

Анафилаксия и вакцинация: риски и реалии

А.П. Рубан¹, А.Н. Пампура²¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь;²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

Anaphylaxis and vaccination: risks and realities

A.P. Ruban¹, A.N. Pampura²¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus²Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Статья посвящена проблеме анафилаксии в поствакцинальный период. Представлены данные о частоте ее распространенности и летальности в зависимости от вида вакцины. Обозначены варианты клинической картины анафилаксии и дифференциально-диагностические подходы. Перечислены основные причинно-значимые компоненты вакцин, индукторы анафилаксии, а также методы их идентификации. Рассмотрены терапевтические подходы, обозначены ложные мифы и противопоказания к вакцинации. Обобщен опыт по проведению превентивных индивидуальных мер.

Ключевые слова: дети, анафилаксия, безопасность вакцинации, индукторы анафилаксии, компоненты вакцин.

Для цитирования: Рубан А.П., Пампура А.Н. Анафилаксия и вакцинация: риски и реалии. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(4): 15–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-15-22

The article is about the problem of anaphylaxis in the post-vaccination period. Data on the frequency of its prevalence and lethality depending on the type of vaccine are presented. Variants of a clinical picture of anaphylaxis and differential-diagnostic approaches are indicated. The major causal components of vaccines, anaphylaxis inducers, and methods for their identification are mentioned. Therapeutic approaches are analyzed, false myths and contraindications to vaccination are indicated. The experience of carrying out preventive individual measures is generalized.

Key words: children, anaphylaxis, vaccination safety, anaphylaxis inducers, vaccine components.

For citation: Ruban A.P., Pampura A.N. Anaphylaxis and vaccination: risks and realities. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(4): 15–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-15-22

Вакцинация является одним из величайших достижений общественного здравоохранения, влияющих на снижение смертности и заболеваемости инфекционными болезнями. Вопрос безопасности вакцинации волнует представителей не только медицинской общественности, но и множества других сообществ (родителей, производителей иммунобиологических лекарственных средств, фармакологических компаний и т.д.).

Побочные проявления после вакцинации представляют собой непредвиденные негативные реакции организма на введение иммунобиологических лекарственных средств в дозе, указанной в инструкции по применению [1–3]. Несомненно, наиболее опасной реакцией для пациента является анафилаксия, которая обычно носит молниеносный, неуправляемый характер. Под анафилаксией пони-

мают потенциально фатальную генерализованную реакцию гиперчувствительности. При иммунизации анафилаксия чаще всего представляет собой классический иммуноопосредованный IgE-зависимый вариант системной реакции лекарственной гиперчувствительности. Клиническая картина анафилаксии складывается из симптомокомплекса, включающего кардиоваскулярные, кожные, респираторные, гастроинтестинальные и другие симптомы в различной степени их сочетания [4, 5]. Снижение количества таких серьезных вакциноассоциированных реакций является важнейшей задачей, стоящей перед аллергологами-иммунологами и педиатрами.

Распространенность анафилаксии

Истинная частота анафилаксии при иммунизации неизвестна, поскольку регистрация таких реакций не всегда проводится должным образом. Гиподиагностика анафилаксии обусловлена тем, что существуют многочисленные вариации клинической картины заболевания (например, по степени выраженности – от незначительной до фатальной; комбинации симптомов – наличие или отсутствие уртикарий, симптомов со стороны различных систем и т.д.; по возрасту больного) [6, 7]. Точность представленной для анализа информации зависит от метода фик-

© А.П. Рубан, А.Н. Пампура, 2018

Адрес для корреспонденции: Рубан Анна Петровна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования, ORCID: 0000-0002-6231-246X 220013 Республика Беларусь, Минск, ул. П.Бровки, д.3, корп.3
Пампура Александр Николаевич – д.м.н., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

сации событий (спонтанное сообщение или активное наблюдение), выбора групп населения, получающих прививку, применения многокомпонентных вакцин или введения одновременно нескольких вакцин и т.д. [8]. Для корректной оценки частоты случаев анафилаксии требуется как можно более длительный период наблюдения. Как правило, частота анафилаксии меняется в сторону уменьшения при увеличении этого периода. Такая закономерность выявлена нами при оценке частоты анафилаксии на некоторые иммунобиологические лекарственные средства, где в ряде случаев разница была на порядок меньше. Оценка частоты случаев анафилаксии проводилась в пересчете на число доз, введенных в текущем году, затем за весь период наблюдения (6 лет).

Тем не менее анафилаксия после вакцинации считается очень редким явлением, документированный риск в среднем составляет 1–2 случая на 1 000 000 доз вакцины [9, 10]. Однако существуют данные и о значительно большей вариации частоты анафилаксии в зависимости от вида прививки. Так, анафилаксия не выявлялась в большинстве исследований, оценивавших безопасность вакцинации против гепатита [8], тогда как в случае коревой вакцины частота фиксации анафилаксии достигала 120:1 000 000 доз [11]. Применение стандартизованных методов выявления случаев анафилаксии [12] позволило получать более достоверные данные о распространенности анафилактических реакций при вакцинации. Так, по результатам популяционного исследования, основанного на оценке статуса пациентов после введения более 25 000 000 доз вакцин [8], частота анафилаксии составляет 1,31:1 000 000 доз для всех возрастных групп. Выявлены гендерные различия частоты развития анафилаксии в зависимости от возраста пациентов: в когорте детей преобладают мальчики [8], у взрослых – женщины [8, 13].

Нет точных сведений о различии в частоте встречаемости анафилаксии при вакцинации в зависимости от наличия у больных аллергических заболеваний. Тем не менее в литературе есть указание на повышение риска развития анафилаксии, в том числе с наиболее тяжелыми кардиоваскулярными проявлениями, при наличии таких сопутствующих аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, а также пищевая аллергия на арахис [14, 15]. Еще одно исследование, где обозначена частота предшествующих анафилаксии аллергических заболеваний 85%, подтверждает значимость осложненного аллергологического анамнеза [8].

В зависимости от состава вакцины (моно- или поликомпонентного) риск анафилаксии может варьировать. Однозначности в оценке риска по результатам различных исследований на этот предмет нет, сведения значительно различаются. Частота анафилаксии, индуцированной моновакцинами, на 1 000 000 введен-

ных доз составляет: к опоясывающему герпесу (HZV) – 9,60 [8], к кори – 120 [11], к вирусу гриппа (тривалентная вакцина) – 1,35 [8], к гепатиту В – от 0 [8] до 1,92 [16], к папиллома-вирусу (4vHPV) – от 1,32 [17] до 26 [18], к ротавирусу (RV) и гемофильной палочке (НfВ) – 0 [8], к столбнячному анатоксину и противостолбнячной сыворотке – соответственно 2,73 и 5,14 (собственные данные) к антиботулинистической сыворотке типа А – 3584 (собственные данные). Частота анафилаксии на 1 000 000 введенных доз к комбинированным вакцинам против дифтерии, столбняка и коклюша составила с бесклеточным его компонентом (DTaP) от 0,51 [8] до 0,95 [19], с цельноклеточным коклюшным компонентом (АКДС, DTP) – 2,43 [16]; к вакцине АДС-М (dT) – 0,52 (собственные данные), к вакцине против кори, эпидемического паротита и краснухи (MMR) – от 0,77 (собственные данные) до 13,6 [16], а к вакцине с дополнительным компонентом против ветряной оспы (MMRV) – 19,8 [8].

Информация о летальности вследствие анафилаксии после вакцинации в значительной степени различается: по одним данным, 1 на 50 млн доз [20], по другим – 4 на 747,1 млн доз тривалентной вакцины от гриппа (TIV) у взрослых [21].

Варианты клинической картины анафилаксии

Клиническая картина анафилаксии различна, имеет множество масок, а ее манифестация, тяжесть и длительность течения могут варьировать, вплоть до спонтанного разрешения [22]. Существует ряд обстоятельств, затрудняющих установление диагноза анафилаксии, индуцированной вакцинацией у детей. Практически всегда первый эпизод анафилаксии сложен для диагноза, симптомы не ярко выражены, быстро исчезают, часто отсутствуют кожные проявления. Дети раннего возраста не могут описать симптомы и активно предъявить жалобы, поэтому ряд субъективных проявлений (зуд, боль, ощущения и т.д.) невозможно оценить. Зачастую у детей раннего возраста сложно документировать гипотензию. Часто до вакцинации родители/воспитатели применяют блокаторы H₁-гистаминорецепторов, что может способствовать стертости клинических проявлений (например, блокирование уртикарий, зуда и т.д.). При подозрении на анафилаксию особое внимание у детей раннего возраста необходимо обращать на такие неспецифические симптомы, как резкое появление слабости, вялости, сонливости, гипотонии и летаргии [7, 23].

Кроме классического (однофазного) варианта течения анафилаксии, выделяют отсроченное, бифазное и продленное (затяжное) течение. После вакцинации возможно развитие любых указанных типов. Существуют единичные описания атипичных вариантов анафилаксии [24], такая исключительная редкость обуславливает отсутствие данных относительно их частоты. В этой связи наблюдение за пациентом,

перенесшим анафилаксию, вне зависимости от причинно-значимого агента, обязательно в первые 8 ч после ее манифестации, желательнее — от 24 до 72 ч [25].

Дифференциальная диагностика анафилаксии

Дифференциальная диагностика анафилаксии создает определенные трудности в связи со скоростью нарастания симптомов и необходимостью быстрого принятия терапевтического решения. Наиболее часто за анафилаксию при иммунизации принимают вегетативные реакции, связанные со страхом перед инъекцией (потеря сознания, паническая атака, гипервентиляция, рвота, судороги). Кроме того, анафилаксию следует дифференцировать с аспирацией при гастроэзофагеальном рефлюксе, другими причинами шока (сепсис), эпилептическим припадком, наследственным ангионевротическим отеком [7].

Вакциноассоциированные агенты анафилаксии

Вакцины представляют собой сложные иммунобиологические лекарственные средства, в состав которых входят не только антигенные детерминанты, обеспечивающие запуск иммунного ответа (целые микроорганизмы или их части, инактивированные токсины и др.), но и следовое количество различных компонент, необходимых для их производства. И те и другие могут быть потенциальными аллергенами, причем сенсибилизация, которая способна манифестировать анафилаксией при вакцинации, может сформироваться как до использования вакцины, так и при первом или последующих ее введениях.

Иммунизирующие антигены редко вызывают аллергические реакции, тем не менее описаны случаи анафилаксии, связанной с вакциной против гриппа [26], с мутантным дифтерийным токсином (CRM197) в пнев-

мококковой конъюгированной вакцине (PCV) [27], со столбнячным, дифтерийным анатоксинами или антигенами *Bordetella pertussis* [28].

Знание состава вакцины имеет решающее значение для идентификации причинно-значимого аллергена. Основные компоненты вакцин, способные вызывать реакции гиперчувствительности, но не обязательно анафилаксию, представлены в таблице.

К наиболее значимым индукторам анафилаксии можно отнести белок куриного яйца, противомикробные агенты и желатин, упоминания же в этой связи в литературе о других компонентах вакцин являются спорадическими. Яичный белок овальбумин, или овомукоид, содержится в вакцинах против гриппа, желтой лихорадки, ветряной оспы и бешенства, а также в импортных вакцинах против кори и эпидемического паротита. В редких случаях эти вакцины и непосредственно антиген яичного белка могут вызвать анафилаксию или другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. В этой связи они противопоказаны лицам с наличием анафилаксии, индуцированной употреблением яйца, или анафилаксией на ранее введенные дозы, если не были приняты меры по выработке иммунологической толерантности, т.е. десенсибилизации [9]. В то же время пищевая аллергия к яичному белку овальбумину и овомукоиду в виде неанафилактических реакций не может препятствовать назначению вакцин со следовым количеством данных компонент [10]. Более того, в настоящее время разработаны алгоритмы вакцинации против гриппа лиц, имеющих в анамнезе аллергические реакции на яичный белок, в том числе анафилаксию. В основе таких схем лежит техника градуированной дозы и применение вакцин с минимальным содержанием белка куриного яйца (безопасным является уровень <1,2 мг/мл) [29].

Таблица. Компоненты вакцин, способные вызвать реакции гиперчувствительности
Table. Vaccine components, which may cause hypersensitivity reactions

Компоненты	Тип
Иммунизирующие антигены и конъюгирующие агенты	Столбнячный анатоксин, живые ослабленные вирусы, убитые вирусы или их компоненты, белки-носители и антигены
Среда (белки/пептиды)	Белок куриного яйца, лошадиная сыворотка, клетки мыши и обезьяны, клетки почек собаки, дрожжи
противомикробные агенты	Неомицин, хлортетрациклин, гентамицин, стрептомицин, эритромицин, канамицин, полимиксин В, амфотерицин В
консерванты	Тимеросал, 2-феноксиэтанол, фенол, бензетоний хлорид
Добавки: стабилизаторы	Желатин, человеческий сывороточный альбумин, аминокислотная смесь, глутамат, глицин, глутамат натрия, сахароза, лактоза, сорбит, аскорбиновая кислота, фосфат, полисорбат 80/20, полиглин, белок коровьего молока
адьюванты	Соли алюминия, MF-59, ASO4 (деацелированный монофосфориллипид А, гидроксид алюминия)
инактивирующие остатки	Формальдегид, бета-пропиолактон, формалин, глутаровый альдегид
Контаминация	Латекс

Противомикробные агенты, такие как неомицин, стрептомицин, канамицин и полимиксин В, могут присутствовать в следовых количествах в живых вирусных вакцинах. Неомицин содержится в вакцинах против полиомиелита (Полиорикс, Иммовакс Полио), бешенства, кори (Рувакс), паротита и краснухи (Приорикс), ветряной оспы (Варилрикс), клещевого энцефалита (Энцепур), гепатита А (Аваксим). Возникающие на него реакции в большинстве случаев носят клеточно-опосредованный характер, анафилаксия не описана [9]. Стрептомицин и полимиксин В присутствуют в следовых количествах в вакцинах против полиомиелита (Имовакс Полио, Полиорикс) и во многих поликомбинированных вакцинах (Тетра-, Пента- и Гексаксим). Гентамицин заявлен в составе живой паротитной и противогерпетических вакцин российского производства, в противогриппозной вакцине Инфлювак (Нидерланды). Канамицин содержится в российских живых коревой и паротитной вакцинах, вакцинах против энцефалита, бешенства, герпеса (Окавакс), в оральной полиомиелитной вакцине. Аллергические реакции, связанные со следовыми количествами противомикробных агентов, присутствующих в вакцинах, не были хорошо задокументированы. Однако лица, имеющие в анамнезе анафилаксию на вышеуказанные антибактериальные препараты, применяемые ранее в режиме терапии инфекционных заболеваний, согласно международным и отечественным нормативным документам [30, 31], не должны получать иммунобиологические лекарственные средства, содержащие этот компонент.

Желатин относится к широко распространенным в обычной жизни соединениям и используется в продуктах питания, лекарствах, косметике и т.д. В качестве стабилизатора желатин может содержаться в аттенуированных вирусных вакцинах, таких как вакцины против кори, паротита, краснухи, японского энцефалита, тифа, бешенства, ветряной оспы, желтой лихорадки, в некоторых ДТаР и противогриппозных вакцинах. Диапазон содержания желатина – от 7,5 мкг / 0,5 мл дозы в вакцине от желтой лихорадки YF-VAX до 250 мкг / 0,5 мл дозы в противогриппозной вакцине Fluzone Intradermal. У пациентов как с наличием пищевой аллергии на желатин в анамнезе, так и при ее отсутствии может развиваться анафилаксия после введения вышеуказанных вакцин. Следует помнить, что пищевая аллергия развивается в основном на бычий низкогидролизированный желатин. Применение в вакцинах свиного желатина глубокого гидролиза или же его полное исключение из состава иммунобиологических лекарственных средств позволило снизить количество регистрируемых осложнений от редких (1 на 1 800 000 введенных доз) до невыявляемых [32]. Описаны подтвержденные случаи анафилаксии на желатин после введения вакцины MMR [33]. Постановка кожных тестов может быть полезна для определения лиц,

подверженных риску формирования тяжелых реакций гиперчувствительности на вакцину, при этом следует учитывать происхождение желатина (свиной или говяжий) [9]. Эксперты ICON (International Consensus) предлагают при получении положительного результата кожного теста иммунизировать пациента в градуированных дозах, под наблюдением [30].

Следовое количество дрожжевого белка (гетерологического белка субстрата культивирования иммунобиологического лекарственного средства) содержится в вакцинах против гепатита В, в комбинированных вакцинах (Гексаксим, Эупента), в вакцинах против гепатита А (Хаврикс), в вакцинах против вируса папилломы человека (Гардасил), в менингококковой конъюгированной вакцине (Менвео). Частота анафилаксии после введения вакцин против гепатита В, по результатам исследований, оценивается от редкой [8] до среднестатистической 1,9 на 1 000 000 введенных доз [16]. Единичные эпизоды анафилаксии на противогепатитные вакцины не всегда подтверждались наличием гиперчувствительности к дрожжам при проведении тестирования [34]. Задокументированных сведений об эпизодах анафилаксии на другие вакцины, содержащие дрожжевой белок, нет. Несмотря на это наличие такой реакции на дрожжи является противопоказанием для назначения вакцин с указанным компонентом.

Натуральный латекс крайне редко становится причиной тяжелой аллергической реакции [35]. В литературе описан лишь один случай связанной с латексом анафилаксии, возникшей после введения вакцины против гепатита В [9]. Тем не менее при наличии в анамнезе у пациента анафилаксии на латекс вакцины, поставляемые во флаконах или шприцах, содержащих натуральный каучук, вводить не следует. При этом контактная аллергия на латекс основанием для отказа от вакцинации не является [9, 10].

Белок коровьего молока может содержаться в нанogramмном количестве в вакцинах против столбняка, дифтерии, в бесклеточном коклюшном компоненте, поскольку используется в качестве стабилизаторов. Анафилаксия к этим вакцинам встречается редко. Есть сообщения о наличии анафилаксии у пациентов с высокой гиперчувствительностью к белку коровьего молока на бустерные дозы ДТаР [36], что требует осторожности при ревакцинации.

Вопреки сложившемуся у приверженцев антивакцинального движения предубеждению, такие вспомогательные компоненты вакцин, как адьюванты и консерванты, если и выступают в качестве аллергенов, то запускают в большинстве случаев клеточно-опосредованные аллергические реакции замедленного типа, не провоцируя развитие анафилаксии. Тем не менее описаны случаи анафилаксии на противогриппозную вакцину, содержащую 2-феноксиметанол, без идентификации возможного специфического иммунного механизма [26].

Идентификация возможного причинно-значимого агента

Необходимо отметить, что для уточнения сенсibilизации у пациента после острой аллергической реакции, связанной с вакцинацией, следует выполнить ряд исследований по определению этиологического фактора. Например, можно выявить специфические IgE к желатину у больных с ранее зафиксированной анафилаксией [37, 38]. Аналогичные данные получены при определении специфических IgE к аллергену яйца – овомукоиду [39]. Описано выявление специфических IgE к белкам коровьего молока, бычьему сывороточному альбумину [40] и казеину [41], имеющим значение в развитии анафилаксии при вакцинации. Во всех перечисленных случаях для определения специфических IgE использовалась тест-система ImmunoCAP. Вероятно, определенные диагностические перспективы имеет тест активации базофилов (CAST-тест).

Ведение пациентов с анафилаксией

Тактика ведения пациентов при развитии анафилаксии на иммунобиологические лекарственные средства заключается в проведении комплекса неотложных мер, согласно международным рекомендациям и национальным протоколам [4, 42, 43]. В схеме терапии главенствующую позицию занимает парентеральное назначение эпинефрина с параллельным проведением сердечно-легочной реанимации и комплексом посиндромной терапии. Рекомендуемая доза эпинефрина (1 мг/мл) для внутримышечного введения составляет 0,01 мл (мг)/кг, максимально для детей – 0,3 мл (мг), старше 15 лет – 0,5 мл (мг). У большинства пациентов достигается клинический ответ на первую или вторую дозу. При снижении артериального давления проводится инфузия раствора хлорида натрия 0,9% до 20 мл/кг внутривенно. Применение блокаторов H_1 -гистаминорецепторов и кортикостероидов относится к терапии второго и третьего порядка и ни в коем случае не должно заменять или отдалять введение эпинефрина. Назначение антигистаминных препаратов обосновано лишь в случае наличия сугубо кожных проявлений острой аллергической реакции (крапивница, ангионевротический отек) при сохранении нормативных показателей артериального давления. С этой целью вводят блокаторы H_1 -гистаминорецепторов: хлоропирамин, начиная с разовой дозы 5 мг детям с 1 мес жизни [44]. Кортикостероиды назначают для предотвращения поздних симптомов анафилаксии (преднизолон в дозе до 2–5 мг/кг в сутки). При этом вопрос терапевтического действия кортикостероидов на этапе оказания неотложной помощи при анафилаксии остается открытым, поскольку существует полярность мнений на этот счет в связи с отсутствием качественно проведенных исследований [45].

Ложные мифы и противопоказания к вакцинации

Таким образом, к настоящему времени определены наиболее реактогенные вакцины и компоненты вакцин, способные стать причиной анафилаксии. Следует помнить, что любой пациент имеет риск развития анафилаксии после введения иммунобиологического лекарственного средства со средней частотой 1–2 на 1 000 000 доз. Увеличивает реализацию риска анафилаксии только наличие предшествующего ее эпизода на введенную ранее дозу вакцины или вакцину, содержащую виновный компонент-аллерген. Эти же условия, по мнению ведущих специалистов [9, 10], являются единственным абсолютным противопоказанием к введению вакцины. В этой связи требуется обозначить ложные противопоказания к вакцинации пациентов с риском неблагоприятных событий после вакцинации в виде развития острых аллергических реакций. К таковым относят: умеренные местные реакции на предыдущую вакцинацию; аллергию на мясо или перья птиц; аллергию к антимикробным средствам (кроме анафилаксии на неомицин, гентамицин или стрептомицин, если любой из них содержится в вакцине); наличие любой пищевой аллергии на яйца, кроме анафилаксии; неблагоприятное событие при иммунизации в семейном анамнезе [10]. Кроме того, применительно к противогриппозным вакцинам это такие позиции, как наличие в анамнезе аллергии к яйцу при настоящем употреблении в пищу яиц без каких-либо реакций; наличие у сибса или другого члена семьи в анамнезе аллергии к яйцу; семейная история реакции на гриппозную или любую другую вакцину [29].

Превентивные индивидуальные меры

При проведении иммунопрофилактики предотвращение возможной анафилаксии предусматривает комплекс превентивных мер. К любому пациенту, проходящему процедуру вакцинации, следует относиться как к потенциальному кандидату на оказание неотложной помощи по поводу анафилаксии. Поэтому иммунизация должна проводиться: только в учреждениях с наличием лицензии на данный вид деятельности; в специально оборудованном кабинете со всеми условиями для оказания неотложной помощи в случае развития острой аллергической реакции; под наблюдением медицинского персонала в течение не менее 30 мин после процедуры.

К каждому пациенту требуется индивидуальный подход в виде адекватной оценки клинического статуса и анамнеза. Пациент и/или родители должны быть опрошены на предмет предшествующих реакций (особенно анафилаксии) на конкретные вакцины или вещества, содержащиеся в вакцинах. При наличии в анамнезе таких реакций пациенту необходимо провести диагностический комплекс (кожные и/или лабораторные тесты). Современные

подходы к кожному тестированию [30] заключаются в проведении на первом этапе прик-теста (при отсутствии в анамнезе у пациента тяжелой анафилаксии проводится с цельной вакциной, в противном случае следует развести вакцину 1:10 или даже 1:100). Если кожный прик-тест с цельной вакциной отрицателен, следующим этапом идет выполнение внутридермального теста с разведенной вакциной 1:100. В дополнение к кожным тестам возможно тестирование *in vitro* с целью определения аллергенспецифических IgE для таких компонентов вакцин, как яичный белок, желатин, латекс и дрожжи. При получении отрицательных результатов аллерготестирования вакцинацию проводят в соответствии с общими рекомендациями [30]. При наличии положительных тестов, но при абсолютной необходимости введения вакцины последняя может быть введена в режиме градуированной дозы, на чем настаивают эксперты международного согласительного документа по аллергическим реакциям на вакцины [30]. Однако следует отметить, что отечественными протоколами такие меры не предусмотрены.

При отягощенном вакцинальном анамнезе, но при абсолютной потребности в продолжении иммунизации ее следует проводить в условиях стационара (в условиях возможности оказания реанимационной помощи). Наблюдение за пациентом в таком случае пролонгируется до 60 мин.

При склонности к анафилаксии предлагаются следующие меры к снижению риска ее развития.

Во-первых, по отношению к причинно-значимым аллергенам-компонентам вакцин может проводиться десенсибилизация [10]. Одной из таких ситуаций, определенных международным согласительным документом по лекарственной гиперчувствительности [1], является гиперчувствительность к противостолбнячной вакцине. На настоящий момент общепринятых протоколов для индукции лекарственной толерантности при наличии гиперчувствительности на иммунобиологические лекарственные средства не существует.

Во-вторых, иммунизация лиц с реакцией на конкретный компонент в идеале должна проводиться вакциной без такового. Этим компонентом часто выступает яичный белок. В настоящее время с применением методики культивирования кле-

ток млекопитающих выпускаются вакцины против гриппа, а также против полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи и ветрянки. Это такие вакцины против пандемического гриппа A/H1N1, как MonoГриппол Нео®* (РФ), Flucelvax (США) и Celvaran (Бэкстер) и сезонная вакцина против гриппа Гриппол Нео®* (РФ) и Optiflu (Novartis). Кроме того, разрабатываются технологии получения вакцин на основе вирусоподобных частиц (VLP-вакцин) с использованием культуры клеток насекомых или растений. В мире широко применяют и виросомальные вакцины, являющиеся максимально очищенными, с наименьшим количеством остаточного яичного белка.

В-третьих, иммунизацию можно проводить под прикрытием кортикостероидов (преднизолон внутрь 1,5–2 мг/кг в сутки или другой препарат в эквивалентной дозе однократно в день вакцинации или за одни сутки до и течение 2–3 сут после введения вакцины) [32, 43, 46, 47]. В то же время данные других исследований свидетельствуют о сомнительной ценности кортикостероидов в предотвращении анафилаксии при других триггерах [48, 49]. Исследований, опровергающих премедикационный эффект кортикостероидов при иммунизации, в доступной литературе не обнаружено, в связи с чем такой способ превентивной профилактики анафилаксии может применяться особенно в группе пациентов, имеющих хроническую аллергическую патологию.

Заключение

Вопросы диагностики, терапии и профилактики анафилаксии как наиболее тяжелого системного побочного проявления после иммунизации являются актуальными для врачей всех специальностей и особенно для педиатров в связи с необходимостью обеспечивать допуск детей к проведению вакцинации. Способность ориентироваться в вариантах манифестации, течения, клинических проявлений анафилаксии и подходах к неотложной терапии позволяет сохранить жизнь пациентов. Умение проводить превентивные меры в случае высокого риска развития анафилаксии после вакцинации в зависимости от клинической ситуации и, как правило, с индивидуальным оттенком позволяет предупреждать это тяжелое системное неблагоприятное событие.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Demoly P, Adkinson N.F., Brockow K., Castells M., Chiariac A.M., Greenberger P.A. et al. International Consensus (ICON) on drug allergy. *Allergy* 2014; 69(4): 420–437. DOI:10.1111/all.12350
2. Основы безопасности вакцин [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://ru.vaccine-safety-training.org/home.html> Дата доступа: 22.05.2018 г. [Vaccine safety basics. Available at: <http://ru.vaccine-safety-training.org/home.html>. Accessed 2013. (in Russ)]
3. Epidemiology and Prevention of Vaccine-preventable diseases. Pink Book, 2015; <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>.
4. Simons F.E., Arduoso L.R., Bilo M.B., Cardona V., Ebisawa M., El-Gamal Y.M. et al. International consensus on

- (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014; 7(9): 1–19. DOI: 10.1186/1939-4551-7-9
5. Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilo M.B., Brockow K., Fernández Rivas M. et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69(8): 1026–1045. doi: 10.1111/all.12437
 6. Sargant N., Erlewyn-Lajeunesse M., Bengler J. Does anaphylaxis masquerade as asthma in children? *Emerg Med J* 2015; 32: 83–84. DOI:10.1136/emermed-2014-203603
 7. Echeverri a-Zudaire L.A., Ortigosa-del Castillo L., Alonso-Lebrero E., Alvares-García F.J., Cortes-Alvares N. et al. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43: 304–325. DOI:10.1016/j.aller.2015.01.004
 8. McNeil M.M., Weintraub E.S., Duffy J., Sucumaran L., Jacobsen S.G., Klein N.P. et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(3): 868–878. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.048
 9. Plotkin S.A. Vaccines. Elsevier Science: W.B. Saunders Company, 6th Edition, 2012; 1576.
 10. Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Red Book 2015; <http://ebooks.aap-publications.org/content/red-book-30th-edition-2015>.
 11. Erlewyn-Lajeunesse M., Hunt L.P., Heath P.T., Finn A. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2012; 97(6): 487–490. DOI:10.1111/j.1365-2214.2012.01418_3.x
 12. Ruggeberg J.U., Gold M.S., Bayas J.M., Blum M.D., Bonhoeffer J., Friedlander S. et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25: 5675–5684.
 13. Hox V., Desai A., Bandara G., Gilfillan A.M., Metcalfe D.D., Olivera A. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthetase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 729–736.
 14. Helbling A., Hurni T., Mueller U.R., Pichler W.J. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: A study over a 3-year period comprising 940000 inhabitants of the swiss canton bern. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 285–290.
 15. Calvani M., Cardinale F., Martelli A., Muraro A., Pucci N., Savino F. et al. Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP) Anaphylaxis' Study Group. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(8): 813–819.
 16. Шмелева Н.Д. Характеристика поствакцинальных осложнений на введение национального календаря прививок в Республике Беларусь. Медицинская панорама 2012; 2: 48–51. [Shmeleva N.D. Characteristics of post-vaccination complications after introduction of a national vaccination calendar in the Republic of Belarus. *Medicinskaja panorama* 2012; 2: 48–51. (in Russ)]
 17. Gee J., Weinbaum C., Sukumaran L., Markowitz L.E. Human Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Vaccines & Immunotherapeutics* 2016; 12(6): 1406–1417. DOI:10.1080/21645515.2016.1168952
 18. Brotherton J.M., Gold M.S., Kemp A.S., McIntyre P.B., Burgess M.A., Campbell-Lloyd S. New South Wales Health HPV Adverse Events Panel. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ* 2008; 179(6): 525–533.
 19. Nakayama T., Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine* 2007; 25: 570–576.
 20. Zhou W., Pool V., Iskander J.K., English-Bullard R., Ball R., Wise R.P. et al. Surveillance for safety after immunization: vaccine adverse event reporting system (VAERS) – United States, 1991–2001. *MMWR Surveill Summ* 2003; 52(1): 1–24.
 21. Vellozzi C., Burwen D.R., Dobardzic A., Ball R., Walton K., Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009; 27(15): 2114–2120.
 22. Simons F.E., Clark S., Camargo C.A.Jr. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(2): 301–306.
 23. Пампура А.Н., Конюкова Н.Г. Анафилаксия к пищевым продуктам у детей раннего возраста. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2011; 56(5): 76–84. [Pampura A.N., Konjukova N.G. Anaphylaxis on food products in young children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2011; 56(5): 76–84. (in Russ)]
 24. Popa V.T., Lerner S.A. Biphasic systemic anaphylactic reactions: three illustrative cases. *Ann Allergy* 1984; 53: 151–155.
 25. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(3): 217–226.
 26. Nagao M., Fujisawa T., Ihara T., Kino Y. Highly increased levels of IgE antibodies vaccine components in children with influenza vaccine-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 861–867. DOI:10.1016/j.jaci.2015.08.001
 27. Arroabarren E., Anda M., Sanz M.L. Anaphylaxis to pneumococcal vaccine; CRM (197): novel cause of vaccine allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 425–437. DOI:10.1111/pai.12548
 28. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Stratton K., Ford A., Rusch E., Clayton E.W., (eds). Washington (DC): Institute of Medicine: National Academies Press, 2011; 70–78.
 29. Erlewyn-Lajeunesse M., Brathwaite N., Lucas J., Warner J. Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. *BMJ* 2009; 339: b3680.
 30. Dreskin S.C., Halsey N.A., Kelso J.M., Wood R.A., Edwards D.S., Edwards K.M. et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* 2016; 9(1): 32. doi:10.1186/s40413-016-0120-5
 31. Об утверждении инструкции по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь. Приказ Мин. здрав. Республики Беларусь от 27.02.2014 № 191. Режим доступа: <http://naviny.org/2014/02/27/by3741.htm> – Дата доступа: 22.05.2018. [On the approval of instructions on the tactics of carrying out preventive vaccinations among the population in the Republic of Belarus. Order Min. Healthy. of the Republic of Belarus No. 191 of February 27, 2014. Available at: <http://naviny.org/2014/02/27/by3741.htm>. Accessed 2014. (in Russ)]
 32. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 872. [Vaccines and vaccinations. National guidelines. V.V. Zverev, B.F. Semenov, R.M. Khaitov (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2011; 872. (in Russ)]
 33. Kelso J.M., Jones R.T., Yunginger J.W. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 867–872.
 34. DiMiceli L., Pool V., Kelso J.M., Shadomy S.V., Iskander J., VAERS Team. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2006; 24: 703–707.
 35. Russell M., Pool V., Kelso J.M., Tomazic-Jezic V.J. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2004; 23: 664–667.
 36. Kattan J.D., Konstantinou G.N., Cox A.L., Nowak-Wegrzyn A., Gimenez G., Sampson H.A. et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 215–218.
 37. Nakayama T., Aizawa C., Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(2 Pt 1): 321–325.

38. Pool V., Braun M.M., Kelso J.M., Mootrey G., Chen R.T., Yunginger J.W. et al.; VAERS Team. US Vaccine Adverse Event Reporting System. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2002; 110(6): e71.
39. Lavi S., Zimmerman B., Koren G., Gold R. Administration of measles, mumps and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *JAMA* 1990; 263: 269–271.
40. De Silva R., Dasanayake W., Wickramasinha G.D., Karunatilake C., Weerasinghe N., Gunasekera P. et al. Sensitization to bovine serum albumin as a possible cause of allergic reactions to vaccines. *Vaccine* 2017; 35(11): 1494–1500. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.02.009
41. Kattan J., Konstantinou G., Cox A., Nowak-Węgrzyn A., Gimenez G., Sampson H.A. et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 215–218. DOI:10.1016/j.jaci.2011.04.046
42. Клинические протоколы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей. Приказ Мин. здрав. Республики Беларусь от 08.08.2014 № 829. Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000913_270327_829.pdf – Дата доступа: 22.05.2018. [Clinical protocols for diagnosis and treatment of allergic diseases in children. Order Min. Healthy. Republic of Belarus from 08.08.2014 No 829; http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000913_270327_829.pdf. Accessed 08.12.2014. (in Russ)]
43. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии анафилаксии. М 2015; http://nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/KR_po_anafilaksii_24.12.2015.pdf [Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. Federal clinical guidelines for the diagnosis and therapy of anaphylaxis. Moscow 2015; http://nrcii.ru/docs/KR_po_anafilaksii_24.12.2015.pdf. (in Russ)]
44. Инструкция по медицинскому применению препарата. Режим доступа: http://rceth.by/NDfiles/instr/9045_94_99_04_07_09_14_s.pdf [Instructions for the medical use of the drug. http://rceth.by/NDfiles/instr/9045_94_99_04_07_09_14_s.pdf. Accessed 08.12.2017. (in Russ)]
45. Choo K., Simons F.E., Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD007596.
46. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 656. [Allergology and Immunology. National guideline. R.M. Khaitov, N.I. Il'ina (eds). Moscow: GEOTAR-Media 2009; 656. (in Russ)]
47. Шамшева О.В., Учайкин В.Ф., Медуницын Н.В. Клиническая вакцинология. М: ГЭОТАР-Медиа 2016; 576. [Shamsheva O.V., Uchaykin V.F., Medunitsyn N.V. Clinical Vaccinology. Moscow: GEOTAR-Media 2016; 576. (in Russ)]
48. De Silva H., Pathmeswaran A., Ranasinha C., Jayamanne S., Samarakoon B., Hittharage A. et al. Low-Dose Adrenaline, Promethazine, and Hydrocortisone in the Prevention of Acute Adverse Reactions to Antivenom following Snakebite: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *PLOS Med* 2011; 8: e1000435.
49. Tramer M., von Elm E., Loubeyre P., Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006; 333: 675.

Поступила 04.05.18

Received on 2018.05.04

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.