

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАБИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ РЕГИОНОВ МИРА ПО БЕШЕНСТВУ

*Падило Л.П. ORCID ID 0000-0002-8402-6798, *Агольцов В.А. ORCID ID 0000-0001-6991-7253,

*Гусев А.А. ORCID ID 0009-004-1153-3045, **Черных О.Ю. ORCID ID 0000-0001-8584-8251,

*Бирюкова О.П. ORCID ID 0000-0002-0843-719X, *Попова О.М. ORCID ID 0000-0002-3534-5370

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова», г. Саратов, Российская Федерация

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», г. Краснодар, Российская Федерация

***Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт-филиал ФГБНУ «Федеральный Ростовский аграрный научный центр», г. Новочеркасск, Российская Федерация

*Обобщены современные литературные данные по эпидемиологии бешенства. Описано распространение бешенства в неблагоприятных по этой болезни регионах мира. Дан краткий анализ современных программ по борьбе с рабической инфекцией в мире. **Ключевые слова:** рабическая инфекция, эпизоотология, эпидемиология бешенства.*

EPIDEMIOLOGY OF RABIES INFECTION UNDER CONDITIONS OF REGIONS OF THE WORLD EPIZOOTIOLOGICALLY UNFAVOURABLE FOR RABIES

*Padilo L.P., *Agoltsov V.A., *Gusev A.A., ****Chernykh O.Yu., *Biryukova O.P., *Popova O.M.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov", Saratov, Russian Federation

**Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russian Federation

***North Caucasus Zonal Research Veterinary Institute-branch of the Federal State Budgetary Institution "Federal Rostov Agrarian Research Center", Novocherkassk, Russian Federation

*Current literature data on the epidemiology of rabies are summarized. The spread of rabies in the regions of the world unfavourable for this disease is described. A brief analysis of modern programs to control rabies infection in the world is given. **Keywords:** rabies infection, epizootiology, epidemiology of rabies.*

Введение. Бешенство человека представляет собой острый прогрессирующий энцефаломиелит, который всегда заканчивается смертельным исходом. В Соединенных Штатах был принят ряд мер для предотвращения бешенства у людей, включая вакцинацию целевых домашних и диких животных, которое может вызвать заражение (например, провоцирование животных из группы высокого риска), а также осведомленность о типах контактов с животными, которые требуют постконтактной профилактики (ПКП) и использование соответствующих средств индивидуальной защиты при обращении с животными или лабораторными образцами. ПКП широко доступна в Соединенных Штатах и очень эффективна после заражения людей вирусом бешенства. Отдельные группы людей имеют более высокий уровень риска заражения вирусом бешенства, чем население США в целом; этим людям рекомендуется пройти доконтактную профилактику (ПрЭП) сериями доз человеческой вакцины против бешенства, вводимой до того, как произойдет контакт и в дополнение к ПКП после контакта. ПрЭП не устраняет необходимость ПКП; тем не менее, это упрощает проведение ПКП (т. е. устраняет необходимость в антирабическом иммуноглобулине (RIG) и уменьшает количество доз вакцины, необходимых для ПКП). По мере развития эпидемиологии бешенства и повышения безопасности и эффективности вакцин рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP) по профилактике бешенства у людей изменились. В период с сентября 2019 г. по ноябрь 2021 г. рабочая группа ACIP по бешенству рассматривала обновления рекомендаций ACIP 2008 г. путем оценки недавно опубликованных данных, рассмотрения часто задаваемых вопросов и выявления препятствий на пути соблюдения предыдущих рекомендаций ACIP по вакцинации против бешенства. Темы были представлены и обсуждены на шести заседаниях ACIP. В этом отчете суммированы следующие изменения в ПрЭП: 1) пересмотрены категории риска; 2) уменьшено количество доз вакцины в календаре первичной вакцинации; 3) определены гибкие возможности обеспечения долгосрочной защиты или иммуногенности; 4) снижена частота проверок титра антител или их отсутствие для некоторых групп риска; 5) определен новый минимальный титр антител к бешенству (0,5 международных единиц [МЕ]) на

мл); и б) представлено клиническое руководство, в том числе для обеспечения эффективной вакцинации определенных особых групп населения [10].

В ряде стран бешенство – забытое зооантропонозное заболевание, которое может поражать всех млекопитающих, включая человека. Бешенство является забытой болезнью, в первую очередь из-за неэффективной диагностики, обусловленной ограниченными возможностями эпидемиологического надзора и диагностики в большинстве стран. В результате возможности для мониторинга и оценки регионального и глобального прогресса в достижении цели ВОЗ по ликвидации смертности людей от бешенства к 2030 году ограничены. Существует также потребность в недорогом, легко воспроизводимом методе оценки ущерба от бешенства и его ликвидации в эндемичных странах [2, 7].

Бешенство человека остается серьезной проблемой общественного здравоохранения в Африке, вспышки которого зарегистрированы в большинстве стран этого континента. В Нигерии, самой густонаселенной стране Африки, бешенство причиняет значительное бремя общественному здравоохранению, отчасти из-за постоянных препятствий на пути реализации национальной программы профилактики и контроля [9].

Бешенство представляет серьезную угрозу для здоровья населения в Китае. С 2005 года в Китае действует Национальная система надзора за бешенством животных, целью которой является изучение ситуации с бешенством среди животных в Китае с целью контроля и, в конечном итоге, ликвидации бешенства у людей, передающегося собаками. Собаки были основным источником передачи бешенства в Китае и, наряду с недавним ростом заболеваемости бешенством среди лисиц и других диких животных, представляли растущую угрозу для домашнего скота и здоровья населения [3].

Бешенство, передаваемое собаками, ежегодно убивает десятки тысяч людей в менее развитых сообществах Азии, Африки и Америки, главным образом в результате укусов инфицированных собак. Множественные вспышки бешенства были связаны со смертностью людей в Нигерии. Однако отсутствие качественных данных о бешенстве у людей препятствует антирабической пропаганде и выделению ресурсов для эффективной профилактики и контроля. [10].

Бешенство остается проблемой общественного здравоохранения на Филиппинах, несмотря на широкое распространение вакцин против бешенства и RIG в качестве ПКП. Подробных описаний недавних случаев бешенства среди людей на Филиппинах мало. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни всех пациентов, поступивших в одну специализированную больницу в Маниле, которые получили клинический диагноз - бешенство. За 10-летний период исследования было зарегистрировано 575 больных (в среднем 57,5 случаев в год, диапазон - от 57 до 119) с окончательным диагнозом - бешенство. Большинство пациентов были мужского пола (n=404, 70,3%) и в возрасте ≥ 20 лет (n=433, 75,3%). Больные в основном прибыли из столичного региона (n=160, 28,0%) и соседних регионов III (n=197, 34,4%) и IV-A (n=168, 29,4%). Картирование случаев и тепловые карты показали, что случаи бешенства у людей постоянно наблюдались в аналогичных районах на протяжении всего периода исследования. У большинства пациентов наблюдалась гидрофобия (n=444, 95,5%) и/или аэрофобия (n=432, 93,3%). Ведущими животными - источниками возбудителя бешенства - были собаки (n=421, 96,3%) и кошки (n=16, 3,7%). Среди 437 пациентов, имевших в анамнезе контакт с животными, только 42 (9,6%) получили хотя бы одну вакцину против бешенства. Два пациента (0,5%), маленькие дети, укушенные в лицо, получили полный курс вакцинации против бешенства. Пациентов с бешенством постоянно госпитализировали, без заметного снижения случаев заболеваемости за период исследования. Географический район, в котором обычно возникали случаи бешенства у людей, также не изменился. Лишь немногие пациенты получали ПКП, и было два случая подозрения на неэффективность ПКП. Ретроспективный анализ этого исследования был ограниченным, и таким образом, необходимы дальнейшие исследования [5].

Бешенство, передаваемое собаками, ежегодно убивает десятки тысяч людей в Индии, что составляет треть предполагаемого глобального ущерба от бешенства. Хотя ВОЗ, Всемирная организация по охране здоровья животных (OIE) и Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций (ФАО) поставили цель к 2030 году добиться глобальной ликвидации бешенства у людей, передающегося через укусы собак, примеры крупномасштабных программ вакцинации собак, демонстрирующие элиминацию вируса, остаются ограниченными в Африке и Азии. Была представлена разработка программы ликвидации бешенства с 2013 по 2019 год в штате Гоа (Индия), кульминацией которой стала ликвидация бешенства среди людей и сокращение на 92% ежемесячных случаев бешенства у собак. Технология с использованием смартфонов позволила систематически управлять удаленными командами в пространстве для вакцинации более 95 000 собак при 70% охвате

прививками, а группам по просвещению опасности бешенства ежегодно охватывать 150 000 детей. Эта программа One Health демонстрирует, что ликвидация бешенства среди людей на уровне штата достижима в Индии [4].

Бешенство — заболевание, которое можно предотвратить с помощью вакцин. Было показано, что за последние два десятилетия популяции домашних собак являются основным резервуаром бешенства в развивающихся странах, вызывая 99% случаев бешенства у людей. Несмотря на значительные усилия по борьбе с бешенством собак, оно по-прежнему широко эндемично и распространяется по территориям, ранее свободным от бешенства. Разработка детального понимания динамики бешенства собак и воздействия вакцинации имеет важное значение для оптимизации существующих стратегий борьбы и разработки новых [8].

Цель исследований. Изучить особенности эпидемиологии бешенства в условиях эпизоотологического неблагополучия регионов мира по бешенству.

Материалы и методы исследований. Были использованы общедоступные экономические, экологические, политические, социальные показатели, показатели общественного здравоохранения и инициативы «Единое здоровье» были оценены для выявления переменных, имеющих сильную корреляцию с оценками бремени бешенства на уровне страны. Был разработан новый индекс для оценки инфраструктурного потенциала элиминации бешенства и ежегодного бремени случаев в странах, эндемичных по варианту вируса бешенства, опосредованному собаками (DMRVV). Для оценки эффекта борьбы с бешенством в Китае в последние годы были проанализированы эпидемиологические характеристики бешенства у людей в материковом Китае в 2005-2020 гг. [8]. Источниками данных для проведенной работы явились опубликованные научные статьи, в рамках исследовательской работы ученых, занимающихся проблемами рабической инфекции во всем мире. Для этого нами были использованы такие международные наукометрические базы, как Scopus, Web of Science и PubMed.

Результаты исследований. В исследовании были проанализированы отдельные случаи укусов животными людей в США, Китае, Вьетнаме, Иране, Индонезии и Таиланде, зарегистрированные в последние годы. За период исследования в Иране зарегистрировано 260 470 случаев укусов животных (примерно 334 на 100 000 населения и 11 смертельных исходов). Около 77,2% из них были зарегистрированы у мужчин, 4,3% - у детей в возрасте до 5 лет, 56,4% произошли в городских районах, 98% - у домашних животных и преимущественно в северных и северо-восточных районах Ирана. Кроме того, в 2,8% случаев задержка начала ПКП составила более 48 часов. Наблюдаемая частота укусов животных в течение года указывает на серьезную проблему общественного здравоохранения и необходимость целенаправленных мер, особенно в районах риска и уязвимых группах населения [7].

В конце августа 2021 года семилетнего мальчика укусила летучая мышь, когда он играл возле своего дома в округе Медина, штат Техас (США). Он сообщил об этом своим родителям; однако постконтактная профилактика бешенства (ПКП) не проводилась, поскольку не было видимых следов укусов, и семья не знала, что контакт с летучей мышью, в том числе при отсутствии видимых следов укусов, может вызвать бешенство. Примерно через 2 месяца ребенок был госпитализирован с изменением психического статуса, судорогами и гиперсаливацией, и в конечном итоге ему поставили диагноз бешенство. Были предприняты попытки экспериментальной терапии; однако ребенок умер через 22 дня после появления симптомов. Пятидесяти семи лицам, которые в этом случае соответствовали критериям подозреваемого или известного контакта с выделениями от инфицированных животных, было рекомендовано проконсультироваться с медицинским работником о необходимости ПКП против бешенства в соответствии с рекомендациями Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP). Было сделано заключение, что проведение ПКП против бешенства, включающего RIG и серию доз вакцины против бешенства, имеет решающее значение для предотвращения бешенства после заражения. [1].

Бешенство человека, передаваемое собаками, остается важной проблемой общественного здравоохранения в Китае. Однако, например, в Гуанчжоу отмечается снижение количества случаев бешенства после многих лет реализации комплексных мер. Для борьбы с бешенством собак была инициирована междисциплинарная программа One Health. Вирус бешенства был обнаружен методом ПЦР в ткани головного мозга бездомной собаки. Последовательности были сопоставлены с эталонными последовательностями, загруженными из GenBank с использованием ClustalX. Для филогенетического анализа выровненных последовательностей использовался метод максимального совпадения, реализованный в программном комплексе MEGA 5.0. В ходе полевого исследования были выявлены двенадцать пациентов, контактировавших с бездомной собакой. Всем пациентам в течение 48 часов вводили антирабическую вакцину и иммуноглобулин. Через 1 год наблюдения ни у одного подвергнутого воздействию пациента остаточных симптомов не наблюдалось. Анализ

методом максимального совпадения нуклеотидных последовательностей, полученных из продуктов ПЦР, показал, что вирус бешенства у собак был тесно связан с изолятами из соседних провинций Гуандун, а также с изолятами из соседних регионов Китая. Междисциплинарное вмешательство «Единого здоровья» эффективно не только для борьбы с бешенством, но и для быстрого реагирования на нападения бешеных бродячих собак [6, 9].

В общей сложности в 2016-2020 годах в Китае было зарегистрировано 2074 случая бешенства у людей, при этом общее число случаев снижалось по сравнению с прошлым годом. Бешенство у людей возникало на протяжении всего года, причем наибольшая заболеваемость приходилась на период с августа по октябрь, а март и декабрь были месяцами, когда эпидемия была наиболее слабо выражена [10].

В большинстве провинций Китая после проведения междисциплинарной программы One Health риск заболевания бешенством снизился до стабильно низкого уровня. Однако прогресс в борьбе с бешенством в шести провинциях оказался менее чем удовлетворительным. В исследовании подчеркивается необходимость принятия мер в этих приоритетных областях, таких как усиление вакцинации животных [9].

Во Вьетнаме заболеваемость бешенством колебалась от 1,7 до 117,2 на 100 000 населения. Кумулятивная заболеваемость в Саравакке оценивалась в 1,7 на 100 000 населения. В Индонезии с 2008 по 2010 год было зарегистрировано 104 случая бешенства у людей, тогда как в Таиланде с 2010 по 2015 год было зарегистрировано в общей сложности 46 случаев бешенства. На Филиппинах заболеваемость бешенством колебалась от 0,1 до 0,3 на 100 000 населения. Повышенный риск заражения вирусом бешенства был связан с высокой плотностью и неграмотностью населения, а также сезонностью. Летальность составила 100%. Распространенность бешенства в Юго-Восточной Азии обусловлена большим количеством непривитых бродячих и домашних собак, опасностями на работе (переработчики мяса собак во Вьетнаме), отсутствием вакцины против бешенства в сельских регионах и дезинформацией о важности обращения за медицинской помощью после укусов собак [6].

Для оценки эффективности борьбы с бешенством в Китае в последние годы были проанализированы эпидемиологические характеристики бешенства у людей в материковом Китае в 2005-2020 гг. Всего зарегистрировано 24 319 случаев бешенства у людей в 2097 округах, 321 городе 31 провинции материкового Китая. В 2020 году было зарегистрировано только 202 случая в 143 округах по сравнению с 3305 случаями в 992 округах в 2007 году; однако ситуация с бешенством в провинции Хунань все еще была относительно тяжелой даже в 2020 году. Пиковые периоды пришлись на июль-ноябрь; август часто был месяцем с наибольшим количеством случаев. На провинции Гуйчжоу, Хунань, Гуандун и Гуанси в центральном и южном регионах пришлось 50,0% случаев в 2005-2020 гг. Случаи заболевания наблюдались почти исключительно в сельской местности: 96,7% против 3,3% в городских районах. Наблюдалось парадоксальное относительное расширение от южных, восточных и центральных регионов к юго-западным, северо-западным, северным и северо-восточным регионам при общем снижении заболеваемости. В некоторых регионах произошла полная ликвидация. Соотношение мужчин и женщин составляло 2,33:1; 66,8% всех случаев были зарегистрированы в возрастных группах 0–10 (13,8%) и 41–70 (53,0%). Чаще всего в этом участвовали фермеры (68,3%), за ними следовали студенты (12,2%) и дети (6,5%). Эти результаты предоставляют объективную информацию для улучшения мер по профилактике и контролю бешенства. Это поможет властям в Китае и других странах достичь глобальной цели «Нулевая смертность людей от бешенства, передаваемого собаками, к 2030 году» [10].

Заключение. Несмотря на достижения в области знаний о бешенстве, остается значительная неопределенность в отношении механизмов распространения вируса в отдельных регионах мира, роли дикой природы в поддержании бешенства у собак и влияния поведения населения на эффективность стратегий борьбы, включая вакцинацию собак. Необходимо улучшить просвещение общественности о риске, создаваемом летучими мышами, а также о наличии ПКП для предотвращения бешенства. Хотя в Китае наблюдается снижение заболеваемости бешенством у людей, соответствующим службам необходимо предпринять дальнейшие шаги для поддержания этих результатов. Необходимо усилить меры контроля и уделить приоритетное внимание иммунитету собак, чтобы контролировать эту ситуацию. Кроме того, все зарегистрированные случаи должны отслеживаться и сообщаться для обеспечения своевременной профилактики и контроля. Будущие интегративные подходы, использующие филодинамический анализ и механистические модели в рамках единой структуры, смогут в полной мере использовать не только вирусные последовательности, но и дополнительную эпидемиологическую и эпизоотологическую информацию, а также данные по экологии собак, чтобы уточнить наше понимание распространения бешенства и борьбу с ним. Это будет означать значительное улучшение эпидемических показателей по сравнению с

прошлыми исследованиями и многообещающую возможность для исследований эпизоотологии бешенства у собак в рамках концепции «Единое здоровье», целью которой является достижение лучших результатов в области общественного здравоохранения посредством межсекторального сотрудничества.

Conclusion. Despite advances in knowledge about rabies, significant uncertainty remains regarding the mechanisms of spread of the virus in individual regions of the world, the role of wildlife in maintaining rabies in dogs, and the influence of population behavior on the effectiveness of control strategies, including dog vaccination. There is a need to improve public education about the risk posed by bats and the availability of PEP to prevent rabies. Though China has seen a decline in the incidence of human rabies, relevant authorities need to take further steps to maintain these results. It is necessary to strengthen control measures and prioritize the immunity of dogs to control this situation. In addition, all reported cases must be tracked and reported to ensure timely prevention and control. Future integrative approaches using phylodynamic analyzes and mechanistic models within a single framework will be able to take full advantage of not only viral sequences, but also additional epidemiological, and epizootiological information as well as canine ecology information to refine our understanding of rabies distribution and control. This would represent a significant improvement in epidemic rates compared to past studies and a promising opportunity for canine rabies epidemiology research within the One Health framework, which aims to achieve better public health outcomes through cross-sectoral collaboration.

Список литературы. 1. Human Rabies - Texas, 2021 / D. Blackburn [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2022. – Dec 9;71(49). – P. 1547–1549. 2. Evaluation of country infrastructure as an indirect measure of dog-mediated human rabies deaths / S. C. Bonaparte [et al.] // *Vet Sci.* – 2023. – May 9;10. – P. 1147543. 3. Epidemiology of Animal Rabies - China, 2010-2020 / Y. Feng [et al.] // *China CDC Wkly.* – 2021. – Sep 24;3(39). – P. 815–818. 4. Elimination of human rabies in Goa, India through an integrated One Health approach / A. D. Gibson [et al.] // *Nat Commun.* – 2022. – May 19;13(1). – P. 2788. 5. Clinical, epidemiological, and spatial features of human rabies cases in Metro Manila, the Philippines from 2006 to 2015 / F. D. Guzman [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2022. – Jul 19;16(7). – e0010595. 6. Rabies in Southeast Asia: a systematic review of its incidence, risk factors and mortality / M. Y. Jane Ling [et al.] // *BMJ Open.* – 2023. – May 10;13(5). – e066587. 7. Epidemiologic Aspects of Animal Bite, Rabies, and Predictors of Delay in Post-exposure Prophylaxis: A National Registry-based Study in Iran / S. Khazaei [et al.] // *J Res Health Sci.* – 2023. – Jun;23(2). – e00583. 8. Mathematical modelling and phylodynamics for the study of dog rabies dynamics and control: A scoping review / M. Layan [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2021. – May 27;15(5). – e0009449. 9. Mapping rabies distribution in China: a geospatial analysis of national surveillance data / H. Li [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2023. – Jun;131. – P. 140–146. 10. Epidemic Characteristics of Human Rabies - China, 2016-2020 / Z. Liu [et al.] // *China CDC Wkly.* – 2021. – Sep 24;3(39). – P. 819–821. – doi: 10.46234/ccdcw2021.203. – PMID: 34594999; PMCID: PMC8477051.

References. 1. Human Rabies - Texas, 2021 / D. Blackburn [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2022. – Dec 9;71(49). – P. 1547–1549. 2. Evaluation of country infrastructure as an indirect measure of dog-mediated human rabies deaths / S. C. Bonaparte [et al.] // *Vet Sci.* – 2023. – May 9;10. – P. 1147543. 3. Epidemiology of Animal Rabies - China, 2010-2020 / Y. Feng [et al.] // *China CDC Wkly.* – 2021. – Sep 24;3(39). – P. 815–818. 4. Elimination of human rabies in Goa, India through an integrated One Health approach / A. D. Gibson [et al.] // *Nat Commun.* – 2022. – May 19;13(1). – P. 2788. 5. Clinical, epidemiological, and spatial features of human rabies cases in Metro Manila, the Philippines from 2006 to 2015 / F. D. Guzman [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2022. – Jul 19;16(7). – e0010595. 6. Rabies in Southeast Asia: a systematic review of its incidence, risk factors and mortality / M. Y. Jane Ling [et al.] // *BMJ Open.* – 2023. – May 10;13(5). – e066587. 7. Epidemiologic Aspects of Animal Bite, Rabies, and Predictors of Delay in Post-exposure Prophylaxis: A National Registry-based Study in Iran / S. Khazaei [et al.] // *J Res Health Sci.* – 2023. – Jun;23(2). – e00583. 8. Mathematical modelling and phylodynamics for the study of dog rabies dynamics and control: A scoping review / M. Layan [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2021. – May 27;15(5). – e0009449. 9. Mapping rabies distribution in China: a geospatial analysis of national surveillance data / H. Li [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2023. – Jun;131. – P. 140–146. 10. Epidemic Characteristics of Human Rabies - China, 2016-2020 / Z. Liu [et al.] // *China CDC Wkly.* – 2021. – Sep 24;3(39). – P. 819–821. – doi: 10.46234/ccdcw2021.203. – PMID: 34594999; PMCID: PMC8477051.

Поступила в редакцию 26.01.2024.