

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра поликлинической педиатрии

А.П. РУБАН

**ИММУНИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ**

(издание 2-е, переработанное и дополненное)

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2020

УДК 616.9-084-085.371:616-056.43-053.2(075.9)

ББК 51.9:53.53я73

Р 82

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 3 от 24.04.2020

Автор:

Рубан А.П., доцент кафедры поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Василевский И.В., профессор кафедры клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор
Кафедра детских инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Рубан, А.П.

Р 82

Иммунизация детей с аллергической патологией (издание 2-е, переработанное и дополненное) : учеб.-метод. пособие / А.П.Рубан. – Минск : БелМАПО, 2020. – 50 с.
ISBN 978-985-584-457-1

В учебно-методическом пособии освещены вопросы иммунизации детей с аллергическими заболеваниями. Обобщен опыт как отечественных, так и зарубежных авторов, представленный в виде нормативных документов и авторитетных изданий, регламентирующих проведение вакцинации у особых групп пациентов. Обозначены основные реактогенные компоненты вакцин, некоторые вопросы патогенеза и патофизиологии побочных проявлений после иммунизации, дифференциально-диагностические алгоритмы при неблагоприятных реакциях в поствакцинальный период. Подробно разобраны подходы к вакцинации детей с различными вариантами аллергопатологии, сопутствующими состояниями, при проведении специфической терапии, а также при наличии аллергии на яичный белок. Представлены варианты течения поствакцинальной анафилаксии, ее дифференциальная диагностика, а также алгоритм оказания неотложной помощи.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям "Педиатрия" (дисциплина "Физиология развития и группы здоровья детей раннего возраста"), "Общая врачебная практика" (дисциплина "Детские болезни"); повышения квалификации врачей-педиатров, врачей общей практики, врачей-клинических фармакологов, врачей-пульмонологов, врачей-аллергологов-иммунологов, врачей-реабилитологов, врачей скорой медицинской помощи, врачей других заинтересованных специальностей.

УДК 616.9-084-085.371:616-056.43-053.2(075.9)

ББК 51.9:53.53я73

ISBN 978-985-584-457-1

© Рубан А.П., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных обозначений и сокращений.....	4
Введение.....	5
Побочные проявления после иммунизации.....	6
Противопоказания и меры предосторожности к вакцинации	14
Аллергические реакции к компонентам вакцин.....	15
Принципы вакцинации детей с аллергической патологией.....	26
Вакцинация лиц с реакцией на яичный белок.....	41
Поствакцинальная анафилаксия.....	43
Ведение пациентов с поствакцинальной анафилаксией.....	46
Заключение.....	47
Список литературы.....	48

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

AAP – American Academy of Pediatrics

BTS/SIGN – British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network

ICON – Международный консенсус

Ig – иммуноглобулин

MMR – вакцина против кори, паротита, краснухи

VAR/Zoster – вакцина против ветряной оспы

ССД – синдром Стивенса-Джонсона

ТЭН – токсический эпидермальный некролиз

БА – бронхиальная астма

АГ – антиген

АД-М – анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием АГ жидкий

АДС – анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный жидкий

АДС-М – атоксин дифтерийно - столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием АГ жидкий

АКДС – вакцина коклюшно - дифтерийно - столбнячная адсорбированная жидкая

АНО – ангионевротический отек

АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия

АТ – антитело

АФ – анафилаксия

БДК – белок дрожжевых клеток

БКЭ – белок куриного эмбриона

БЦЖ – вакцина туберкулезная

БЦЖ-М – вакцина туберкулезная для щадящей первичной иммунизации

ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины

ГГЭ – гипотонически-гипореспонсивный эпизод

ГКС – глюкокортикостероиды

ГОА – гидроокись алюминия

ДН – дыхательная недостаточность

ИКС – ингаляционные кортикостероиды

ИЛС – иммунобиологическое лекарственное средство

ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

КПК – вакцина против кори, паротита, краснухи

ЛС – лекарственное средство

ЛГЧ – лекарственная гиперчувствительность

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАР – острая аллергическая реакция

ОПВ – оральная полиомиелитная вакцина

ПППИ – побочные проявления после иммунизации

СЗП – свежемороженая плазма

ВВЕДЕНИЕ

Хронические аллергические заболевания относятся к наиболее распространенной группе болезней у детей. В этой связи педиатрам приходится часто сталкиваться с дилеммой в плане допуска ребенка к вакцинации. Условием для выбора правильной тактики вакцинации этой категории пациентов является достаточный личный опыт врача как в лечении различных нозологических форм аллергопатологии, так и в умении ориентироваться в особенностях иммунизации при различных формах и тяжести течения аллергических заболеваний. Отсутствие такого опыта приводит к увеличению числа необоснованных медотводов от вакцинации детей, имеющих хронические аллергические заболевания или эпизоды ОАР в анамнезе. В итоге возрастает вероятность манифестации вакциноуправляемых инфекций со всем спектром их осложнений с риском, намного превышающим таковой при развитии неблагоприятных поствакцинальных состояний. Так, грипп, коклюш, туберкулез у пациентов с БА протекают гораздо тяжелее, при этом возрастает вероятность летального исхода [1,2]. В связи с повышенным риском развития осложнений ветряной оспы и пневмококковой инфекции у детей с аллергопатологией даже существуют рекомендации по дополнительной вакцинации против этих инфекций данной категории пациентов [2,3]. Еще одним негативным явлением может быть обострение аллергической патологии на фоне тех инфекций, к которым пациент не был иммунизирован. Известно, что грипп, корь, коклюш выступают триггерами обострений БА, атопического дерматита, аллергического ринита [3-5].

Сторонники антивакцинального лобби часто апеллируют сведениями о повышении риска развития аллергических и иммунологических заболеваний после вакцинации. Однако компетентные авторы (AAAAI) представляют обратную информацию, полученную на большой выборке пациентов. Доказано, что вакцинация детей не только не повышает риск развития или обострения таких хронических аллергических заболеваний как БА, атопический дерматит и аллергический ринит, но и способствует предотвращению их манифестации или прогрессирования [6].

Необходимо подчеркнуть, что пациенты с наличием аллергической патологии являются наиболее уязвимым звеном в эпидемиологическом процессе и остро нуждаются в проведении специфической вакцинопрофилактики [7].

ПОБОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ

Несомненно, на любое ЛС, в том числе и на любую вакцину, у пациента могут развиваться побочные проявления, по своей сути являющиеся непредвиденной отрицательной реакцией организма человека на введение ИЛС в дозе, указанной в инструкции по применению [5,8-12].

ПППИ — любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникшее после иммунизации, но которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с использованием конкретной вакцины [8-11]. Побочное проявление может представлять собой неблагоприятный или непреднамеренный признак, симптом или заболевание, а также выходящий за рамки нормы результат лабораторного тестирования.

Выделяют (Таблица 1) следующие виды ПППИ: реакции, обусловленные действием вакцинного препарата; реакции, обусловленные нарушением качества вакцины; реакции, обусловленные процедурной ошибкой иммунизации; реакции, обусловленные беспокойством по поводу иммунизации; случайные проявления [8-11].

ПППИ, вызванные самой вакциной, или истинные поствакцинальные в свою очередь подразделяются на следующие типы: реакции, обусловленные действием вакцинного препарата и реакции, обусловленные нарушением качества вакцины. Следует помнить, что реакции, обусловленные действием вакцинного препарата, могут быть отражением физиологического процесса формирования иммунного ответа на присутствующий в вакцине АГ. Такие реакции реализуются в виде некоторых клинических проявлений (например, боль или лихорадка) и/или лабораторных изменений, не влияющих на состояние здоровья иммунизированного пациента и не требующих медицинского вмешательства. В то же время и любой дополнительный компонент вакцины (адъювант, консервант или стабилизатор) также может стать поводом для возникновения ПППИ. Реакции, обусловленные нарушением качества вакцины, могут быть заподозрены в случае, если у пациентов, привитых в разных учреждениях вакциной одной серии или одного производителя, возникают однотипные осложнения [1].

Реакции на вакцину по степени выраженности можно разделить на две группы: **незначительные и тяжелые**. В большинстве случаев у иммунизированных пациентов имеют место незначительные вакцинальные реакции. Для них, как правило, характерны: возникновение в течение

Таблица 1.

Классификация побочных проявлений после иммунизации [8]

Тип ПППИ	Варианты ПППИ		Влияние ПППИ на состояние здоровья	
Реакции на вакцину (истинные)	Реакции, обусловленные действием вакцинного препарата	Незначительные (Градация слабые)	Местные (боль, отек или покраснение в месте инъекции) Системные (повышение температуры, дискомфорт, мышечная боль, головная боль или потеря аппетита)	Изменения функционального состояния пациента: <ul style="list-style-type: none"> • возникают в течение нескольких часов после инъекции; • исчезают через короткий промежуток времени; • не несут большой опасности
		Тяжелые: (АФ, конвульсии, тромбоцитопения, ГГЭ, продолжительный плач, местные сильные)	Серьезные	Развитие тяжелых и (или) стойких нарушений здоровья: <ul style="list-style-type: none"> • при любой дозе ведут к смерти; • требуют госпитализации или продления сроков госпитализации; • приводят к постоянной или значительной утрате трудоспособности/ инвалидности; • представляют угрозу для жизни; • являются врожденной аномалией/врожденным пороком; • требуют медицинского вмешательства с целью предотвращения необратимого нарушения или дефекта
		(Градация средние и сильные)	Другие тяжелые	<ul style="list-style-type: none"> • не вызывают долгосрочных проблем; • могут привести к потере трудоспособности; • редко опасны для жизни; • включают конвульсии и аллергические реакции, вызванные реакцией организма на определенный компонент вакцины
		Возникновение однотипных ПППИ у пациентов, привитых в разных учреждениях одной серией вакцины или вакциной одного производителя	В зависимости от тяжести проявлений	
Реакции, не связанные непосредственно с вакциной	Реакции, обусловленные процедурной ошибкой иммунизации	Ошибки в процессе подготовки, обращении, хранении и введении вакцины		В зависимости от тяжести проявлений
	Реакции, обусловленные беспокойством по поводу иммунизации	Реакции страха перед инъекцией (потеря сознания, гипервентиляция, рвота, судороги)		Вегетативные реакции
	Случайные проявления	Сопутствующие инфекции или манифестация соматической патологии		В зависимости от тяжести проявлений

нескольких часов после инъекции, быстрая положительная динамика с исчезновением симптомов через короткий промежуток времени, преимущественно наличие изменений функционального состояния пациента без наличия опасности для жизни.

Тяжелые ПППИ в свою очередь включают серьезные реакции и другие тяжелые реакции. **Серьезная реакция** – нормативное определение, под ним понимают любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, которое: при любой дозе ведет к смерти, требует госпитализации или продления сроков госпитализации, приводит к постоянной или значительной утрате трудоспособности/инвалидности или представляет угрозу для жизни. **Тяжелая реакция** – это более широкий термин, включающий серьезные реакции, а также другие тяжелые ПППИ, не обязательно приводящие к долгосрочным проблемам, редко опасные для жизни, но способные привести к потере трудоспособности (например, судороги и аллергические реакции, вызванные реакцией организма на определенный компонент вакцины). Термин «тяжелый» является ненормативным, чаще используется для описания интенсивности конкретного проявления. Как для местных реакций (например, отека), так и для системных реакций (например, лихорадки) среди градации «слабые, средние и сильные» к тяжелым следует относить сильные и некоторые реакции средней интенсивности [8-11].

Местные слабые реакции возникают в зоне введения вакцины в течение первых суток в виде гиперемии или отека длительностью до 48 часов с наличием субъективных жалоб. Такие реакции могут потребовать назначение антигистаминных препаратов или НПВС. При развитии отека, гиперемии и инфильтрации более 8 см в диаметре реакцию оценивают как местную сильную. В этом случае введение последующих доз вакцины, предположительно являющейся виновной в ПППИ, противопоказано. Однако существуют рекомендации отдельных авторов [1,6], согласно которым продолжение иммунизации возможно под прикрытием ГКС. Если слабые местные реакции развиваются у большей части иммунизированных, то сильные местные реакции возникают с частотой 1:1000 введенных доз и менее. Местные реакции требуют дифференциальной диагностики с побочными реакциями, связанными с процедурными ошибками при иммунизации (Таблица 2), в т.ч. с нарушением техники введения ИЛС.

Общие реакции сопровождаются лихорадкой и в некоторых случаях могут повторять клиническую картину тех инфекций, к которым проводилась иммунизация (кореподобная сыпь, катаральные явления, увеличение слюнных желез, фебрильные судороги и т.д.), что может потребовать назначения симптоматической терапии. Как правило, общие

реакции после введении инактивированных вакцин развиваются в течение 48 часов, живые же вакцины вызывают реакцию после 4-го дня прививки, за исключением реакций немедленного типа (Таблицы 2,3). Гипертермию свыше 40°C считают сильной общей реакцией, что является противопоказанием для последующей иммунизации этой же вакциной.

Таблица 2.
Причины и сроки регистрируемых ПППИ

Патологическое состояние	Причина возникновения	Сроки проявления
Локализованный абсцесс в месте введения вакцинного препарата, сепсис, синдром токсического шока или летальный исход	Контаминированное ИЛС или растворитель	До 7-х суток
Лимфаденит, холодный абсцесс	Подкожное введение вакцины БЦЖ	До 12-го месяца
Локализованный стерильный абсцесс	Поверхностное введение инактивированных вакцин	До 7-х суток
Признаки поражения седалищного нерва после в/мышечной инъекции в ягодичную область	Попадание ИЛС в нервный ствол при инъекции	До 30-х суток
Местная реакция диаметром 8 см и более (в сочетании с общими реакциями)	Замораживание адсорбированных вакцин	До 7-х суток
Инфекционные заболевания с парентеральным механизмом передачи	Использование одноразового шприца повторно или нарушение противоэпидемического режима при проведении инъекции	В сроки максимального инкубационного периода возникшей инфекции
АФ, крапивница, АНО	Недостаточно собранный аллергологический анамнез, назначение прививки без учета состава вакцины	До 9 часов (чаще до 1 часа) [5]
Фебрильные судороги	Выраженная либо умеренная гипертермия на фоне предшествующего поражения ЦНС	Убитые вакцины - до 3 дней Живые вакцины - 5-12 дней
Афебрильные судороги	Скрытое органическое поражение нервной системы	До 14 дней
Синдром пронзительного крика	Повышение внутричерепного давления (вследствие декомпенсации перинатальной энцефалопатии, у детей после перенесенной ЧМТ, при инфекционном токсикозе и др.)	Первые 3-е суток

Таблица 3.
 Серьезные побочные проявления после иммунизации [13]

Клинические формы осложнений	Вакцины	Сроки развития после иммунизации
Анафилаксия	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 9 часов* (чаще до 1 часа) [5]
Тяжелые генерализованные аллергические реакции (рецидивирующий АНО, ССД-ТЭН)	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 28 дней* [5]
Синдром сывороточной болезни	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 15 дней
Энцефалит	АКДС, АДС Коревая вакцина	До 3 дней 5-15 дней
Другие поражения ЦНС с генерализованными или фокальными проявлениями: <ul style="list-style-type: none"> • энцефалопатия • серозный менингит • неврит, полиневрит 	АКДС, АДС Коревая вакцина Паротитная вакцина Инактивированные вакцины	До 3 дней 5-15 дней 10-40 дней до 30 дней
Резидуальные судорожные состояния: афебрильные судороги (появившиеся после прививки при температуре ниже 38,5°C и отсутствовавшие до прививки), повторившиеся в течение первых 12 месяцев после прививки.	АКДС, АДС Коревая, паротитная, краснушная вакцины	До 3 дней 5-10 дней
Вакциноассоциированный полиомиелит <ul style="list-style-type: none"> • у привитого здорового • у привитого с иммунодефицитом • у контактного лица 	ОПВ ОПВ ОПВ	5-30 дней 5 дней - 6 мес. любой
Тромбоцитопеническая пурпура	Коревая вакцина	10-25 дней
Артралгия, артрит	Краснушная вакцина	5-40 дней
Генерализованная инфекция, вызванная вакциной (генерализованный БЦЖ-ит)	БЦЖ, БЦЖ-М	После 6 недель
Остеит (остит, остеомиелит), вызванный вакциной	БЦЖ, БЦЖ-М	После 6 недель
Лимфаденит, келоидный рубец	БЦЖ, БЦЖ-М	После 6 недель

* - поправка с учетом новых данных [5]

Серьезные ПППИ – это состояния, которые могут представлять угрозу для жизни, требуют медицинского вмешательства, госпитализации или ее продления, приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности, или к другим тяжелым или необратимым

последствиям. К такого рода реакциям относят неблагоприятные события, представленные в Таблице 3. Частота возникновения серьезных ПППИ не превышает 1 на 1000000 введенных доз. При этом риск развития такой серьезной жизнеугрожающей реакции как АФ при проведении вакцинации гораздо ниже, чем при применении других ЛС (антибактериальных, НПВС, противоопухолевых/цитотоксических препаратов, иммуномодуляторов), и составляет по данным различных авторов 0,1-10 на 1000000 введенных доз [1,3,4,6,12,14]. Каждый случай таких состояний требует детального анализа, поскольку вероятность случайного совпадения развившейся патологии с вакцинацией очень высока (Таблица 4).

Таблица 4.
Дифференцирование нежелательных реакций на введение ИЛС и
интеркуррентных заболеваний [8]

Дифференцируемые состояния	Вид реакции	Дифференциально-диагностические критерии
Нежелательные реакции	Местные	Инфильтрат и гиперемия возникают в течение 48 часов диаметром более 2 см, могут сохраняться более 2 суток, уплотнение рассасывается до 2-4 недель.
	Общие	После введения адсорбированных вакцин – лихорадка выше 39,5°C в первые 3 суток продолжительностью 1-3 дней. При введении живых вирусных вакцин – лихорадка, катаральные симптомы с 4-6 по 12-14 день продолжительностью 3-6 дней.
Интеркуррентные заболевания	Критерий	Характерные особенности
	Сроки возникновения	Развиваются в любой период времени после введения ИЛС.
	Клинические проявления	Клиническая симптоматика заболеваний оригинальна, в отличие от патологических реакций; присоединение нетипичных для поствакцинального периода признаков; нарастающая динамика симптомов; более длительное сохранение симптомов.
	Лабораторные показатели	Патологические изменения в клинических анализах, соответствующие нозологии (обычно отсутствуют при патологических реакциях на ИЛС).
	Эпидемиологический анамнез	Присутствует; наличие больных в окружении привитого.

Категория **ПППИ, не связанных непосредственно с вакциной**, включает: реакции, обусловленные процедурной ошибкой иммунизации; реакции, обусловленные беспокойством по поводу иммунизации и случайные проявления (Таблица 1).

Реакции, обусловленные процедурной ошибкой иммунизации (возникают при допущении ошибок в процессе подготовки, обращении, хранении и введении вакцины) часто составляют наибольшую долю ПППИ (Таблица 5). Значительную роль в предотвращении таких реакций играет обучение персонала и повышение его квалификации.

Таблица 5.
Примеры ошибок иммунизации и возможных ПППИ

Процедурная ошибка иммунизации	Возможное ПППИ
Несоблюдение стерильности инъекции <ul style="list-style-type: none"> • Повторное использование одноразового шприца или иглы, вызывающее заражение флакона, особенно при использовании многодозовых флаконов; • Неправильная стерилизация шприца или иглы; • Заражение вакцины или растворителя. 	<ul style="list-style-type: none"> • Местные реакции в месте вакцинации (абсцесс, отек, флегмона, уплотнение); • Сепсис; • Синдром токсического шока; • Передача инфекций через кровь (гепатита В, ВИЧ); • Смерть.
Ошибка при восстановлении <ul style="list-style-type: none"> • Неправильное встряхивание вакцины; • Восстановление с использованием ненадлежащего растворителя; • Замена вакцины или растворителя лекарственным препаратом; • Повторное использование восстановленной вакцины. 	<ul style="list-style-type: none"> • Местный абсцесс; • Неэффективность вакцины*; • Эффект применения лекарственного средства (например инсулина, окситоцина, миорелаксанта); • Синдром токсического шока; • Смерть.
Инъекция в ненадлежащее место <ul style="list-style-type: none"> • Введение БЦЖ подкожно • Слишком поверхностное введение АКДС/АДС-анатоксин/АС • Инъекция в ягодичную мышцу. 	<ul style="list-style-type: none"> • Местная реакция или абсцесс или иная местная реакция; • Повреждение седалищного нерва.
Ненадлежащая транспортировка/хранение вакцины.	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенная местная реакция в результате использования замороженной вакцины; • Неэффективность вакцины.
Несоблюдение противопоказаний	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелые реакции, которые могли быть предупреждены.

* Неэффективность вакцины — отсутствие полезного эффекта от вакцины.

Ошибки иммунизации могут привести к целому кластеру ПППИ, который подразумевает два или более случаев одного и того же побочного проявления, связанные по времени, месту или вводимой вакцине. Такие кластеры ассоциированы, как правило, с определенным специалистом или медучреждением, обеспечивающим медицинское обслуживание, или с флаконом вакцины, которая была подготовлена не должным образом или заражена. Ошибки иммунизации могут также случаться с бóльшим количеством флаконов, например, в случае замораживании вакцины при ее транспортировке и, таким образом, приводить к увеличению числа местных реакций.

Еще один вариант ПППИ, представленный в Таблице 1, может быть обусловлен психоэмоциональным фактором. Процесс вакцинации может вызывать у пациента **реакции, обусловленные беспокойством по поводу иммунизации**. Так, в ожидании вакцинации или в результате проведения любой инъекции пациенты могут испытывать страх и, как следствие волнения, у них развиваются вегетативные реакции. Симптомы могут включать в себя обморок, гипервентиляцию, рвоту, судороги, головокружение и головную боль [8-11]. Перечисленные симптомы – типичные и хорошо известные реакции страха перед инъекцией и не связаны непосредственно с вакциной. Тем не менее, ошибочно такие реакции могут быть приняты за АФ.

Третий вариант ПППИ, непосредственно с вакциной или ее введением не связанных, определен как **случайные проявления** [8-11].

Новорожденные и дети младшего возраста, как контингент, для которого вакцинация наиболее актуальна, имеют некоторый фоновый уровень заболеваемости. В этот возрастной период манифестируют многие врожденные или ранние неврологические заболевания, эти дети склонны к микробно-воспалительным и вирусным заболеваниям, поэтому случайные проявления при вакцинации детей в данных возрастных группах неизбежны. В целях поддержки анализа ПППИ, ВОЗ разрабатывает и публикует информационные листы об уровнях случайных реакций после иммунизации различными вакцинами, в том числе случаях внезапной смерти в некоторых странах [8-10]. Такие меры позволяют оценить ожидаемое количество случайных проявлений после иммунизации. Дифференцирование нежелательных реакций на введение ИЛС и случайных проявлений в виде интеркуррентных заболеваний представлено в Таблице 4.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ К ВАКЦИНАЦИИ

Дети с наличием хронических аллергических заболеваний или эпизодами ОАР составляют группу пациентов, требующую некоторую осторожность при проведении иммунизации [15]. Это обусловлено следующими моментами. Во-первых, дети с аллергической патологией заведомо могут иметь сенсibilизацию к некоторым компонентам вакцин с последующей реализацией тяжелой ОАР. Во-вторых, период обострения хронической аллергической патологии является временным противопоказанием к иммунизации.

Тем не менее, отечественные [1,6,7,11] и международные нормативные документы и авторитетные издания [3-5,12], регламентирующие проведение вакцинации у особых групп пациентов, в том числе рекомендации Консультативного комитета по иммунизации (ACIP) и Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) однозначно утверждают, что наличие аллергопатологии не является основанием для отказа от иммунизации. Единственным абсолютным противопоказанием, применимым ко всем вакцинам является отягощенный анамнез по АФ на предыдущую дозу или компонент вакцины (белок различного происхождения, антимикробные агенты, консерванты), если пациент не прошел десенсибилизацию [3]. В случае, если риск серьезной негативной реакции перевешивает заявленный эффект вакцины, иммунизацию данным ИЛС не следует проводить.

Также выделяют временные противопоказания (предосторожности) к вакцинации. Общими временными противопоказаниями являются такие состояния у пациента, которые могут увеличить риск или тяжесть побочных реакций или спровоцировать другую патологию из-за возможной реакции, связанной с вакцинацией. К таким предосторожностям относят умеренное или тяжелое острое заболевание, независимо от отсутствия или наличия лихорадки (до выхода из острой фазы заболевания).

В некоторых авторитетных изданиях обозначены состояния, ошибочно считающиеся противопоказаниями [3,4]:

- диарея;
- незначительные заболевания верхних дыхательных путей с лихорадкой или без (в том числе средний отит);
- текущая антимикробная профилактика (местная обработка зева);
- умеренные местные реакции на предыдущую вакцинацию;
- фаза выздоровления острого заболевания;
- аллергия на мясо или перья утки;

- аллергия к антибиотикам (кроме АФ на неомидин, гентамидин, или стрептомидин, если любой из них содержится в вакцине);
- наличие любой пищевой аллергии на яйца, кроме АФ;
- наличие судорог в личном или семейном анамнезе;
- синдром внезапной смерти в семейном анамнезе;
- неблагоприятное событие при последующей иммунизации в семейном анамнезе;
- беременные или лактирующие в ближайшем окружении.

Заблуждения о наличии вышеуказанных состояний как противопоказаний к вакцинации могут привести к упущению проведения своевременной иммунизации и, как следствие, оставить восприимчивых к серьезным заболеваниям детей в зоне риска инфицирования.

Временными противопоказаниями являются также условия, которые могли бы поставить под угрозу способность вакцины выработать иммунитет (например, введение вакцины против кори пациенту с пассивным иммунитетом к кори после недавнего переливания препаратов крови).

Кроме того, к каждой вакцине существуют свои специфические противопоказания и предосторожности, с которыми можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению данного ИЛС или на сайте производителя [4].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ К КОМПОНЕНТАМ ВАКЦИН

Вакцины представляют собой сложные ИЛС, в состав которых входят не только антигенные детерминанты, обеспечивающие запуск иммунного ответа, но и следовое количество различных компонент, необходимых для их производства (среды для выращивания, консерванты, стабилизаторы и т.д.). В этой связи существует мнение, что основной аллергенный потенциал вакцин связан не с их антигенным содержанием (бактериальным или вирусным), а с дополнительными компонентами вакцин, что обуславливает потребность в совершенствовании технологических циклов их производства [6,12,13].

В рамках плановой профилактики инфекционных заболеваний применяются различные виды вакцин: живые и инактивированные, цельноклеточные и ацеллюлярные, в том числе анатоксины, расщепленные, субъединичные, полисахаридные и рекомбинантные вакцины [16]. Классификация вакцин, перечень применяемых вакцин, а также общая характеристика живых и инактивированных вакцин представлены в Таблице 6.

Живые вакцины состоят из микроорганизмов авирулентных аттенуированных штаммов, не патогенных для человека. Такие вакцины термолабильны, не включают адьювантов, но содержат незначительное количество антибиотиков и белков среды, на которой выращивался субстрат. Живые вакцины обладают высокой иммуногенностью и реактогенностью. Отрицательным свойством этих вакцин является способность вызывать вакциноассоциированные заболевания при реверсии вакцинного штамма или при дефектах иммунитета у привитого.

Убитые (инактивированные) вакцины характеризуются отсутствием живого микроорганизма, наличием консервантов (обеспечение стерильности), стабилизаторов (отвечают за устойчивость антигенных свойств) и адьювантов (иммуностимулирующий эффект). Общим свойством является достаточная иммуногенность при низкой реактогенности. При замораживании иммуногенность снижается, а реактогенность повышается.

Таблица 6

Общая характеристика живых и инактивированных вакцин [15]

Вид вакцины	Применяемые вакцины	Характеристика ИЛС
Живые вакцины:		
Бактериальные	Против туберкулёза (БЦЖ, БЦЖ-М) Против тифа	<ul style="list-style-type: none"> • аттенуированная форма «дикого» вируса или бактерии
Вирусные	Против полиомиелита (ОПВ) Против кори, краснухи и эпидемического паротита (КПК, MMR) — моновалентные и в виде комплексных вакцин VAR/Zoster (Варилрикс, Окавакс) Против гриппа (Ультравак) Против ротавируса (Ротатекс) Против аденовируса Против натуральной оспы Против желтой лихорадки	<ul style="list-style-type: none"> • для получения иммунного ответа должна произойти репликация • иммунный ответ практически идентичен натуральной инфекции • не включают адьюванты • содержат консерванты (антимикробные агенты) • содержат белки среды выращивания субстрата • меньшая стабильность, инактивация при нагревании, больше требований к холодовой цепи • обычно продуцирует иммунитет с одной дозы • кратность введений – одно- или двукратно • длительнее иммунитет • возможны тяжелые реакции • зависят от циркулирующих АТ

Продолжение Таблицы 6

Вид вакцины	Применяемые вакцины	Характеристика ИЛС	
Инактивированные вакцины:			
Цельноклеточные			
Вирусные (цельновирионные)	Вакцина против гепатита А, ИПВ (Имовакс полио), против гриппа (Флюваксин), бешенства	<ul style="list-style-type: none"> • отсутствие живого микроорганизма • не реплицируются • не требует аттенуации • менее подвержены воздействию циркулирующих АТ • наличие адьюванта • наличие стабилизатора • инактивация при замораживании • бóльшая стабильность, меньше требования к холодовой цепи • короче поствакцинальный иммунитет (титр АТ уменьшается со временем) • иммунный ответ преимущественно гуморальный • кратность введений – многократно (требуется бóльшее введение доз) • могут потребоваться дополнительные бустерные дозы 	
Бактериальные	Против коклюша (в составе АКДС, Эупенты), брюшного тифа, холеры, чумы		
Ацеллюлярные (компонентные)			
Анатоксины	Против дифтерии, столбняка		
Субъединичные	Против гриппа (Гриппол плюс, Инфлювак, Агриппал), гепатита В, коклюша (в составе Инфанрикс, Пентаксим), вируса папилломы человека, сибирской язвы		
Сплит-вакцины	Против гриппа (Ваксигрипп, Флюваксин, Бегривак, Флюарикс)		
Полисахаридные			
Чистые полисахаридные	Пневмококковая (Пневмо-23), менингококковая (Менинго А+С), брюшнотифозная (Вианвак, Тифим Ви), сальмонеллезная		
Конъюгированные полисахаридные	Гемофильная (АКТ-Хиб), пневмококковая (Превенар, Синфлорикс), менингококковая (Менактра)		
Рекомбинантные			
Вирусные	Вакцины против ВГВ (Эувакс В, Регевак В, Шанвак В, Эбербиовак НВ) VAR/Zoster (Витагерпавак, Герповак)		
	Против вируса папилломы человека (Гардасил), живая ослабленная гриппозная		
Бактериальные	Salmonella Typhi (Ty21a)		
Комплексные			
	АКДС, Инфанрикс, Инфанрикс-полио+ХИБ, Тетраксим, Пентаксим, Гексаксим, Адасель		

Знание состава вакцины имеет решающее значение для идентификации возможного причинно-значимого аллергена, прогнозирования и снижения риска побочных эффектов, персонализированного проведения вакцинации. Основные типы компонентов вакцин в зависимости от их назначения,

способные вызывать реакции гиперчувствительности (не обязательно АФ), представлены в Таблице 7.

Таблица 7.
Классификация компонентов вакцин [14]

Тип		Компоненты
Иммунизирующие АГ и конъюгирующие агенты		Столбнячный анатоксин, живые ослабленные вирусы, убитые вирусы или их компоненты, белки-носители и АГ
Среда (белки/пептиды)		Белок куриного яйца, лошадиная сыворотка, клетки мыши и обезьяны, клетки почек собаки, дрожжи
Добавки	Противомикробные агенты	Неомицин, хлортетрациклин, гентамицин, стрептомицин, эритромицин, канамицин, полимиксин В, амфотерицин В
	Консерванты	Тиомерсал, 2-феноксиэтанол, фенол, бензетоний хлорид
	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 (деацилированный монофосфориллипид А, гидроксид алюминия)
	Инактивирующие остатки	Формальдегид, бета-пропиолактон, формалин, глутаровый альдегид
Контаминация		Латекс

Спектр дополнительных компонентов вакцин (на настоящий период заявленных производителями в составе ИЛС), потенциально способных вызвать аллергическую реакцию, представлен в Таблице 8. Состав вакцин с перечнем наиболее значимых компонентов должен быть обозначен во вкладыше к ИЛС каждого производителя для каждой вакцины. Перед применением вакцины пациента необходимо опросить на наличие в анамнезе гиперчувствительности по немедленному типу к обозначенным компонентам вакцин, особенно на предмет АФ.

В качестве возможных аллергенов могут выступать такие дополнительные компоненты вакцин, как белок (яичный белок, желатин, сывороточный альбумин, дрожжевой белок, латекс), антибактериальные агенты, консерванты (тиомерсал, 2-феноксиэтанол) и адьюванты (алюминия гидроксид, алюминия фосфат и др.). Однако присутствие вышеуказанных веществ в вакцине не всегда является основанием для отказа от вакцинации.

Таблица 8.

Вакцины и их компоненты, способные вызывать острые аллергические реакции

Вакцина	Производитель	Дополнительные компоненты/содержание
Против гриппа		
Ультравак (живая)	НПО Микроген, РФ	БКЭ*, желатин (3мг/0,5 мл)
Ваксигрипп	Sanofi Pasteur, Франция	БКЭ*, неомидин (не определяется в конечном продукте)
Гриппол Плюс	НПО Петровакс, РФ	БКЭ*
Инфлювак	Abbot Biologicals B.V., Нидерланды	БКЭ*, гентамидин (нет данных)
Флюарикс Квадр	GSK, Бельгия	БКЭ ($\leq 0,050$ мгк/доза), гентамидин ($< 0,15$ мгк/доза)
Флюоваксин	Чанчунь Чаншэн Лайф Сайенсиз Лтд, Китай	БКЭ (нет данных)
Против кори		
Живая коревая вакцина	НПО Микроген, РФ	белок перепелиного эмбриона (нет данных), желатин (2 мг/доза) гентамидин или канамицин (≤ 20 мкг/доза)
Рувакс	Aventis Pasteur, Франция	БКЭ (нет данных), неомидин*
Против эпидемического паротита		
Живая паротитная вакцина	НПО Микроген, РФ	белок перепелиного эмбриона (нет данных), гентамидин (≤ 25 мкг/доза), желатин (0,02 мл 10% р-ра/доза)
Против краснухи		
Рудивакс	Sanofi Pasteur Франция	Неомидин*
Против кори, эпидемического паротита и краснухи (комбинированные)		
Приорикс	GSK, Бельгия	БКЭ (нет данных), неомидин (< 25 мкг/доза)
MMR-II	Merck, США	желатин (14,5 мг/доза), неомидин (25 мгк/доза), бычий сывороточный альбумин (< 50 нг/доза), альбумин человека ($\leq 0,3$ мг/доза)
Против вирусных гепатитов		
Регевак В	ЗАО«Биннофарм, РФ	БДК*
Эувакс В	LG Chem, Ltd. Корея	БДК*
Шанвак В	Индия	БДК*
Эбербиовак НВ	Куба, Италия	БДК*
Энжерикс-В	GSK, Бельгия	БДК ($\leq 5\%$ дрожжевого белка или плазмидная ДНК), латекс**
Аваксим 80,160	Sanofi Pasteur, Франция	неомидин (не более 5 мкг/мл)
Хаврикс	GSK, Бельгия	БДК*, неомидин* (< 20 нг/0,5мл), латекс**
Твинрикс	GSK, Бельгия	БДК ($\leq 5\%$ дрожжевого белка/доза), латекс**, неомидин* (< 20 нг/0,5мл)

Против полиомиелита		
ОПВ	ФНЦИРИП им. Чумакова, РФ	канамицин (0,15мг/0,1 мл)
БивакПолио	ФНЦИРИП им. Чумакова, РФ	канамицин (0,3мг/0,2 мл)
Полиорикс	GSK, Бельгия	неомицин*, полимиксин*
Имовакс Полио	Sanofi Pasteur, Франция	неомицин (<5 нг/доза), полимиксин (25 нг/доза), стрептомицин (200 пг/доза), бычий сывороточный альбумин (<50 нг/доза)
Против коклюша, дифтерии, столбняка, в т.ч комбинированные с другими		
АКДС - вакцина АДС анатоксин АДС-М анатоксин АД-М анатоксин	НПО Микроген, РФ	-
Тетраксим	Sanofi Pasteur, Франция	неомицин (<4 пг/доза), полимиксин (<4 пг/доза)
Пентаксим	Sanofi Pasteur, Франция	неомицин (≤4 пг/доза), полимиксин (≤4 пг/доза)
Гексаксим	Sanofi Pasteur, Франция	неомицин, стрептомицин, полимиксин (нет данных)
Адасель	Sanofi Pasteur, Канада	латекс**, казеин (8,1-17,3 нг/мл)
Boostrix	GSK, Бельгия	латекс**
Инфанрикс	GSK, Бельгия	латекс**, казеин (12,2-18,3 нг/мл)
Инфанрикс-полио+ХИБ	GSK, Бельгия	казеин (12,2-18,3 нг/мл)
Инфанрикс Гекса	GSK, Бельгия	БДК, неомицин, полимиксин (нет данных)
Эупента	Корея	БДК (нет данных)
Pediarix	GSK, Бельгия	латекс**, неомицин (<0,05 нг/0,5мл) полимиксин В (<0,01 нг/0,5мл) БДК (≤5 % дрожжевого белка/0,5 мл)
Против НВВ-инфекции		
Хиберикс	GSK, Бельгия	конъюгированный столбнячный белок (30 мкг/доза)
Акт-ХИБ	Sanofi Pasteur, Франция	конъюгированный столбнячный белок (10 мкг/доза)
PedvaxНВВ	Merck, США	латекс (нет данных)
Против ротавируса		
РотаТек	США	бычий сывороточный альбумин*
Ротарикс	GSK, Бельгия	латекс (в оральном аппликаторе)
Против пневмококковой инфекции		
Пневмовакс 23	Merck, США	-
Пневмо 23	Sanofi Pasteur Франция	-
Синфлорикс	GSK, Бельгия	-
Превенар 13	Pfizer, США/РФ	бычий сывороточный альбумин*
Против менингококковой инфекции		
Менинго А+С	Франция	-
Менактра	Sanofi Pasteur Франция	белок дифтерийного анатоксина (48 мкг/дозе)

Менюгейт	Италия	нет данных
Менвео	GSK, Италия	БДК (нет данных)
Бексеро	GSK, Швейцария	латекс**, канамицин (0,01 мкг/доза)
Труменба	Pfizer, Великобритания	нет данных
Менингококковая группы А поли- сахаридная сухая	РФ	-
Против туберкулеза		
БЦЖ, БЦЖ-м	НПО Микроген, РФ	-
Против герпетической инфекции, в т.ч. комбинированные		
Варилрикс	GSK, Бельгия	сывороточный альбумин человека (нет данных), неомицин (≤ 25 мкг/доза)
Витагерпавак	Витафарма, РФ	гентамицин (≤ 40 мкг/мл), желатин 0,01 г/мл
Герповакс	РФ	гентамицин (не боле 8 мкг/доза), БКЭ и желатин (нет данных)
Окавакс	Sanofi Pasteur Франция	канамицин (≤ 7 мкг/доза), эритромицин (≤ 2 мкг/доза)
Варивакс	Merck, США	желатин (25 мкг/мл), неомицин*
Zostavax	Merck, США	желатин (24 мкг/мл), неомицин*
Приорикс-тетра (MMR+V)	GSK, Бельгия	БКЭ (нет данных), неомицин (≤ 25 мкг/доза)
ProQuad (MMR+V)	Merck, США	желатин (11 мг/доза) неомицин (<16 мкг/доза)
Против клещевого энцефалита (инактивированные вакцины)		
Клещ-Э-Вак	ФНЦИРИП им. Чумакова, РФ	БКЭ*, альбумин человека (0,125/0,25 мл)
Энцевир Энцевир Нео детский	АО НПО «Микроген», РФ	БКЭ*, альбумин человека (0,1- 0,125 мг/0,25 мл)
Концентрированная сухая вакцина	ФНЦИРИП им. Чумакова, РФ	БКЭ*, альбумин человека (0,25 мг/0,5 мл), желатин (5 мг/0,5 мл)
ФСМЕ-Иммун® Джуниор	Бакстер, США	БКЭ, альбумин человека, (0,25мг/0,25 мл), неомицин*, гентамицин*
Энцекур	Novartis Vaccines, Германия	БКЭ, неомицин, гентамицин (нет данных)
Антирабическая вакцина		
Вакцина антирабическая	РФ	сывороточный альбумин (5,0 мг/доза), желатин (10 мг/доза), канамицин (нет данных)
RabAvert	Novartis, Швейцария	желатин (<12 мкг/мл)
Другие		
Гардасил		БДК (≤ 7 мкг/доза)
Синагис	Великобритания	-
Антракс (Биотракс)	США	латекс (нет данных)
YF-Vax	Sanofi Pasteur Франция	БКЭ (≤ 16 мкг/доза), желатин (12,5 мг/мл), латекс (нет данных)
Vivotif	Crucell Vaccines	желатиновая капсула

*Содержится в следовом количестве (заявлено производителем)

** В лекарственной форме шприц-доза

Вакцины против гриппа и желтой лихорадки выращиваются на куриных эмбрионах, поэтому **яичный белок** овальбумин или овомукоид является их составной частью. В редких случаях, эти вакцины и непосредственно АГ яичного белка могут вызвать АФ или другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. В этой связи они противопоказаны лицам с наличием пищевой аллергии с клиническими проявлениями в виде АФ, если ранее не была проведена десенсибилизация. При этом пищевая аллергия на яйцо в виде других ОАР (АНО, крапивница и т.д.) не может препятствовать назначению вакцин с данным компонентом. Однако, существует мнение, что наличие высокого уровня sIgE к овальбумину у детей, длительно не употребляющих куриные яйца, представляется фактором риска развития системных аллергических реакций на введение вакцины, содержащей остаточные количества яичного белка. Импортные вакцины против кори и эпидемического паротита производятся с использованием культуры клеток фибробластов куриных эмбрионов. При наличии в анамнезе АФ на яичный белок эти вакцины не назначают или проводится их замена на вакцину, приготовленную на фибробластах перепелиных эмбрионов. Рекомендации по вакцинации против гриппа лиц, имеющих в анамнезе аллергические реакции на яйца [17] (подробно рассмотрены ниже).

Желатин в качестве стабилизатора может содержаться в живых вирусных вакцинах, таких как вакцины против кори, паротита, краснухи, бешенства, ветряной оспы, желтой лихорадки, в некоторых дифтерийно-столбнячно-коклюшных бесклеточных и противогриппозных вакцинах (Таблица 8). У пациентов как с наличием пищевой аллергии на желатин в анамнезе, так и при её отсутствии может развиваться АФ после введения вышеуказанных ИЛС. Следует помнить, что пищевая аллергия развивается в основном на бычий малогидролизованный желатин, применяемый же в вакцинах свиной желатин глубокого гидролиза или же его полное исключение из состава ИЛС позволило снизить количество регистрируемых осложнений от редких (1:1,8 млн) до невыявляемых [6]. Постановка кожных тестов может быть полезна для выявления лиц, подверженных риску развития тяжелых реакций гиперчувствительности на этот компонент, при этом следует учитывать происхождение желатина (свиной или говяжий) [4,12,14]. Также необходимо соблюдать осторожность при парентеральном введении желатин-содержащих препаратов пациентам с известной гиперчувствительностью к галактозе- α -1,3-галактозе (альфа-гал). С.А.Stone (2017) описал случай развития АФ после введения противогерпетической вакцины у пациента с наличием аллергии на красное мясо. К настоящему

времени разработаны и опубликованы схемы (стандартная, а также с использованием техники дробной иммунизации) для введения конкретных вакцин лицам с наличием АФ к компонентам, содержащимся в этих ИЛС [12,14,16-18].

Примерно у 6% лиц, получающих бустер дозы вакцины против бешенства, развивается **сывороточная болезнь**. Эта реакция, как полагают, вызвана сенсibilизацией к человеческому альбумину, измененному под воздействием используемого в производстве вакцины вирус-инактивирующего агента. Содержится человеческий альбумин также в некоторых вакцинах против вирусного энцефалита и ветряной оспы.

АФ после введения рекомбинантной вакцины против гепатита В возникает редко и, как правило, объясняется повышенной чувствительностью к следовому количеству **дрожжевого белка** (гетерологичного белка субстрата культивирования этой вакцины). Наличие такой реакции является противопоказанием для назначения противогепатитных моно- и поликомпонентных вакцин (Таблица 8). Следовое количество дрожжевого белка 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 АФ после введения вакцин против гепатита В по результатам различных исследований оценивается от редкой, до среднестатистической 1,9:1000000 введенных доз. При этом, как свидетельствует работа L. DiMiceli (2006), единичные эпизоды АФ на противогепатитные вакцины не всегда подтверждались наличием гиперчувствительности к дрожжам при проведении тестирования. Задokumentированных сведений об эпизодах АФ на другие вакцины, содержащие дрожжевой белок, нет. Тем не менее, наличие в анамнезе АФ/ОАР на дрожжи является противопоказанием для назначения вакцин с указанным компонентом [7,11].

Натуральный **латекс**, получаемый из сока каучукового дерева и содержащий естественные примеси (растительные белки и пептиды), крайне редко становится причиной тяжелой аллергической реакции. Латекс может содержаться в медицинских перчатках, в пробках флаконов, в плунжерах шприцов и в других изделиях медицинского назначения. Наиболее распространенный тип реакций на латекс – контактная аллергия. Тяжелые анафилактические реакции встречаются редко, в литературе описан лишь один случай такой реакции, развившейся после введения вакцины против гепатита В [4]. Тем не менее, при наличии в анамнезе у пациента АФ на

латекс, вакцины, поставляемые во флаконах или шприцах, содержащих натуральный каучук, не следует вводить. При этом контактная аллергия на латекс основанием для отказа от вакцинации не является [3,4].

Антибактериальные агенты, такие как неомицин, стрептомицин, канамицин, гентамицин 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). На неомицин наиболее часто развивается аллергическая реакция замедленного типа (клеточно-опосредованная) в виде местного контактного дерматита (эритематозные зудящие папулы (узелки), возникающие от 48 до 96 часов после введения вакцины) [4], АФ не описана. Перечисленные выше реакции не являются противопоказанием для вакцинации. **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 живых паротитной и противогерпетической 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 с следовыми количествами противомикробных агентов, присутствующих в вакцинах, не были хорошо задокументированы. Однако лица, имеющие в анамнезе АФ на вышеуказанные антибактериальные препараты, применяемые ранее в режиме терапии инфекционных заболеваний, согласно международным и отечественным нормативным документам [7,11,12] не должны получать ИЛС, содержащие этот компонент.

Белок коровьего молока может содержаться в следовом количестве (нанограммы) в вакцинах против столбняка, дифтерии, в бесклеточном коклюшном компоненте (Таблица 8), поскольку используется в качестве стабилизаторов. Есть сообщения о наличии АФ у пациентов с высокой гиперчувствительностью к белку коровьего молока на бустерные дозы дифтерийно-столбнячно-коклюшных вакцин (DTaP), что требует осторожности при ревакцинации. Так, J.D. Kattan (2011), описал 8 эпизодов АФ у детей с IgE-опосредованной аллергией на белок коровьего молока после введения этих вакцин, содержащих от 8,1 до 18,3 нг/мл казеина.

Еще некоторые вспомогательные компоненты вакцин могут выступать в

качестве аллергенов, запуская в большинстве случаев клеточно-опосредованные аллергические реакции замедленного типа. К таким веществам, представляющим собой небольшие молекулы, относят адьювант гидроксид алюминия, консервант тиомерсал и некоторые другие компоненты.

Реакции на **гидроксид алюминия** могут протекать в виде возникновения стерильных абсцессов или длительно сохраняющихся зудящих папул (узелков) в месте инъекции. В основе таких процессов лежит гиперчувствительность замедленного типа с образованием гранулем при непреднамеренном подкожном введении вакцины, предназначенной для внутримышечного применения (при нарушении техники вакцинации). Такие реакции не являются жизнеугрожающими и не являются противопоказанием для дальнейшей вакцинации.

Тиомерсал (тимеросал, мертиолят), являющийся органическим соединением ртути, применяется при производстве вакцин в качестве консерванта с 1930-х годов. Может содержаться в вакцинах против столбняка, в некоторых вакцинах против гриппа, гепатита, в менингококковой полисахаридной вакцине в многодозовых флаконах. Чаще всего на этот антисептик развиваются местные реакции. Убедительных доказательств развития системных реакций на тиомерсал нет, даже у пациентов с положительными кожными тестами [3,4,6]. В этой связи местные реакции гиперчувствительности замедленного типа к тиомерсалу не является противопоказанием для введения содержащих его вакцин.

Заменивший тиомерсал антисептик **2-феноксиэтанол** может присутствовать в вакцинах против полиомиелита, гепатитов А и В, против боррелиоза, АДС. В литературе описан лишь единичный случай контактного дерматита на это вещество [6]. Сведений о его возможности спровоцировать АФ в настоящий момент нет.

ПРИНЦИПЫ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

По вопросу тактики вакцинации пациентов с наличием аллергических заболеваний есть определенные расхождения в рекомендациях отечественных школ и зарубежных руководств. В Международных согласительных документах нет указания на выделение детей с аллергопатологией в категорию пациентов, требующих особых подходов к иммунизации – ее проводят по общим принципам. Оговаривается лишь потребность в выходе из острой фазы аллергического заболевания, т.е. регламентируется возможность иммунизации в периоде неполной ремиссии (без назначения противорецидивной терапии и премедикации ГКС как превентивных мер) и обсуждается блок вопросов по вакцинации пациентов с риском развития АФ.

Согласно же рекомендациям отечественных нормативных документов [7,11], при наличии аллергической патологии основные принципы вакцинации, сводятся к следующим позициям.

Плановая иммунизация проводится **против всех инфекций**, обозначенных в национальном календаре профилактических прививок **в период ремиссии** аллергического заболевания, спонтанной или медикаментозно-индуцированной (на фоне базисной терапии основного заболевания). Экстренная (по эпидемическим показаниям) вакцинация может быть проведена вне ремиссии аллергического заболевания.

Перед проведением профилактической прививки врач должен разъяснить необходимость вакцинации, обозначить противопоказания, а также информировать пациента (родителей или опекунов) о закономерностях и особенностях течения поствакцинального периода, о возможных ПППИ на введение данного ИЛС и мерах оказания доврачебной помощи [2,7].

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 ОАР [7,19]. Вакцинацию должен осуществлять специалист, способный распознать и контролировать АФ [3,4]. В этой связи после введения вакцины пациенту необходимо **находиться под наблюдением** медицинского персонала в течение как минимум 30 минут [7,11,19]. Иммунизацию рационально проводить в утренние часы и в начале недели, что позволяет обеспечить адекватное наблюдение за пациентом. При развитии ОАР на вакцину неотложная помощь пациенту должна быть

оказана незамедлительно, надлежащим образом, в соответствии с действующими протоколами. При обострении аллергического заболевания в поствакцинальный период требуется терапия согласно общепринятым стандартам.

Перед вакцинацией необходимо провести тщательный **сбор аллергологического анамнеза** (имели ли место реакции на предыдущее введение ИЛС, а также АФ на компоненты вакцин: белок куриного яйца, аминокликозиды, желатин, пекарские дрожжи и др.). Учитываются реакции как на ранее введенные дозы вакцин, так и на компоненты вакцин, в т.ч. манифестировавших при любом другом способе применения (употреблении актуальных компонент в пищу, введении терапевтических доз противомикробных препаратов с целью антибактериальной терапии и т.д.). При наличии таких сведений вакцина, согласно Методическим рекомендациям по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации (далее, Методические рекомендации РФ 2019) [11] должна быть заменена на другую, не содержащую причинно-значимого аллергена, а прививка проводится с предварительным введением преднизолона из расчета 1 мг/кг веса за 30 минут до вакцинации. Применительно к ситуации с наличием реакции на яичный белок возможно использование вакцин, созданных на основе методов культивирования клеток млекопитающих, насекомых, растений, а также вирусомальных вакцин. В этой связи уместно обозначить ряд ложных противопоказаний к иммунизации. Так, умеренные местные и общие реакции на прививки не могут расцениваться как препятствие к дальнейшей иммунизации [2-4], так же, как и наличие реакции немедленного типа на одну вакцину не может быть основанием для отказа от иммунизации другой вакциной.

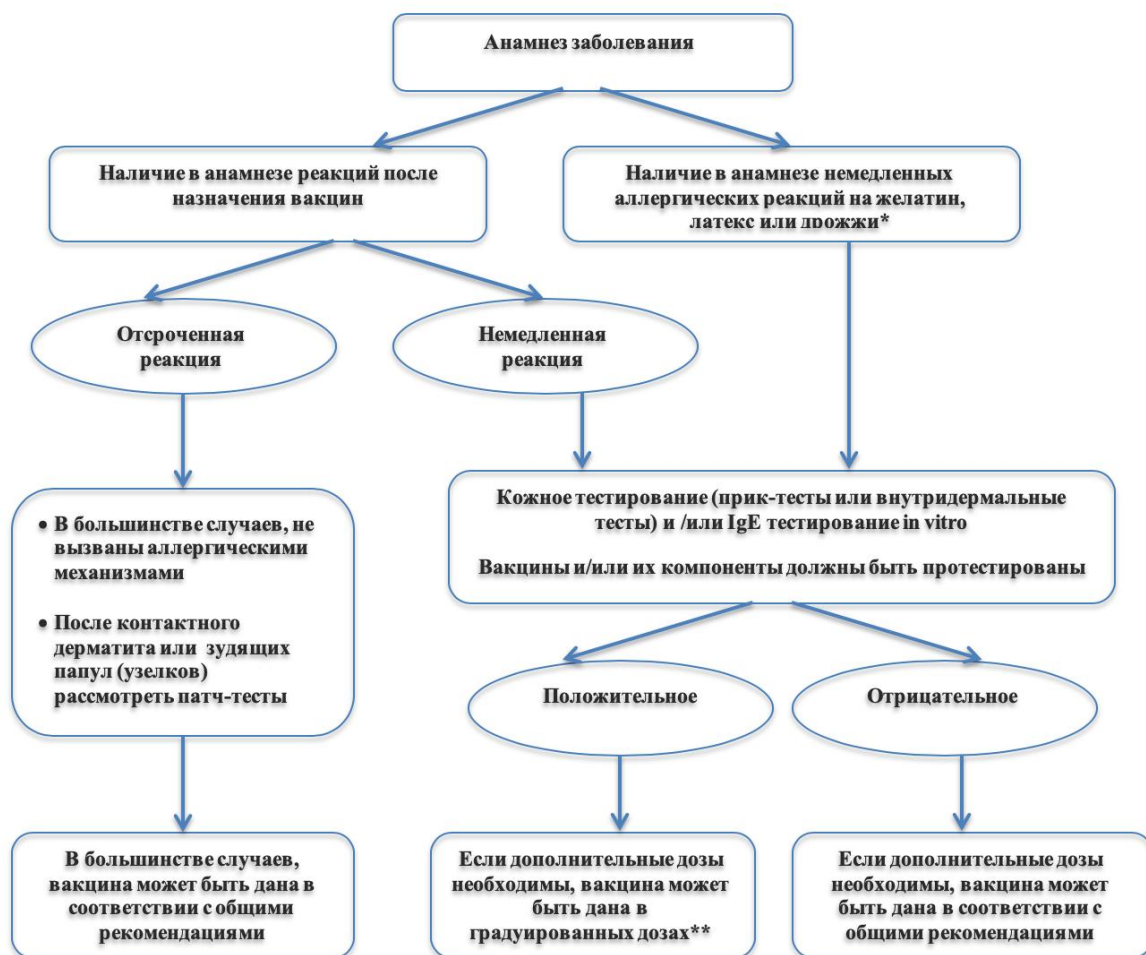
В то же время в трудах зарубежных авторов и в международных согласительных документах обозначен более узкий спектр абсолютных противопоказаний при проявлении гиперчувствительности на компоненты вакцин – речь идет только о наличии в анамнезе АФ [3,4,12], другие же ОАР (ангионевротический отек, генерализованная крапивница и т.д.) не является препятствием к назначению вакцин с данным компонентом. Более того, не исключается возможность иммунизации пациентов с поствакцинальной АФ в анамнезе при условии проведения предварительной процедуры десенсибилизации или с применением различных схем дробной иммунизации.

В помощь практическим специалистам эксперты Международного консенсуса «ICON: allergic reactions to vaccines» [12] предлагают

использовать алгоритм ведения пациентов с подозрением на гиперчувствительность к вакцине и пациентов с уже известной аллергией на какой-либо компонент вакцины (Рис.1).

Тактика ведения пациентов при наличии в анамнезе возможной реакции на предыдущую вакцинацию заключается в необходимости тщательного обсуждения нескольких ключевых вопросов:

- является ли зарегистрированный случай соответствующим IgE-опосредованной аллергией с точки зрения признаков, симптомов и временных характеристик?
- имеются ли у пациента документально подтвержденные или только подозреваемые АФ или сыпь на любые предыдущие вакцины?
- будет ли пациент нуждается в дополнительных дозах этой вакцины или других вакцин с наличием общих причинно-значимых компонент?



* Для пациентов с аллергией на яйца, см текст далее

** Для пациентов с положительным кожным тестом, рассмотреть вопрос анализа рисков и выгод на основе серологических данных текущего иммунитета и уровня риска для целевого заболевания.

Рис.1. Ведение пациентов с подозрением на гиперчувствительность к вакцине и пациентов с уже известной аллергией на компонент вакцины [12].

Принимая во внимание эти вопросы, каждому пациенту может быть предложено индивидуальное использование комбинации клинической оценки, лабораторных исследований, а также осторожного повторного назначения необходимой иммунизации [12].

Для идентификации возможного причинно-значимого агента АФ и других ОАР наиболее часто применяются оценка уровней триптазы и аллерген-специфических IgE, проводится кожное тестирование [12,18]. Вероятно, определенные диагностические перспективы имеет и тест активации базофилов (CAST-тест).

В качестве маркера АФ используют уровень триптазы тучных клеток в сыворотке (МСТ), определяемый в течение 2 часов после системной реакции на вакцину, а затем оцениваемый в динамике через 3-6 часов. Для подтверждения нормализации фермента тест рекомендуют повторить через 48 часов.

Определение уровня специфического сывороточного IgE может выявить причинно-значимый аллерген, но не позволяет надежно прогнозировать или исключать будущие аллергические реакции на вакцины [5,12,14,18]. В этой связи данный метод в качестве скрининга поствакцинальной АФ не рекомендуется. Обусловлено это наличием ложноположительных реакций у многих пациентов в связи с сенсибилизацией к вакцинному компоненту (яичному белку, желатину, латексу, дрожжам), развившейся в процессе жизни без вероятности манифестации АФ. Чувствительность метода определена как 70-75% [20].

Кожное тестирование также лишь выявляет сенсибилизацию к тому или иному аллергену после эпизода тяжелых поствакцинальных аллергических реакций, но не обладает прогностической значимостью в плане развития АФ. Чувствительность метода составляет 85-87% [20]. Кожные пробы проводятся в период от 3 недель до 1 года после реакции. Обязательным условием является применение позитивного (гистамин) и негативного (физиологический раствор) контроля. На первом этапе (Рис.2) проводят прик-тест с цельной вакциной (при наличии в анамнезе у пациента тяжелой АФ вакцину следует развести 1:10 или даже 1:100). Прик-тест считается положительным при величине папулы более 3-х мм. Если прик-тест с цельной вакциной отрицателен, следующий этап - выполнение внутридермального теста с вакциной в разведении 1:100, затем в разведении 1:10. Внутрикожное тестирование с неразбавленной вакциной не рекомендуется из-за высокого уровня ложноположительных реакций вследствие наличия местного раздражающего эффекта компонентов вакцин

(обусловленно гиперчувствительностью IV типа). Ложноположительные реакции могут возникать и при разведении 1:10 (Рис. 2), особенно с вакцинами против гриппа, MMR и ветряной оспы, они также были описаны для разведений 1:100 в 5% контролей для DTapP и 15% для гриппа. Внутрикожное тестирование проводится путем инъекции в кожу 0,02 мл раствора вакцины [21]. Методика идентична используемой для проведения внутрикожного туберкулинового теста: иглой 26 или 27 калибра срезом кверху прокалывается кожа под углом 45 градусов, вводится раствор до образования волдыря от 2 до 3 мм. Тест считается положительным при образовании волдыря величиной в 3 мм и выше в сравнении с отрицательным контролем. Положительный контроль (гистамин) не требуется, если реакционная способность к нему проверялась на этапе прик-теста (гистамин можно вводить внутрикожно в разбавленной концентрации 0,001 мг/мл).

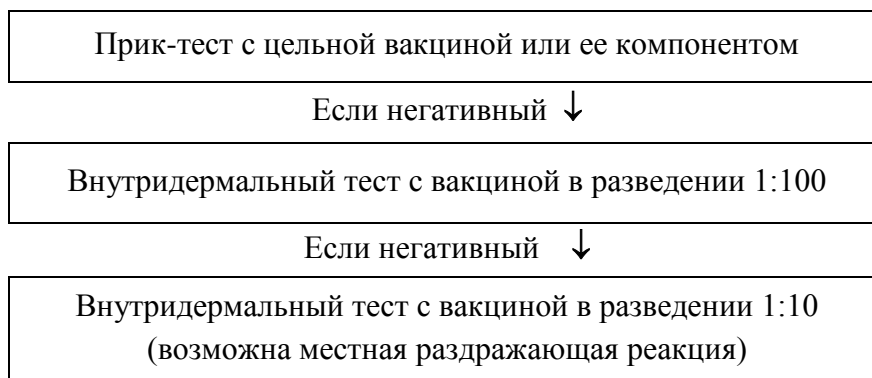


Рис.2 Диагностический алгоритм кожного тестирования при подозрении на аллергическую реакцию на вакцину или компонент вакцины.

В случае развития гиперчувствительности IV типа к компонентам вакцин (консервантам, алюминию, антимикробным агентам и т.д.) в виде местных реакций (контактный дерматит, подкожные узелки), ее оценка проводится с помощью патч-тестирования.

Таким образом, наиболее достоверным методом диагностики АФ является определение уровня триптазы, другие же виды диагностического комплекса (кожные и/или лабораторные тесты) следует рассматривать как ориентировочные, а не подтверждающие и не прогностические.

В зависимости от результатов тестирования, тактика продолжения иммунизации (Таблица 9) у лиц с риском развития реакций гиперчувствительности может различаться [18]. Пациентам с наличием только местных реакций кожное тестирование не показано, а вся доза

вакцины может быть введена одномоментно. При наличии в анамнезе поствакцинальных системных ОАР предлагаются следующие 2 техники дробной иммунизации: техника разделенной/градуированной дозы и техника дифференцированной/повышающейся дозы. При отрицательном кожном тесте применяется техника разделенной/градуированной дозы: первоначально вводится 10% дозы, а через 30 минут - оставшиеся 90% при условии, что после начальной дозы аллергическая реакция не наступила. При положительной кожной пробе рекомендуется техника дифференцированной/повышающейся дозы: для вакцины, где обычная доза составляет 0,5 мл, вакцина вводится с интервалами в 15-30 минут по схеме: 0,05 мл в разведении 1:10; 0,05 мл цельной; 0,10 мл цельной; 0,15 мл цельной; 0,20 мл цельной.

Таблица 9.

Подходы к иммунизации пациентов с ОАР на вакцины в анамнезе

Аллергическая реакция на предыдущую дозу вакцины	Результат кожного теста	Введение вакцины	Меры предосторожности
Местная реакция	Нет необходимости проводить	Полная доза	Нет периода наблюдения
АФ, другая системная ОАР	Отрицательный	Избегание аллергена ¹ , если возможно, или техника разделенной/градуированной дозы	Постановка в/в катетера 60 мин наблюдения
АФ, другая системная ОАР	Положительный	Избегание аллергена ¹ , если возможно, или техника дифференцированной/повышающейся дозы	Постановка в/в катетера 60 мин наблюдения, мониторинг

¹Избегание аллергена означает не отмену вакцинации, а использование вакцин, не содержащих причинно-значимых аллергенов или вакцин с низким содержанием аллергенов, если таковые имеются.

Такие подходы к вакцинации должны использоваться только в условиях стационара (после постановки внутривенного катетера), где имеется возможность в случае развития ОАР оказания неотложной помощи опытным персоналом. Следует помнить, что данные протоколы приводит только к временной десенсибилизации, поэтому пациенты, успешно проходящие этот протокол, все равно должны быть отнесены в группу риска развития АФ на вакцину. В настоящий момент вышеуказанные протоколы в Беларуси не регламентированы.

Еще одной превентивной мерой по снижению риска развития поствакцинальной АФ, по согласованному мнению специалистов ААР,

может быть десенсибилизация по отношению к причинно-значимым компонентам вакцин [3,4]. Однако, в настоящий момент общепринятых протоколов в Беларуси, так же, как и в РФ, для индукции лекарственной толерантности при наличии гиперчувствительности к ИЛС не существует.

Принять решение о необходимости продолжения иммунизации вакциной, предположительно вызывающей серьезную побочную реакцию, может помочь определение у пациента уровня IgG-антител к иммунизирующему агенту [22]. Если уровень IgG-антител находится на защитном уровне или выше его (Таблица 10), последующие дозы могут не потребоваться.

Таблица 10
Защитные уровни постиммунизационных антител

Вакцина	Защитный уровень IgG-антител \geq
Дифтерия	0,1 IU/mL
Гемофилус инфлюэнца, тип В	0,15 mg/mL
Гепатит А	10 mIU/mL
Гепатит В, поверхностный АГ	10 mIU/mL
Корь	120 mIU/mL (PRN титр)
Полиомиелит (инактивированный)	1:8 (VNA титр)
Бешенство	0,5 IU/mL (VNA титр)
Краснуха	10 IU/mL
Столбняк	0,1 IU/mL
Желтая лихорадка	0,7 IU/mL

IU - международные единицы; mIU - милли-международные единицы; PRN - Plaque Reduction Neutralization; VNA - вируснейтрализующие антитела.

У пациентов с наличием аллергических заболеваний **перед проведением иммунизации следует оценить** характер и тяжесть течения аллергопатологии, объем базисной терапии, длительность ремиссии, сезонность. От полученных данных и правильности их интерпретации будет зависеть тактика иммунизации. Следует учитывать, что применение любых форм **топических ГКС** (ингаляционных, интраназальных, внутрисуставных, глазных капель, а также наружная терапия кожи или слизистых гелями, эмульсиями или мазями) противопоказанием к вакцинации не является.

По вопросу **медикаментозной терапии**, согласно Методическим рекомендациям РФ 2019 г. [11], при легких формах аллергического заболевания таковая не назначается. В случае наличия среднетяжелых и тяжелых форм аллергопатологии: если ребенок получает плановую (базисную) медикаментозную терапию, то она сохраняется без изменения доз и схем введения препаратов; если плановая терапия не проводится,

назначают противорецидивный курс противоаллергических ЛС, в первую очередь – блокаторов H1-рецепторов гистамина II поколения.

Частные подходы к иммунизации детей с тем или иным аллергическим заболеванием зависят от его нозологической формы, тяжести течения, объема базисной терапии, длительности ремиссии, сезонности и т.д. Скупуплезность сбора анамнеза и правильность интерпретации полученных данных лежат в основе выбора тактики иммунизации.

При наличии **пищевой аллергии** в период вакцинации пациенту необходимо строго соблюдать индивидуальную гипоаллергенную диету (оптимально за одну неделю до введения ИЛС и в период 2 недель после него) и исключить употребление облигатных аллергенов. В течение 2-3 дней до и после вакцинации не следует вводить в рацион питания новые продукты во избежание развития реакции на них [1,2,11]. При наличии клинических проявлений пищевой аллергии показаны блокаторы H1-рецепторов гистамина (предпочтительно II поколения) в день вакцинации и на период разгара вакцинального процесса (3 дня после введения неживых вакцин, по 14 день при введении живых вакцин) [11].

При **атопическом дерматите** прививки следует проводить в полном объеме в период стихания процесса на фоне индивидуальной гипоаллергенной диеты. Дети должны продолжать получать лечение топическими противовоспалительными средствами в прежнем объеме, также возможна эскалация данного вида терапии [11]. При наличии у ребенка атопического дерматита рекомендуется проводить дополнительную вакцинацию против ветряной оспы в связи риском тяжелого течения этого заболевания у данной категории лиц [6].

Вакцинация пациентов с **поллинозом** и другими аллергическими заболеваниями, ассоциированными с пыльцевыми аллергенами, проводится вне сезона цветения причинно-значимых растений. При наличии **круглогодичного аллергического ринита** иммунизация проводится в любое время года в период ремиссии, в том числе на фоне базисной терапии топическими назальными ЛС.

Детей с **ОАР** (крапивница, отек Квинке, шок и др.) в анамнезе, не связанными с вакцинацией, прививают с применением противоаллергических препаратов (антигистаминных средств II поколения) со дня прививки и по 3 или 14 день после нее (в зависимости от вакцины – соответственно инактивированной или живой). Дополнительно за 30 минут до вакцинации можно ввести парентерально (особенно у пациентов с АФ в анамнезе) преднизолон 1 мг/кг веса [11].

Тактика вакцинации пациентов с **крапивницей** мало освещена в литературе. Очевидным является общий подход: при острой крапивнице иммунизация возможна после ее разрешения, в т.ч. на фоне противорецидивного курса антигистаминных ЛС. При хронической идеопатической крапивнице (при исключении ее аутоиммунного генеза) введение ИЛС возможно в период относительного улучшения через 7-10 дней после последнего эпизода высыпаний, в том числе на фоне продолжения приема блокаторов H₁-рецепторов гистамина в возрастной дозировке.

У пациентов с **бронхиальной астмой** профилактические прививки проводят с использованием следующих подходов.

ИЛС назначают в периоде спонтанной или медикаментозной ремиссии (на фоне применения базисной терапии). Дети продолжают получать базисную терапию в соответствии с протоколом лечения БА (ИКС, комбинация их с пролонгированными β_2 -агонистами, антилейкотриеновые препараты и др.).

Дети с тяжелой степенью БА прививаются на фоне стабилизации состояния (спонтанной или медикаментозной ремиссии) по индивидуальному календарю, который определяется иммунологической комиссией [7]. В случае тяжелого течения БА для достижения контроля над астмой (индукции медикаментозной ремиссии) существуют рекомендации отдельных авторов увеличить дозу ИКС на 30-50 % синхронно с усилением спазмолитической терапии [1]. Оптимально, если контроль астмы достигнут, критерием чего является отсутствие потребности в эскалации базисной терапии на протяжении 2-х месяцев [11].

Вакцинацию детей с БА или другой аллергопатологией, требующей назначения **системных ГКС**, проводят по тем же правилам, что и у лиц, находящихся на иммуносупрессивной терапии. Если пациент получает системные ГКС в дозе более 20 мг/сут (или 2 мг/кг/сут пациенту с весом менее 10 кг) по преднизолону или эквивалентную дозу другим стероидом длительностью более 2 недель, то убитые вакцины можно вводить сразу после завершения курса терапии, а живые вакцины лишь через 1 месяц после отмены терапии. Если системные ГКС принимаются в этой же дозе менее 14 дней или принимается меньшая доза в течение более длительного срока, то живые вакцины можно вводить сразу после прекращения приема ГКС.

Некоторые нозологические формы аллергических заболеваний требуют назначения **цитостатических препаратов**. Применения цитостатиков в следующих дозах позволяет относить пациентов к группе с низким уровнем

иммуносупрессии: метотрексата в дозе менее 0,4 мг/кг/нед (15 мг/м²/нед), азатиоприна в дозе менее 3 мг/кг/сут, 6-меркаптопурина в дозе менее 1,5 мг/кг/сут, циклофосфида менее 0,5мг/кг/сут, лефлунамида менее 0,25 мг/кг/сут [11,23]. Низкий уровень иммуносупрессии подразумевает возможное проведение иммунизации, однако потребность в этих препаратах означает наличие тяжелого неконтролируемого течения аллергического заболевания, что является противопоказанием к введению вакцин.

На фоне терапии БА **биологическими агентами** – рекомбинантными белками человека с противовоспалительными свойствами, в данном случае анти-IgE-АТ (омализумаб), следует избегать первичного введения живых вакцин. Полисахаридные вакцины в такой клинической ситуации обладают низкой иммуногенностью, т.е. пациенты вряд ли будут реагировать на инактивированные вакцины в течение 6 месяцев [3,23,24]. Поэтому временной интервал между прекращением терапии биологическими агентами и вакцинацией с возможностью получить эффект от инактивированных вакцин или уверенностью в безопасности и эффективности живой вирусной вакцины продлевается до полугода [3].

Пациентам с БА (вне зависимости от тяжести течения) ежегодно должна проводиться вакцинация против гриппа [3,4]. Доказан эффект **дополнительной вакцинации** этой категории детей против пневмококковой инфекции, ХИБ-инфекции, РС-инфекции и гриппа в виде снижения количества, тяжести и длительности обострений, а также потребности в базисной и бронхолитической терапии [1]. **Профилактика ХИБ-инфекции**, в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, осуществляется детям в рамках серии первичной иммунизации на 1-м году жизни или ранее не привитым - до 5-ти летнего возраста и реализуется с помощью введения моно- (АКТ-ХИБ, Хиберикс) или комбинированных вакцин (Гексаксим, Инфанрикс-Гекса, Эупента). В Беларуси **вакцинация против гриппа** и пневмококка является обязательной для пациентов с БА как относящихся к группе риска. С этой целью ежегодно применяются инактивированные гриппозные вакцины, предпочтительно расщепленные (Ваксигрипп, Флюарикс, Флюоваксин, Ультрикс) или субъединичные (Гриппол, Инфлювак, Агриппал). Особое внимание в настоящий период уделяется 4-х валентным вакцинам, как наиболее действенным для перекрытия большего числа антигенных штаммов вирусов (Ваксигрипп Тетра, Ультрикс Квадри, Гриппол Квадривалент). Вакцинация детей **против пневмококковой инфекции**, благодаря сокращению передачи инфекции, приводит к значительному снижению заболеваемости не только среди

иммунизированных детей, но и среди неиммунизированного населения. Еще одним положительным эффектом является снижение антибиотикорезистентности за счет уменьшения потребности в антибактериальной терапии в популяции. Для этих целей могут применяться вакцины Превенар 13 (с 6 недель жизни и до пожилого возраста), Синфлорикс (с 6 недель жизни до 5-ти летнего возраста) и Пневмовакс 23 у лиц старше 2-х лет. **Профилактика РС-инфекции** особенно актуальна у детей с бронхолегочной дисплазией, перенесших оперативное вмешательство по поводу врожденных пороков сердца, и осуществляется паливизумабом. Введение дополнительных ИЛС можно сочетать с введением вакцин основного календаря прививок [19].

У детей раннего возраста диагноз **«повторные респираторные инфекции» с явлениями обструкции** часто предшествует постановке диагноза БА. Общеизвестно, что ОРВИ являются значимыми триггерами БА, приводя к отсрочке иммунизации. Методические рекомендации РФ 2019 [11] регламентируют проведение плановой иммунизации лицам, перенесшим любые острые заболевания, через 2-4 недели после выздоровления, при этом оговаривается возможность в случае эпидемиологической необходимости после нетяжелых ОРВИ и острых кишечных инфекций, вводить вакцину сразу после нормализации температуры. Международные согласительные документы гласят о возможности введения вакцины сразу после выхода из острой фазы заболевания, при нивелировании лихорадки [3,4]. При сохранении обструкции в период реконвалесценции ОРВИ вакцинация возможна на фоне применения бронхолитической и/или противовоспалительной терапии [25]. При наличии 2-х эпизодов обструкции в течение года детей вакцинируют как пациентов с легким течением БА [1,25]. Безусловно, иммунизация против гриппа, пневмококка, ХИБ и РС-инфекции способствует снижению частоты и тяжести повторных респираторных инфекций.

После постановки **кожных проб** с инфекционными и неинфекционными аллергенами введение ИЛС проводится через 1-1,5 недели. Как правило, после постановки туберкулиновой пробы у большинства детей с аллергопатологией имеет место положительная реакция на туберкулин как проявление повышенной реактивности. Кожные пробы можно проводить по прошествии 1,5 месяцев после вакцинации [6,7,11]. Тем не менее, по эпидемическим показаниям иммунизацию можно проводить через 3-4 дня после постановки туберкулиновой пробы [7].

Если пациент получал **препараты крови** (ВВИГ или внутримышечные Ig, специфические гипериммунные Ig (противостолбнячный, антирабический, против гепатита В и ветряной оспы), цельную кровь, отмытые эритроциты, СЗП, тромбоцитарную массу), тактика вакцинации имеет свои особенности. Пассивно приобретенные АТ нарушают ход развития иммунного ответа на некоторые живые и инактивированные вакцины, на анатоксины. Чтобы вызвать адекватный иммунный ответ, вирус живой вакцины должен реплицироваться в организме. Возможный механизм, посредством которого пассивно приобретенный Ig замедляет иммунный ответ, связан с нейтрализацией вируса вакцины в результате ингибирования его репликации и последующим недостаточным приростом антигенной массы [4].

Сроки вакцинации после введения Ig с различной целью (заместительной или супрессивной) варьируют в различных руководствах и составляют от 0 до 11 мес (Таблица 11). Так, в США, некоторые живые, инактивированные и субъединичные вакцины (ОПВ, противогерпетические, вакцину против желтой лихорадки, живую оральную противотифозную вакцину, живую ослабленную вакцину против гриппа) можно вводить в любое время до или после получения Ig и даже одновременно с ним при условии проведения инъекции в разные места [2,3]. В то же время применение ВВИГ с супрессивной целью при болезни Кавасаки требует отсрочки введения противокоревой вакцины до 11 месяцев [3]. Согласно требованиям отечественных нормативных документов [7, 11] лица, получившие препараты крови, не должны вакцинироваться против кори, эпидемического паротита, краснухи в течение 3 месяцев. В этой же связи пациенты, привитые против этих инфекций, должны избегать применения препаратов крови в течение 2 недель после вакцинации.

В случае проведения пациенту с аллергической патологией **неспецифической иммунотерапии** (введение гистаглобулина, аллергоглобулина, Ig) профилактические прививки можно начинать через 1,5-2 месяца после завершения курса терапии [7]. Гистаглобулин и аллергоглобулин в настоящее время в педиатрии применяется редко, а Ig человека нормальный для внутривенного введения входит в схему лечения резистентной часто рецидивирующей крапивницы [26].

Рекомендации по вакцинации в период проведения АСИТ разнятся. Так, согласно [27], АСИТ желательно начинать не ранее, чем через 1 месяц после вакцинации, а пациенты, уже проходящие АСИТ, при необходимости могут быть вакцинированы. При этом иммунизацию не проводят на 1 этапе

(наращивания дозы). На 2 этапе (поддерживающей терапии) вакцинация возможна при выполнении определенных условий: проводить АСИТ и иммунизацию в разные дни; после инъекции аллергена вводить вакцину можно не ранее, чем через 7-10 дней; следующая инъекция аллергена возможна не ранее, чем через 3 недели после вакцинации. Тактика вакцинации при сублингвальной АСИТ на этапе поддерживающей терапии заключается во временном прерывании приема аллергена: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10-14 дней после вакцинации. По эпидемическим показаниям на фоне специфической гипосенсибилизирующей терапии вакцинацию можно проводить всеми ИЛС, за исключением живых вирусных вакцин. В Методических рекомендациях РФ 2019 г. [11] по вопросу АСИТ и вакцинации определен интервал в 2 недели между любой последовательностью этих манипуляций. Результаты некоторых работ [28] показывают отсутствие негативного взаимовлияния АСИТ и иммунизации, что демонстрируют возможность сократить или вовсе отменить этот интервал без увеличения риска возникновения неблагоприятных ОАР. Безусловно, требуются дополнительные исследования в этом вопросе для окончательного принятия решения по тактике иммунизации при АСИТ.

Таблица 11.

Рекомендуемые интервалы между введением Ig и коревой вакциной [3]

Ig	Доза	Месяцы
Ig против столбнячный	250 U	3
Ig против гепатита А (постконтактно/ планово путешественникам)	0,02/ 0,06 мл/кг	3
Ig против гепатита В	0,06 мл/кг	3
Ig против бешенства	20 IU/кг	4
Ig против вируса Varicella Zoster	125 U/ 10кг (max 625 U)	5
Ig против кори (стандартный/ при иммунодефиците)	0,25/ 0,5 мл/кг	5/ 6
профилактика РСВ-инфекции (pavilizumab)	15 мг/кг	сразу
Ig против цитомегаловирусный	150 мг/кг	6
гемотрансфузии: отмытые эритроциты/ эритроцитарная масса в консервирующем растворе / эритроцитарная масса / цельная кровь / плазма или тромбомаасса	10 мл/кг	0/ 3/ 5/ 6/ 7
ВВИГ для заместительной терапии ИТП/ супрессивной терапии ИТП/ терапии Kawasaki	0,4/1,0/1,6-2,0 г/кг	8/ 10/ 11

Сводная информация по особенностям вакцинации пациентов с различными вариантами аллергической патологии и другими сопутствующими состояниями представлена в Таблице 12.

Таблица 12.

Особенности иммунизации пациентов с различными вариантами аллергической патологии и сопутствующими состояниями

Нозология или статус	Особенности вакцинации
Наличие в анамнезе АФ/ОАР на вакцину/компоненты вакцин (отечественные рекомендации)	<ul style="list-style-type: none"> • заменена вакцины на другую, без содержания причинно-значимого аллергена; • предварительное введение преднизолона из расчета 1 мг/кг веса за 30 минут до вакцинации [11].
Наличие в анамнезе АФ/ОАР на вакцину/компоненты вакцин (международные руководства)	<p>противопоказана, однако возможна при соблюдении следующих условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • предварительно проводится аллертестирование с вакциной и /или ее компонентами [12,18]; • предварительно проводится процедура десенсибилизации [3] или • применяется техника дробной иммунизации [18]; • в стационарных условиях с обязательной постановкой внутривенного катетера (в условиях возможного проведения реанимационных мероприятий); • длительность медицинского наблюдения - до 60 минут [17,18]; • пациентам с сопутствующей БА - воздержаться от интенсивной физической нагрузки в течение 24 часов после иммунизации [17].
Пищевая аллергия	<ul style="list-style-type: none"> • индивидуальная гипоаллергенная диета (оптимально 1 неделя до и 2 недели после вакцинации); • не вводить в рацион новые продукты за 2-3 дня до и после иммунизации; • при наличии клинических проявлений: блокаторы H1-рецепторов гистамина II поколения в возрастной дозировке в день вакцинации и на период разгара вакцинального процесса (3-14 дней).
Атопический дерматит	<ul style="list-style-type: none"> • в период ремиссии при ликвидации острых высыпаний, мокнутия и вторичного инфицирования; • при среднетяжелой и тяжелых формах – противорецидивный курс (блокаторы H1-рецепторов гистамина II поколения в возрастной дозировке в день вакцинации и на период разгара вакцинального процесса (3-14 дней)) [11]; • усилить местную терапию (топическими ГКС); • дополнительная вакцинация против ветряной оспы [6].
Поллиноз, аллергический ринит	<ul style="list-style-type: none"> • вне сезона цветения причинно-значимых аллергенов; • на фоне базисной терапии.
ОАР в анамнезе (не вакцино-ассоциированные)	<ul style="list-style-type: none"> • блокаторы H1-рецепторов гистамина II поколения в возрастной дозировке в день вакцинации и на период разгара вакцинального процесса (3-14 дней); • ГКС (парентерально однократно в дозе по преднизолону 1 мг/кг за 30 минут до вакцинации).

Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> • острая - через 7-10 дней после купирования высыпаний, в т.ч. на фоне противорецидивного курса блокаторов H₁-рецепторов гистамина II поколения; • хроническая идеопатическая (при исключении аутоиммунного генеза) - через 7-10 дней после купирования высыпаний, в т.ч. на фоне продолжения приема блокаторов H₁-рецепторов гистамина.
Бронхиальная астма	<ul style="list-style-type: none"> • в периоде ремиссии (спонтанной или медикаментозной); • на фоне базисной терапии; • воздержание от интенсивной физической нагрузки в течение 24 час • при приеме системных стероидов >2 мг/кг/сут >2 нед: <ul style="list-style-type: none"> • убитые вакцины – сразу после завершения курса, • живые вакцины – через 1 месяц после отмены терапии; • при терапии биологическими агентами – через 6 месяцев; • показана вакцинация против гриппа, пневмококка, ХИБ-инфекции, РС-инфекции.
Повторные респираторные инфекции	<ul style="list-style-type: none"> • предпочтительно в период полного здоровья, в летний период; • предварительно дети должны быть обследованы и оздоровлены согласно индивидуальному плану; • превентивное применение бактериальных лизатов; • в поствакцинальном периоде – профилактика интеркуррентных заболеваний; • вакцинацию начинать за месяц до поступления или через месяц после поступления в ДДУ; • иммунизация против гриппа, ХИБ-инфекции, пневмококка, РС-инфекции.
Повторные респираторные инфекции явлениями обструкции	<ul style="list-style-type: none"> • после выздоровления; • при сохранении обструкции – на фоне бронхолитической и/или противовоспалительной терапии [25]; • при наличии 2-х эпизодов обструкции в течении года – вакцинируют как как пациентов с легким течением БА.
Терапия средствами неспецифической десенсибилизации	<ul style="list-style-type: none"> • через 1,5-2 месяца после завершения курса терапии.
Получение препаратов крови	<ul style="list-style-type: none"> • отсрочка до 11 месяцев в зависимости от вида препарата крови и вакцины [3].
Терапия средствами специфической десенсибилизации	<ul style="list-style-type: none"> • интервал между вакцинацией и АСИТ – 2 недели [11]; • по эпидемическим показаниям – вакцинация возможна всеми ИЛС, кроме живых (корь, паротит, краснуха, ветряная оспа).
Проведение кожных проб инфекционными и неинфекционными аллергенами	<ul style="list-style-type: none"> • за 1,5 месяца или через 1–1,5 недели после постановки кожных проб; • по эпидемическим показаниям – возможно через 3-4 дня после туберкулиновой пробы.

ВАКЦИНАЦИЯ ЛИЦ С РЕАКЦИЕЙ НА ЯИЧНЫЙ БЕЛОК

Согласно требованиям отечественных нормативных документов [7,11], наличие предыдущей серьезной аллергической реакции на вакцину, независимо от компонента, предположительно отвечающего за реакцию, является противопоказанием для дальнейшего введения вакцины.

Ошибочными противопоказаниями к иммунизации вакцинами, содержащими яичный белок являются наличие: в персональном анамнезе пищевой аллергии к яйцу при настоящем употреблении в пищу яиц без каких-либо реакций; в семейном анамнезе пищевой аллергии к яйцу или реакции на гриппозную или любую другую вакцину у сибса или другого члена семьи [3,4,17].

В идеале иммунизация лиц с реакцией на яичный белок должна проводиться вакциной без присутствия этого компонента. В настоящее время с применением методики культивирования клеток млекопитающих выпускаются вакцины против гриппа, а также против полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи и ветрянки. Это такие вакцины против пандемического гриппа А/Н1N1, как Flucelvax (США) и Celvapan (Бэкстер) и сезонная вакцина против гриппа Optiflu (Novartis). Кроме того, разрабатываются технологии получения вакцин на основе вирусоподобных частиц (VLP-вакцин) с использованием культуры клеток насекомых или растений. Однако отсутствие регистрации на территории Республики Беларусь указанных вакцин требует особых подходов к иммунизации лиц с реакцией на яичный белок.

В первую очередь необходимо обращать внимание на содержание белка в вакцине. У вакцин, которые содержат белок куриного яйца и используются у людей с аллергией к яйцу, должно быть установленное содержание овальбумина, предпочтительно <1,2 мкг/мл или 0,6 мкг/доза, чтобы соответствовать данным по безопасности. Следует отметить, что рекомендованный безопасный диапазон содержания яичного белка в ИЛС составляет от 1,2 до 2 мкг/мл. Некоторые вакцины против гриппа могут содержать его в количестве, превышающем эти цифры. Виросомальные вакцины, такие как Viroflu (Sanofi Pasteur MSD, в РБ не зарегистрирована) являются максимально очищенными, имеют намного меньше остаточного яичного белка, хотя и выращены на культурах яйца.

Вторым важным составляющим является оценка риска развития АФ по алгоритму, предложенному BTS/SIGN. Авторы выделяют две группы риска у людей с аллергией к яйцу (Таблица 13). В зависимости от степени риска протоколы вакцинации будут различаться.

Таблица 13.

Тактика иммунизации вакцинами, содержащими яйцо [17]

Риск	Предыдущая реакция на яйцо	Протокол вакцинации
Более низкий	Умеренная гастроинтестинальная или кожная реакция на яйцо и положительная диагностика; или положительная диагностика, но никогда сознательно не подвергнут контакту с яйцом.	Схема однократной дозы: 0,5 мл – в/м доза виросомальной вакцины или вакцины с низким содержанием яйца (<1,2 мкг/мл), если виросомальная вакцина не доступна.
Высокий	Дыхательная или сердечно-сосудистая реакция на яйцо и положительная диагностика; или человек «более низкого риска» с наличием неконтролируемой астмы, получающий препараты 3 ступени согласно рекомендациям BTS/SIGN или выше.	Две дозы, дробный протокол: 0,05 мл в/м, после этого через 30 минут 0,45 мл виросомальной вакцины или вакцины с низким содержанием яйца (<1,2 мкг/мл), если виросомальная вакцина не доступна.

У большинства детей с пищевой аллергией к яйцу имеются клинические проявления в виде кожных и умеренных гастроинтестинальных реакций, включающих крапивницу, АНО и рвоту (без проявлений АФ). Риск развития АФ у таких пациентов оценивается как более низкий. Наличие в анамнезе АФ на употребление яйца с такими признаками дыхательных расстройств, как отек гортани, стридор, одышка или сердечно-сосудистых осложнений в виде циркуляторного шока, гипотонии, выраженной боли в животе или коллапса относит пациента к высокому риску неблагоприятного исхода вакцинации. Положительная диагностика подразумевает проведение кожного прик-теста и определение уровня специфических IgE к белку яйца с получением позитивных результатов. Как известно, БА является фактором риска развития АФ, поэтому детей со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой астмой предложено включить в группу более высокого риска независимо от серьезности их предыдущих реакций на яйцо. Авторы не рекомендуют вакцинировать детей в период обострения астмы, в связи с чем вакцинация должна быть отложена.

Пациентам из группы высокого риска введение вакцины против гриппа предлагают проводить в режиме дробной дозы с промежутком в 30 минут, так называемой технике разделенной/градуированной дозы. Первая доза составляет 10% (0,05 мл), а вторая доза содержит 90% (0,45 мл) от общей. Содержание белка яйца в вакцинах должно быть меньше, чем 1,2 мкг/мл (0,6 мкг в дозе 0,5 мл). Предварительное проспективное мультицентровое исследование такой техники вакцинации позволило получить убедительные

доказательства её безопасности. Так, 83 человека с подтвержденной аллергией к яйцу, из которых 27 имели ее в виде АФ, были успешно иммунизированы по предложенной схеме без возникновения какой-нибудь аллергической реакции. Контролируемое исследование также показало, что виросомальная вакцина с протоколом однократной дозы была безопасна у лиц с аллергией к яйцу [17]. Возможно также применение техники дифференцированной/повышающейся дозы (см. выше) [18]. Однако, следует отметить, что отечественными клиническими протоколами и приказами схемы иммунизации в режиме дробной дозы не предусмотрены.

Также в Республике Беларусь не разработаны схемы такой индивидуальной профилактической меры, как десенсибилизации (индукции лекарственной толерантности), т.е. индукции временного состояния клинической толерантности к ЛС, виновному в развитии реакций гиперчувствительности. Индукция лекарственной толерантности должна рассматриваться, когда виновный в ЛГЧ препарат актуален и ему нет альтернатив. Одной из таких ситуаций, определенных международным согласительным документом по ЛГЧ [5] является гиперчувствительность к противостолбнячной вакцине. В настоящий момент общепринятых протоколов для индукции лекарственной толерантности при наличии гиперчувствительности на ИЛС не существует.

В рекомендациях BTS/SIGN дополнительно указано о необходимости: иммунизации детей высокого риска в отделениях специализированной медицинской помощи; более длительного медицинского наблюдения после введения ИЛС (в течение не 30, а 60 минут); воздержания от интенсивной физической нагрузки в течение 24 часов.

ПОСТВАКЦИНАЛЬНАЯ АНАФИЛАКСИЯ

Вакциноассоциированная АФ чаще всего представляет собой классическую иммуноопосредованную IgE-зависимую системную реакцию, с типичными клиническими проявлениями и характеризуется внезапным началом с быстрым прогрессированием признаков и симптомов с участием нескольких (≥ 2) систем органов. Для корректной оценки частоты случаев АФ традиционно применяются унифицированные критерии диагностики поствакцинальной АФ, так называемые критерии Брайтоновского сотрудничества (Brighton Collaboration) [29], представленные в таблице 14.

Таблица 14.

Критерии анафилаксии Брайтонского сотрудничества

Критерии	Большие	Малые
Дерматологический или слизистый	<ul style="list-style-type: none"> • генерализованная крапивница, генерализованная эритема • АНО*, локализованный или генерализованный (при исключении наследственного) • генерализованный зуд с кожной сыпью 	<ul style="list-style-type: none"> • генерализованный зуд без кожной сыпи • генерализованное ощущение покалывания • локализованная крапивница в месте инъекции • красные зудящие глаза
Сердечно-сосудистый	<ul style="list-style-type: none"> • измеренная гипотония • клинический диагноз некомпенсированного шока, выявленный комбинацией по крайней мере 3-х признаков из следующих: <ul style="list-style-type: none"> • тахикардия • время наполнения капилляров > 3 сек. • снижение ударного объема • снижение уровня сознания или потеря сознания 	<ul style="list-style-type: none"> • снижение периферического кровообращения, выявленное комбинацией по крайней мере 2 признаков из: <ul style="list-style-type: none"> • тахикардия и • время наполнения капилляров > 3 сек. без гипотонии • пониженный уровень сознания
Респираторный	<ul style="list-style-type: none"> • двусторонние хрипы (бронхоспазм) • стридор • отек верхних дыхательных путей (губы, язык, глотка, язычок или гортань) • ДН – комбинация 2-х или более следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • тахипное • работа вспомогательной дыхательной мускулатуры • угнетение дыхания • цианоз • кряхтение 	<ul style="list-style-type: none"> • постоянный сухой кашель • охриплость голоса • одышка без хрипов или стридора • чувство затруднения вдоха • чихание, ринорея
Желудочно-кишечный		<ul style="list-style-type: none"> • диарея • боль в животе • тошнота • рвота
Лабораторный		<ul style="list-style-type: none"> • повышение триптазы тучных клеток > нормального уровня

С учетом наличия тех или иных видов критериев поражения органов и систем, расчет диагностической достоверности определения случая поствакцинальной АФ проводится следующим образом (Таблица 15):

Таблица 15.

Расчет диагностической достоверности поствакцинальной анафилаксии

Диагностическая достоверность	Формула расчета диагностической достоверности АФ
Уровень 1	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 больших дерматологических И • ≥ 1 больших сердечно-сосудистых и / или ≥ 1 больших респираторных критериев
Уровень 2	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 большого сердечно-сосудистого И ≥ 1 большого респираторного критерия ИЛИ • ≥ 1 большого сердечно-сосудистого ИЛИ респираторного критерия И • ≥ 1 малого критерия, включающего ≥ 1 другой системы (кроме сердечно-сосудистой или дыхательной системы) ИЛИ • (≥ 1 большого дерматологического) И (≥ 1 малого сердечно-сосудистого И / ИЛИ малого респираторного критерия)
Уровень 3	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 малого сердечно-сосудистого ИЛИ респираторного критерия И • ≥ 1 малого критерия от каждой из ≥ 2 различных систем /категорий

Следует помнить, что к любому пациенту, проходящему процедуру вакцинации, следует относиться как к потенциальному кандидату на оказание неотложной помощи по поводу АФ с риском ее развития 1-2 на 1000000 введенных доз [30]. Согласно литературным данным, увеличивает реализацию риска АФ на ИЛС только наличие предшествующего ее эпизода на введенную ранее дозу вакцины или вакцину, содержащую виновный компонент-аллерген.

Клиническая картина АФ различна, имеет множество масок, а ее манифестация, тяжесть и длительность течения могут варьировать, вплоть до спонтанного разрешения [14,31]. Существует ряд обстоятельств, затрудняющих установление диагноза АФ, индуцированной вакцинацией у детей. Практически всегда первый эпизод АФ 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 задокументировать гипотензию. Часто до вакцинации родители/воспитатели применяют блокаторы H1-рецепторов гистамина, что может способствовать стертости клинических проявлений (например, блокирование уртикарий, зуда и т.д.). При подозрении на АФ особое внимание у детей раннего возраста необходимо обращать на такие неспецифические симптомы, как резкое появление слабости, вялости,

сонливости, гипотонии и летаргии.

Кроме классического (однофазного) варианта течения АФ выделяют отсроченное, бифазное и продленное (затяжное) течение. После вакцинации возможно развитие любых указанных типов реакции. Существуют единичные описания атипичных вариантов АФ, такая исключительная редкость обуславливает отсутствие данных по их частоте. В этой связи, наблюдение за пациентом, перенесшим АФ, вне зависимости от причинно-значимого агента, обязательно в первые 8 часов после ее манифестации, желательно – от 24 до 72 ч.

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

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТВАКЦИНАЛЬНОЙ АНАФИЛАКСИЕЙ

Тактика ведения пациентов при развитии АФ на ИЛС заключается в проведении комплекса неотложных мер. Согласно международным рекомендациям и национальным протоколам [26,31,32], в схеме терапии главенствующую позицию занимает парентеральное назначение эпинефрина с параллельным проведением сердечно-легочной реанимации и комплексом посиндромной терапии. Раннее начало неотложных мероприятий увеличивает шанс на благоприятный исход. Рекомендуемая доза как эпинефрина гидрохлорида (1 мг/мл), так и эпинефрина гидротартрата (1,8 мг/мл) составляет 0,01 мл/кг (максимально для детей – 0,3 мл, старше 15 лет – 0,5 мл). У большинства пациентов достигается клинический ответ на первую или вторую дозы. При значительном снижении артериального давления, коллапсе проводится внутривенная инфузия раствора хлорида натрия 0,9% в объеме 20 мл/кг. Присутствие бронхообструкции требует применения β_2 -агонистов (сальбутамол), наличие стридора обуславливает назначение ингаляций будесонида. Применение блокаторов H_1 -рецепторов гистамина и ГКС 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 ОАР (крапивница, АНО) при сохранении нормативных показателей артериального давления. С этой целью вводят блокаторы H₁-рецепторов гистамина: хлоропирамин [33], начиная с разовой дозы 5 мг детям с 1-го месяца жизни. С целью предотвращения поздних симптомов АФ (в т.ч. респираторных реакций) сразу после выхода из нее назначают ГКС перорально или парентерально в дозе до 2-5 мг/кг/сутки по преднизолону. В последующем проводится терапия системными ГКС длительностью 5-6 дней с постепенным снижением дозы в течение 5-7 дней вплоть до полной отмены [26]. Дозы по преднизолону на этом этапе составляют 1-2 мг/ кг/сутки в 2 приема (не более 20 мг у детей до 2 лет и не более 60 мг у детей старше 2 лет жизни).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие у ребенка аллергического заболевания следует трактовать скорее, как показание к вакцинации, чем противопоказание. При выборе тактики вакцинации педиатр должен оптимизировать время её проведения, обосновать необходимость премедикационной терапии в виде назначения антигистаминных ЛС или ГКС (Таблица 12).

При иммунизации детей с аллергическими заболеваниями применяется тот же спектр ИЛС, и учитываются те же противопоказания, что и у здоровых детей. Дополнительно в процессе вакцинации оценивается тяжесть течения основного заболевания. При необходимости назначается, продолжается или усиливается базисная терапия, обосновывается противорецидивная терапия. Применяются превентивные мероприятия по профилактике ОРВИ у пациентов с БА. Такие меры способствуют уменьшению риска возникновения нежелательных реакций в поствакцинальном периоде, при этом не нарушают ход иммунологического ответа в виде адекватной выработки должного уровня специфических АТ к вакцинным штаммам. В случае возникновения ОАР требуется незамедлительное оказание неотложной помощи в соответствии с действующими клиническими протоколами. Следовательно, при наличии опыта, внимания и желания педиатра практически все дети с аллергическими заболеваниями могут быть защищены от вакциноуправляемых инфекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология : национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 656 с. – (Серия "Национальные руководства").
2. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Иммунопрофилактика-2018: справочник, 13-е изд., расширенное. М: Боргес; 2018. 272 с.
3. Red Book 2018 [Электронный ресурс] : Report of the Committee on Infectious Diseases / American Academy of Pediatrics. – Режим доступа: <https://redbook.solutions.aap.org/book.aspx?bookid=2205> Дата доступа: 10.03.2020.
4. Plotkin, Stanley A. Vaccines / S.A. Plotkin. – Elsevier Science / W.B. Saunders Company, 2012. – 6th Edition, 1576 p.
5. International Consensus (ICON) on drug allergy/ Demoly P [et al.] // Allergy., 2014. – Vol. 69. – P. 420–437.
6. Вакцины и вакцинация : Национальное руководство ; краткое издание / под ред. В.В.Зверева, Р.М.Хаитова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 640 с.
7. Об утверждении инструкции по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь [Электронный ресурс]: приказ Мин. здрав. Республики Беларусь от 27.02.2014 № 191 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php/?ELEMENT_ID=7783 Дата доступа: 10.03.2020.
8. Рубан, А.П. Современный взгляд на побочные проявления после иммунизации / А.П. Рубан // Здравоохранение, 2018. – № 3. – С. 29–34.
9. Основы безопасности вакцин [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://ru.vaccine-safety-training.org/home.html>. – Дата доступа : 10.03.2020.
10. Глобальное руководство ВОЗ по побочным проявлениям после иммунизации [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_surveillance/en/ Дата доступа : 10.03.2020.
11. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации [Электронный ресурс]: утверждено Министром здрав. Российской федерации 12.04.2019 // Режим доступа: <http://67.rospotrebнадзор.ru/upload/iblock/25b/25bdfddb953e80e06fd35364abac0836.pdf> Дата доступа: 10.03.2020.

12. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines / S.C. Dreskin, [et al.] // *World Allergy Organ Journal.*, 2016. – Vol. 9, №. 1, 32 Epub 2016 Sep 16.

13. Клиническая вакцинология / О.В. Шамшева, В.Ф. Учайкин, Н.В. Медуницын. – М. : Гэотар Медицина, 2016. – 576 с.

14. Рубан, А.П. Анафилаксия и вакцинация: риски и реалии / А.П. Рубан, А.Н. Пампура // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2018. – Т. 63. – № 4. – С. 15–22.

15. Рубан, А.П. К вопросу о безопасности иммунизации / А.П. Рубан // *Здравоохранение*, 2018. – № 5. – С. 21–30.

16. Pink Book 2015 [Электронный ресурс] : *Epidemiology and Prevention of Vaccine-preventable diseases 13th edition.* – Режим доступа : <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>. Дата доступа: 10.03.2020.

17. Erlewyn-Lajeunesse, M. Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg / M. Erlewyn-Lajeunesse [et al.] // *BMJ.*, 2009. – Sep 15. – 339:b3680.

18. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects / Nilsson [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.*, 2017. – Vol. 28. – P. 628–640.

19. О профилактических прививках [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 17 мая 2018 г. №42 / – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/Нацкалендарь.pdf> Дата доступа: 10.03.2020.

20. Decision-making for pediatric allergy immunotherapy for aeroallergens: a narrative review / Tortajada-Girbes M. [et al.] // *Eur J Pediatr*; 2019; Aug 14 2019 [Epub ahead of print] 178, P. 1801–1812.

21. Dolen, W.K. Skin testing techniques / W.K. Dolen // *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2001. – 21 (2). – 273 p.

22. Kelso, J.M. Practice Parameter: Adverse reactions to vaccines / J.M. Kelso, J.T. Li // *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2009. – 103. – P. 1–14.

23. Rubin, LG. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host / LG. Rubin [et al.] // *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.*, 2014. – 58. – P.309–18.

24. Le Saux, N. Biologic response modifiers to decrease inflammation: Focus on infection risks. / N. Le Saux // *Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Paediatr Child Health.*, 2012. – 17 (3). – P. 147–54.

25. Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В. и др. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. М.:МедКом-Про, 2019. 78 с.

26. Клинические протоколы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей [Электронный ресурс]: приказ Мин. здрав. Республики Беларусь от 08.08.2014 № 829 / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/829.pdf> Дата доступа: 10.03.2020.

27. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии [Электронный ресурс]: утверждено Президиумом РААКИ 23.12.2013 // Режим доступа: <http://nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/7.asit.pdf>. Дата доступа: 10.03.2020.

28. Vaccination during concurrent subcutaneous immunotherapy: safety of simultaneous application / D. Ullrich, K. Ullrich, S. Mussler, S. Thum-Oltmer // Eur. Ann. Allergy. Clin. Immunol., 2015 Jan. – 47 (1). – 10-4.

29. Rüggeberg, J.U. [et al.] Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data, Vaccine., 2007 Aug. 1. – 25 (31). – 5675-84. – DOI : 10.1016/j.vaccine.2007.02.064.

30. McNeil M.M., Weintraub E.S., Duffy J. 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](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048)

31. International consensus on (ICON) anaphylaxis / F.E. Simons, L.R. Ardusso, M.B. Bilo, V. Cardona, M. Ebisawa, Y.M. El-Gamal [et al.] // World Allergy Organ J., 2014. – 7(9). – P. 1-19. – DOI : 10.1186/1939-4551-7-9.

32. Об утверждении клинических протоколов «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией», «Диагностика и лечение системной токсичности при применении местных анестетиков» [Электронный ресурс]: постановление Мин. здрав. Республики Беларусь, 1 июня 2017 г. №50 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_266327_posta_50.pdf Дата доступа: 10.03.2020.

33. Oxford Handbook of anaesthesia, fourth edition / Keith G. Allman, Lain H. Wilson, Aidan M. O'Donnel., 2016. – P. 937–938.

Учебное издание

Рубан Анна Петровна

ИММУНИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

(издание 2-е, переработанное и дополненное)

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 24.04.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,13. Уч.- изд. л. 2,38. Тираж 100. Заказ 84.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

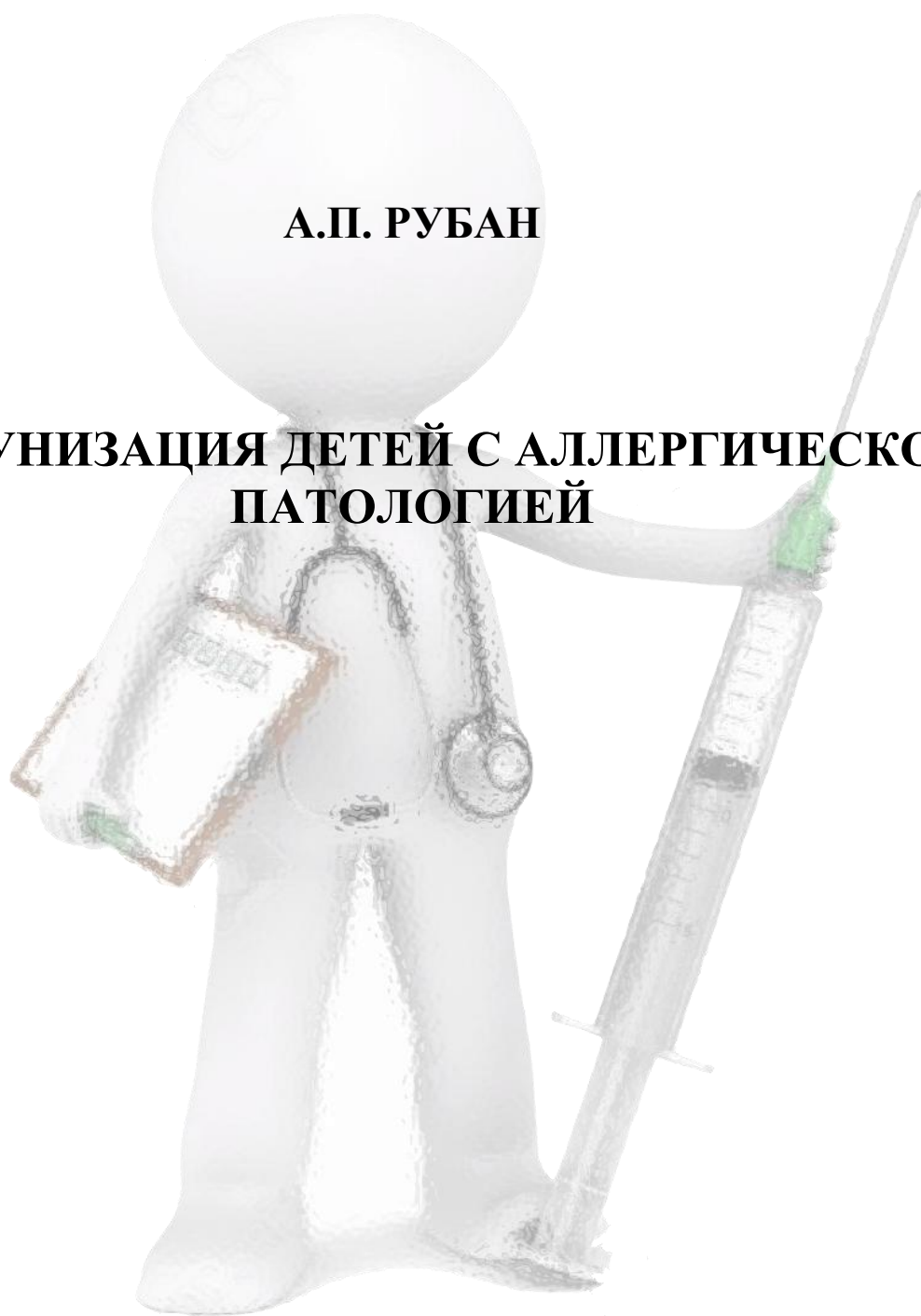
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

КАФЕДРА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ

А.П. РУБАН

**ИММУНИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ**



Минск БелМАПО
2020