та екологія сказу серед хижих видів

У таблиці 10 наведено огляд епідеміології та екології сказу серед видів ряду Carnivora. Таблиця відображає задокументовані випадки передачі сказу; водночас можливість недокументованої передачі вірусу іншими хижими видами залишається.

Таблиця 10 Епідеміологія та екологія сказу серед хижих видів

Країна або регіон	Вид, у якого задокументовано сказ	Примітка (посилання)
Африка	Домашній собака	Основний хазяїн RABV (1). Часті випадки міжвидової передачі RABV становлять загрозу для зникаючих африканських хижих, таких як ефіопський вовк (<i>C. simensis</i>) та африканський дикий собака (<i>Lycan pictus</i>) (2–4).
Південна Африка Розширений епіднадгляд (включаючи інтегроване ведення випадків укусів)	Шакал (<i>Canis adustus</i> і <i>C. mesomelas</i>)	Стійка передача варіанта RABV серед псових (5).
	Лисиця вухата (<i>Otocyon megalotis</i>)	Стійка передача варіанта RABV серед псових (6).
	Мангуст (родина Herpestidae)	Стійка передача варіанта RABV (7).
Намібія	Куду (<i>Tragelaphus strepsiceros</i>)	Варіант RABV псових є причиною значної смертності (8). Підозрюється пряма оральна передача між куду.
Континентальна Азія	Руда лисиця (<i>Vulpes vulpes</i>)	Виявляється у лісостепових і степових зонах.

Далекий Схід Росії, північний Китай і Корейський півострів	Єнотоподібний собака (<i>Nyctereutes procyonoides</i>)	(9)
Південний Китай і Тайвань	Тхір-борсук (<i>Melogale moschata</i>)	Вважається основним хазяїном сказу у людей. Може бути єдиним резервуарним хазяїном на Тайвані (10).
Ізраїль, Західний берег, Сектор Газа та Туреччина	Руда лисиця (<i>Vulpes vulpes</i>)	Стійка міжвидова передача RABV від собак призвела до нещодавнього виникнення сказу в Туреччині (11).
Ісламська Республіка Іран, Оман, Саудівська Аравія та Ємен	Руда лисиця (<i>Vulpes vulpes</i>); золотий шакал (<i>Canis aureus</i>)	Повідомляється про зростання кількості випадків (12).
Інші країни Близького Сходу та Азії	Руда лисиця (<i>Vulpes vulpes</i>)	Обмежені філогенетичні дані свідчать, що дика фауна не формує незалежного циклу передачі в регіонах, де сказ собак є ендемічним (13).
Європа	Руда лисиця (<i>Vulpes vulpes</i>)	Північна, Західна та Центральна Європа вільні від сказу (14, 15). Захворювання поширене у Східній та Південно-Східній Європі.
Європа	Єнотоподібний собака (<i>Nyctereutes procyonoides</i>)	Друга за частотою інфікована дика тварина. Імовірно виступає ще одним основним диким хазяїном (16). Домінуючого адаптованого варіанта не ідентифіковано.
Північна Америка	Численні основні хазяї RABV із перекривними ареалами, що ускладнює контроль сказу серед тварин. Кожен дикий вид підтримує принаймні один домінуючий адаптований варіант RABV, але може інфікуватися й іншими варіантами. Часті випадки міжвидової передачі іншим диким і домашнім тваринам.	
	Руда лисиця (<i>Vulpes vulpes</i>)	Оральна вакцинація є важливою для контролю.
	Сіра лисиця (<i>Urocyon cinereoargenteus</i>)	Основний хазяїн, особливо на південному заході США. Ліквідований у Техасі шляхом оральної вакцинації.
Східний кордон Канади, США	Єнот (<i>Procyon lotor</i>)	Основний хазяїн (17).
Полярні регіони	Песець (<i>Vulpes lagopus</i>)	Основний хазяїн (17). Підтримує адаптовані до хазяїна варіанти RABV арктичної лінії. Арктикоподібні варіанти RABV також виявлені в Центральній та Південно-Східній Азії (18, 19).
Центральні рівнини, Каліфорнія	Смугастий скунс (<i>Mephitis mephitis</i>)	Основний хазяїн (20).
Мексика	Скунс (<i>Spilogale</i> spp.); коаті (<i>Nasua nasua</i>)	Основні хазяї.
Південна Америка	Ігрунка (<i>Callithrix jacchus</i>); крабоїдна лисиця (<i>Cerdocyon thous</i>); кінкажу (<i>Potus flavus</i>); коаті	У кількох видів виявлено відмінні варіанти вірусу (21–23). Нагляд за дикою фауною недостатній для формування значущих епідеміологічних висновків. Додаткова інформація доступна за адресою: http://www.paho.org/panaftosa
Карибські острови, включно з Кубою, Домініканською Республікою, Гренадою, Гаїті та Пуерто-Рико	Індійський мангуст (<i>Herpestes aurorunclatus</i>)	Основний хазяїн.

10.2 Епідеміологія та екологія сказу у кажанів

Ліссавіруси виявлені у кажанів по всьому світу, хоча в різних регіонах циркулюють різні види (таблиця 11) (див. також таблицю 3 у розділі 3). Кажани ідентифіковані як переносники всіх видів роду *Lyssavirus*, за винятком *Mokola virus* та *Ikoma lyssavirus* (див. розділ 3), для яких справжній первинний хазяїн поки що не встановлений. Це спостереження переконливо свідчить про те, що кажани є справжніми первинними хазяями ліссавірусів.

Кажани мають низку біологічних особливостей, що відрізняють їх від хижих ссавців — хазяїв сказу, зокрема невеликий розмір, тривалу тривалість життя, низькі внутрішні темпи зростання популяції та наявність різноманітних чітко визначених екологічних ніш.

Відповідно, властивості ліссавірусів, адаптованих до кажанів, імовірно відрізняються від тих, що зумовлюють сказ у хижих тварин. Чинники, які забезпечують підтримання циркуляції ліссавірусів у популяціях кажанів, залишаються недостатньо вивченими. Про ліссавіруси, ізольовані лише одноразово, відомо дуже мало.

Таблиця 11 Епідеміологія та екологія ліссавірусів у кажанів

Ліссавірус	Вид, у якому задокументовано ліссавірус	Примітка (посилання)
Вірус сказу	Кровосисні кажани, включно зі звичайним вампіром (<i>Desmodus rotundus</i>); комахоїдні кажани, зокрема сріблястоволосий кажан (<i>Lasionycteris noctivagans</i>), великий бурий кажан (<i>Eptesicus fuscus</i>), вільнохвостий кажан (<i>Tadarida brasiliensis</i>), східний триколірний кажан (<i>Perimyotis subflavus</i>), нічниця (<i>Myotis spp.</i>)	Виявлено різні варіанти. Часті випадки міжвидової передачі наземним тваринам. Основна причина сказу у людей (24).
Lagos bat virus	<i>Eidolon helvum</i> (Нігерія); <i>Eromophorus spp.</i> (Південна Африка); інші види кажанів (Центральноафриканська Республіка, Сенегал і Південна Африка); <i>Nycteris gambiensis</i> (Гамбія)	Випадки захворювання у людей не зареєстровані. Повідомлялося про поодинокі випадки міжвидової передачі ссавцям (25). Нагляд і характеристика вірусу, ймовірно, недостатні.
Duvenhage virus	<i>Miniopterus spp.</i> (Південна Африка)	Вперше ізольований від людини у 1970 році в Трансваалі, Південна Африка. Випадки сказу у людей, спричинені <i>Duvenhage lyssavirus</i> , зареєстровані двічі в Південній Африці (6) та один раз у Нідерландах (інфікування в Кенії) (1).
Shimoni bat virus	Commerson leaf-nosed bat (<i>Hipposideros commersoni</i>) (Кенія)	Вперше виявлений у 2009 році (26).
Australian bat lyssavirus	Плодоїдні великі кажани родини Pteropodidae: <i>Pteropus poliocephalus</i> , <i>P. alecto</i> , <i>P. scapulatus</i> , <i>P. conspicillatus</i> ; жовточеревий мішкокрил (<i>Saccolaimus flaviventris</i>)	Вперше виявлений у 1996 році. Підтверджено три випадки смерті людей у 1996, 1998 та 2013 роках. Зафіксовано передачу коням (20).
European bat lyssavirus-1	Нетопир серотин (<i>Eptesicus serotinus</i>)	Спорадичні випадки сказу діагностуються у кажанів. Нагляд у Європі залишається неоднорідним (27). Підтверджено три автохтонні летальні випадки сказу у людей: два в Російській Федерації (1977, 1985) та один у Фінляндії (1985) (28).
European bat lyssavirus-2	Кажани роду <i>Myotis</i> (<i>M. dasycneme</i> та <i>M. daubentonii</i>)	Підтверджено один автохтонний летальний випадок сказу у людини в

		Шотландії (2002) (28).
West Caucasian bat virus	Довгокрилий звичайний (<i>Miniopterus schreibersii</i>)	Ізольований у Російській Федерації (2002) (29).
Bokeloh bat lyssavirus	Ночниця Наттерера (<i>Myotis nattererii</i>)	Ізольований у Німеччині (2010) та Франції (2012). Антигенно та генетично близький до European bat lyssavirus-2 та Khusand virus (30).
Lleida bat lyssavirus	<i>Miniopterus schreibersii</i>	Ізольований на Піренейському півострові (2012) (31).
Aravan virus	Ночниця Бліта (<i>Myotis blythi</i>)	Ізольований у клінічно здорового кажана в Киргизстані (1991).
Khusand virus	Ночниця вусата (<i>Myotis mystacinus</i>)	Ізольований у Таджикистані (2001) (32).
Irkut virus	Трубноносі кажани (<i>Murina</i> spp.)	Класифікований як ліссавірус у 2002 році. Повідомлено про один випадок сказу у людини на Далекому Сході Російської Федерації (2007) (29).
Bokeloh bat lyssavirus	Ночниця Наттерера (<i>Myotis nattererii</i>)	Ізольований у Німеччині (2010) та Франції (2012). Антигенно та генетично близький до European bat lyssavirus-2 та Khusand virus (30).

10.2.1 Сказ у комахоїдних кажанів в Америці

На сьогодні всі ліссавіруси кажанів в Америці класифіковані як вірус сказу (RABV). Після ліквідації сказу, що передається собаками, у Північній Америці більшість автохтонних летальних випадків сказу у людей зумовлені варіантами RABV, асоційованими з кажанами (23).

У численних видах комахоїдних кажанів циркулюють багато генетично та антигенно відмінних варіантів RABV; у межах одного виду можуть одночасно існувати кілька варіантів, причому їх географічні ареали перекриваються. Виявлено зворотну кореляцію між частотою міжвидової передачі та філогенетичною дистанцією між видами комахоїдних кажанів (34). Випадки передачі інфекції наземним тваринам реєструються часто.

10.2.2 Сказ, асоційований із кровосисними (вампірними) кажанами

Сказ, що передається вампірними кажанами, є значною проблемою громадського здоров'я у субтропічних і тропічних регіонах Америки - від Мексики до Аргентини. Варіант RABV, споріднений з іншими американськими варіантами, циркулює серед кровосисних кажанів, головним чином у різних субпопуляціях звичайного вампіра (*Desmodus rotundus*) (див. таблицю 11) (34), та часто передається свійським тваринам і людям.

Протягом останнього десятиліття захворюваність людей на сказ, спричинений RABV, що передається *D. rotundus*, суттєво зросла в Південній Америці, особливо у віддалених районах Амазонського басейну, де ці кажани регулярно живляться кров'ю людей (35). Сказ великої рогатої худоби, пов'язаний із вампірними кажанами, також має значний економічний вплив на тваринницьку галузь.

10.3 Сказ у гризунів

Дослідження десятків тисяч диких і синантропних гризунів у регіонах, ендемічних щодо сказу, в усьому світі виявили лише поодинокі випадки «тупикової» міжвидової передачі RABV. Це свідчить про те, що гризуни не є первинними хазяями і не відіграють ролі в передачі або підтриманні циркуляції вірусу сказу. Після укусу гризуна проведення ПКП не показано (див. розділ 8.3.2).

10.4 Види дикої фауни, що становлять особливе занепокоєння

Часті випадки міжвидової передачі RABV від більш чисельних первинних хазяїв (таких як домашні собаки) вважаються чинником, що може сприяти вимиранню деяких найбільш загрожених видів хижих у світі. Зокрема, сказ становить загрозу для збереження популяцій після спалахів серед ефіопських вовків (*Canis simensis*) у Національному парку Бейл-Маунтінс, африканських диких собак (*Lycaon pictus*) у Східній і Південній Африці та лисиці Бленфорда (*Vulpes cana*) в Ізраїлі. Ліквідація сказу, що передається собаками, зменшила б загрозу захворювання і ризик зникнення цих популяцій.

Сказ реєструвався у вовків (*Canis lupus*) по всій Північній півкулі в регіонах, де циркулює сказ серед дикої фауни; однак вовки інфікуються лише внаслідок міжвидової передачі та не відіграють суттєвої ролі у підтриманні передачі вірусу. Хоча вовки сприйнятливі до інфекції та швидко гинуть, вони не здатні самостійно підтримувати циркуляцію RABV, оскільки щільність і динаміка їх популяцій не сприяють розвитку епізоотій, а виражена територіальність перешкоджає поширенню інфекції між зграями. Водночас у разі інфікування одного члена зграї хвороба може знищити всю зграю через високий рівень соціальних контактів. Генетичні характеристики RABV, ізольованого від вовків, ідентичні варіантам, що циркулюють у більш чисельних первинних хазяїв поблизу (домашні собаки або дикі хижі).

Хоча вовки не є справжнім первинним резервуаром, вони, як і більшість інших хижих (наприклад, лисиці, койоти), здатні передавати RABV іншим наївним сприйнятливим тваринам. Через здатність мігрувати на значні відстані вовки в інкубаційному періоді інфекції вважаються потенційним фактором повторного занесення сказу до територій, раніше звільнених від нього.

10.5 Ліквідація сказу серед диких хижих тварин

10.5.1 Зменшення чисельності популяцій

У минулому стратегії ліквідації сказу серед дикої фауни передбачали зниження щільності популяцій первинних хазяїв шляхом відстрілу, виходячи з припущення, що передача сказу є залежною від щільності популяції, а рівень захворюваності зростає пропорційно до щільності хазяїв. Проте передача сказу серед дикої фауни може бути менш залежною від щільності, ніж вважалося раніше; тому зменшення чисельності популяції хазяїв, імовірно, не є ефективним методом контролю або ліквідації захворювання (36).

Цей висновок підтверджується спостереженнями, що масштабні кампанії з винищення диких хижих не призвели до ліквідації сказу (37). З огляду на гуманні, економічні та екологічні міркування, зменшення чисельності первинних хазяїв не рекомендується як засіб контролю сказу серед дикої фауни.

10.5.2 Імунізація

Масова вакцинація є ефективнішим методом контролю, ніж винищення, і довела свою результативність у зниженні захворюваності серед усіх основних видів диких хазяїв. Цей підхід був незалежно розроблений у Європі та Північній Америці, а стратегія оральної вакцинації, спочатку створена для лисиць наприкінці 1970-х років, дозволила ліквідувати сказ лисиць у значній частині Північної, Західної та Центральної Європи, Канади і США. Успіх був зумовлений розробкою ефективних і безпечних вакцин, виготовленням машинним способом принад, привабливих для різних видів, автоматизованим комп'ютеризованим розподілом принад з повітря, належними стратегіями вакцинації та сильною політичною підтримкою (17).

Стратегія оральної вакцинації, ефективна для одного виду дикого хижого — первинного хазяїна, не обов'язково буде ефективною для інших. Хоча адаптовані стратегії вакцинації лисиць успішно застосовувалися щодо інших видів, зокрема койотів, сірих лисиць і єнотоподібних собак, для єнотів, наприклад, потрібна додаткова оптимізація (38). Інші підходи необхідні також для таких первинних хазяїв, як мангусты та скунси.

Програми оральної вакцинації спрямовані на ліквідацію сказу серед дикої фауни на визначеній території або на запобігання поширенню захворювання шляхом створення імунологічного бар'єра (стримування, санітарний кордон). Для цього необхідно досягти достатнього рівня колективного імунітету, щоб знизити передачу інфекції (тобто ефективно репродуктивне число стало меншим за 1) у цільовій популяції дикого первинного хазяїна. Необхідний рівень колективного імунітету залежить від динаміки передачі в конкретному виді та популяції, а також від місцевих умов.

Оральні вакцини, що застосовуються у польових умовах, повинні відповідати вимогам ОІЕ та ВООЗ, а також національних або міжнародних регуляторних органів щодо біологічних препаратів — імуногенність, ефективність, безпечність і стабільність — та мати ліцензію або бути зареєстрованими (див. розділ 9.2.3). Принади повинні бути розроблені для кожного цільового виду дикої тварини таким чином, щоб вакцина вивільнялася на сприйнятливую тканину (слизову оболонку ротоглотки або мигдалики) для індукції імунної відповіді.

Оболонка принади має виконувати три функції: містити атрактант для цільового виду, містити біомаркер (наприклад, тетрациклін) для оцінки поїдання принад цільовою популяцією та захищати блістер, капсулу або саше з вакциною від ультрафіолетового випромінювання з метою збереження стабільності титру вірусу. Специфічні вимоги до оболонок принад визначені відповідними стандартами (39). Принада повинна бути термостабільною для забезпечення її привабливості та стабільності титру вакцинного штаму. Перед отриманням дозволу на маркетинг вона має бути протестована за різних температур і польових умов (тип ландшафту, температура, вологість) (39). Принади, що розповсюджуються з повітря, не повинні руйнуватися при падінні на землю. На блістері або матриці принади повинні бути нанесені попереджувальні написи.

Якщо використовуються оральні вакцинні принади проти сказу з доведеною ефективністю, стабільністю та привабливістю оболонки, рівень поїдання принад і формування колективного імунітету в цільовій популяції залежить від інших чинників, зокрема від методу розповсюдження принад, належного просторового розподілу, термінів і частоти кампаній оральної вакцинації та чисельності конкурентів за принаду.

10.5.3 Планування, впровадження та оцінка програм оральної вакцинації дикої фауни

Оральна вакцина проти сказу стала ключовим інструментом запобігання географічному поширенню, контролю та ліквідації сказу в ситуаціях, коли первинним хазяїном є дика фауна. Основою планування програми оральної вакцинації є епідеміологічна оцінка поточної ситуації щодо сказу, що базується на результатах надійного епіднадзора та лабораторних досліджень випадків сказу серед цільових і нецільових видів (диких і свійських тварин).

Базові вимоги до планування, впровадження та оцінки широкомасштабних вакцинаційних кампаній або польових випробувань доступні онлайн: <https://rabiesblueprint.org/>. Програми оральної вакцинації повинні включати аналіз співвідношення витрат і вигод з позиції громадського здоров'я.

Планування

Сильна політична відданість є необхідною передумовою для будь-якої програми оральної вакцинації з метою забезпечення її нормативно-правової основи, планування, організації та оцінки, а також створення інклюзивного національного комітету з питань сказу.

Ефективна програма оральної вакцинації має ґрунтуватися на комплексному плані, який визначає очікувані переваги, цілі, ролі (залучені установи), відповідальність і ланцюги підпорядкування, а також інфраструктуру (вимоги до лабораторій та обладнання, холодовий ланцюг), часові рамки програми, розрахункові витрати та джерела фінансування.

План також повинен містити інформацію про території, що охоплюватимуться упродовж послідовних років, з урахуванням моделей міграції популяцій дикої фауни, географічних особливостей, епізоотичної ситуації в сусідніх країнах, стратегії вакцинації (терміни проведення, спосіб розповсюдження принад, щільність принад, відстань між авіамаршрутами), аспектів безпеки, а також систем епіднагляду й моніторингу кампаній.

Необхідно оцінити чисельність цільової популяції та визначити базовий рівень біомаркера (за наявності) у цільовому виді до початку реалізації програми.

Оскільки довгостроковий, широкомасштабний підхід є найбільш ефективним, програма має бути сталою у довгостроковій перспективі та забезпеченою належною фінансовою, адміністративною і логістичною підтримкою. Кампанії оральної вакцинації слід продовжувати щонайменше протягом 2 років після реєстрації останнього підтвердженого випадку сказу. ВООЗ може надати необхідну експертну підтримку на запит.

Впровадження

Необхідно забезпечити належну інфраструктуру та логістику для гарантування оптимального розповсюдження принад (аеропорти, повітряні судна, складські приміщення для зберігання принад, персонал) і досягнення повного охоплення на великих територіях. Терміни проведення кампаній оральної вакцинації та схема розподілу вакцинних принад повинні визначатися з урахуванням біології та середовища існування цільового виду, а також особливостей ландшафту.

Кампанії оральної вакцинації зазвичай проводяться двічі на рік — навесні та восени — у помірних кліматичних зонах (Європа) або один раз на рік у регіонах із меншою щільністю цільових видів (Північна Америка) та в субтропічних кліматичних зонах (Середземноморський басейн). Розповсюдження принад здійснюється переважно з літаків або гелікоптерів (38). Ручне розкладання повинно доповнювати авіаційне або застосовуватися як єдиний спосіб у густонаселених або забудованих районах.

Перед розповсюдженням вакцинних принад національний комітет з питань сказу повинен організувати місцеві наради із залученням усіх заінтересованих сторін, зокрема мисливців, єгерів, працівників служб охорони дикої природи, лісників, лікарів, ветеринарів і представників місцевої влади, для детального обговорення програми та узгодження відповідальності кожної сторони. Необхідно також оприлюднити пресрелізи для інформування населення із зазначенням території охоплення, строків проведення кампаній та заходів, яких слід ужити у разі випадкового контакту з вакциною.

Під час зберігання, транспортування та польового розповсюдження вакцинних принад слід суворо дотримуватися встановлених вимог щодо температурного режиму та холодового ланцюга. У Європі, наприклад, оптимальною схемою авіаційного розповсюдження є паралельні маршрути польоту на відстані приблизно 500 м один від одного, хоча ця відстань може коригуватися залежно від щільності популяції цільового виду та особливостей ландшафту. Під час авіаційного розповсюдження можуть застосовуватися глобальна система позиціонування (GPS) та цифрова реєстрація маршрутів польоту і координат скидання принад.

Необхідно забезпечити наявність відповідних лабораторних потужностей і підготовленого персоналу для проведення рекомендованих стандартних досліджень з рутинної діагностики сказу (див. розділ 5), а також для моніторингу кампаній шляхом виявлення біомаркерів,

проведення серологічних досліджень, визначення титру вірусу та характеристика ізолятів RABV. Має бути впроваджена система забезпечення якості.

Оцінка

Відповідальні органи та фахівці повинні усвідомлювати важливість належного епіднадзора та моніторингу кампаній оральної вакцинації. Це включає відбір зразків, своєчасне повідомлення про випадки сказу, ведення баз даних, оперативний аналіз епідеміологічних даних та інтерпретацію результатів для контролю прогресу вакцинаційної кампанії. Регулярне інформування заінтересованих сторін, включаючи компетентні органи, є критично важливим.

Необхідно призначити спеціалістів для аналізу поточної та змінної епідеміологічної ситуації як серед людей, так і серед тварин, оцінки кампанії та регулярного звітування перед відповідальними органами. Слід проводити національні наради за участю всіх заінтересованих сторін для обговорення ходу реалізації програми та можливого коригування стратегії для майбутніх кампаній.

Епіднадгляд і моніторинг ефективності вакцинації є важливими для оцінки та коригування кампаній. Основним індикатором результативності будь-якої програми оральної вакцинації є рівень захворюваності на сказ, а також підтвердження статусу території як вільної від захворювання. Необхідно застосовувати підхід до відбору зразків, заснований на оцінці ризику, при якому обстежуються «індикаторні тварини» — хворі, підозрілі щодо сказу, з аномальною поведінкою, знайдені мертвими або ті, що були причетні до контакту з людиною. Кількість досліджених тварин має бути достатньою для забезпечення статистично прийняттого рівня достовірності (40).

Епіднадгляд повинен проводитися до, під час і після розповсюдження вакцини — не лише в зонах вакцинації, але й у прилеглих територіях, особливо в тих, що є вільними від сказу, з метою раннього виявлення поширення епізоотії або повторного занесення інфекції та забезпечення своєчасних протиепізоотичних заходів. Ізоляти RABV, отримані від тварин у зоні вакцинації, підлягають молекулярній характеристиці.

Ефективність програм оральної вакцинації з точки зору поїдання принад, серопревалентності та характеристик ізолятів RABV оцінюється шляхом належного відбору зразків у відстріляних або відловлених тварин цільового виду. Наприклад, у США програма передбачає серологічне обстеження до і після розкладання принад, а також цільовий нагляд у сфері громадського здоров'я (зокрема дослідження тварин, загиблих на дорогах, і повідомлення про «проблемних» тварин).

Для моніторингу програм оральної вакцинації слід визначати референтні зони в межах території вакцинації, де може бути забезпечено статистично достатню та рівномірно розподілену вибірку для тестування на наявність тетрацикліну (що використовується як біомаркер у принадах) та серологічних маркерів у цільовому виді.

Базові показники, зокрема вид тварини, дата виявлення та надходження зразка, місце (широта і довгота), вік, стать, результати лабораторних досліджень (реакція флуоресцентних антитіл або виділення вірусу в культурі клітин, характеристика вірусу, виявлення біомаркера, серологія), повинні збиратися щодо всіх тварин для проведення епідеміологічного аналізу, включаючи оцінку часових і просторових закономірностей. Для ліквідації сказу серед дикої фауни мають бути розроблені «прогресивні шляхи контролю» та процедури міжнародної сертифікації статусу територій як вільних від сказу.

Міжнародна співпраця

Міжнародна співпраця та координація у плануванні, впровадженні й оцінці програм оральної вакцинації забезпечують їх успіх і економічну ефективність. Під час визначення політики

необхідно встановлювати контакти із сусідніми країнами та підтримувати їх до повної ліквідації захворювання. Регулярні багатосторонні зустрічі за участю представників органів громадського здоров'я і ветеринарної служби сусідніх регіонів та країн сприяють координації заходів уздовж спільних кордонів і забезпечують прозорість. Рекомендується залучати співпрацюючі центри ВООЗ, референтні лабораторії ОІЕ та інші міжнародні організації. Представлення результатів програм оральної вакцинації на міжнародних конференціях сприяє підтриманню уваги до проблеми та збереженню політичної відданості ліквідації сказу.

Інші підходи

Стратегічний відлов диких хижих із подальшою парентеральною вакцинацією та випуском у природу (метод «відлов–вакцинація–випуск») застосовувався з очевидним успіхом у деяких районах Північної Америки, головним чином щодо скунсів і єнотів (39).

10.6 Контроль за сказом у кажанів

Ліквідація сказу серед кажанів ускладнюється відсутністю ефективних вакцин проти багатьох ліссавірусів і відсутністю ефективних систем доставки вакцини для цієї групи тварин. Тому ліквідація сказу у кажанів наразі є нереалістичною. Ризик для громадського здоров'я, пов'язаний зі сказом у кажанів (за винятком сказу, що передається вампірними кажанами), є нижчим, ніж ризик, пов'язаний зі сказом серед хижих, хоча наслідки інфікування залишаються важкими.

Кажани (ряд Chiroptera) відіграють важливу роль у глобальній екології, зокрема у розповсюдженні насіння та запиленні багатьох цінних рослин, що сприяє відновленню вирубаних або пошкоджених тропічних лісів і забезпечує плодоношення, яке підтримує місцеві економіки та різноманітні популяції тварин. Крім того, багато з понад 1300 видів кажанів споживають значну кількість комах, у тому числі найнебезпечніших сільськогосподарських шкідників. Тому будь-які методи невибіркового знищення кажанів повинні бути виключені, тим більше що не кровосисні види у більшості країн перебувають під охороною.

Інформування населення є ключовим чинником запобігання сказу у людей, що передається кажанами. Воно повинно включати базову інформацію щодо уникнення потенційно інфекційних контактів із кажанами, необхідності негайного звернення за медичною допомогою після контакту та заходів із запобігання формуванню колоній кажанів у «чутливих» будівлях, таких як лікарні та школи.

Сказ великої рогатої худоби, що передається вампірними кажанами, може контролюватися шляхом вакцинації худоби та іншими санітарними заходами, зокрема виявленням, моніторингом і географічною прив'язкою природних і штучних сховищ кровосисних кажанів. У національному санітарному законодавстві багатьох країн Латинської Америки контроль сказу, що передається вампірними кажанами, передбачає регулювання чисельності первинного виду-хазяїна, що продемонструвало ефективність у запобіганні сказу серед популяцій худоби. Поточні стратегії слід переглядати та оновлювати, проводячи дослідження для впровадження інноваційних підходів до контролю кровосисних кажанів. Як і в інших випадках потенційного контакту зі сказом, при експозиції людини до вампірних кажанів рекомендується негайне проведення постконтактної профілактики. З огляду на високий рівень експозиції в окремих віддалених популяціях, доцільно розглянути профілактичну вакцинацію населення, що проживає в районах із високою ензоотичністю та обмеженим доступом до антирабічних біопрепаратів.

10.7 Інші заходи громадського здоров'я

Населенню слід активніше рекомендувати уникати прямого контакту з дикою фауною загалом і з тваринами, що демонструють аномальну поведінку або ознаки захворювання, зокрема. Особи, яких вкусила дика або свійська тварина, особливо в регіонах, ендемічних щодо сказу серед дикої фауни, повинні негайно звернутися за медичною допомогою (див. розділ 8.3).

У країнах, офіційно визнаних вільними від наземного сказу, важливо, щоб населення було поінформоване про необхідність негайної постконтактної профілактики у разі потенційного контакту зі сказом кажанів. Переміщення диких тварин з будь-якою метою, окрім природоохоронної, має бути заборонене або суворо обмежене.

10.8 Літературні джерела

1. Weyer J, Szmyd-Potarczuk AV, Blumberg LH, Leman PA, Markotter W, Swanepoel R et al. Epidemiology of human rabies in South Africa, 1983–2007. *Virus Res.* 2011;155(1):283–90.
2. Haydon DT, Randall DA, Matthews L, Knobel DL, Tallents LA, Gravenor MB et al. Low-coverage vaccination strategies for the conservation of endangered species. *Nature.* 2006;443(7112):692.
3. Woodroffe R, Prager KC, Munson L, Conrad PA, Dubovi EJ, Mazet JA. Contact with domestic dogs increases pathogen exposure in endangered African wild dogs (*Lycaon pictus*). *PloS One.* 2012;7(1):e30099.
4. Johnson N, Mansfield KL, Marston DA, Wilson C, Goddard T, Selden D et al. A new outbreak of rabies in rare Ethiopian wolves (*Canis simensis*). *Arch Virol.* 2010;155(7):1175–7.
5. Zulu GC, Sabeta CT, Nel LH. Molecular epidemiology of rabies: focus on domestic dogs (*Canis familiaris*) and black-backed jackals (*Canis mesomelas*) from northern South Africa. *Virus Res.* 2009;140(1–2):71–8.
6. Sabeta CT, Mansfield KL, McElhinney LM, Fooks AR, Nel LH. Molecular epidemiology of rabies in bat-eared foxes (*Otocyon megalotis*) in South Africa. *Virus Res.* 2007;129(1):1–10.
7. Van Zyl N, Markotter W, Nel LH. Evolutionary history of African mongoose rabies. *Virus Res.* 2010;150(1–2):93–102.
8. Scott TP, Hassel R, Nel LH. Rabies in kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2012;125:226–41.
9. Shao XQ, Yan XJ, Luo GL, Zhang HL, Chai XL, Wang FX et al. Genetic evidence for domestic raccoon dog rabies caused by Arctic-like rabies virus in Inner Mongolia, China. *Epidemiol Infect.* 2011;139(4):629–35.
10. Chang JC, Tsai KJ, Hsu WC, Tu YC, Chuang WC, Chang CY et al. Rabies virus infection in ferret badgers (*Melogale moschata subaurantiaca*) in Taiwan: a retrospective study. *J Wildl Dis.* 2015;51(4):923–8.
11. Vos A, Freuling C, Eskiizmirli S, Un H, Aylan O, Johnson N et al. Rabies in foxes, Aegean region, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(10):1620.
12. Aylan O, El-Sayed AF, Farahtaj F, Janani AR, Lugach O, Tarkhan-Mouravi O et al. Report of the first meeting of the Middle East and Eastern Europe rabies expert bureau, Istanbul, Turkey (June 8–9, 2010). *Adv Prev Med.* 2011;2011:812515.
13. Horton DL, McElhinney LM, Freuling CM, Marston DA, Banyard AC, Goharriz H et al. Complex epidemiology of a zoonotic disease in a culturally diverse region: phylogeography of rabies virus in the Middle East. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):e0003569.

14. Cliquet FE, Picard-Meyer E, Robardet E. Rabies in Europe: what are the risks? Milton Park: Taylor & Francis; 2014:905–8.
15. Freuling CM, Hampson K, Selhorst T, Schroder R, Meslin FX, Mettenleiter TC et al. The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. *Phil Trans R Soc B*. 2013;368(1623):20120142.
16. Bourhy H, Kissi B, Audry L, Smreczak M, Sadkowska-Todys M, Kulonen K et al. Ecology and evolution of rabies virus in Europe. *J Gen Virol*. 1999;80(10):2545–57.
17. Rupprecht CE, Barrett J, BAIΓgs D, Cliquet F, Fooks AR, Lumlerdacha B et al. Can rabies be eradicated?. *Dev Biol (Basel)*. 2008;131:95–121.
18. Nadin-Davis SA, Sheen M, Wandeler AI. Recent emergence of the Arctic rabies virus lineage. *Virus Res*. 2012;163(1):352–62.
19. Kuzmin IV, Hughes GJ, Botvinkin AD, Gribencha SG, Rupprecht CE. Arctic and Arctic-like rabies viruses: distribution, phylogeny and evolutionary history. *Epidemiol Infect*. 2008;136(4):509–19.
20. Gould AR, Kattenbelt JA, Gumley SG, Lunt RA. Characterisation of an Australian bat lyssavirus variant isolated from an insectivorous bat. *Virus Res*. 2002;89(1):1–28.
21. Vargas-Linares E, Romani-Romani F, Lopez-Ingunza R, Arrasco-Alegre J, Yagui-Moscoso M. Rabia en *Potos flavus* identificados en el departamento de Madre de Dios, Peru [Rabies identified in *Potos flavus* in the province of Madre de Dios, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(1):88–93.
22. Arechiga-Ceballos N, Velasco-Villa A, Shi M, Flores-Chavez S, Barron B, Cuevas-Dominguez E et al. New rabies virus variant found during an epizootic in white-nosed coatis from the Yucatan Peninsula. *Epidemiol Infect*. 2010;138(11):1586–9.
23. Condori-Condori RE, Streicker DG, Cabezas-Sanchez C, Velasco-Villa A. Enzootic and epizootic rabies associated with vampire bats, Peru. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9):1463.
24. De Serres G, Dallaire F, Cote M, Skowronski DM. Bat rabies in the United States and Canada from 1950 through 2007: human cases with and without bat contact. *Clin Infect Dis*. 2008;46(9):1329–37.
25. Markotter W, Van CE, Kuzmin IV, Rupprecht CE, Paweska JT, Swanepoel R et al. Epidemiology and pathogenicity of African bat lyssaviruses. *Dev Biol (Basel)*. 2008;131:317–25.
26. Kuzmin IV, Mayer AE, Niezgodna M, Markotter W, Agwanda B, Breiman RF et al. Shimoni bat virus, a new representative of the *Lyssavirus* genus. *Virus Res*. 2010;149(2):197–210.
27. Schatz J, Fooks AR, McElhinney L, Horton D, Echevarria J, Vazquez- Moron S et al. Bat rabies surveillance in Europe. *Zoonoses Public Health*. 2013;60(1):22–34.
28. Banyard AC, Hayman D, Johnson N, McElhinney L, Fooks AR. Bats and lyssaviruses. *Adv Virus Res*. 2011;79:239–89.
29. Kuzmin IV, Hughes GJ, Botvinkin AD, Orciari LA, Rupprecht CE. Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the *Lyssavirus* genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition. *Virus Res*. 2005;111(1):28–43.
30. Picard-Meyer E, Servat A, Robardet E, Moinet M, Borel C, Cliquet F. Isolation of Bokeloh bat lyssavirus in *Myotis nattereri* in France. *Arch Virol*. 2013;158(11):2333–40.
31. Ceballos NA, Moron SV, Berciano JM, Nicolas O, Lopez CA, Juste J et al. Novel lyssavirus in bat, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(5):793.

32. Kuzmin IV, Orciari LA, Arai YT, Smith JS, Hanlon CA, Kameoka Y et al. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. *Virus Res.* 2003;97(2):65–79.
33. Gunawardena PS, Marston DA, Ellis RJ, Wise EL, Karawita AC, Breed AC et al. Lyssavirus in Indian flying foxes, Sri Lanka. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(8):1456.
34. Streicker DG, Recuenco S, Valderrama W, Benavides JG, Vargas I, Pacheco V et al. Ecological and anthropogenic drivers of rabies exposure in vampire bats: implications for transmission and control. *Proc R Soc B.* 2012;279(1742):3384–92).
35. Schneider MC, Romijn PC, Uieda W, Tamayo H, Silva DF, Belotto A et al. Rabies transmitted by vampire bats to humans: an emerging zoonotic disease in Latin America? *Rev Panam Salud Publica.* 2009;25(3):260–9.
36. Morters MK, Restif O, Hampson K, Cleaveland S, Wood JL, Conlan AJ. Evidence-based control of canine rabies: a critical review of population density reduction. *J Anim Ecol.* 2013;82(1):6–14.
37. King AA, Fooks AR, Aubert M, Wandeler AI. Historical perspective of rabies in Europe and the Mediterranean Basin. Paris: World Organisation for Animal Health; 2004.
38. Slate D, Algeo TP, Nelson KM, Chipman RB, Donovan D, Blanton JD et al. Oral rabies vaccination in North America: opportunities, complexities, and challenges. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(12):e549.
39. Scientific Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Update on oral vaccination of foxes and raccoon dogs against rabies. *EFSA J.* 2015;13(7):4164. Doi: 10.2903/j.efsa.2015.4164.
40. Cliquet F, Freuling C, Smreczak M, Van der Poel WH, Horton D, Fooks AR et al. Development of harmonised schemes for monitoring and reporting of rabies in animals in the European Union. Scientific report submitted to EFSA. Parma: European Food Safety Authority; 2010 (<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/67e>).

11. Епіднагляд за сказом

Ефективний контроль і ліквідація захворювання потребують ефективної системи епіднагляду. Епіднагляд у сфері громадського здоров'я полягає у безперервному, систематичному зборі, аналізі, інтерпретації та поширенні інформації про події, пов'язані зі здоров'ям (1, 2). Його метою може бути підтвердження наявності та поширення захворювання серед людей і тварин у межах заходів контролю, підвищення обізнаності щодо епідемічної ситуації або, зрештою, документальне підтвердження відсутності захворювання (3).

Згідно з цим визначенням, епіднагляд завжди пов'язаний із конкретними заходами контролю та негайним реагуванням і тому відрізняється від моніторингу. Моніторинг проводиться періодично та полягає в аналізі рутинних процесів у межах системи епіднагляду або втручання. У контексті контролю сказу моніторинг може включати перехресні оцінки чисельності популяцій тварин і рівня вакцинації, спостереження за мітками, нанесеними на собак під час масової парентеральної вакцинації, або оцінку поїдання принад після кампаній оральної вакцинації (4). Менш систематичний моніторинг може також передбачати вибіркові оцінки популяцій тварин і рівня вакцинації в окремих заходах.

Детальніша інформація щодо моніторингу в програмах оральної вакцинації та посиленого нагляду за дикою фауною наведена в розділі 10. Здатність виявляти, оцінювати, повідомляти та звітувати про події, пов'язані зі здоров'ям, є критично важливим компонентом Міжнародних медико-санітарних правил (2005) (5) і принципом функціонування високоякісних ветеринарних служб.

11.1 Системи епіднагляду

Проектування та впровадження системи епіднагляду повинні бути адаптовані до визначених цілей громадського здоров'я або запланованих втручань (6, 7). Щодо сказу, втручання мають відповідати епідеміології захворювання та наявним можливостям у відповідних регіонах.

На ендемічній стадії, за відсутності системного контролю сказу, основною метою має бути визначення тягаря захворювання серед людей і тварин у просторово-часовому вимірі та серед груп ризику. На цьому етапі епіднагляд на практиці може бути пасивним, оскільки випадки, ймовірно, виявлятимуться навіть за обмеженої кількості обстежених людей або тварин через високу захворюваність. Окрім діагностичних досліджень тварин, причетних до випадків контакту з людиною, для підвищення рівня виявлення випадків можуть застосовуватися методи, описані в розділі 5 та в Главі 2.1.17 Посібника ОІЕ з діагностичних тестів і вакцин для наземних тварин (8), як доповнення до «золотого стандарту» діагностики, зокрема реакції прямої флуоресцентної антитіл та прямого швидкого імуногістохімічного тесту, у випадках, коли обмежені ресурси або логістичні труднощі унеможливають підтверджувальне тестування (9).

У міру впровадження програм контролю сказу цілі епіднагляду повинні коригуватися. Поряд із продовженням пасивного епіднагляду у сфері громадського здоров'я необхідним стає цілеспрямований активний моніторинг для перевірки охоплення вакцинацією тварин та інших заходів. У міру розширення контролю зростає значення використання більш чутливих діагностичних методів «золотого стандарту» та забезпечення належної підготовки персоналу, який проводить дослідження. Якість даних епіднагляду безпосередньо впливає на обґрунтованість управлінських рішень щодо втручань. У процесі реалізації заходів контролю, коли кількість випадків сказу серед людей знижується до нуля (валідація), а згодом досягається ліквідація сказу серед цільових популяцій тварин (верифікація), виникає потреба у додаткових заходах епіднагляду, як описано в розділі 12.

Незалежно від стадії контролю сказу, імовірність виявлення захворювання під час епіднагляду залежить від рівня захворюваності, ступеня обізнаності та настороженості, а також від наявності належної інфраструктури і логістики для збору та транспортування зразків з метою лабораторного підтвердження. Для підвищення обізнаності та забезпечення пріоритетності проблеми сказу випадки сказу серед людей і тварин повинні підлягати обов'язковому повідомленню на національному рівні. Стандартні визначення випадків (таблиці 12 і 13) мають бути широко поширені національними службами охорони здоров'я та ветеринарними органами.

Дані епіднагляду повинні передаватися відповідними каналами згідно з оприлюдненими протоколами для забезпечення своєчасного обміну інформацією та її аналізу, за можливості через існуючі національні електронні системи епіднагляду або інформаційні системи управління охороною здоров'я для звітності щодо інфекційних захворювань.

Таблиця 12 Визначення випадків сказу у тварин та відповідні заходи епіднагляду

Випадок	Визначення	Заходи епіднагляду
Підозрілий	Випадок, що відповідає клінічному визначенню сказу у тварин. Клінічне визначення: тварина, у якої спостерігається будь-яка з таких ознак (10, 14): гіперсалівація; параліч; летаргія; неспровокована аномальна агресія (укуси двох або більше людей чи тварин та/або неживих предметів); аномальна вокалізація; денна активність у нічних видів.	Повідомити відповідні місцеві органи про підозру на сказ у тварини. Зібрати первинний анамнез (за наявності): статус володіння, вакцинаційний статус, попередні контакти, дата появи симптомів (див. Додаток 2). За можливості відібрати зразки центральної нервової системи для лабораторної діагностики.

Ймовірний	Підозрілий випадок із достовірним анамнезом контакту з підозрілою, ймовірною або підтверджено хворою на сказ твариною та/або тварина з підозрою на сказ, яка була умертвлена, загинула або зникла протягом 4–5 днів після появи ознак захворювання.	Систематично реєструвати вторинну інформацію та пов'язувати її з первинним анамнезом. Повідомляти відповідні органи згідно з національними протоколами.
Підтверджений	Підозрілий або ймовірний випадок у тварини, підтверджений лабораторно ^a .	Повідомити відповідні органи для подальшого розслідування випадків експозиції людей або тварин. Систематично реєструвати результати лабораторної діагностики та пов'язувати їх із записом про випадок.
Не є випадком	Підозрілий або ймовірний випадок, який виключено за результатами лабораторних досліджень або епідеміологічного розслідування (тобто після належного карантинного періоду для відповідних тварин).	Повідомити відповідні органи для подальшого розслідування випадків експозиції людей або тварин. Систематично реєструвати результати лабораторної діагностики та пов'язувати їх із первинним анамнезом

^a - Лабораторне підтвердження повинно проводитися із застосуванням стандартного діагностичного методу, визначеного ВООЗ (див. розділ 5) або Посібником ОІЕ (8). У разі використання інших діагностичних тестів, залежно від їх чутливості та специфічності, може знадобитися підтвердження результатів за допомогою валідованого вторинного методу, особливо у випадках негативних результатів. **Таблиця 13**
Визначення випадків сказу у людей та відповідні заходи епіднагляду

Випадок	Визначення	Заходи епіднагляду
Підозрілий	Випадок, що відповідає клінічному визначенню: особа з гострим неврологічним синдромом (тобто енцефалітом), який характеризується формами гіперактивності (буйна форма сказу) або паралітичним синдромом (паралітична форма сказу), що прогресує до коми і смерті, зазвичай внаслідок серцевої або дихальної недостатності, як правило протягом 7–10 днів від появи перших симптомів за відсутності інтенсивної терапії. Синдром може включати такі ознаки: аерофобія, гідрофобія, парестезії або локалізований біль, дисфагія, локальна слабкість, нудота або блювання.	Повідомити відповідні місцеві органи згідно з національними протоколами. Відібрати відповідні зразки у пацієнта відповідно до національних протоколів. Провести вербальну аутопсію для збору анамнезу з метою подальшої характеристики випадку (Додаток 11).
Ймовірний	Підозрілий випадок із достовірним анамнезом контакту з підозрілою, ймовірною або підтверджено хворою на сказ твариною (див. таблицю 12).	Визначити контакти пацієнта та/або тварини для подальшого спостереження.
Підтверджений	Підозрілий або ймовірний випадок, підтверджений лабораторно ^a .	Систематично реєструвати результати лабораторної діагностики та пов'язувати їх із даними вербальної аутопсії. Повідомити відповідні органи про підтверджений випадок сказу у людини згідно з національними протоколами.

^a - прижиттєва діагностика сказу у людини залежить від типу відібраних зразків і доступних діагностичних методів (див. розділ 5).

Мінімальні епідеміологічні індикатори, які повинні забезпечуватися системою епіднагляду за сказом, включають інформацію про річну захворюваність серед людей і тварин, а також частоту проведення постконтактної профілактики (як непрямий показник підозрілих і підтверджених випадків експозиції до вірусу сказу) (таблиця 14).

Показники захворюваності є ключовими у контролі та профілактиці сказу для забезпечення належного ведення випадків і спалахів, моніторингу тенденцій, оцінки ефективності втручань і визначення тягаря захворювання. Визначення рівня специфічних антитіл до вірусу сказу не рекомендується для рутинного епіднагляду.

Таблиця 14 Моніторинг застосування постконтактної профілактики сказу у людей

	Категорія експозиції або ПКП	Заходи епіднагляду
Підозріла експозиція	Особа, яка звернулася за медичною допомогою з анамнезом укусу, подряпини або контакту з інфекційним матеріалом від підозрілої, ймовірної або підтверджено хворої на сказ тварини (див. таблицю 12).	Оцінити ризик (див. розділ 8) відповідно до національних протоколів для визначення необхідності додаткового розслідування.
ПКП проведено	ПКП рекомендована особі з підозрілою експозицією; і особа отримала принаймні одну дозу антирабічної вакцини та/або антирабічного імуноглобуліну.	Повідомити відповідні органи згідно з національним стандартним протоколом. За потреби, відповідно до протоколів, провести розслідування експозиції з метою встановлення підозрілої тварини та визначення інших осіб або тварин, які могли зазнати впливу. Систематично реєструвати інформацію за результатами розслідування. Систематично реєструвати інформацію про пацієнта, який отримує ПКП, включаючи базові демографічні дані та дати введення біопрепаратів, до завершення курсу або втрати контакту для подальшого спостереження.
ПКП не проведено	Особа з підозрілою експозицією, якій була рекомендована ПКП; і особа не отримала антирабічну вакцину або антирабічний імуноглобулін.	У разі показань ініціювати розслідування підозрілої експозиції для документування причин, з яких ПКП не була розпочата, та для встановлення підозрілих хворих на сказ тварин і можливих додаткових експозицій. Повідомити відповідні органи згідно з національним стандартним протоколом.

Оптимальний епіднагляд має охоплювати всі випадки підозри на сказ у людей і тварин. Визначення випадків повинні забезпечувати систематичне виявлення підозрілих випадків і подальшу їх класифікацію на підставі клінічних, епідеміологічних та лабораторних критеріїв. Протоколи епіднагляду мають чітко визначати перелік дій для кожної категорії випадку (наприклад: виявлено підозрілий випадок → повідомлено місцеві органи охорони здоров'я → розпочато первинний збір даних). Протоколи епіднагляду та ведення випадків

повинні бути доведені до всіх відповідальних осіб у структурі звітності. Лабораторне підтвердження є «золотим стандартом» для випадків у людей і тварин, однак у людей клінічний випадок може бути підтверджений методом вербальної аутопсії (Додаток 11), а у собак — відповідно до визначень випадків (Таблиця 12) та форми епідрозслідування (Додаток 12).

Активний нагляд за клінічно здоровими тваринами, щодо яких не повідомлялося про контакт із людиною, рідко дає цінні результати, оскільки для виявлення одного випадку сказу необхідно протестувати велику кількість тварин. Якщо значна кількість негативних результатів інтегрується до даних пасивного нагляду, це може штучно зменшувати частку позитивних випадків серед тварин високого ризику (наприклад, тих, що були причетні до укусів людей або знайдені мертвими на дорогах), що призводить до хибного заниження оцінки загального ризику. Фахівці ветеринарної медицини (приватні й державні ветеринари, ветеринарні фельдшери, працівники служб контролю тварин, єгері) найчастіше стикаються з клінічно хворими тваринами і відіграють ключову роль у первинному виявленні випадків на рівні громади. Вони повинні добре знати клінічні ознаки сказу, правила відбору матеріалу та порядок повідомлення.

Усі компоненти епіднагляду перетинаються в ситуації, коли людину вкусила підозріла на сказ тварина. Підхід «інтегрованого ведення випадків укусів» (Integrated Bite Case Management) передбачає проведення розслідування щодо підозрілої тварини з обміном інформацією між службами охорони здоров'я людини та ветеринарною службою для проведення належної оцінки ризику (див. розділ 8). Такі програми потребують значних ресурсів, однак дозволяють запобігати смертям людей від сказу шляхом активного виявлення підозрілих експозицій (особливо в регіонах, де сказ передається собаками) та підвищують загальну якість епіднагляду. Кожен випадок укусу має бути підставою для негайного сортування (triage), включно з перевіркою вакцинального статусу тварини та подальшими діями у разі підозри на сказ (спостереження протягом 10 днів для собак і котів або лабораторне дослідження після смерті). Своєчасне реагування медичних і ветеринарних працівників у польових умовах забезпечує належне ведення та подальше спостереження за випадками, підвищує виявлення хвороби та мотивує персонал до подальшого повідомлення. Реагування має включати оперативний зворотний зв'язок щодо повідомлень і результатів лабораторних досліджень, рекомендації щодо ведення випадків та заходів контролю. У країнах із налагодженими програмами контролю сказу інтегроване ведення випадків укусів дозволяє більш обґрунтовано призначати ПКП на основі оцінки ризику та лабораторних даних, зменшуючи необґрунтоване застосування ПКП при низькому ризику експозиції.

Окрім рутинної звітності, епідеміологічний аналіз даних епіднагляду дозволяє оцінювати тенденції та просторову динаміку захворювання; розуміння трендів за видами (включно з людьми) є основою будь-якої програми втручання. Такі аналізи повинні проводитися регулярно (наприклад, щомісяця), а розширені аналітичні звіти готуватися щонайменше раз на рік. Базові тенденції мають оцінюватися щодо кількості розслідувань і підтверджених випадків (ПКП у людей, випадки сказу у людей і тварин — див. Таблиці 12–14). Необхідно здійснювати картографування даних епіднагляду для визначення географічного розподілу випадків. За можливості слід наносити на карту як випадки, так і невідомі (негативні результати), щоб виявити потенційні прогалини в охопленні наглядом, які можуть пояснювати відсутність зареєстрованих випадків. Розширені звіти повинні також включати інформацію про заходи контролю та їхній вплив на тягар сказу.

Система епіднагляду повинна регулярно моніторуватися й оцінюватися з метою перевірки досягнення поставлених цілей і вдосконалення її функціонування. Рутинний моніторинг може включати оцінку своєчасності та повноти щомісячної звітності. У разі виявлення

недоліків слід оперативно вживати коригувальних заходів, щоб забезпечити своєчасний і якісний річний аналіз результатів. Періодично (наприклад, кожні кілька років або у разі зміни цілей) необхідно проводити більш комплексну оцінку системи для перевірки її ефективності та якості даних, що використовуються для прийняття рішень у сфері громадського здоров'я. Існують міжнародні методичні рекомендації щодо оцінки систем епіднадзора.

У всіх ситуаціях, а особливо в регіонах, де метою є елімінація сказу, рекомендовано проводити рутинну молекулярну характеристику вірусних ізолятів, отриманих від людей і тварин, з метою встановлення джерела інфекції та її географічного походження. Епіднадгляд за людьми і тваринами повинен зберігатися навіть після досягнення елімінації, а вірусна характеристика — використовуватися для документування імпорту випадків або виявлення прихованої внутрішньої циркуляції вірусу.

11.2 Глобальна звітність

Своєчасне повідомлення про випадки сказу серед тварин до Всесвітньої організація охорони здоров'я тварин (WOAH, раніше OIE) через систему World Animal Health Information System (WAHIS) є юридичним зобов'язанням держав-членів. Це забезпечує міжнародну прозорість та координацію заходів контролю.

З метою порівнянності, агрегування даних і посилення адвокації на глобальному рівні національні дані повинні також передаватися до регіональних і глобальних інформаційних платформ, зокрема BOOZ Global Health Observatory, District Health Information Software 2 (DHIS2), Rabies Bulletin Europe, SIRVERA (Regional Information System for Epidemiological Surveillance of Rabies), SIEPI, Pan-African Rabies Control Network (PARACON) — Rabies Epidemiological Bulletin

Для стандартизації мінімального набору індикаторів підготовлено відповідний шаблон (Додаток 13), який інтегровано в платформу на основі District Health Information Software 2 (DHIS2). Це дозволяє інтегрувати специфічні для сказу заходи епіднадзора в більш широку систему моніторингу інфекційних та тропічних захворювань, підвищуючи ефективність і сталість національних інформаційних систем охорони здоров'я.

На глобальному рівні платформа виконує функцію централізованого сховища якісних даних, що дає змогу аналізувати тренди; здійснювати моніторинг і оцінку програм; підтримувати процес валідації або верифікації елімінації сказу (див. розділ 12).

Публічне відображення узагальнених даних продовжує здійснюватися через BOOZ Global Health Observatory.

Для зменшення адміністративного навантаження на національні органи рекомендовано посилювати взаємну сумісність (interoperability) між глобальними та регіональними системами звітності, мінімізуючи дублювання запитів і повторне введення даних.

11.3 Літературні джерела

1. German RR, Lee LM, Horan J, Milstein R, Pertowski C, Waller M. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. *MMWR Recomm Rep.* 2001;50 (1–35).
2. Kasolo F, Yoti Z, Bakayita N, Gaturuku P, Katz R, Fischer JE et al. IDSR as a platform for implementing IHR in African countries. *Biosecur Bioterror.* 2013;11(3):163–9.
3. Section 1. Animal disease diagnosis, surveillance and notification. In: *Terrestrial Animal Health Code.* Paris: World Organisation for Animal Health; 2016.
4. Cliquet F, Freuling C, Smreczak M, Van der Poel WH, Horton D, Fooks AR et al. Development of harmonised schemes for monitoring and reporting of rabies in animals in the European Union.

- Scientific report submitted to EFSA. Parma: European Food Safety Authority; 2010 (<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/67e>).
5. International Health Regulations (2005). Geneva: World Health Organization; 2005 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246107/1/9789241580496-eng.pdf?ua=1>).
 6. Technical guidelines for integrated disease surveillance and response in the African Region. Second edition. Brazzaville: WHO Regional Office for Africa; 2010 (<http://www.afro.who.int/publications/technicalguidelines-integrated-disease-surveillance-and-response-africanregion-0>).
 7. Thulke HH, Eisinger D, Freuling C, Frohlich A, Globig A, Grimm V et al. Situation-based surveillance: adapting investigations to actual epidemic situations. *J Wildl Dis.* 2009;45(4):1089–103.
 8. Chapter 2.1.17: Rabies (infection with rabies virus). In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016.
 9. Duong V, Tarantola A, Ong S, Mey C, Choeung R, Ly S et al. Laboratory diagnostics in dog-mediated rabies: an overview of performance and a proposed strategy for various settings. *Int J Infect Dis.* 2016;46:107–14.
 10. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost-effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(6):1307–17.
 11. Rabies (infection with rabies virus). Chapter 2.1.17. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2017.
 12. Wallace RM, Reses H, Franka R, Dilius P, Fenelon N, Orciari L et al. Establishment of a canine rabies burden in Haiti through the implementation of a novel surveillance program. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(11):e0004245.
 13. Mollentze N, Weyer J, Markotter W, Le Roux K, Nel LH. Dog rabies in southern Africa: regional surveillance and phylogeographical analyses are an important component of control and elimination strategies. *Virus Genes.* 2013;47(3):569–73.
 14. Tepsumethanon V, Wilde H, Meslin FX. Six criteria for rabies diagnosis in living dogs. *J Med Assoc Thai.* 2005 Mar 1;88(3):419–22.

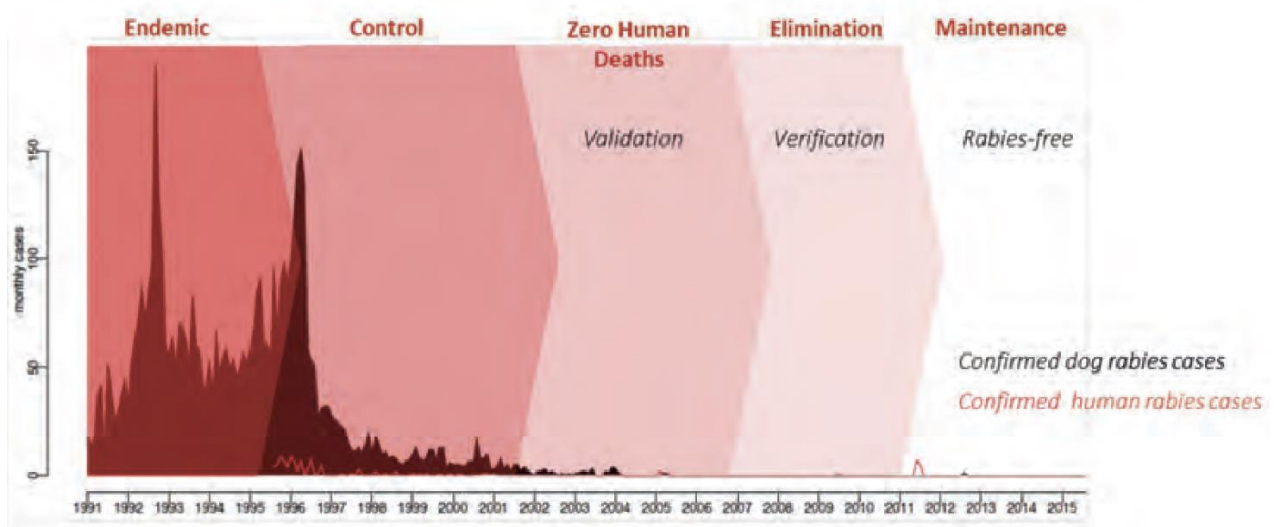
12. Досягнення нульової смертності людей від сказу

З огляду на глобальну ціль — досягти нульової смертності людей від сказу, що передається собаками, до 2030 року, — необхідні узгоджені на міжнародному рівні процеси для визнання та вимірювання прогресу країн у досягненні цієї мети (1). Ці процеси повинні враховувати різні рівні поступу, тобто те, що деякі країни ще не досягли нульової смертності людей від сказу (див. розділ «Валідація» нижче), тоді як інші вже перервали або наближаються до переривання передачі захворювання.

Рис. 5, побудований на основі даних країн, демонструє елімінацію сказу (з точки зору випадків серед собак і людей) як безперервний процес із п'яти фаз — від ендемічності до елімінації та підтримання статусу свободи від захворювання. «Ендемічність» означає кількість підтверджених випадків сказу на місяць у країні, де хвороба є ендемічною та впроваджені обмежені заходи контролю. «Контроль» означає різке зниження захворюваності після масових втручань. «Нуль смертей серед людей» означає переривання передачі сказу від собаки до людини та відсутність смертельних випадків серед людей. «Елімінація» означає переривання передачі сказу та відсутність випадків серед собак. «Підтримання» означає

подальше збереження статусу свободи від захворювання, наприклад шляхом запобігання занесенню та/або повторному виникненню сказу серед собак або людей.

Рисунок 5 Прогрес країн від ендемічного сказу до елімінації сказу, що передається собаками, шляхом впровадження сталих програм масової вакцинації собак.



Метою цього розділу є визначення заходів, які дозволяють країнам:

- Провести валідацію елімінації сказу як проблеми громадського здоров'я, тобто досягнення нульової смертності людей від сказу, що визначається як відсутність випадків смерті людини від сказу, пов'язаного з передачею вірусу від собак, протягом щонайменше 24 місяців у країні, яка функціонує в умовах належного та безперервного епідагляду за сказом і демонструє ефективну програму контролю сказу серед людей і тварин. Виникнення випадків, спричинених варіантами вірусу сказу, відмінними від собачого варіанту, не повинно перешкоджати валідації досягнення нульової смертності людей від сказу або верифікації переривання передачі сказу. Валідація досягнення нульової смертності людей від сказу здійснюється ВООЗ шляхом кабінетного аналізу наданих доказів (див. розділ 12.3 та Додаток 14).
- Провести верифікацію елімінації сказу, що передається собаками, тобто переривання передачі сказу, яке визначається як відсутність випадків сказу, зумовленого передачею від собак, протягом щонайменше 24 місяців за наявності високоякісного епідагляду відповідно до міжнародних стандартів. Запропоновані процедури верифікації переривання передачі сказу наразі обговорюються з відповідними міжнародними організаціями (див. розділ 12.4 та Додаток 14).
- Бути оголошеною вільною від сказу, що є наступним етапом після верифікації та передбачає визнання країни або території вільною як від собачого сказу, так і від наземного (терестріального) сказу. Метою цих визначень є допомога органам громадського здоров'я в оцінці ризику інфікування сказом після контакту з тваринами. Вони відрізняються від чинного визначення країн, вільних від сказу, прийнятого МЕБ (ВОАН) для цілей переміщення тварин (2).

Країна або територія вважається вільною від собачого сказу, якщо:

- Жодного випадку автохтонного зараження вірусом сказу, пов'язаного з передачею від собак, не було підтверджено у людей, собак, котів або будь-яких інших видів тварин протягом попередніх 24 місяців.

- Будь-який автохтонний позитивний випадок за результатами молекулярної характеристики та епідеміологічного розслідування був визначений як випадок заносу (spillover) з дикої фауни. У разі підтвердження імпортованого випадку серед хижих тварин статус країни або території не змінюється, якщо молекулярна характеристика підтверджує неавтохтонне походження вірусу, а епідеміологічне простежування (як ретроспективне, так і проспективне) не виявляє ознак вторинного зараження собак.

Країна або територія вважається вільною від терестріального (наземного) сказу, якщо:

- Протягом попередніх 24 місяців не було підтверджено жодного випадку автохтонного зараження, спричиненого вірусом сказу, що передається собаками, або вірусом сказу диких хижаків, у людей чи будь-яких свійських або диких видів тварин (за винятком кажанів).
- Будь-який автохтонний позитивний випадок за результатами молекулярної характеристики та епідеміологічного розслідування був визначений як випадок заносу від кажанів (як варіантів вірусу сказу кажанів, так і інших ліссавірусів кажанів).
- У разі підтвердження імпортованого випадку статус країни або території не змінюється, якщо оцінка ризику та/або молекулярна характеристика підтверджують неавтохтонне походження вірусу, а епідеміологічне простежування (ретроспективне і проспективне) не виявляє ознак вторинного інфікування серед будь-яких диких або свійських хижаків.
- Лабораторно підтверджена інфекція у деяких видів диких тварин (наприклад, мангустів) повинна розглядатися як індикатор наявності та циркуляції вірусу сказу.

12.1 Основні елементи валідації, верифікації та визнання статусу країни вільної від сказу

Заходи щодо валідації статусу країни вільної від сказу повинні ґрунтуватися на надійних доказах і даних, які можуть бути незалежно оцінені, оскільки передчасне припинення заходів контролю може призвести до відновлення циркуляції хвороби з серйозними наслідками для громадського здоров'я, економіки та політичної стабільності. Основні вимоги для валідації, верифікації та визнання статусу країни вільної від сказу включають:

- Усі випадки сказу у всіх видів тварин і у людей підлягають обов'язковій реєстрації (є нотифікованим захворюванням).
- Функціонує безперервна, ефективна система епіднадзора, що відповідає стандартам ВООЗ та МЕБ (WOAH) щодо епіднадзора і лабораторної діагностики (див. розділи 5 і 11).
- Проводиться належне, цільове відбіркове тестування серед основних сприйнятливих свійських і диких видів тварин на всій території країни.
- Національна стратегія контролю сказу (що включає масову вакцинацію собак і забезпечення доступу до ПКП для людей) продемонструвала ефективність у контролі захворювання.
- Впроваджені заходи щодо запобігання імпорту тварин, інфікованих вірусом сказу (див. розділ 9.3).

Розділи 12.2 та 12.3 містять більш детальні узагальнення запропонованих процедур відповідно щодо валідації та верифікації.

Регіональні платформи збору даних забезпечують узгодженість між регіонами та достатність даних як для валідації, так і для верифікації, зокрема: *European Rabies Bulletin*, *Rabies Epidemiological Bulletin of the Pan-African Rabies Control Network (PARACON)* та *Regional Information System for Epidemiological Surveillance of Rabies in Latin America*. Обов'язковим є своєчасне повідомлення до ВОАН через *World Animal Health Information System (WAHIS)*, а також, за необхідності, до відповідних регіональних платформ збору даних. Ці платформи повинні підтримувати подання інформації щодо ключових індикаторів для валідації та верифікації, а також слугувати цінним сховищем досьє, що містять інформацію для інших країн і регіонів.

Метою всіх країн ендемічних регіонів є досягнення нульової смертності людей від сказу та, зрештою, переривання передачі сказу, що передається собаками, спочатку на національному, а згодом на регіональному рівні. За аналогією з моделлю ліквідації поліомієліту, можуть проводитися щорічні регіональні наради для розгляду документації щодо статусу «вільний від сказу», поданої національними координаторами програм або відповідними делегатами ВОАН після 2 років без виявлення випадків за умов посиленого епідеміологічного нагляду, що в подальшому може призвести до регіональної верифікації переривання передачі сказу.

12.2 Валідація відсутності смертності людей від сказу

Індикатор: відсутність смертей людей від сказу протягом 24 місяців.

Для міжнародного визнання країни такою, що елімінувала сказ як проблему громадського здоров'я, із нульовою смертністю людей протягом 24 місяців, сказ повинен підлягати обов'язковій реєстрації (нотифікації) серед людей і тварин, а країна повинна надати докази наявності:

- ефективної національної стратегії контролю та елімінації сказу;
- зниження кількості випадків сказу серед собак у результаті впровадження національної стратегії контролю та елімінації сказу;
- зниження кількості смертей людей від сказу внаслідок реалізації національної стратегії контролю та елімінації сказу.

Якщо країна верифікувала переривання передачі сказу, що передається собаками (див. нижче), вважається, що вона також здійснила валідацію елімінації сказу як проблеми громадського здоров'я.

У Додатку 14 наведено проєкт шаблону документації, необхідної для валідації досягнення нульової смертності людей від сказу.

12.3 Верифікація переривання передачі сказу

Нижче запропоновано підхід до верифікації переривання передачі сказу; водночас вимоги до такої верифікації залишаються предметом подальшого обговорення.

Індикатор: відсутність випадків сказу, що передається собаками, протягом 24 місяців.

Для міжнародного визнання країни такою, що елімінувала сказ, який передається собаками, сказ повинен підлягати обов'язковій реєстрації (нотифікації) серед людей і тварин; країна повинна мати можливість документально підтвердити відсутність випадків сказу, що передається собаками (тобто відсутність випадків серед тварин, зумовлених канініним варіантом вірусу сказу (RABV)), щонайменше протягом 24 місяців та надати докази:

- наявності постелімінаційної стратегії або плану реагування (плану дій у разі загрози), який охоплює забезпечення доступу до вакцини проти сказу для собак і до постконтактної профілактики (ПКП), а також процедури епідеміологічного нагляду та

епідеміологічного розслідування у випадку занесення сказу з інших країн або регіонів;

- що зниження кількості випадків сказу серед тварин, зумовленого передачею від собак, до нуля є результатом впровадження національної стратегії елімінації сказу;
- підтримання нульового рівня випадків сказу серед людей, зумовленого передачею від собак.

З огляду на тривалість процесу верифікації, країнам рекомендується спочатку здійснити самодекларування статусу країни, вільної від сказу, що передається собаками, відповідно до процедур WOAH (3). Документація, підготовлена для самодекларування до WOAH, надалі враховується та переглядається з метою верифікації переривання передачі сказу. У Додатку 14 наведено шаблон запропонованого досьє, необхідного для верифікації переривання передачі сказу.

12.4 Літературні джерела

1. Abela-Ridder B, Knopf L, Martin S, Taylor L, Torres G, De Balogh K. 2016: the beginning of the end of rabies? *Lancet Global Health*. 2016;4(11):e780–1.
2. Terrestrial animal health code. Paris: World Organisation for Animal Health; 2011 (<https://www.oie.int/doc/ged/D10905.PDF>).
3. Chapter 1.6. Procedures for self declaration and for official recognition by the OIE. In: *Terrestrial Animal Health Code*. Paris: World Organisation for Animal Health; 2011 (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_selfdeclaration.htm).

13. Глобальні та регіональні заходи щодо сказу

Після визначення сказу у 2011 році як пріоритету тристороннього партнерства (ВООЗ, FAO та OIE), це захворювання стало прикладом скоординованого підходу «Єдине здоров'я» (*One Health*) між секторами охорони здоров'я людини та ветеринарної медицини (1, 2). У 2017 році це зобов'язання було оновлено із запуском переглянutoї тристоронньої концептуальної записки (3).

У 2015 році ВООЗ та OIE у співпраці з FAO та *Global Alliance for Rabies Control (GARC)* організували глобальну конференцію зі сказу в Женеві, яка об'єднала партнерів і зацікавлені сторони з секторів ветеринарної та громадської охорони здоров'я, державного та приватного секторів (4). Під час конференції було представлено *Global Framework for the Elimination of Dog-Mediated Human Rabies*, що визначає зобов'язання та дії, необхідні для досягнення спільної глобальної мети — нульової смертності людей від сказу до 2030 року (5).

Численні партнери здійснюють внесок у профілактику, контроль та елімінацію сказу серед людей і тварин на глобальному, регіональному та національному рівнях, зокрема: *Association of South-East Asian Nations (ASEAN)*, *South Asian Association for Regional Cooperation*, *Humane Society International*, *Mission Rabies*, *Vets Beyond Borders*, *World Animal Protection* та *Bill & Melinda Gates Foundation*. Вони сприяють розробці глобальних стандартів і політик, мобілізації ресурсів, регіональній координації та безпосередній підтримці національних програм.

13.1 Глобальна та регіональна діяльність ВООЗ

13.1.1 Штаб-квартира ВООЗ

ВООЗ встановлює глобальні норми та стандарти, залучає партнерів і зацікавлені сторони та підтримує країни у здійсненні заходів із контролю та елімінації сказу. Починаючи з 2002

року, ВООЗ підтримує вебсайт, що містить інформацію про сказ серед людей і тварин, інформаційно-роз'яснювальні матеріали, а також добірку звітів ВООЗ та рецензованих наукових публікацій (<http://www.WHO.int/rabies/en/>).

ВООЗ сприяє збору даних щодо випадків сказу серед людей у всьому світі та співпрацює з ОІЕ з метою гармонізації національних, регіональних і глобальних систем звітності щодо сказу серед тварин (через *World Animal Health Information System*) та серед людей (через ВООЗ). Отримані дані використовуються для формування карт глобального поширення сказу (6), які також публікуються у *Global Health Observatory* (http://www.WHO.int/gho/neglected_diseases/rabies/en/) для забезпечення їх доступності та обміну між зацікавленими сторонами та секторами.

У період 2009–2015 років ВООЗ реалізовувала пілотні програми з елімінації сказу, що фінансувалися *Bill & Melinda Gates Foundation*, у провінції Квазулу-Натал (Південно-Африканська Республіка), на південному сході Об'єднаної Республіки Танзанія та на архіпелазі Вісаєс (Філіппіни) (7). Успіх цих проєктів у зменшенні кількості випадків сказу серед собак і людей продемонстрував практичну здійсненність елімінації сказу в різних національних контекстах. Отримані уроки наразі використовуються в міжнародних ініціативах для активізації заходів із контролю сказу (8).

Після запуску *Global Framework*, ВООЗ у співпраці з партнерами працює над підготовкою глобального стратегічного плану з припинення смертності людей від сказу, що передається собаками, до 2030 року. План передбачає орієнтований на країни підхід, за якого міжнародні партнери (ВООЗ, FAO, ОІЕ та GARC) забезпечують підтримку, розширення спроможностей та каталізацію дій національних структур із контролю та елімінації сказу.

У 2017 році ВООЗ переглянула свою *Position on rabies vaccines and rabies immunoglobulins*, яку було схвалено *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)*. Оновлений документ містить більш реалістичні програмні рекомендації щодо покращення доступу до доступних за ціною антирабічних імунобіологічних препаратів, особливо для недостатньо охоплених груп населення. Також було оновлено схеми постконтактної профілактики (ПКП) та доконтактної профілактики (ПрЕП), а також рекомендації щодо раціонального використання вакцини та антирабічного імуноглобуліну (АІГ). За оцінками, застосування оновленої внутрішньошкірної схеми ПКП дозволяє пролікувати майже на 500 пацієнтів більше на кожні 1000 флаконів антирабічної вакцини порівняно з кількістю пацієнтів, які отримують лікування за традиційними внутрішньом'язовими схемами, такими як схема Ессена.

ВООЗ формує доказову базу для включення антирабічної вакцини для людини до *Vaccine Investment Strategy 2018* альянсу *Gavi, the Vaccine Alliance*. У разі позитивного рішення це забезпечить субсидований доступ до антирабічної вакцини для людини у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, які відповідають критеріям *Gavi*.

У 2013 році *Gavi* інвестував у дослідження операційної здійсненності, впливу на громадське здоров'я та вартості покращення доступу до ПКП проти сказу в умовах країн із низьким рівнем доходу в Африці та Азії. Дослідження проводилися більш ніж у 20 країнах з метою аналізу систем розподілу та надання ПКП, оцінки попиту на антирабічну вакцину та визначення підходів до прогнозування потреб у вакцині.

Дослідження уточнили доступність, фізичну доступність та вартість ПКП і АІГ у розрізі країн, а також у міських і сільських районах, і дозволили визначити причини та фактори ризику:

- обмеженої наявності та постачання ПКП у деяких країнах;
- недообліку (заниження реєстрації) випадків сказу;

- відсутності регулярного моніторингу використання ПКП;
- несвоєчасного звернення пацієнтів за ПКП або незавершення повного курсу ПКП.

Перебої у постачанні виникали часто внаслідок недостатнього бюджетного фінансування антирабійних імунобіологічних препаратів на центральному рівні, нераціонального використання ПКП у закладах охорони здоров'я та/або відсутності точного прогнозування потреб у вакцині. У всіх країнах реалізація проєктів стала поштовхом до додаткових заходів, зокрема оновлення національних стратегій або настанов щодо сказу та вдосконалення систем звітності й епідеміологічного нагляду за сказом.

13.1.2 Регіональні бюро ВООЗ

Південно-Східна Азія

Регіональне бюро ВООЗ для Південно-Східної Азії активно працює над розробкою стандартів і настанов, формуванням рекомендацій та наданням технічної підтримки державам-членам щодо профілактики та контролю сказу серед людей і тварин у регіоні. Бюро адвокує застосування економічно ефективної внутрішньошкірної вакцинації для підвищення доступності та фінансової прийнятності сучасних антирабійних вакцин, а також поступову відмову від виробництва та використання вакцин на основі нервової тканини. Вакцини на основі нервової тканини вже не застосовуються в Бангладеш, Камбоджі, Індії, Лаоській Народно-Демократичній Республіці, М'янмі, Непалі, Пакистані та В'єтнамі.

У Бангладеш, Індії та Шрі-Ланці було проведено практичні тренінги для фахівців медичних і ветеринарних лабораторій щодо застосування DRIT (Direct Rapid Immunohistochemical Test) та методу прямої флуоресцентної антитіло-реакції для діагностики сказу.

Метою регіональної стратегії елімінації ASEAN є ліквідація сказу серед людей у регіоні до 2020 року шляхом поетапного контролю сказу серед собак та забезпечення профілактики серед людей у країнах, ендемічних щодо сказу, а також підтримання статусу територій, вільних від сказу (9, 10). ВООЗ співпрацює з Секретаріатом ASEAN, державами-членами, FAO та OIE з метою надання технічної підтримки для розробки та впровадження цієї стратегії.

Регіональне бюро ВООЗ для Південно-Східної Азії також співпрацює із Секретаріатом *South Asian Association for Regional Cooperation* та державами-членами з метою просування регіонально скоординованих заходів контролю сказу в Південній Азії. На регіональному семінарі з профілактики та контролю сказу, що відбувся у Коломбо (Шрі-Ланка) у 2015 році, було рекомендовано посилити епідеміологічний нагляд за сказом, мережі лабораторій, кампанії масової вакцинації собак та гуманне регулювання чисельності популяції собак (11).

Регіон Америк

У 1983 році підрозділ ветеринарної громадської охорони здоров'я *Pan American Health Organization (ПАНО)/BOOZ Regional Office for the Americas* започаткував офіційну програму з елімінації сказу серед людей, що передається собаками, у країнах Америки. Початковою метою було ліквідувати сказ у головних містах Латинської Америки. У 1992 році ціль було розширено, включивши елімінацію сказу, що передається собаками, у малих населених пунктах та сільській місцевості. З моменту започаткування програми кількість випадків сказу серед людей і собак у регіоні Америки зменшилася більш ніж на 90%.

Програма визначила пріоритетність епідеміологічного нагляду, покращила доступ до профілактики серед людей, масової вакцинації собак та забезпечення належного врядування. *Regional Information System for Epidemiologic Surveillance of Rabies in the Americas* (<http://sirvera.panaftosa.org.br/>) публікує звіти щодо сказу серед людей і тварин на основі

офіційних даних, які вносяться міністерствами охорони здоров'я та сільського господарства держав-членів. Дані, починаючи з 1970 року, доступні для онлайн-перегляду.

Через оборотний фонд РАНО держави-члени можуть закуповувати високоякісні антирабічні вакцини для людини та імуноглобулін для профілактики. У 2015 році до механізму оборотного фонду було включено закупівлю антирабічної вакцини для собак для використання в національних програмах масової вакцинації.

Кожні два роки проводиться нарада директорів національних програм із профілактики та контролю сказу (REDIPRA) у регіоні Америки для обговорення та оновлення епідеміологічної ситуації та стратегій профілактики й контролю сказу. Висновки та рекомендації REDIPRA подаються на розгляд і затвердження міністрам охорони здоров'я та сільського господарства під час міжамериканських міністерських нарад високого рівня з питань охорони здоров'я та сільського господарства, які організовує департамент ветеринарної громадської охорони здоров'я РАНО.

У 2016 році під час 59-ї сесії Керівної ради РАНО було ухвалено Резолюцію CD55.R9, яка включає *Plan of Action for the Elimination of Neglected Infectious Diseases and Post-Elimination Actions for 2016–2022* та передбачає елімінацію сказу серед людей, що передається собаками, у всіх решті територій Америки до 2022 року або раніше (12).

13.1.3 Мережа колаборативних центрів ВООЗ з питань сказу

Мережа колаборативних центрів ВООЗ з питань сказу підтримує діяльність ВООЗ на національному, міждержавному, регіональному, міжрегіональному та глобальному рівнях (<http://apps.WHO.int/WHO3cc/List.aspx?tor=rabies&>). Колоборативні центри зміцнюють інституційну спроможність держав-членів шляхом надання інформації, послуг, проведення досліджень та організації навчання у сфері діяльності, пов'язаної зі сказом, включаючи діагностику, епідеміологічний нагляд, наукові дослідження, моніторинг та оцінювання програм елімінації сказу серед людей і тварин.

Колоборативні центри офіційно призначаються ВООЗ на підставі спільно погодженого плану роботи, як правило строком на 4 роки, з можливістю продовження після щорічної оцінки їх діяльності ВООЗ. План роботи залежить від експертного профілю або специфіки центру, але зазвичай охоплює:

- збір, узагальнення та поширення інформації щодо сказу;
- стандартизацію діагностичних реагентів для діагностики сказу, профілактичних і лікувальних препаратів, а також методів і процедур їх застосування;
- розроблення та впровадження відповідних методик;
- надання референтних матеріалів та інших послуг;
- участь у спільних дослідженнях під координацією Організації;
- підготовку кадрів, включаючи науково-дослідну підготовку;
- координацію діяльності, що здійснюється кількома установами.

Станом на тепер призначено 14 колаборативних центрів ВООЗ з референтних досліджень сказу. Чотири з них розташовані в Азії, п'ять — у Європі та п'ять — у країнах Америки (Додаток 15).

13.2 Приклади діяльності партнерів

Три основні міжнародні організації, залучені до діяльності у сфері сказу (ВООЗ, FAO та OIE), а також GARC, неурядові організації, організації із захисту тварин та інші державні й приватні зацікавлені сторони об'єднали зусилля для зменшення глобального тягаря сказу.

13.2.1 Глобальні заходи

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)

FAO сприяє контролю сказу шляхом підвищення обізнаності, надання політичних рекомендацій та технічної підтримки у сфері контролю сказу серед тварин. Організація підтримує створення клубів здоров'я тварин у школах Сьєрра-Леоне та приділяє особливу увагу впливу сказу на продуктивність тваринництва (13). У межах поетапного підходу до елімінації сказу FAO організувала глобальні консультації із зацікавленими сторонами щодо профілактики сказу в Африці, на Кавказі та в Азії з метою допомоги країнам у визначенні їхніх потреб у сфері контролю сказу (14).

На рівні країн FAO направляла місії *Emergency Management Centre–Animal Health* для реагування на спалахи сказу на острові Балі (Індонезія) та у В'єтнамі. На Балі це сприяло впровадженню інтегрованого ведення випадків укусів (*integrated bite case management*), покращенню комунікації між секторами охорони здоров'я людини та ветеринарної медицини, а також навчання команд для забезпечення ефективного відлову та вакцинації безпритульних собак, з якими складно працювати (15).

FAO зміцнює діагностичний потенціал через *Institute for Experimental Zooprophyllaxis* у Венеції, Італія (референтний центр FAO з питань сказу), мережу західноафриканських лабораторій зі сказу (*Network of West African Rabies Laboratories, RESOLAB*) та шляхом проведення тестування професійної компетентності лабораторій у південній Африці.

FAO також залучена до управління популяцією собак і спільно з *World Animal Protection* провела навчання з відлову, поводження та вакцинації собак після спалаху сказу в Республіці Конго (16). У 2013 році сказ було визначено пріоритетом у *FAO Global Framework for the Progressive Control of Transboundary Animal Diseases* (17).

World Organisation for Animal Health (OIE / WOAH)

OIE (WOAH) є міжурядовою організацією, яка розробляє науково обґрунтовані стандарти, настанови та рекомендації з метою покращення здоров'я та благополуччя тварин, а також сприяє зміцненню ветеринарних служб у світі.

Міжнародно погоджені методи лабораторної діагностики та вимоги до виробництва і контролю якості антирабійних вакцин для тварин та інших біологічних препаратів опубліковані в *OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals* (18). У *OIE Terrestrial Animal Health Code* (19) визначено міжнародно прийняті заходи контролю сказу серед тварин та регулювання чисельності безпритульних собак, включаючи просування відповідального володіння тваринами.

World Animal Health Information System (WAHIS) (www.oie.int/wahid) є глобальною онлайн-системою нотифікації, яка підтримує держави-члени OIE у поданні звітності щодо сказу серед тварин.

Інструменти OIE, такі як *Performance of Veterinary Services (PVS) Pathway*, програма «лабораторного твінінгу», а також мережа референтних лабораторій і співпрацюючих центрів, забезпечують політичні рекомендації, розроблення стратегій та технічну допомогу з діагностики, контролю та елімінації сказу серед тварин, а також сприяють зміцненню ветеринарних служб, лабораторій, систем епідеміологічного нагляду та звітності.

На Всесвітній асамблеї делегатів ОІЕ у 2016 році держави-члени погодилися продовжувати зусилля з формування політичної волі та довгострокової суспільної прихильності до елімінації сказу (20). Вони звернулися до ОІЕ та зацікавлених сторін із закликом підтримувати зобов'язання щодо елімінації смертності людей від сказу, що передається собаками, до 2030 року як пріоритет у сфері суспільного інтересу.

Global Alliance for Rabies Control (GARC), Partners for Rabies Prevention ma World Rabies Day
Global Alliance for Rabies Control (GARC) є провідною зареєстрованою благодійною організацією, діяльність якої спеціально спрямована на зменшення глобального тягаря сказу. Її місія полягає в елімінації смертності людей від сказу та зниженні тягаря сказу серед тварин, особливо собак (www.rabiesalliance.org/).

GARC відіграла ключову роль у створенні ініціативи *Partners for Rabies Prevention* (21) — неформальної групи, до складу якої входять основні міжнародні організації, зацікавлені у сфері сказу, зокрема ВООЗ, FAO, ОІЕ, співпрацюючі центри та референтні лабораторії ВООЗ і ОІЕ з питань сказу, неурядові організації із захисту тварин, мережі експертів зі сказу та представники промисловості.

Partners for Rabies Prevention ініціювали дослідження та проєкти у сфері контролю та адвокації елімінації сказу, зокрема:

- перецінку глобального тягаря сказу, що передається собаками (22);
- глобальне опитування щодо обов'язковості нотифікації сказу (23);
- розробку *Blueprint for Rabies Prevention and Control* (24), що включає поетапний підхід до елімінації сказу (25).

Кампанія *Всесвітній день боротьби зі сказом*, започаткована GARC у 2006 році (rabiesalliance.org/world-rabies-day/), має на меті підвищення обізнаності та мобілізацію ресурсів для профілактики сказу серед людей і контролю сказу серед тварин. Протягом останніх 10 років у межах кампанії було проведено 1717 зареєстрованих заходів у 116 країнах, які включали інформаційно-просвітницькі кампанії, масові заходи з участю власників собак, професійні навчальні семінари тощо, що сприяло оголошенню урядами про вдосконалення політик у сфері контролю сказу (26).

Останнім часом GARC організувала низку сертифікованих курсів для розвитку спроможності у сфері контролю сказу, які безоплатно доступні на освітній платформі GARC (<https://rabiesalliance.org/capacity-building/ger>). Курси включають сертифікат інструктора з питань сказу (для підготовки громадських просвітників); сертифікат із відлову, поводження та вакцинації тварин (для техніків ветеринарної медицини та персоналу з вакцинації собак); сертифікат для громадських доглядачів (для волонтерів громад); сертифікат для фахівців закладів охорони здоров'я (для медичних працівників).

Mission Rabies

Mission Rabies — міжнародна неурядова організація, яка впроваджує програми елімінації сказу в ендемічних регіонах. Ключові проєкти реалізуються в індійському штаті Гоа, місті Ранчі (штат Джаркханд) та у південному регіоні Малаві у партнерстві з місцевими органами влади.

Кампанії включають масову вакцинацію собак, просвітницьку діяльність щодо сказу, підвищення обізнаності громад та епідеміологічний нагляд за сказом, що передається собаками. Розроблено унікальний мобільний застосунок на основі геопросторових технологій для покращення епідеміологічної оцінки стратегій контролю та спрямування команд до віддалених територій. Станом на сьогодні на платформі здійснено понад 800 000 записів даних в Азії, Африці та Європі.

У 2016 році було вакциновано 213 423 собаки, 540 000 дітей пройшли навчання з питань профілактики сказу, а у 64 собак лабораторно підтверджено сказ.

У Малаві кампанія базується на поєднанні вакцинації у центральних пунктах та подвірних обходів (door-to-door). В Індії застосовуються підходи «відлов–вакцинація–повернення» (net catch–vaccinate–release) та подвірні обходи.

У штаті Гоа фінансування кампанії забезпечується урядом Гоа; у державному діагностичному підрозділі створено лабораторні можливості для проведення тестування методом прямої флуоресцентної антитіло-реакції (FAT) з метою своєчасної діагностики та звітності щодо випадків сказу.

Після посилення заходів контролю сказу у 2014 році кількість зареєстрованих смертей людей від сказу зменшилася з 17 у 2014 році до 5 у 2015 році та 1 у 2016 році.

Пілотні кампанії також були проведені у Шрі-Ланці, Уганді та Об'єднаній Республіці Танзанія у співпраці з партнерськими організаціями для відпрацювання ефективних польових протоколів із подальшим масштабуванням.

World Animal Protection

World Animal Protection — міжнародна неурядова організація, діяльність якої спрямована на припинення жорстокого поводження з тваринами; організація має спеціалізовану експертизу в управлінні популяціями вільно переміщуваних (безпритульних) собак у громадах по всьому світу.

Організація співпрацює з урядами та міжнародними структурами, зокрема ВООЗ, ОІЕ (WOAH), FAO та GARC, іншими неурядовими організаціями та місцевими громадами з метою забезпечення гуманного регулювання чисельності популяцій собак (www.worldanimalprotection.org).

World Animal Protection просуває підхід «Єдине здоров'я» (*One Health*) до управління популяціями собак та підтримує впровадження ефективних, етичних і сталих заходів, спрямованих на гармонійне співіснування людей і собак (27).

Метою кампанії “Red Collar”, що реалізовувалася у 2011–2016 роках, було припинення негуманного знищення собак як заходу реагування на сказ у Бангладеш, Китаї, Індонезії, на Філіппінах та в Об'єднаній Республіці Танзанія (Занзібар).

В Африці World Animal Protection співпрацює з Урядом Кенії щодо пілотного впровадження національної стратегії елімінації сказу та із Сьєрра-Леоне — щодо розроблення національної стратегії елімінації сказу та управління популяцією собак.

Організація також співпрацює з GARC у рамках діяльності з елімінації сказу в кількох інших країнах Африки через мережу PARACON та реалізує проєкти в Бразилії, Китаї та Коста-Риці з розробки підходу до управління популяцією собак на засадах «Єдиного здоров'я».

13.2.2 Регіональні мережі

Африка

PARACON була заснована у 2015 році з метою зміцнення спроможності мережі експертів зі сказу в Африці. Вона утворилася в результаті об'єднання *Southern and Eastern African Rabies Group* та *African Rabies Expert Bureau* і включила африканські країни, які раніше не входили до жодної з цих організацій.

Через семінари та робочі зустрічі, що проводяться в межах PARACON та інших подібних регіональних мереж, GARC і міжнародні партнери використовують такі інструменти, як *Rabies Blueprint* та поетапний підхід до елімінації сказу (Stepwise Approach to Rabies Elimination), для підтримки країн у просуванні до елімінації сказу, що передається собаками (28).

Новий *PARACON Epidemiological Bulletin* сприятиме покращенню збору та підвищенню видимості даних епідеміологічного нагляду та інших показників, необхідних для моніторингу прогресу у сфері контролю сказу (29).

Регіон Америк

У Латинській Америці кожні два роки проводиться нарада **REDIPRA** для перегляду стратегій контролю сказу, формування рекомендацій для країн та координації регіонального реагування.

Під час 15-ї наради REDIPRA, що відбулася у Бразилії у 2015 році, було наголошено на необхідності посиленого епідеміологічного нагляду в останніх осередках сказу, що передається собаками (30).

У 2015 році було створено підгрупу для Болівії, Чилі, Колумбії, Еквадору, Перу та Венесуели під координацією *PANAFTOSA-PAHO*, Андської організації охорони здоров'я (*Andean Health Organization*) та *Amazon Cooperation Treaty Organization*.

Щороку проводиться міжнародна конференція *Rabies in the Americas*

(<http://www.rabiesintheamericas.org/>) для аналізу та обговорення результатів наукових досліджень і заходів контролю сказу в регіоні. Організаційний комітет конференції має міжнародний склад і включає представників Бразилії, Канади, Мексики та США.

Азія

ВООЗ, FAO та OIE створили функціональний механізм координації для міжсекторальної співпраці з метою профілактики та контролю зоонозів у регіоні Азії та Тихоокеанського басейну за підтримки фінансованого Європейською Комісією проєкту «highly pathogenic emerging diseases», започаткованого у 2010 році (31). У подальшому було організовано тристоронній семінар для операціоналізації концепції «Єдине здоров'я» (*One Health*) у державах-членах.

ВООЗ, *Institut Pasteur* та Університет Лозанни організували перший міжнародний навчальний курс із епідеміологічного нагляду та контролю сказу для країн Азії у жовтні 2015 року в Пномпені (Камбоджа) з метою формування мережі національних лідерів (*local champions*) у семи країнах. Вперше курс було проведено в Сенегалі у 2013 році; згодом — у Камбоджі у 2015 році та в Камеруні у 2016 році. Наступний курс було заплановано провести в Тегерані (Ісламська Республіка Іран) у жовтні 2017 року для країн Близького Сходу та Центральної Азії.

Європа

ВООЗ Rabies Bulletin Europe було створено у 1977 році; його адмініструє Співпрацюючий центр ВООЗ з нагляду та досліджень сказу при Інституті Фрідріха-Леффлера (Німеччина). База даних використовується більш ніж у 40 європейських країнах для щоквартальної звітності щодо підтверджених випадків сказу серед людей, диких та свійських тварин. Узагальнені дані по країнах і карти епідеміологічного нагляду доступні у відкритому доступі онлайн (www.VOO3-rabies-bulletin.org/).

Випадки сказу серед людей та епідеміологія сказу також висвітлюються у *Eurosurveillance* — рецензованому науковому журналі, що видається *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* (<http://www.eurosurveillance.org/>).

Підгрупа Європейського Союзу з питань сказу в межах робочої групи з ліквідації хвороб тварин включає експертів державного та приватного секторів. Її завданням є оцінка та надання рекомендацій щодо співфінансованих програм оральної вакцинації диких тварин (ORV) у державах-членах ЄС та сусідніх країнах, що не є членами Союзу. Звіти доступні у відкритому доступі (http://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases_en).

З 2008 року Європейська референтна лабораторія з питань сказу в Нансі (Франція) щорічно організовує зустрічі національних лабораторій країн Європи з метою стандартизації діагностичних методик.

Близький і Середній Схід

Middle East and Eastern Europe Rabies Expert Bureau — міжрегіональна мережа, створена у 2010 році. До її складу входять представники країн Центральної Азії, Європи, Близького Сходу та Північної Африки, ендемічних щодо сказу, які працюють над покращенням контролю та профілактики сказу на місцевому, регіональному та глобальному рівнях.

У 2015 році члени мережі втретє зібралися у Ліоні (Франція) для аналізу поточної епізоотичної та епідеміологічної ситуації щодо сказу в країнах мережі та обговорення застосування підходу «Єдине здоров'я» у боротьбі зі сказом (32).

13.3 Літературні джерела

1. Rabies is a tripartite (BOO3–FAO–OIE) priority. Paris: World Organisation for Animal Health; 2014.
2. The FAO–OIE–BOO3 collaboration. A tripartite concept note. Geneva: World Health Organization; 2010.
3. FAO, OIE, BOO3. The tripartite's commitment. Providing multi-sectoral, collaborative leadership in addressing health challenges. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2017 (I7377EN/1/06.17) (<http://www.fao.org/3/b-i7377e.pdf>).
4. Global elimination of dog-mediated rabies: report of a global rabies conference, 10–11 December 2015. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.BOO3.int/iris/bitstream/10665/204621/1/BOO3_HTM_NTD_NZD_2016.02_eng.pdf).
5. Fahrion AS, Taylor LH, Torres G, Muller T, Durr S, Knopf L et al. The road to dog rabies control and elimination – What keeps us from moving faster? *Front Public Health*. 2017;5:103.
6. Fahrion AS, Mikhailov A, Abela-Ridder B, Giacinti J, Harriesa J. Human rabies transmitted by dogs: current status of global data, 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;91(2):13–20.
7. From concept to completion (website). Geneva: World Health Organization (http://www.BOO3.int/neglected_diseases/news/fromconcept-to-completion-elimination-of-canine-rabies/en/).
8. Stimulus package for eliminating dog-mediated human rabies: a concept. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.BOO3.int/iris/bitstream/10665/254044/1/BOO3-HTM-NTD-NZD-2016.6-eng.pdf>).
9. Gongal G, WAIГht AE. Human rabies in the BOO3 Southeast Asia Region: forward steps for elimination. *Adv Prev Med*. 2011;2011:383970.
10. Strategic framework for elimination of human rabies transmitted by dogs in the South-East Asia region. Geneva: World Health Organization; 2012.
11. Prevention and control of Rabies in SAARC countries. New Delhi: BOO3 Regional Office for South East Asia; 2016 (http://www.searo.BOO3.int/entity/emerging_diseases/documents/sea_cd_316.pdf).
12. Resolution CD55R9. Plan of action for the elimination of neglected infectious diseases and post-elimination actions 2016–2022. 55th Directing Council. 68th Session of the Regional Committee of BOO3 for the Americas; Washington DC: Pan American Health Organization; 2016 (http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=36408&Itemid=270&lang=en).

13. AGA in action (website). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2012
(http://www.fao.org/ag/againfo/home/en/news_archive/aga_in_action/2010_Animal_Health_Clubs_3.html).
14. An introduction to FAO's rabies stakeholder consultations (RASC) (website). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; undated
(http://aphca.org/publications/Tool_I_Introduction_FAO_Rabies_stakeholder_consultations1_final.pdf).
15. The rabies A-teams in action on Bali! (video). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2014; (<https://www.youtube.com/watch?v=ZFZxfnQsPyw>).
16. Dog population management. FAO/WSPA/IZSAM expert meeting, Banna, 2011. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2014.
17. Sixth meeting of the GF-TADs Global Steering Committee. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2013 (<http://www.fao.org/3/a-bl340e.pdf>).
18. Rabies (infection with rabies virus). In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, Vol. 2. Paris: World Organisation for Animal Health; 2016
(http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.17_RABIES.pdf).
19. Terrestrial animal health code. Paris: World Organisation for Animal Health; 2011
(<https://www.oie.int/doc/ged/D10905.PDF>).
20. Resolutions adopted by the World Assembly of Delegates of the OIE during its 84th General Session. Paris: World Organisation for Animal Health; 2017
(http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/About_us/docs/pdf/Session/2016/A_RESO_2016_public.pdf).
21. Lembo T, Atatlan M, Bourhy H, Cleaveland S, Costa P, De Balogh K et al. Renewed global partnerships and redesigned roadmaps for rabies prevention and control. *Vet Med Int*. 2011;2011:923149.
22. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Atatlan M et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):e0003709.
23. Taylor LH, Knopf L. Surveillance of human rabies by national authorities – a global survey. *Zoonoses Public Health*. 2015;62(7):543–52.
24. Lembo T, Partners for Rabies Prevention. The blueprint for rabies prevention and control: a novel operational toolkit for rabies elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1388.
25. Coetzer A, Kidane AH, Bekele M, Hundera AD, Pieracci EG, Shiferaw ML et al. The SARE tool for rabies control: current experience in Ethiopia. *Antiviral Res*. 2016;135:74–80.
26. Balaram D, Taylor LH, Doyle KA, Davidson E, Nel LH. World rabies day – a decade of raising awareness. *Trop Dis Travel Med Vacc*. 2016;2(1):19.
27. Humane dog management (website). London: World Animal Protection
(https://www.worldanimalprotection.org/sites/default/files/int_files/humane-dog-management.pdf).
28. Scott TP, Coetzer A, De Balogh K, WAIght N, Nel LH. The Pan-African rabies control network (PARACON): a unified approach to eliminating canine rabies in Africa. *Antiviral Res*. 2015;124:93–100.
29. Scott TP, Coetzer A, Fahrion AS, Nel LH. Addressing the disconnect between the estimated, reported, and true rabies data: the development of a regional African rabies bulletin. *Front Vet Sci*. 2017;4:18.
30. EU funded Highly Pathogenic and Emerging Diseases 3rd Steering Committee Meeting 2012. Paris: World Organisation for Animal Health; 2012 (<https://www.oie.int/doc/ged/D11881.PDF>).

31. 15th REDIPRA, 16–17 September 2015, Brasilia (http://www.panaftosa.org/redipra15/index.php?option=com_content&view=article&id=81&Itemid=78&lang=en).
32. Picot V, Rasuli A, Abella-Rider A, Saadatian-Elahi M, Aikimbayev A, Barkia A et al. The Middle East and eastern Europe rabies expert bureau (MEEREB) third meeting: Lyon, France (7–8 April, 2015). *J Infect Public Health*. 2017;10(6):695–701.

14. Дослідження

Напрями подальших досліджень стосуються обмеження впливу сказу на окремих осіб і популяції, а також отримання доказів і розробки нових інструментів для вдосконалення стратегій профілактики та ведення випадків, включаючи покращення механізмів надання втручань для людей і тварин. Нижче наведено пріоритетні напрями майбутніх досліджень.

14.1 Удосконалення програмної реалізації втручань щодо сказу

Необхідні більш ефективні методи реалізації втручань у межах чинних програм профілактики та контролю сказу як серед людей, так і серед тварин. В операційних дослідженнях обов'язковими є чітко розроблені протоколи, суворі статистичні стандарти та неупереджений відбір вибірки. Під час оцінки втручань, за можливості, слід передбачати відповідні групи порівняння.

Дослідження мають охоплювати:

- розробку та впровадження нових вакцин у співпраці з виробниками з метою оптимізації економічної ефективності, удосконалення доставки на рівні громади, спрощення умов зберігання, підвищення термостабільності та подовження терміну придатності за умови збереження безпеки та ефективності вакцин;
- інноваційні, економічно ефективні методи забезпечення доступу до антирабійних імунобіологічних препаратів для віддалених популяцій з обмеженим або відсутнім доступом до медичної допомоги. Серед підходів, що розглядаються: підготовка медичних працівників щодо внутрішньошкірного введення антирабійних вакцин, впровадження контрольованого температурного ланцюга, дослідження з метою спрощення введення вакцин (наприклад, підшкірно), скоординоване використання наявних холодових ланцюгів та децентралізація пунктів надання допомоги при укусах тварин;
- дослідження «proof-of-concept» щодо впливу освітніх програм із профілактики укусів на зменшення кількості укусів собак і, відповідно, потенційного ризику інфікування людей сказом;
- уточнення чинних рекомендацій щодо досягнення охоплення вакцинацією 70% популяції собак для переривання передачі сказу, з визначенням доцільності пріоритетної таргетованої вакцинації собак груп ризику в районах із високим рівнем передачі;
- прикладні дослідження щодо інтеграції контролю сказу серед собак у ширші програми охорони здоров'я людини та тварин.

14.2. Підвищення якості та доступності даних щодо сказу

Точні дані про тягар захворювання та ризику є критично важливими для визначення регіональних, національних і субнаціональних пріоритетів у сфері профілактики та контролю сказу. Необхідні дослідження для посилення діагностичних можливостей і систем

епідеміологічного нагляду, особливо в ендемічних регіонах з обмеженими ресурсами.

Пріоритетні напрями включають:

- оцінку нових методів удосконалення епідеміологічного нагляду в ендемічних умовах, зокрема дослідження «proof-of-concept» щодо ролі інтегрованого ведення випадків укусів (integrated bite case management) (1), використання вербальної аутопсії, тестування пацієнтів з енцефалітичним синдромом (2), а також застосування нових технологій для покращення виявлення та реєстрації випадків сказу;
- інноваційні стратегії підвищення впровадження децентралізованої, польової діагностики сказу та оцінку їхнього впливу на ефективність систем нагляду (зокрема чутливість, репрезентативність і своєчасність), наприклад шляхом оптимізації методів відбору та підготовки діагностичних зразків у польових умовах або безпосередньо біля ліжка пацієнта, а також розробки та валідації чутливого і специфічного прижиттєвого (ante-mortem) тесту, придатного для використання в польових умовах або в пунктах надання медичної допомоги;
- створення надійних і сталих платформ збору даних для забезпечення безперервного потоку інформації з польового рівня до центральних органів охорони здоров'я та регіональних і глобальних реєстрів. Це сприятиме уточненню оцінок глобального, регіонального та національного тягаря сказу. У разі наявності прогалин у даних можуть застосовуватися методи математичного моделювання для отримання оцінок;
- розроблення міжнародних стандартів діагностики сказу, включаючи молекулярні методи, а також механізмів контролю якості діагностичного тестування для забезпечення достовірності результатів;
- методики кількісної оцінки спроможності систем епідеміологічного нагляду за сказом, які можуть застосовуватися разом із процедурами валідації та верифікації досягнення нульової смертності людей від сказу (див. розділ 12). Це може включати поглиблене вивчення процесів, що забезпечують підтримання або ліквідацію сказу в певних географічних зонах, а також вірусологічну характеристику збудника для встановлення епідеміологічних зв'язків між випадками інфекції та визначення джерела передачі.

14.3 Доказова база та нові інструменти для вдосконалення профілактики та ведення випадків сказу

Нові інструменти можуть спростити реалізацію програм, підвищити діагностичну спроможність і зробити постконтактну профілактику (ПКП) та антирабійний імуноглобулін (АІГ) більш доступними за вартістю.

Щодо антирабійних імунобіологічних препаратів необхідно проводити дослідження для отримання надійних клінічних даних про імунологічні результати прискорених схем ПКП і доконтактної профілактики (ПрЕП), а також щодо альтернатив АІГ, таких як моноклональні антитіла (АМА).

Пріоритетні напрями включають:

- подальші дослідження економічної ефективності, здійсненності та потенціалу нових інструментів доставки вакцин, зокрема безголкових ін'єкційних систем (jet injection), мікроголкових систем введення та трансдермальних пластирів;
- застосування нових імуноконтрацептивних засобів для вдосконалення управління популяцією тварин і поєднання хірургічної або нехірургічної стерилізації з парентеральною чи оральною вакцинацією проти сказу (3). Такі підходи мають бути

випробувані на собаках, за якими можливе ретельне спостереження, з метою оцінки гуманності, довгострокового впливу на рівні популяції, здійсненності та економічної ефективності;

- розроблення протоколів щодо обсягу даних і розміру вибірки для доведення не меншої ефективності (non-inferiority) нових схем ПКП і ПрЕП, що також є важливим для регуляторного впровадження антирабічних імунобіологічних препаратів та інших нових продуктів, таких як АМА;
- формування рекомендацій щодо імунізації осіб із повторними ризиками експозиції, оптимальних інтервалів між курсами ПКП і кількості бустерних доз протягом життя. Краще розуміння чинників, що визначають сероконверсію та клінічні результати у осіб з імунодефіцитними станами, є необхідним;
- дослідження вакцин, здатних забезпечувати захист проти інших штамів лісавірусів (зокрема філогенетичних груп II та III), як потенційних багатовалентних вакцин; подальші дослідження мають оцінювати активацію імунної відповіді та рівень захисту, індуковані новими носіями вакцин і ад'ювантами при їх застосуванні для ПКП. Характеристика нових видів лісавірусів має визначити, чи забезпечують наявні на ринку антирабічні імунобіологічні препарати перехресний захист;
- дослідження щодо внутрішньовенного введення АІГ (зокрема при неукусних експозиціях), а також визначення необхідних рівнів антитіл для пасивної імунізації та тривалості їх збереження (особливо для АМА).
- Розроблення та валідація ефективних терапевтичних засобів для постконтактної профілактики (ПКП) та/або противірусної терапії для лікування пацієнтів із клінічно маніфестним сказом (див. розділ 6). Нові методи лікування повинні проходити валідацію виключно у добре оснащених референтних центрах із підготовленими мультидисциплінарними командами, які мають досвід ведення пацієнтів зі сказом (або працюють під керівництвом експертів), із застосуванням етично схвалених протоколів, після обговорення з родиною пацієнта та прийняття колегіального рішення, а також після виключення інших загрозливих для життя, але потенційно виліковних захворювань (диференційна діагностика з енцефалітом при сказі).

Консультація підкреслила важливість програмно-орієнтованих досліджень для подолання поточних викликів у сфері контролю сказу, що сприятиме досягненню глобальної мети — нульової смертності людей від сказу до 2030 року у світі.

Після досягнення цієї мети дослідження мають бути спрямовані на переривання передачі сказу, моніторинг статусу територій, вільних від сказу, та розширення наукового порядку денного з включенням лісавірусів, відмінних від вірусу сказу.

Зазначені дослідницькі пріоритети можуть бути певною мірою упередженими, оскільки опитування проводилося лише серед учасників наради. Загалом дослідження повинні бути спрямовані на покращення показників громадського здоров'я серед популяцій, що перебувають у групі ризику щодо сказу.

14.4 Літературні джерела

1. Undurraga EA, Meltzer MI, Tran CH, Atkins CY, Etheart MD, Millien MF et al. Cost-effectiveness evaluation of a novel integrated bite case management program for the control of human rabies, Haiti 2014–2015. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(6):1307–17.
2. Mallewa M, Fooks AR, Banda D, Chikungwa P, Mankhambo L, Molyneux E et al. Rabies encephalitis in malaria-endemic area, Malawi, Africa. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):136.

3. Carroll MJ, Singer A, Smith GC, Cowan DP, Massei G. The use of immunocontraception to improve rabies eradication in urban dog populations. *Wildl Res.* 2011;37(8):676–87.

15. Заключні зауваження

Д-р Рунгруенг Кітпхаті (Директор Департаменту контролю захворювань Таїланду) закрив нараду, подякувавши учасникам, організаторам, представникам засобів масової інформації та Університету Чулалонгкорн від імені Міністерства громадського здоров'я Таїланду. Д-р Бернадетт Абела-Ріддер висловила подяку Університету Чулалонгкорн, організаторам, робочим групам та учасникам за їхній внесок, експертні пропозиції та адвокаційну підтримку.

Д-р Говрі Сїл (Mission Rabies) поділилася історією успіху зі штату Гоа — невеликого штату Індії з населенням приблизно 2,4 млн осіб та орієнтовною чисельністю популяції собак 150 000. Починаючи з 2013 року, в межах проєкту щорічно вакцинується 50 000 собак; також створено освітню команду для підвищення обізнаності щодо сказу в школах і громадах та організовано гарячу лінію для повідомлення про підозрілих на сказ собак з метою їх відлову.

Кількість смертей людей від сказу в Гоа зменшилася з 24 на рік до 5, а станом на 2017 рік випадки не реєструвалися. Цей переконливий приклад доповнює доказову базу того, що елімінація сказу є досяжною із застосуванням наявних інструментів. Стале зобов'язання, міжсекторальна співпраця та підтримка впровадження заходів контролю залишаються ключовими чинниками для досягнення глобальної мети — нульової смертності людей від сказу до 2030 року.

16. Подяки

Експертна консультація та Секретаріат ВООЗ висловлюють вдячність за внесок у підготовку довідкових матеріалів і оновлення окремих розділів таким експертам: Dr A. Be-Nazir, Dr J. Blanton, Dr H. Bourhy, Dr D. BAIГgs, Dr S. Cleaveland, Dr F. Cliquet, Dr V. Del Rio Vilas, Dr H. Ertl, Dr C. Fehlner-Gardiner, Dr T. Fooks, Dr C. Freuling, Dr G. Gongal, Dr K. Hampson, Dr A. Jackson, Dr J. Kotze, Dr M. Lechenne, Dr R. Mani, Dr F.X. Meslin, Dr S. Moore, Dr T. Muller, Dr S. Recuenco, Dr C.E. Rupprecht, Dr S. Shwiff, Dr R. Steffen, Dr A. Tarantola, Dr L. Taylor, Dr G. Torres, Dr A. Vos, Dr M. Vigilato та Dr R. Wallace

Високо оцінюється робота Університету Чулалонгкорн — Колаборативного центру ВООЗ з досліджень та навчання з вірусних зоонозів — щодо організації консультації, із особливою подякою Dr Thiravat Hemachudha, Dr Supaporn Wacharapleusadee та Ms Siriporn Ghai.

Додаток 1. Список учасників**Колаборативні центри ВООЗ**

- Dr Jesse D. Blanton, BOO3 Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA
- Dr Hervй Bourhy, BOO3 Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Institut Pasteur, Paris, France
- Dr Florence Cliquet, BOO3 Collaborating Centre on Research and Management on Zoonoses Control, Laboratory of Rabies and Wild Animals of Nancy, French Agency for Food Environmental and Occupational Health and Safety, Malzeville, France
- Dr Christine Fehlner-Gardiner, BOO3 Collaborating Centre for Control and Epidemiology of Rabies in Carnivores, Centre of Expertise for Rabies, Ottawa Laboratory Fallowfield, Canadian Food Inspection Agency, Ottawa, Canada (Co-Chair)
- Dr Anthony R. Fooks, BOO3 Collaborating Centre for the Characterization of Rabies and Rabies-related Viruses, Department of Virology, Animal and Plant Health Agency, Weybridge, United Kingdom
- Dr Thiravat Hemachudha, BOO3 Collaborating Centre for Research and Training on Viral Zoonoses, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand (Co-Chair)
- Dr Boonlert Lumlertdacha, BOO3 Collaborating Centre for Research on Rabies Pathogenesis and Prevention, Queen Saovabha Memorial Institute, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand
- Dr Reeta S. Mani, BOO3 Collaborating Centre for Reference and Research in Rabies, Department of Neurovirology, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bengaluru, India
- Dr Thomas Mьller, BOO3 Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research, Institute of Molecular Virology and Cell Biology, Friedrich-Loeffler-Institut, Federal Research Institute for Animal Health, Greifswald-Insel Riems, Germany
- Dr Simmi, BOO3 Collaborating Centre for Rabies Epidemiology, Division of Zoonosis, National Centre for Disease Control, New Delhi, India
- Dr Ravi Vasanthapuram, BOO3 Collaborating Centre for Reference and Research in Rabies, Department of Neurovirology, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bengaluru, India

Члени Експертної консультативної групи ВООЗ з питань сказу

- Dr Francois-Xavier Meslin, Consultant, Geneva, Switzerland
- Dr Louis Hendrik Nel, Global Alliance for Rabies Control and University of Pretoria, Pretoria, South Africa
- Dr Beatriz Quiambao, Research Institute for Tropical Medicine, Manila, Philippines
- Dr Charles E. Rupprecht, The Wistar Institute, Philadelphia (PA), USA
- Dr Naseem Salahuddin, The Indus Hospital Karachi, Karachi, Pakistan
- Dr Mysore Kalappa Sudarshan, Rajiv Gandhi Institute of Public Health and Centre for Disease Control, Bengaluru, India

Інші експерти

- Dr Hossein Bannazadeh Baghi, Infectious and Tropical Diseases Research Centre, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Islamic Republic of Iran
- Dr Deborah BAIGs, Kansas State University College of Veterinary Medicine, Manhattan (KS), USA

- Dr Andrea Britton, Vets Beyond Borders, Melbourne (VIC), Australia
- Dr Joel Jackson Changalucha, Ifakara Health Centre, Morogoro, United Republic of Tanzania
- Dr Sarah Cleaveland, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom
- Dr Victor J. Del Rio Vilas, School of Veterinary Medicine, University of Surrey, Guildford, United Kingdom
- Dr Sampath Gade, Secunderabad, India
- Dr Amila Gunesekeera, National Hospital Sri Lanka, Mattegoda, Sri Lanka
- Dr Katie Hampson, Glasgow University, Glasgow, United Kingdom
- Dr Soawapak Hinjoy, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand
- Dr Alan C. Jackson, Section of Neurology, University of Manitoba, Winnipeg, Canada
- Dr S.M. Golam Kaiser, Emerging and Re-emerging Disease, Communicable Disease Control, Directorate General of Health Services, Dhaka, Bangladesh
- Dr Sim Kheng, Ministry of Health, Phnom Penh, Cambodia
- Dr Rungrueng Kitphati, Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand
- Dr Johann Kotzŷ, Consultant, Malelane, South Africa
- Dr Mohammed Lakranbi, Ministry of Health, Rabat, Morocco
- Dr Monique Lŷchenne, Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland
- Dr Sowath Ly, Institut Pasteur of Cambodia, Phnom Penh, Cambodia
- Dr Gina R Manlapig, Department of Health, Regional Office III, San Fernando, Philippines
- Dr Susan Moore, College of Veterinary Medicine, Kansas State University, Manhattan (KS), USA (Co-Rapporteur)
- Dr Thumbi Mwangi, Kenya Medical Research Institute and Washington State University, Kisumu, Kenya
- Dr Athman Mwatondo, Department of Preventive and Promotive Health Services, Zoonotic Diseases Unit, Ministry of Health, Nairobi, Kenya
- Dr Ashwath Narayana, Kempegowda Institute of Medical Sciences, Bengaluru, India
- Dr Thi Thanh Huong Nguyen, National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi, Vietnam
- Dr Sergio Recuenco Cabrera, Department of Preventive Medicine and Public Health, National University of San Marcos, Lima, Peru
- Dr Amadou Sall, Institut Pasteur of Senegal, Dakar, Senegal
- Dr Robert Steffen, BOO3 Collaborating Centre for Travellers' Health, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Switzerland
- Dr Richard Suu-Ire, The Forestry Commission of Ghana, Accra, Ghana
- Dr Arnaud Tarantola, Institut Pasteur of New Caledonia, Noumea, New Caledonia
- Dr Tenzin Tenzin, National Centre for Animal Health, Timphu, Bhutan
- Dr Pornchai Thurin, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand
- Dr Caroline Trotter, University of Cambridge, Department of Veterinary Medicine, Cambridge, United Kingdom
- Dr Eduardo Undurraga, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA
- Dr Ryan Wallace, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA

Dr Henry Wilde, BOO3 Collaborating Centre for Research and Training on Viral Zoonoses, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

Dr Wenwu Yin, Chinese Centre for Disease Control and Prevention, Beijing, China

Представники інших організацій

Dr Katinka de Balogh, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Bangkok, Thailand

Спостерігачі

Dr Xinghua Che, International Regulation Affairs, Liaoning Cheng Da Biotechnology Co. Ltd, Shenyang, China

Dr Nirav Desai, CPL Biologicals Pvt. Ltd., Gujarat, India

Ms Siriporn Ghai, BOO3 Collaborating Centre for Research and Training on Viral Zoonoses, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

Mr Saleh Khan, Consultant, Geneva, Switzerland

Dr Sanjeev Kumar, ZyduS Cadila, Gujarat, India

Dr Emily Mudoga, World Animal Protection, Nairobi, Kenya

Dr Valentina Picot, Fondation M̃rieux, Lyon, France

Dr Scott Preiss, GlaxoSmithKline, Wavre, Belgium

Ms Gill Sivyer, Consultant, Geneva, Switzerland

Dr Supaporn Wacharapluesadee, BOO3 Collaborating Centre for Research and Training on Viral Zoonoses, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

Dr Gowri Yale, Mission Rabies, Bengaluru, India

Секретаріат ВООЗ

Dr Bernadette Abela-Ridder, Team Leader, Neglected Zoonotic Diseases, Department of Control of Neglected Tropical Diseases

Dr Elkhan Gasimov, Malaria and Other Vector-borne Diseases, Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

Dr Gyanendra Gongal, Food Safety and Zoonoses, Regional Office for South-East Asia, New Delhi, India

Ms Joss Kessels, Neglected Zoonotic Diseases, Department of Control of Neglected Tropical Diseases (Co-Rapporteur)

Dr Lea Knopf, Neglected Zoonotic Diseases, Department of Control of Neglected Tropical Diseases

Dr Marco Vigilato, Zoonoses, Pan American Health Organization/Regional Office for the Americas, Washington DC, USA

Ms Naoko Obara, Neglected Zoonotic Diseases, Department of Control of Neglected Tropical Diseases

Dr Nhu Nguyen Tran Minh, Technical Officer, Regional Office for the Eastern Mediterranean, Cairo, Egypt

Додаток 2. Форма реєстрації випадків можливого контакту зі сказом

№ випадку: _____ Дата: _____ Час: _____

Дані пацієнта

Прізвище, ім'я: _____ Вік: _____ Стать: _____

Адреса проживання: _____

Телефон (домашній та мобільний): _____

Телефон (робочий): _____

Сімейний лікар (ПБ) та телефон: _____

Дані щодо контакту (експозиції)

Країна та населений пункт: _____

Дата контакту: _____

Дата поїздки (якщо застосовно): _____

Характер контакту: укус / облизування / контакт зі слиною / подряпина / інше (вказати): _____

Локалізація ушкодження: _____

Чи була порушена цілісність шкіри? Так / Ні

Чи кровоточила(и) рана(и)? Так / Ні

Кількість ран: _____

Глибина укусу(ів): поверхневий / глибокий

Категорія експозиції за ВООЗ: I / II / III

Дані щодо тварини

Тип тварини: _____ дика / свійська

Вид тварини: _____

Укус: _____ спровокований / неспровокований

(деталі): _____

Чи відомий власник/місце перебування тварини? Так / Ні

Чи здійснювалися заходи з розшуку тварини? Так / Ні

Коли тварину востаннє бачили живою? _____

Вакцинальний статус тварини (якщо відомо): _____

Дані щодо лікування

Вакцинальний анамнез пацієнта щодо сказу:

Чи отримував(ла) раніше щонайменше дві дози антирабічної вакцини

(внутрішньом'язово/внутрішньошкірно) як доконтактну або постконтактну профілактику?

Так / Ні

Деталі (день / дата / назва вакцини / № серії): _____

Чи отримував(ла) раніше антирабічний імуноглобулін? Так / Ні

Деталі (дата / тип (КАІГ/ЛАІГ/mAb) / місце введення / об'єм): _____

Інша інформація:

Зв'язатися з черговим вірусологом/лікарем для отримання консультації, надавши вищезазначену інформацію. _____

Якщо недоступний(а), звернутися до: _____

Чи проводилася раніше постконтактна профілактика проти сказу? Так / Ні

Яку антирабічну вакцину було введено? _____

Деталі (день/дата тощо): _____

Чи вводився антирабічний імуноглобулін? Так / Ні

Місцево/системно: _____

Інша інформація: _____

Рекомендоване лікування

Ретельна обробка рани: промивання водою / милом / противірусним засобом.

Антирабічний імуноглобулін

- Людський антирабічний імуноглобулін (ЛАІГ): максимальна доза 20 МО/кг маси тіла
- Кінський антирабічний імуноглобулін (КАІГ): максимальна доза 40 МО/кг маси тіла

Місце введення: _____

Маса тіла пацієнта (кг): _____

Рекомендований об'єм (МО та мл): _____

Чи організовано курс постконтактної профілактики? Так / Ні

- Антирабічна вакцинація (рекомендована при експозиціях категорії II та III за ВООЗ):
 - Дводенна, двоточкова внутрішньошкірна схема: дні 0 та 3 (2 місця введення)
 - Дводенна, одноточкова внутрішньом'язова схема: дні 0 та 3 (1 місце введення)
 - Одноденна, чотириточкова внутрішньошкірна схема: день 0 (4 місця введення)
- Стандартний курс для осіб, які раніше не були імунізовані*
 - Тижнева, двоточкова внутрішньошкірна схема: (2 місця введення) дні 0, 3 та 7
 - Двотижнева, одноточкова внутрішньом'язова схема: (1 місце введення) дні 0, 3, 7 та між 14 і 28 днями
 - Тритижнева внутрішньом'язова схема: день 0 (2 місця введення), день 7 (1 місце), день 21 (1 місце)
 - Інше (вказати): _____

* Особи вважаються раніше вакцинованими проти сказу, якщо вони отримали щонайменше дві дози антирабічної вакцини (внутрішньом'язово або внутрішньошкірно) як доконтактну або постконтактну профілактику.

Чи повідомлено сімейного лікаря (листом / електронною поштою / телефоном / SMS)? Так / Ні

ПІБ, телефон та підпис лікаря, який заповнив форму: _____

Додаток 3. Антирабічні вакцини для людини та їх виробники у світі станом на серпень 2017 року

Vaccine	Brand	Producer	Country	Cell line	WHO prequalified	Type
PVRV	N/A	Butantan Institute	Brazil	Vero cells	No	Liquid
HDCV	Chengdu Kanghua	Chengdu Kanghua	China	Human diploid cells	No	Lyophilized
PVRV	SPEEDA	Liaoning Chengda Co.	China	Vero cells	No	Lyophilized
PVRV	N/A	Changchun Changsheng Life Sciences Ltd.	China	Vero cells	No	Lyophilized
PVRV	N/A	Guangzhou Nuocheng Biological Products Co.	China	Vero cells	No	Lyophilized
PVRV	N/A	Ningbo RongAn Biological Pharmaceutical Co.	China	Vero cells	No	Lyophilized
PVRV	N/A	Jilin Maifeng Biological Pharmaceutical Co.	China	Hamster kidney cells	No	Liquid
PPHKCV	N/A	Zhongke Biological Pharmaceutical Co.	China	Hamster kidney cells	No	Liquid
PPHKCV	N/A	Henan Yuanda Biological Pharmaceutical Co	China	Vero cells	No	Liquid
PIKA, inactivated, with TLR3-based adjuvant		Yisheng Biopharma Inc.	China	Vero cells	No	?
PVRV	Verorab	Sanofi Pasteur	France	Vero cells	Yes	Lyophilized

Vaccine	Brand	Producer	Country	Cell line	WHO prequalified	Type
HDCV	Imovax	Sanofi Pasteur	France	Human diploid cells	No	Lyophilized
PCECV	Rabavert	GSK	Germany	Chick embryo cells	Yes	Lyophilized
PCECV	Rabipur	GSK	India	Chick embryo cells	Yes	Lyophilized
HDCV	Rabivax	Serum Institute of India	France	Human diploid cells	No	Liquid
PDEV	Lyssavac-N /Vaxirab	Zydus-Cadila	India	Duck embryo cells	Production stopped	Lyophilized
PCECV	Vaxirab-N	Zydus-Cadila	India	Chick embryo cells	No, successor of Vaxirab	Lyophilized
PVRV	Indirab	Bharat Biotech	India	Vero cells	No	Lyophilized
PVRV	Abhayrab	Indian Immunologicals	India	Vero cells	No	Lyophilized
BHKV	Kokav Vaccination	Tarasevich Institute	Russian Federation	Hamster kidney cells	No	?
NTV	?	Pasteur Institute Algiers	Algeria	Mouse brain	No	Liquid?
NTV	?	Instituto Biológico "Tomás Perón"	Argentina	Mouse brain	No	Liquid
NTV	?	Instituto Nacional de Laboratorios de Salud INLASA	Bolivia	Mouse brain	No	Liquid
NTV	?	Ethiopian Public Health Institute	Ethiopia	Sheep brain?	No	Liquid?

BHKV, baby hamster kidney cell vaccine; HDCV, human diploid cell vaccine; N/A, not available; NTV, nerve tissue vaccine; PCECV, purified chick embryo cell vaccine; PDEV, purified duck embryo cell vaccine; PPHKCV, purified primary hamster kidney cell vaccine; PVRV, purified Vero cell vaccine

Додаток 4. Чотири кроки щодо заміни вакцини на основі нервової тканини сучасними антирабічними вакцинами, виробленими на клітинних культурах або в ембріонованих яйцях

Країни, які досі виробляють або застосовують вакцини на основі нервової тканини, повинні дотримуватися наведеної чотирикрової стратегії для їх заміни сучасними вакцинами.

Крок 1 Відповідні національні органи влади, як правило під керівництвом центрального органу виконавчої влади у сфері охорони здоров'я, повинні ухвалити остаточне рішення щодо переходу від вакцин на основі нервової тканини до сучасних вакцин. Після аналізу безпеки, імуногенності та ефективності сучасних вакцин необхідно оцінити місцеві умови, здійсненність і вартість заміни вакцин на основі нервової тканини. Слід розглянути застосування економічно ефективних внутрішньошкірних схем доконтактної та постконтактної профілактики сказу.

Крок 2 Необхідно розробити національні клінічні настанови, що містять чіткі інструкції щодо застосування сучасних вакцин для доконтактної та постконтактної профілактики, включаючи показання до застосування та шляхи введення; аналогічні рекомендації повинні бути надані щодо використання антирабічного імуноглобуліну та інших препаратів.

Настанови мають розроблятися технічно компетентними експертами на підставі рекомендацій звітів ВООЗ Expert Advisory Group on Rabies, інших консультативних груп ВООЗ, сучасних наукових публікацій, досвіду міжнародних і національних експертів та практичних спостережень. Вони повинні бути доведені до всіх закладів, які надають доконтактну та постконтактну профілактику.

Настанови повинні ґрунтуватися на чіткій державній політиці щодо, зокрема, можливого субсидування вакцин та порядку використання залишків вакцини, і регулярно оновлюватися.

Крок 3 Центри надання допомоги при укусах тварин повинні отримувати безперебійне постачання безпечних, ефективних, рекомендованих ВООЗ антирабічних вакцин та імуноглобуліну з центрального рівня.

Після прийняття рішення про припинення виробництва та використання вакцин на основі нервової тканини необхідно своєчасно розпочати закупівлю сучасних вакцин, щоб уникнути перерв у лікуванні у разі вичерпання запасів попередніх вакцин.

Важливо забезпечити координацію з регуляторними органами щодо державної реєстрації нових антирабічних імунобіологічних препаратів та здійснення післяреєстраційного фармаконагляду за новими антирабічними вакцинами та імуноглобуліном.

Крок 4 Слід створити мережу спеціалізованих центрів надання допомоги при укусах, у яких персонал має бути навчений проведенню доконтактної та постконтактної профілактики та веденню побічних реакцій; у цих центрах має бути забезпечена достатня кількість антирабічних імунобіологічних препаратів. Необхідно запровадити систему маршрутизації пацієнтів (реферування), що дозволить максимально ефективно використовувати внутрішньошкірні схеми вакцинації та мінімізувати залишки вакцини.

Слід впровадити систему забезпечення якості з визначеними стандартами, обов'язковими для всіх центрів. До процесу створення нових центрів повинні бути залучені обласні та муніципальні органи влади з метою забезпечення сталого постачання антирабічних вакцин, імуноглобуліну та інших матеріалів, а також гарантування належної звітності, розслідування випадків сказу серед людей і моніторингу виконання програми боротьби зі сказом.

Додаток 5. Препарати антирабічного імуноглобуліну (АІГ) та їх виробники у світі станом на серпень 2017 року

Category	Product name or brand name	Formulation	Vial size	Company	Country
eRIG	Anti-rabies serum	200 IU/mL	5 mL	Butantan Institute	Brazil
eRIG	Rabix-IG	200 IU/mL	5 mL	Incepta Pharmaceuticals	India
eRIG	VINRIG 1500 IU	300 IU/mL	5 mL	Vins Bioproducts Ltd	India
eRIG	VINRAB 1000 IU	200 IU/mL	5 mL	Vins Bioproducts Ltd	India
eRIG	Abhay-RIG	300 IU/mL	5 mL	Indian Immunological	India
eRIG	Anti-rabies serum	300 IU/mL	5 mL	Haffkine	India
eRIG	EquiRab	300 IU/mL	5 mL	Bharat Serums and Vaccines	India
eRIG	EquiRab	200 IU/mL*	5 mL	Bharat Serums and Vaccines	India
eRIG	Anti-rabies serum	300 IU/mL	5 mL	Serum Institute of India	India
eRIG	Anti-rabies serum	300 IU/mL	5 mL	Central Research Institute Kasauli HP	India
eRIG	Plasmarab	300 IU/mL	5 mL	Premium Serums	India
eRIG	PremiRab (Rabies antiserum I.P)	300 IU/mL	5 mL	Kings Global Biotech Limited	India
eRIG	PremiRab	300 IU/mL	5 mL	Premium Serums	India
eRIG	PremiRab	200 IU/mL*	5 mL	Premium Serums	India
eRIG	Vinrig	300 IU/mL	5 mL	Vins Bioproducts	India
eRIG	Vinrab	200 IU/mL*	5 mL	Vins Bioproducts	India
eRIG	TRCS eRIG	200 IU/mL	5 mL	Queen Saovabha Memorial Institute	Thailand

Category	Product name or brand name	Formulation	Vial size	Company	Country
hRIG	Human rabies immunoglobulin	100 IU/mL	2 or 5 mL	Hualan Biological Bacterin Co.	China
hRIG	Human rabies immunoglobulin	100 IU/mL	1, 2 or 5 mL	Sichuan Yuanda Shuyang Pharmaceutical Co. Ltd	China
hRIG	Human rabies immunoglobulin	100, 200 or 500 IU/vial	N/A	China National Biotec Group (Sinopharm subsidiary)	China
hRIG	Human rabies immunoglobulin	200 IU/vial	2 mL	China Biologic Product, Inc.	China
hRIG	WeiGuang	100 IU/vial	2 mL	Shenzhen Weiguang Biological products Co., Ltd	China
hRIG	Imogram Rabies-HT	150 IU/mL	2 or 10 mL	Sanofi Pasteur	France
hRIG	Berirab-P	150 IU/mL	2 or 5 mL	CSL Behring AG	USA
hRIG	KamRAB/ KedRAB	150 IU/mL	2 or 10 mL	Kamada Ltd	Israel
hRIG	Human rabies immunoglobulin	150 IU/mL	500 IU	Bio Products Laboratory Limited	United Kingdom
hRIG	HyperRAB S/D	150 IU/mL	2 or 10 mL	Grifols USA	USA
hRIG	Rabigam	150 IU/mL	2 mL	National Bioproducts	South Africa
RmAb	Rabishield	40 or 100 IU/mL	2.5 mL	Serum Institute of India	India

* Це формулювання використовується для експорту до інших країн.

Додаток 6. Техніка внутрішньошкірного введення антирабічної вакцини та заходи застереження

Внутрішньошкірний шлях введення є безпечним, імуногенним та більш економічно ефективним порівняно зі стандартним внутрішньом'язовим шляхом, тому він рекомендується, особливо в умовах обмеженого постачання вакцин і фінансових ресурсів. Антирабічні вакцини, марковані для внутрішньом'язового застосування, можуть безпечно використовуватися внутрішньошкірно, навіть якщо це є застосуванням поза зареєстрованими показаннями (off-label use).

Внутрішньошкірне введення може застосовуватися у осіб з імунодефіцитними станами або у тих, хто отримує хлорохін, гідроксихлорохін, довготривалу терапію кортикостероїдами чи іншу імуносупресивну терапію.

Оскільки об'єм внутрішньошкірної дози вакцини є меншим, ніж внутрішньом'язової, цей шлях введення є особливо доцільним при лікуванні значної кількості пацієнтів в одному центрі, тобто протягом рекомендованого періоду 6 годин після відновлення (розведення) вакцини. Оскільки наявні антирабічні вакцини не містять консервантів, після відновлення вони повинні зберігатися в холодильнику та утилізуватися через 6 годин.

Попередні заходи перед внутрішньошкірним введенням антирабічної вакцини

Перед введенням антирабічної вакцини внутрішньошкірно необхідно:

- забезпечити належну підготовку всього медичного персоналу щодо техніки внутрішньошкірної ін'єкції;
- якщо вакцина вводиться в межах постконтактної профілактики, виконати додаткові заходи: рану необхідно ретельно промити та, за наявності показань, ввести відповідну дозу антирабічного імуноглобуліну;
- використовувати відповідний шприц об'ємом 1,0 мл (інсуліновий або туберкуліновий) із короткою тонкою голкою; зменшення витрат досягається при застосуванні шприца з фіксованою голкою, оскільки зменшується «мертвий» об'єм;
- обрати відповідну внутрішньошкірну схему вакцинації. ВООЗ рекомендує для постконтактної профілактики тижневу двоточкову внутрішньошкірну схему (2-2-2-0-0) (див. розділ 8.3.3).

Внутрішньошкірне введення антирабічної вакцини

Крок 1

Асептично відновити (розвести) вакцину безпосередньо перед введенням, використовуючи відповідний об'єм розчинника, наданий виробником. Не застосовувати інший розчинник або інший об'єм розчинника.

Набрати в шприц достатню кількість вакцини для введення одному пацієнту з дотриманням відповідних стерильних умов. Ретельно видалити всі повітряні бульбашки.



Обробити місце ін'єкції антисептиком, після чого натягнути шкіру та ввести кінчик голки (зі зрізом догори) у верхній шар шкіри (дерму), забезпечивши майже паралельне положення голки та шприца відносно поверхні шкіри.

Крок 2

Розпочати введення вакцини. Якщо голка розташована правильно, відчувається помітний опір.

Одразу утворюється підвищена папула, що має вигляд «апельсинової шкірки», діаметром 6–8 мм.

Якщо вакцина вводиться легко або папула не утворюється, ін'єкцію виконано підшкірно (тобто надто глибоко). У такому випадку правильну ін'єкцію слід повторити.

Крок 3

Після введення всіх доз по 0,1 мл вакцини одному пацієнту голку та шприц необхідно утилізувати.

Відновлена вакцина може використовуватися для більш ніж одного пацієнта; однак для набору вакцини для кожного пацієнта необхідно застосовувати стерильний шприц і голку.

Відновлену вакцину слід зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °С та використати протягом 6 годин.



Додаток 7. Місця внутрішньом'язового та внутрішньошкірного введення антирабічної вакцини для людини

Intramuscular and intradermal human rabies vaccine administration

Deltoid muscles for adults and children

Do NOT inject in the gluteal region

Anterolateral thigh for infants and small children

REMINDER

Bite wounds: → + **15 minutes** Wash immediately for 15 minutes, with soap, water and disinfectant

Додаток 8. Рекомендована постконтактна профілактика залежно від типу експозиції

Категорія експозиції	Тип контакту з домашньою або дикою твариною, підозрілою на сказ, з підтвердженим сказом або недоступною для обстеження	Рекомендована постконтактна профілактика
I	Доторкання або годування тварин, облизування неушкодженої шкіри (відсутність експозиції)	Профілактика не потрібна за наявності достовірного анамнезу ^a
II	Покусування відкритої шкіри Незначні подряпини або садна без кровотечі (експозиція)	Негайно ввести антирабічну вакцину. Припинити лікування, якщо тварина залишається здоровою протягом 10-денного періоду спостереження ^b або якщо лабораторно підтверджено відсутність сказу з використанням відповідних діагностичних методів. У разі контакту з кажаном розглядати як категорію III
III	Поодинокі або множинні трансдермальні ^c укуси чи подряпини, контамінація слизових оболонок або ушкодженої шкіри слиною тварини при облизуванні, експозиції внаслідок прямого контакту з кажанами (тяжка експозиція)	Негайно ввести антирабічну вакцину та антирабічний імуноглобулін, бажано якомога раніше після початку постконтактної профілактики. Антирабічний імуноглобулін може бути введений протягом 7 днів після введення першої дози вакцини. Припинити лікування, якщо тварина залишається здоровою протягом 10-денного періоду спостереження або якщо лабораторно підтверджено відсутність сказу з використанням належних діагностичних методів.

^a Якщо клінічно здорова собака або кіт із території з низьким ризиком поміщені під ветеринарне спостереження, початок лікування може бути відкладений

^b Період спостереження застосовується лише до собак і котів. За винятком видів, що перебувають під загрозою зникнення або є рідкісними, інших домашніх і диких тварин із підозрою на сказ слід піддавати евтаназії з подальшим дослідженням їхніх тканин на наявність антигену вірусу сказу із застосуванням відповідних лабораторних методів.

^c Укуси, особливо в ділянці голови, шиї, обличчя, кистей рук та геніталій, належать до експозицій категорії III через густу іннервацію цих анатомічних зон.

Додаток 9. Рекомендовані сертифікати вакцинації проти сказу для людини

Наведений нижче сертифікат подається як зразок. Сертифікати повинні зберігатися вакцинованою особою разом з іншими медичними документами. Бланки сертифікатів мають надаватися виробником вакцини.

Сертифікат доконтактної або постконтактної вакцинації проти сказу

Прізвище, ім'я: _____

Дата народження: _____ Стать: _____

Адреса: _____

Телефон: _____

Для доконтактної профілактики див. пункт 2.1**Постконтактна профілактика**

Дата контакту (експозиції): _____

Категорія експозиції за ВООЗ: _____ I / II / III

Тварина, що нанесла укус: _____ здорова / хвора

Тварина вакцинована проти сказу: _____ Так / Ні

Титр нейтралізуючих антитіл до вірусу сказу (RABV) / метод визначення: _____

Стан через 10 днів спостереження (за наявності показань): _____

Дані про лікування**1. Обробка рани**

Рану промито водою / милом / противірусним засобом: _____ Так / Ні

Антирабічний імуноглобулін

Дата введення: _____

Назва клініки / лікарні: _____

Місце: _____

Тип антирабічного імуноглобуліну: _____ людський / кінський / mAb

Назва препарату: _____

Виробник (№ серії / термін придатності): _____

Маса тіла пацієнта: _____ кг

Доза (МО): _____

Загальний об'єм, інфільтрований у та навколо рани (мл): _____

2. Антирабічна вакцинація (доконтактна або постконтактна профілактика)**2.1 Схеми доконтактної вакцинації**

- Тижнева, двоточкова внутрішньошкірна: дні 0 та 7
- Тижнева, однокочкова внутрішньом'язова: дні 0 та 7

2.2 Модифікована схема постконтактної вакцинації (для осіб, які раніше були імунізовані*)

- Триденна, двоточкова внутрішньошкірна: дні 0 та 3
- Триденна, одноточкова внутрішньом'язова: дні 0 та 3
- Одноденна, чотириточкова внутрішньошкірна: день 0

2.3 Схема постконтактної вакцинації (для осіб, які раніше не були імунізовані*)

- Тижнева, двоточкова внутрішньошкірна: дні 0, 3 та 7
- Двотижнева, одноточкова внутрішньом'язова: дні 0, 3, 7 та між 14–28 днями
- Тритижнева внутрішньом'язова: день 0 (2 місяця введення), день 7 (1 місце), день 21 (1 місце)
- Інше (вказати): _____

* Особи, які отримали щонайменше два введення антирабійної вакцини внутрішньом'язово або внутрішньошкірно — як у межах доконтактної, так і постконтактної профілактики — вважаються раніше імунізованими проти сказу.

	День 0	День 3	День 7	День 14	День 21	День 28
Дата вакцинації						
Центр вакцинації / Місце проведення						
Тип / назва вакцини:						
Виробник (№ серії) / Термін придатності:						
Доза (мл):						
Шлях введення (внутрішньошкірний або внутрішньом'язовий):						
Місце введення вакцини						
Побічні реакції (за наявності)						
Титр нейтралізуючих антитіл до RABV (за наявності) / метод визначення						
Підпис лікаря						

Загальні зауваження (за наявності):

Додаток 10. Наявні на даний час препарати оральної вакцини проти сказу

Vaccine strain	Product name or brand name	Formulation	Vial size	Company	Country
SPBN-GASGAS	IDT Biologika	RABV	3rd	Reverse genetics with site-directed mutagenesis	Licensed for wildlife
ERA G333	Prokov	RABV	3rd	Reverse genetics with site-directed mutagenesis	Licensed for wildlife
SAG2*	Virbac	RABV	2nd	Monoclonal selection mutant	Licensed for wildlife
SAD B19	IDT Biologika	RABV	1st	Serial (passaged in vivo/in vitro)	Licensed for wildlife
SAD Bern	Bioveta	RABV	1st	Serial (passaged in vivo/ in vitro)	Licensed for wildlife
RB-97	FGBI "ARRAIH"	RABV	1st	Serial (passaged in vivo/ in vitro)	Licensed for wildlife
VRC-RZ2	No information	RABV	1st	Serial (passaged in vivo/ in vitro)	No information
KMIEV-94	No information	RABV	1st	Serial (passaged in vivo/ in vitro)	No information
V-RG*	Merial	Vaccinia virus		Recombinant, expressing rabies glycoprotein	Licensed for wildlife
AdRG1.3	Artemis Technologies	Adenovirus		Recombinant, expressing rabies glycoprotein	Licensed for wildlife

Додаток 11. Анкета для посмертного епідрозслідування**Підозра на сказ**

ПІБ інтерв'юера: _____ Дата запису: -- / -- / ----

ПІБ померлого(ої): _____

Область / Штат: _____ Місто / Населений пункт: _____

Вулиця: _____

GPS-координати: _____ / _____

I. Інформація про респондента

1.1 ПІБ основного респондента: _____

1.2 Контактна інформація

Область / Штат: _____ Місто / Населений пункт: _____

Вулиця: _____

GPS-координати: _____ / _____

1.3 Вік основного респондента: _____ (років)

1.4 Питання до основному респонденту:

Яким був Ваш зв'язок із [ім'я померлого(ої)]?

- Батько / Мати
- Чоловік / Дружина
- Брат / Сестра
- Син / Донька
- Зять / Невістка
- Тесть / Теща / Свекор / Свекруха
- Друг / Сусід
- Лідер громади
- Медичний працівник (назва закладу): _____
- Інше (вказати): _____

II. Інформація про пацієнта

2. Демографічні дані

2.1 Країна походження померлого(ої): _____

2.2 Етнічна група (за бажанням): _____

2.3 Громадянство (за бажанням): _____

2.4 Стать: _____

2.5 Вік (років): _____ Невідомо

2.5.1 Для немовлят зазначити найбільш відповідний показник:

Місяців ____ Тижнів ____ Днів ____

2.6 Професія / Рід занять: _____

2.7 Рівень освіти:

- Неписьменний(а)
- Нижче початкової
- Початкова або базова середня
- Повна середня
- Вища освіта (бакалавр)
- Післядипломна освіта
- Професійна освіта
- Інше (вказати): _____
- Невідомо

III. Експозиція (протягом попередніх 12 місяців)

3.1 Чи загинули домашні тварини (собаки, коти) або свійські тварини протягом 12 місяців до початку захворювання пацієнта?

- Так (Дата загибелі: --/--/----)
- Ні
- Невідомо

3.2 Чи мав(ла) [ім'я померлого(ої)] будь-який контакт із тваринами (укус, подряпина, облизування) протягом 12 місяців до захворювання, що призвело до смерті?

- Ні
- Так
- Невідомо

3.3 Якщо так, будь ласка, опишіть обставини контакту з твариною:

	Тварина 1	Тварина 2	Тварина 3
3.3.1 На яку дату [померлий(а)] мав(ла) контакт із цією твариною?	--/--/----	--/--/----	--/--/----
3.3.2 Який це був вид тварини?	<ul style="list-style-type: none"> • Собака • Кіт • Кажан • Свійська худоба • Інше: _____ 	<ul style="list-style-type: none"> • Собака • Кіт • Кажан • Свійська худоба • Інше: _____ 	<ul style="list-style-type: none"> • Собака • Кіт • Кажан • Свійська худоба • Інше: _____
3.3.3 Чи мала тварина власника?	<ul style="list-style-type: none"> • Налезала померлому(ій) • Налезала громаді • Без власника • Дика тварина 	<ul style="list-style-type: none"> • Налезала померлому(ій) • Налезала громаді • Без власника • Дика тварина 	<ul style="list-style-type: none"> • Налезала померлому(ій) • Налезала громаді • Без власника • Дика тварина

	<ul style="list-style-type: none"> ● Невідомо <input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо	<ul style="list-style-type: none"> ● Невідомо <input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо	<ul style="list-style-type: none"> ● Невідомо <input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо
3.3.4 Чи мала тварина ознаки захворювання? (опишіть)	<ul style="list-style-type: none"> ● Агресивність ● Параліч ● Кусання ● Підвищене слиновиділення ● Млявість ● Інше: _____ 	<ul style="list-style-type: none"> ● Агресивність ● Параліч ● Кусання ● Підвищене слиновиділення ● Млявість ● Інше: _____ 	<ul style="list-style-type: none"> ● Агресивність ● Параліч ● Кусання ● Підвищене слиновиділення ● Млявість ● Інше: _____
3.3.5 Чи жива тварина на сьогодні? (Якщо ні, орієнтовна дата загибелі?)	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо --/--/----	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо --/--/----	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо --/--/----
3.3.6 Чи перебувала тварина під спостереженням щонайменше 10 днів після контакту?	<ul style="list-style-type: none"> ● Так, була жива через 10 днів ● Так, загинула під час спостереження ● Ні ● Невідомо 	<ul style="list-style-type: none"> ● Так, була жива через 10 днів ● Так, загинула під час спостереження ● Ні ● Невідомо 	<ul style="list-style-type: none"> ● Так, була жива через 10 днів ● Так, загинула під час спостереження ● Ні ● Невідомо
3.3.7 Чи проводилося дослідження тварини на сказ?	<ul style="list-style-type: none"> ● Так, результат позитивний ● Так, результат негативний ● Ні ● Невідомо 	<ul style="list-style-type: none"> ● Так, результат позитивний ● Так, результат негативний ● Ні ● Невідомо 	<ul style="list-style-type: none"> ● Так, результат позитивний ● Так, результат негативний ● Ні ● Невідомо
3.3.8 Чи був(ла) померлий(а) укушений(а) цією твариною?	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо	<input type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> Невідомо
	Локалізація укусу: <ul style="list-style-type: none"> ● Голова ● Тулуб ● Верхня кінцівка ● Кисті рук ● Нижня кінцівка ● Геніталії ● Інше: _____ 	Локалізація укусу: <ul style="list-style-type: none"> ● Голова ● Тулуб ● Верхня кінцівка ● Кисті рук ● Нижня кінцівка ● Геніталії ● Інше: _____ 	Локалізація укусу: <ul style="list-style-type: none"> ● Голова ● Тулуб ● Верхня кінцівка ● Кисті рук ● Нижня кінцівка ● Геніталії ● Інше: _____
3.3.9 Чи мав(ла) померлий(а) інший контакт із твариною (наприклад, облизування, подряпина)?	<ul style="list-style-type: none"> ● Подряпина ● Контакт слини з відкритою раною або слизовою оболонкою ● Контакт нервової тканини з відкритою раною або слизовою оболонкою ● Інше: _____ 	<ul style="list-style-type: none"> ● Подряпина ● Контакт слини з відкритою раною або слизовою оболонкою ● Контакт нервової тканини з відкритою раною або слизовою оболонкою ● Інше: _____ 	<ul style="list-style-type: none"> ● Подряпина ● Контакт слини з відкритою раною або слизовою оболонкою ● Контакт нервової тканини з відкритою раною або слизовою оболонкою ● Інше: _____
3.3.10 Яке лікування отримав пацієнт у зв'язку з цим контактом?	<ul style="list-style-type: none"> ● Промивання рани ● Звернення за медичною допомогою 	<ul style="list-style-type: none"> ● Промивання рани ● Звернення за медичною допомогою 	<ul style="list-style-type: none"> ● Промивання рани ● Звернення за медичною допомогою

	<ul style="list-style-type: none">• Отримання антирабічної вакцинації	<ul style="list-style-type: none">• Отримання антирабічної вакцинації	<ul style="list-style-type: none">• Отримання антирабічної вакцинації
--	---	---	---

Додаткові нотатки

4. Лікування після укусу

4.1 Чи отримував(ла) [ім'я померлого(ої)] лікування у зв'язку з будь-яким із зазначених вище контактів із твариною?

- Так
- Ні
- Не знаю

4.2 Чи проводилося будь-яке лікування вдома?

- Промивання рани
- Препарати без рецепта
- Засоби народної (традиційної) медицини
- Інше: _____
- Не проводилося
- Невідомо

4.3 Куди звертався(лася) [ім'я померлого(ої)] за медичною допомогою у зв'язку з будь-яким із зазначених вище контактів?

	Народний цілитель	Медичний працівник	Інше:
Назва закладу			
Місце розташування			
Дата візитів	1. --/--/----- 2. --/--/----- 3. --/--/-----	1. --/--/----- 2. --/--/----- 3. --/--/-----	1. --/--/----- 2. --/--/----- 3. --/--/-----
Надана допомога	Антибіотики Протиправцева профілактика Промивання рани Постконтактна профілактика або лікування сказу Засоби народної (традиційної) медицини Інше (вказати):	Антибіотики Протиправцева профілактика Промивання рани Постконтактна профілактика або лікування сказу Засоби народної (традиційної) медицини Інше (вказати):	Антибіотики Протиправцева профілактика Промивання рани Постконтактна профілактика або лікування сказу Засоби народної (традиційної) медицини Інше (вказати):

4.4 Якщо пацієнт отримував антирабічну вакцинацію, зазначте тип вакцини та дати введення:

- Вакцина на основі нервової тканини
 - Кількість ін'єкцій: _____
 - Дата початку: --/--/-----
 - Чи завершено курс вакцинації? ____ Так ____ Ні ____ Не знаю
 - Якщо так, дата завершення: --/--/-----
- Вакцина, вироблена на клітинній культурі
 - Кількість ін'єкцій: _____
 - Дата початку: --/--/-----

	АП	Доза 1	Доза 2	Доза 3	Доза 4	Доза 5
Чи отримано дозу?	Так Ні Невідомо	Так Ні Невідомо	Так Ні Невідомо	Так Ні Невідомо	Так Ні Невідомо	Так Ні Невідомо
Дата отримання	---/---/--- -	---/---/--- -	---/---/--- -	---/---/--- -	---/---/--- -	---/---/--- -

4.5 Чи був пацієнт коли-небудь вакцинований проти сказу до цього контакту?

- Так: Рік вакцинації: --/--/-----
- Ні
- Невідомо

5. Ознаки та симптоми

5.1 Час до появи симптомів та смерті

Інтерв'юер: Зараз я поставлю кілька запитань щодо діяльності [ім'я померлого(ої)] протягом 3 місяців до початку захворювання та під час перебігу хвороби.

5.1.1 Коли розпочалося захворювання, що призвело до смерті?

День -- Місяць -- Рік ----- Невідомо

5.1.2 Якщо Ви не пам'ятаєте точну дату, приблизно коли почалося захворювання?

День -- Місяць -- Рік ----- Невідомо

5.1.3 Через скільки днів після початку захворювання [ім'я померлого(ої)] помер(ла)?

Кількість днів (за можливості орієнтовно): _____

5.2 Чи звертався(лася) [ім'я померлого(ої)] за медичною допомогою під час захворювання?

- Так: Дата: --/--/-----
- Ні
- Невідомо

5.3 Чи був(ла) [ім'я померлого(ої)] госпіталізований(а) під час захворювання?

- Так: Дата: --/--/-----
- Ні
- Невідомо

5.4 Характеристика захворювання, що призвело до смерті

5.5 Чи проводилися будь-які відповідні діагностичні дослідження?

- Так
- Ні

- Невідомо

Захворювання	Проведене дослідження	Дата	Результат	Примітка
Енцефаліт	Люмбальна пункція Загальний аналіз крові		Цитоз Кількість лейкоцитів (WBC):	
Сказ	DFA або DRIT			
Енцефаліт, що передається комарами				
Вірус простого герпесу				
Зостер-енцефаліт				
Ентеровірус				
Вірус кору				
Бактеріальний менінгіт				
Малярія				
Токсоплазмоз				

5.6 Дата смерті

5.6.1 Яка дата смерті [ім'я померлого(ої)]?

День -- / Місяць -- / Рік ----

5.6.2 Де помер(ла) [ім'я померлого(ої)]?

- Вдома
- Лікарня (вказати): _____
- Інший заклад охорони здоров'я (вказати): _____
- Інше (вказати): _____

5.6.3 Чи захворів хтось інший у громаді протягом останніх 12 місяців на подібне захворювання, як у [ім'я померлого(ої)]?

(Якщо «Так», зібрати контактні дані інших підозрілих випадків для проведення вербальної аутопсії.)

- Так
- Ні
- Невідомо

Якщо так, опишіть:

6. Посмертна інформація

6.1 Чи доступний протокол розтину (за наявності)?

- Так
- Ні
- Невідомо

6.2 Чи доступне свідоцтво про смерть?

- Так
- Ні
- Невідомо

6.3 Чи мав(ла) [ім'я померлого(ої)] ознаки недавніх ран?

- Так
- Ні
- Невідомо

6.4 Чи мав(ла) [ім'я померлого(ої)] ознаки загоєних ран?

- Так
- Ні
- Невідомо

Розслідування контактів

Зібрати імена та контактні дані членів родини, осіб із громади або медичних працівників, які контактували з підозрілим випадком сказу протягом 14 днів до появи симптомів і до смерті.

Зібрати імена та контактні дані осіб, які контактували з твариною, що підозрюється як джерело інфікування.

З цими особами слід провести оцінку ризику для виключення потенційної експозиції.

Інформація для інтерв'юєрів щодо визначення ймовірності сказу у людини

Експозиція людини до вірусу сказу

Можлива експозиція: Особа, яка мала тісний контакт (зазвичай укус або подряпину) з твариною, сприйнятливою до сказу, у регіоні, ендемічному щодо сказу (або твариною, що походить із такого регіону) (питання 3.2).

Ймовірна експозиція: Особа, яка мала тісний контакт (зазвичай укус або подряпину) з твариною, що демонструвала клінічні ознаки, сумісні зі сказом, на момент контакту або протягом 10 днів після нього в ендемічному щодо сказу регіоні (питання 3.3.4, 3.3.5, 3.3.6).

Підтверджена експозиція: Особа, яка мала тісний контакт (зазвичай укус або подряпину) з твариною, у якої лабораторно підтверджено сказ (питання 3.3.7).

Клінічне визначення випадку сказу у людини

Особа, у якої наявні:

- підвищення температури тіла (питання 5.4.3); **ТА** два або більше клінічних симптомів, сумісних зі сказом (питання 5.4.5, 5.4.6, 5.4.7, 5.4.8, 5.4.9, 5.4.10, 5.4.11, 5.4.12, 5.4.14, 5.4.15, 5.4.16, 5.4.17); **ТА** відсутність попередньої вакцинації проти сказу (питання 4.4 та 4.5); **ТА** смерть протягом 21 дня від початку симптомів (питання 5.1.3); **ТА** відсутність інших лабораторних даних, що свідчать на користь альтернативного діагнозу (питання 5.5).

АБО Особа, у медичній документації якої зазначено діагноз «сказ» (питання 5.5).

АБО Особа, у свідоцтві про смерть якої сказ зазначено як причина смерті або як суттєвий стан, що сприяв смерті (питання 6.1 та 6.2).

Класифікація випадків сказу у людини

Не випадок: не відповідає клінічному визначенню випадку.

Підозрілий: випадок, сумісний із клінічним визначенням сказу у людини.

Ймовірний підозрілий випадок із ймовірною або підтвердженою експозицією до вірусу сказу

Підтверджений : підозрілий або ймовірний випадок, лабораторно підтверджений.

ПІБ дослідника(ів), підписи місцевих інформаторів та посада:

1. _____
2. _____
3. _____

Додаткові матеріали (опис) як підтвердження сказу

1. _____ (Сторінки _____)

INVESTIGATION

6. Date of investigation: __/__/____

7. Type of investigation? Owner telephone consultation In-person investigation

8. How many people were bitten by the animal? _____ How many people were scratched by the animal? _____

9. How many people started rabies vaccine? _____ How many people did you refer for medical treatment? _____

10. What other animals were bitten by this animal? How many?

Dog _____ Cat _____ Goat _____ Other _____

11. Was the animal located? Yes Alive Escaped capture

Dead, killed by owner Dead, killed by public

Dead, killed by car Dead, natural causes Dead, unknown causes

No Not found Dead, killed by owner Dead, killed by public

Dead, killed by car Dead, natural causes Dead, unknown causes

12. Where was animal located? Department/Commune _____

GPS coordinate: _____ / _____

13. What is the animal's age?

Puppy Junior Adult Senior Unknown

14. What is the animal's sex? Male Female

15. Has the animal been vaccinated for rabies?

Yes, year: _____ Not vaccinated Unknown

Notes:

ASSESSMENT

16. Signs of disease: Aggression Biting Hypersalivation Paralysed
 Lethargy Unknown Other (specify) _____

17. Rabies assessment:

Healthy Sick, signs of rabies Sick, not rabies Dead

Other (specify) _____

18. Assessment decision:

Quarantine Euthanize Dead Other _____

Euthanised Natural causes Other _____

Killed by owner Killed by community

19. Quarantine results: Healthy after 14 days

20. Was the animal submitted for testing? Yes, date: _____ No

Notes:

Day 5 follow-up:

Day 10 follow-up: _____

LAB

21. Date specimen received at laboratory: _____

22. Lab ID Number: _____

23. Date tested: _____

24. Test results: Positive Negative Inconclusive

Hospital notified, date: __/__/____

Health department notified, date: __/__/____

Додаток 13. Шаблон ВООЗ для збору даних

Country Country subdivision (if applicable): Focal point (ministry of health, other; please indicate):												
Year	Human rabies					Animal rabies			Remarks			
	Human rabies cases ^a	Bite cases		Post-exposure prophylaxis		Rabies cases	Dog population					
	No. of cases ^a	No. of dog bites	Category II	Category III	Category unknown	No. of bites by other animals ^b	No. of people received PEP	No. of people received additional to PEP	No. of cases in dogs	No. of cases in other animals ^b	No. of dogs in country	No. of dogs vaccinated
2016												
2015												
2014												
2013												
2012												
Source ^c												

PEP, post-exposure prophylaxis; RIG, rabies immunoglobulin

^a Should include both confirmed by laboratory and diagnosed on clinical grounds

^b Other mammals only; please indicate species in remarks column.

^c Please indicate data source for every indicator (e.g. ministry of health, national statistics office, national health report or estimate)

Додаток 14. Шаблон досьє для валідації та верифікації

Цей шаблон досьє розроблено з метою допомоги керівникам національних програм боротьби зі сказом у підготовці досьє з підтвердними матеріалами для подання до ВООЗ з проханням про валідацію елімінації сказу як проблеми громадського здоров'я; та/або верифікацію елімінації сказу, що передається собаками.

Інформація, подана у досьє, має допомогти експертам-рецензентам оцінити досягнення програми шляхом надання як епідеміологічних доказів, так і ширшого контексту.

(Країна)

Дата подання: _____

Дата розгляду: _____

1. Загальна інформація

Країна, яка раніше була ендемічною щодо сказу, може подати заявку на акредитацію щодо елімінації сказу як проблеми громадського здоров'я (валідація), якщо протягом щонайменше 2 років (24 місяців) не реєструвалися випадки смерті людини від сказу, що передається собаками; функціонує та підтримується належна система епідеміологічного нагляду та звітності щодо сказу; продемонстровано ефективно впровадження програми контролю сказу серед людей і тварин.

Країна може подати заявку на акредитацію щодо елімінації сказу, що передається собаками (верифікація), якщо, окрім відповідності критеріям валідації, зазначеним вище функціонує та підтримується посилена система епідеміологічного нагляду та звітності щодо сказу; продемонстровано ефективну стратегію підтримання статусу країни, вільної від сказу, що передається собаками.

1.1 Загальна документація (за бажанням)

Належна документація є необхідною для надання основних даних, що підтверджують досягнення критеріїв валідації та верифікації. Бажано, щоб такі дані та відповідна документація були стандартизовані серед країн одного регіону.

Для цілей як *валідації*, так і *верифікації* необхідно надати огляд:

- a. Демографічних та економічних характеристик країни;
- b. Системи охорони здоров'я країни;
- c. Системи ветеринарної медицини країни;
- d. Історії епідеміології сказу в країні, включаючи заходи, що здійснювалися до впровадження чинної національної програми боротьби зі сказом.

Для *верифікації* також необхідно надати огляд:

- a. Процедур забезпечення постконтактної профілактики (ПКП);
- b. Процедур клінічної та лабораторної діагностики випадків серед людей і тварин;
- c. У разі завершення — доказів відсутності смертей людей від сказу (наприклад, документацію, надану для валідації).

2. Огляд програми боротьби зі сказом (обов'язково)

Для *валідації* необхідно у формі описового звіту подати:

- a. Докази наявності національної програми контролю сказу, зокрема:
 - i. Нормативно-правову базу, що регулює питання сказу, включаючи обов'язковість повідомлення (нотифікації) про випадки сказу;
 - ii. Національну стратегію контролю сказу, включаючи механізми реалізації, розподіл відповідальності між секторами, організаційну структуру та рік започаткування;
 - iii. Систему збору та управління даними.
- b. Докази впровадження заходів контролю, зокрема:
 - i. Наявність і забезпечення постконтактної профілактики (ПКП) у країні;
 - ii. Проведення кампаній з підвищення обізнаності щодо сказу та профілактики укусів собак;
 - iii. Огляд кампаній із вакцинації собак;
 - iv. Інформацію щодо заходів управління популяцією собак, включаючи регулювання переміщення тварин;
 - v. Схвалення² WOAH (колишня OIE) офіційної програми контролю сказу, що передається собаками, якщо таке схвалення було отримано.

Для *верифікації* необхідно у формі описового звіту подати:

- a. Для країн, які раніше були ендемічними, — докази того, що програми масової вакцинації собак забезпечили контроль сказу, а саме:
 - i. Огляд кампаній із вакцинації собак за період щонайменше 5 років, включаючи поточні програми масової вакцинації у зонах ризику або інші докази успішного контролю сказу серед собак;
 - ii. Оцінку чисельності популяції собак, методи визначення охоплення вакцинацією та методи оцінки чисельності популяції.
- b. Інформацію щодо впроваджених заходів управління популяцією собак.
- c. Докази того, що національна програма контролю забезпечила контроль сказу, зокрема:
 - iii. Зменшення захворюваності на сказ протягом щонайменше 5 років у країнах із нещодавньою історією ендемічності.
 - iv. Самодекларація WOAH (колишня OIE) щодо статусу країни, вільної від сказу, якщо така була офіційно подана та прийнята (http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_selfdeclaration.htm) (за наявності)

3. Реалізація національної стратегії контролю та профілактики сказу

3.1 Докази впровадження заходів контролю (обов'язково)

Для цілей як *валідації*, так і *верифікації* необхідно у формі описового звіту подати:

- Наявність і забезпечення постконтактної профілактики (ПКП) у країні, зокрема:

² Процедури схвалення WOAH (колишня OIE) програм контролю сказу, що передається собаками, перебувають на стадії розробки та очікується, що вони набудуть чинності у 2019 році.

- тип вакцини та антирабічного імуноглобуліну (АІГ), що доступні, а також механізми їх розподілу на субнаціональному рівні;
- кількість і частку закладів з надання допомоги при укусах тварин або закладів первинної медичної допомоги, які мають можливість проводити ПКП (лише вакцина або вакцина та АІГ);
- стандартні операційні процедури (СОП) щодо проведення ПКП;
- кількість доз вакцини та АІГ, введених протягом року;
- частку курсів ПКП, проведених за внутрішньом'язовими або внутрішньошкірними схемами;
- механізми фінансування ПКП (система оплати).
- Кількість та географічне охоплення інформаційно-просвітницьких кампаній щодо сказу та профілактики укусів собак.
- Кампанії з вакцинації собак протягом останніх 5 років, зокрема:
 - кількість вакцинованих собак за рік та за відповідними адміністративно-територіальними одиницями;
 - рівень охоплення вакцинацією за роками та за відповідними адміністративно-територіальними одиницями;
 - оцінена чисельність популяції собак у країні;
 - цільові групи тварин для вакцинації;
 - тип використаної вакцини;
 - джерело постачання вакцини;
 - наявні залишки вакцини (поточні запаси).
- заходи управління популяцією собак, включаючи регулювання їх переміщення.

Для *верифікації* також необхідно описати:

- Методологію оцінки рівня охоплення вакцинацією собак та визначення чисельності популяції собак за період не менше 5 років.
- План готовності та реагування на випадок занесення або повторного виникнення сказу, що передається собаками.

3.2 Епідеміологічний нагляд за сказом (обов'язково)

Для цілей як *валідації*, так і *верифікації* необхідно описати:

- a. Докази функціонування належної системи епідеміологічного нагляду, здатної виявляти випадки смерті від сказу у разі їх виникнення, зокрема:
 - i. Національну систему обов'язкової нотифікації випадків сказу серед людей і тварин.

- ii. Наявність спроможності діагностувати сказ із застосуванням стандартних методів діагностики, рекомендованих ВООЗ та ВОАН (колишня ОІЕ).
- iii. Докази надходження зразків з усіх частин ендемічних та суміжних (вільних від сказу) територій країни, включаючи карти з відображенням позитивних і негативних результатів досліджень для оцінки охоплення наглядом та можливих прогалин.
- iv. Кількість підозрілих або ймовірних випадків сказу у людей чи ймовірних експозицій, що розслідувалися щороку, та характер проведених розслідувань (включаючи клінічну і лабораторну діагностику, вербальну аутопсію, опитування у громаді, ретроспективне відстеження джерела інфекції).
- v. Показник захворюваності на синдром гострого енцефаліту (AES)³ на 100 000 населення на рік та опис системи епідеміологічного нагляду за виявленням, реєстрацією та розслідуванням випадків AES серед людей на всій території країни; **АБО**
- vi. Якщо дані щодо AES відсутні або є неповними — підтвердження наявності системи нагляду, здатної виявляти, реєструвати та розслідувати підозрілі випадки сказу серед людей на всій території країни.
- vii. Епідеміологічний нагляд за сказом серед тварин відповідно до Кодексу здоров'я наземних тварин ВОАН (розділ 1.4: http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_surveillance_general.htm), включаючи:
 - Кількість випадків сказу у собак та інших тварин (клінічно підозрілих і лабораторно підтверджених).
 - Кількість випадків укусів людей та тварин собаками та іншими тваринами з підозрою на сказ за рік.
 - Кількість рутинних епідеміологічних розслідувань підозрілих або ймовірних випадків сказу серед собак, включаючи процедури оперативного відбору та транспортування зразків від підозрілих випадків до лабораторії для діагностики.
 - Використану стратегію відбору зразків.
 - Методи моніторингу рівня охоплення вакцинацією собак.

Для верифікації також необхідно описати:

- b. Докази функціонування посиленого епідеміологічного нагляду за сказом серед собак протягом щонайменше 24 місяців після останнього виявленого випадку сказу, зокрема:

³ Синдром гострого енцефаліту (AES) клінічно визначається як синдром у особи будь-якого віку, у будь-яку пору року, що характеризується гострим початком гарячки та наявністю щонайменше одного з таких проявів: а) зміна психічного стану (включаючи симптоми сплутаності свідомості, дезорієнтації, коми або неможливості говорити); б) вперше виниклі судоми (за винятком простих фебрильних судом). Інші ранні клінічні ознаки можуть включати підвищену дратівливість, сонливість або аномальну поведінку, що перевищує типові прояви звичайної гарячкової хвороби. Рівень захворюваності на AES оцінюється з урахуванням очікуваних епідеміологічних показників.

- i. Оцінку ризику ймовірних експозицій, з якими зверталися до закладів охорони здоров'я, включаючи:
 - Кількість зареєстрованих ймовірних експозицій (та кількість розпочатих курсів ПКП).
 - Кількість повідомлень (alerts) і випадків раннього виявлення завезених випадків.
- ii. Проведення епідеміологічних розслідувань ймовірних експозицій у стислі строки (< 14 днів від моменту клінічного звернення) та результати таких розслідувань, зокрема:
 - Кількість зареєстрованих тварин із ймовірним сказом.
 - Відбір і лабораторне дослідження зразків від усіх загиблих або евтаназованих підозрілих на сказ тварин. Очікується, що зразки можуть бути отримані приблизно у 50% підозрілих тварин. Усі тварини, які не пережили 10-денний період спостереження, мають бути протестовані.
 - У разі підтвердження випадку сказу у людини або тварини — проведення молекулярної характеристики ізоляту вірусу для визначення, чи пов'язаний випадок із варіантом вірусу, що циркулює серед диких тварин, лісавірусом кажанів або із занесеною (неіндигенною) інфекцією (за наявності такої можливості).

3.3 Процедури підтримання статусу після валідації та/або верифікації (обов'язково)

Для цілей як *валідації*, так і *верифікації* необхідно у формі описового звіту подати:

- a. Плани щодо здійснення епідеміологічного нагляду після валідації та/або верифікації, зокрема:
 - i. Процедури та докази продовження нагляду для забезпечення раннього виявлення будь-якого завезеного випадку та належного лікування осіб, експонованих до тканинних варіантів вірусу сказу або інших лісавірусів, а також осіб, укушених під час перебування за кордоном.
- b. Плани щодо забезпечення безперервного надання постконтактної профілактики людям.
- c. Транскордонний план запобігання повторному занесенню сказу з сусідніх країн.

Для *верифікації* також необхідно описати:

- a. Самодекларацію WOAH (колишня OIE) щодо статусу країни, вільної від інфікування вірусом сказу, що передається собаками (RABV) (див. розділ 1.6 Кодексу здоров'я наземних тварин WOAH: http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_selfdeclaration.htm).
- b. Докази наявності плану реагування (contingency plan), який забезпечує ефективну відповідь у разі занесення інфекції, зокрема:
 - i. Нормативні положення щодо переміщення тварин.
 - ii. Регулярне проведення оцінки ризиків:
 - занесення з інших країн/регіонів;

- циркуляції інших варіантів вірусу сказу серед диких тварин або інших лісавірусів.
- iii. iii. Стратегія реагування на спалах, включаючи докази безперервного доступу до вакцин для собак та засобів постконтактної профілактики (ПКП) у разі виникнення спалаху.

4. Ресурси та партнерства (за наявності)

Для цілей як *валідації*, так і *верифікації* необхідно надати:

- a. Короткий опис кадрових ресурсів, залучених до реалізації програми.
- b. Оцінку внутрішніх та зовнішніх фінансових ресурсів, використаних для реалізації програми у динаміці.
- c. Стратегію сталого залучення ресурсів для фази після валідації/верифікації.

5. Особливі питання (за наявності)

Для цілей як *валідації*, так і *верифікації* необхідно надати:

- a. Опис будь-яких особливих обставин, що впливали на реалізацію програми. До них можуть належати, зокрема:
 - i. Питання стабільності або безпеки в країні; та/або
 - ii. Повторне занесення інфекції з інших ендемічних щодо сказу країн.
- b. Опис спеціальних заходів щодо розслідування випадків сказу та/або оцінки охоплення профілактичними заходами серед важкодоступних груп населення (наприклад, кочових народів, внутрішньо переміщених осіб або біженців).

6. Бібліографія (обов'язково)

Необхідно подати перелік усіх джерел даних, використаних при підготовці цього досьє, зокрема:

- Офіційні дані Міністерства охорони здоров'я;
- Дані ветеринарної служби;
- Опубліковані матеріали (наукові статті, нормативні документи, аналітичні матеріали тощо);
- Академічні дисертації та кваліфікаційні роботи.

ВООЗ може запросити копії неопублікованих документів.

7. Скорочення (обов'язково)

Необхідно подати перелік усіх скорочень, використаних у досьє, із зазначенням їх повного розшифрування.

Додаток 15. Колаборативні центри ВООЗ з питань сказу, нейровірусології, вірусних зоонозів та контролю зоонозів

- BOO3 Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris, France
Head, Dr Herve Bourhy; e-mail: herve.bourhy@pasteur.fr
- BOO3 Collaborating Centre on Research and Management on Zoonoses Control, Laboratory of Rabies and Wild Animals of Nancy, Agricultural and Veterinary Technopole, PO 40009, 54220 Malzйville, France
Head, Dr Florence Cliquet; e-mail: florence.cliquet@anses.fr
- BOO3 Collaborating Centre for the Characterization of Rabies and Rabies-related Viruses, Animal Health and Veterinary Laboratories Agency, Weybridge, Surrey KT15 3NB, United Kingdom
Head, Dr Anthony Fooks; e-mail: tony.fooks@apha.gsi.gov.uk
- BOO3 Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research, Friedrich-Loeffler Institut, Federal Research Institute for Animal Health, Sudufer 10, 17493 Greifswald-Insel Reims, Germany
Head, Dr Thomas Muller; e-mail: thomas.mueller@fli.bund.de
- BOO3 Collaborating Centre for Traveller's Health, University of Zurich, Hirschengraben 84, 8001 Zurich, Switzerland
Head, Dr Christoph Hatz, e-mail: christoph.hatz@unibas.ch
- BOO3 Collaborating Centre for Control and Epidemiology of Rabies in Carnivores, Canadian Food Inspection Agency, 3851 Fallowfield Road, ON, Canada
Head, Dr Christine Fehlner-Gardiner; e-mail: Christine.Fehlner-Gardiner@inspection.gc.ca
- BOO3 Collaborating Centre for Neurovirology, Thomas Jefferson University, 233 South 10th Street, Philadelphia, PA 19107, USA
Head, Dr Matthias Schnell; e-mail: matthias.schnell@jefferson.edu
- BOO3 Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Wistar Institute, 3601 Spruce Street, Philadelphia, PA 19104, USA
Head, Dr Hildegund Ertl; e-mail: ertl@wistar.upenn.edu
- BOO3 Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road, Atlanta, GA 30333, USA
Head, Dr Jesse Blanton; e-mail: asi5@cdc.gov
- BOO3 Collaborating Centre in Rabies, Institut Pasteur of Sao Paulo, Av. Paulista, 393, Sao Paulo, Brazil
Head, Dr Lucianna Gomes / Dr Juliana Galera Castilho; e-mail pasteur@pasteur.saude.sp.gov.br / jgcastilho@pasteur.saude.sp.gov.br
- BOO3 Collaborating Centre for Rabies Epidemiology, Division of Zoonosis, National Centre for Disease Control, 22-Sham Nath, Delhi 110054, India
Head, Dr Mala Chabra; e-mail: malachhabra@yahoo.co.in
- BOO3 Collaborating Centre for Reference and Research in Rabies, Department of Neurovirology, National Institute of Mental Health and Neurosciences, PO Box 2900, 560029 Bangalore, India
Head, Professor V. Ravi / Dr Reeta Mani; e-mail: virusravi@gmail.com/ drreeta@gmail.com
- BOO3 Collaborating Centre for Research on Rabies Pathogenesis and Prevention, Queen Saovabha Memorial Institute, Thai Red Cross Society, 1871 Rama IV Road, 10330 Bangkok, Thailand
Head, Professor Visith Sitprija; e-mail: sitprija@yahoo.com; and Dr Pakmanee Narumol; e-mail: npakmanee@yahoo.com

BOO3 Collaborating Centre for Reference and Research on Rabies, Pasteur Institute of Iran, Pasteur
No. 69, 1316943551, Tehran, Islamic Republic of Iran
Head, Dr Alireza Gholami; e-mail: a.gholami@pasteur.ac.ir