

Обзор

Аллергические реакции к компонентам вакцин в обосновании тактики профилактической вакцинации чувствительных пациентов: аналитический обзор

А.В. Максимова^{✉1}, Ю.С. Смолкин²

¹ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия

✉ minaeva.a.v@mail.ru

Аннотация

Вакцинация является одним из самых больших достижений человечества. Вакцины содержат не только иммунизирующий компонент (актуальный антиген), но и балластные вещества, которые используются при производстве вакцинальных препаратов. В данном обзоре представлены основные алергокомпоненты вакцин, к которым относятся казеин, α -лактальбумин, овальбумин, овомукоид, дрожжи, желатин, латекс, антибактериальные препараты из группы аминогликозидов, формальдегид, полисорбат 80, мертиолят (тиомерсал). Тщательный анализ частоты аллергических реакций при осуществлении вакцинации, проведенный на основании данных последних десятилетий, показал, что вакцинация пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, является не только необходимой, но и безопасной. Отягощенный анамнез по атопии не считается противопоказанием для вакцинации. В случае необходимости возможны проведение предварительного аллергологического обследования на основные компоненты вакцин, а также постановка кожных и внутрикожных тестов непосредственно с вакцинальным препаратом. В случае положительного результата и когда вакцинация признана необходимой, возможно проведение иммунизации согласно протоколу градуированных доз. Персонализированный подход к проведению процедуры вакцинации, сопоставление данных анамнеза и аллергологического обследования с составом современных вакцинальных препаратов снижают вероятность развития аллергических реакций у сенсibilизированных пациентов.

Ключевые слова: аллергия, вакцинация, дети, обзор, алергокомпоненты вакцин.

Для цитирования: Максимова А.В., Смолкин Ю.С. Аллергические реакции к компонентам вакцин в обосновании тактики профилактической вакцинации чувствительных пациентов: аналитический обзор. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019; 3: 24–32. DOI: 10.26442/26586630.2019.3.190585

Review

Allergic reactions to vaccine components in the rationale for preventive vaccination tactics for sensitive patients: an analytical review

Anna V. Maximova^{✉1}, Yury S. Smolkin²

¹Scientific Clinical Center of Allergy and Immunology, Moscow, Russia;

²National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

✉ minaeva.a.v@mail.ru

Abstract

Vaccination is one of the greatest achievements of mankind. Vaccines contain not only an immunizing component (actual antigen), but also ballast substances that are used in the production of vaccines. In this review, the main allergenic molecule of vaccines, which include casein, α -Lactalbumin, ovalbumin, ovomucoid, yeast, gelatin, latex, antibacterial drugs from the group of aminoglycosides, formaldehyde, polysorbate 80 and thimerosal (thiomersal). A thorough analysis of the frequency of allergic reactions during vaccination, conducted on the basis of data from recent decades has shown that vaccination of patients suffering from allergic diseases is not only necessary, but also safe. Burdened history of atopy is not a contraindication for vaccination. If necessary, it is possible to conduct a preliminary allergological examination of the main components of vaccines, as well as the formulation of skin and intradermal tests directly with the vaccine. In the case of a positive result and vaccination is recognized as necessary it is possible to carry out immunization according to the Protocol of graded doses. A personalized approach to the vaccination procedure, comparison of the history and allergological examination data with the composition of modern vaccines reduces the likelihood of allergic reactions in sensitized patients.

Key words: allergy, vaccination, children, review, the main allergenic molecule of vaccines.

For citation: Maximova A.V., Smolkin Yu.S. Allergic reactions to vaccine components in the rationale for preventive vaccination tactics for sensitive patients: an analytical review. Pediatrics. Consilium Medicum. 2019; 3: 24–32. DOI: 10.26442/26586630.2019.3.190585

Успехи в диагностике, лечении и профилактике инфекционных заболеваний, достигнутые начиная с конца XIX в. и на протяжении всего XX в. дали возможность сохранить миллионы человеческих жизней, а также предотвратить вероятную инвалидность огромного числа жителей планеты. Ни у одного достаточно образованного человека не вызывает сомнений, что вакцинация служит основным способом снижения заболеваемости управляемыми инфекциями.

Под вакцинацией понимают превентивную терапию антигенами бактерий и вирусов, в результате которой вырабатывается устойчивый специфический иммунный ответ против инфекционного заболевания.

Для основных инфекционных заболеваний установлены определенные уровни привитого населения, при которых опасность эпидемии сводится к минимальной вероятности, и при этом вакцинированная популяция в случаях контактов с больными не переносит инфекцию. Вследствие этого за счет прерывания эпидемической цепи не возникают вспышки заболевания среди наименее защищенных групп населения: младенцев, стариков и иммунокомпрометированных лиц. Это явление получило название популяционного (коллективного) иммунитета, и в настоящее время 95% охват населения профилактическими прививками – единственный способ избежать развития пандемий в современном мире [1].

Тем не менее, по данным Н. Larson (2016 г.), в Российской Федерации 27,5% опрошенных не уверены в безопасности вакцин, 18,4% считают вакцинацию ненужной, а вопросы безопасности иммунопрофилактики у 1/4 населения страны являются приоритетными [2].

Принимая во внимание высокую распространенность аллергических болезней среди детского населения, необходимо четко понимать целесообразность вакцинации таких детей. К настоящему времени получены данные о том, что пациенты, страдающие аллергическим ринитом, бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, развивают адекватный иммунный ответ после введения антигена в процессе вакцинации [3]. Это означает, что вакцинации должны подлежать не только здоровые дети, но и дети, страдающие такими хроническими заболеваниями, как аллергические. Детям с аллергией вакцинация особенно показана, так как эта популяция имеет более высокие риски осложнений после контакта с патогенами [1]. Во многом благодаря просветительской работе в настоящее время отношение к вакцинации детей с аллергическими заболеваниями изменилось в лучшую сторону [4]. Тем не менее среди основных факторов, препятствующих широкой иммунопрофилактике, остается опасение возможных аллергических реакций при проведении вакцинации. Ситуация остается достаточно тревожной, так как, по данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) и отчетов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общемировой уровень вакцинации на сегодняшний день составляет 78–84% вместо требуемых 90–95% [5].

Перед педиатрами, проводящими вакцинацию детей с аллергией, стоит порой непростая задача – оценить риски возможных аллергических реакций для вакцинируемого пациента, страдающего аллергическим заболеванием. При этом отказ от вакцинации влечет ответственность за возможные последствия, т.е. за увеличение вероятности заболевания жизни угрожающими инфекциями в условиях сложной эпидемиологической обстановки. В то же время возможные аллергические реакции при проведении иммунопрофилактики могут привести к неблагоприятным последствиям для ребенка. Данная дилемма определяет необходимость высокой информированности врача о составе вакцин и достоверных кратковременных и длительных противопоказаниях к профилактической вакцинации детей, страдающих аллергическими заболеваниями.

Частота аллергических реакций после вакцинации, изученная в 1990-х годах, составила 0,65 на 1 млн доз вакцин у детей до 17 лет [6]. По данным американских исследователей, частота аллергических реакций немедленного типа – 1 случай на 50 тыс. доз АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина) и 1 случай на 500 тыс. – 1 млн доз других вакцин [7]. В Новой Зеландии проведено широкомасштабное исследование: проанализировали ≈25 млн случаев введения 15 наиболее распространенных вакцин в течение 5 лет. Как показали результаты, частота аллергических реакций на вакцины составила 1 случай на 450 тыс. доз, частота анафилаксии – 1,31 на 1 млн доз вакцин [8, 9]. Отмечено, что среди детской популяции анафилаксия после вакцинации чаще развивается у мальчиков, среди взрослых – у женщин [10]. Такая частота возможных анафилактических реакций не является веским аргументом для тех специалистов, которые поддерживают опасения родителей детей, страдающих аллергическими заболеваниями. Несравненно больший риск подавляющего большинства детей пострадать от жизни угрожающих инфекций, чем от столь маловероятных анафилактических реакций, определяет необходимость профилактической вакцинации, но с учетом тех особенностей каждого ребенка, которые определяют возможность и вероятность каких-либо неблагоприятных последствий.

Можно условно выделить 2 типа неблагоприятных реакций на лекарственный препарат: реакция на компоненты, входящие в состав вакцины, и обострение хронического патологического процесса в связи с активацией иммунной системы антигенами, входящими в состав вакцины.

Чтобы избежать рецидива аллергического заболевания, вакцинацию проводят в период ремиссии или в стадии субкомпенсации на фоне базисного противовоспалительного лечения, в том числе на фоне применения топических глюкокортикостероидов. При этом экстренная (по эпидемическим показаниям) иммунопрофилактика может быть проведена и вне ремиссии аллергического заболевания [1].

Необходимым условием проведения профилактической вакцинации среди детей, страдающих аллергическими заболеваниями, является персонализация подготовки и проведения процедуры. Для каждого пациента тщательно прорабатывается тактика вакцинации с учетом его индивидуальной чувствительности к компонентам вакцин.

Тщательный сбор аллергологического анамнеза, уточняющие исследования для проведения доказательной диагностики той или иной гиперчувствительности позволяют избежать ошибок в проведении вакцинации. Врач сопоставляет полученные диагностические данные с составом современных препаратов для иммунопрофилактики и принимает решение о степени и вероятности анафилактических реакций при проведении вакцинации определенному пациенту определенным вакцинальным препаратом.

Следует подчеркнуть, что иммунизирующие антигены *редко вызывают аллергические реакции*. Тем не менее описаны случаи анафилаксии, связанной с вакциной против гриппа, вакциной против клещевого энцефалита с мутантным дифтерийным токсином (CRM197), пневмококковой конъюгированной вакциной (PCV), столбнячным, дифтерийным анатоксинами или антигенами *Bordetella pertussis* [11–14].

Основными аллергенными молекулами, входящими в состав современных вакцин, являются балластные вещества, попадающие в препарат в ходе производства, либо добавленные для транспортировки. В связи с этим содержание и состав аллергенных компонентов может меняться у разных производителей вакцин, что осложняет прогноз возможных и ожидаемых реакций.

Можно представить список веществ, с наибольшей вероятностью способных вызвать развитие аллергических реакций [15]: *желатин, овальбумин, овомукоид, казеин, α-лактальбумин, латекс, формальдегид, антибиотики группы аминогликозидов (неомицин, стрептомицин, канамицин, гентамицин), полимиксин В, дрожжи, полисорбат 80, мертиолят (тиомерсал)*.

При этом важно понимать, что ни один из компонентов вакцины не может быть окончательно идентифицирован как единственная причина аллергической реакции и пациенты могут быть также сенсибилизированы по отношению к актуальному антигену, используемому в вакцине.

Представление о наиболее вероятных инициаторах аллергических реакций в составе вакцин

Казеин (Bos d8)

Казеин – мажорный аллерген коровьего молока, представляющий собой линейную протеиновую молекулу с массой 20–30 kDa, термостабильную при нагревании и способную связывать иммуноглобулин (Ig)E даже после 90 мин кипячения. Сенсибилизация к казеину встречается в 63% случаев при аллергии к белкам коровьего молока (БКМ). Казеины присутствуют в молоке многих млекопитающих и обладают перекрестной реактивностью, особенно среди белков молока

парнокопытных домашних животных: коз, коров, овец. За счет своей стабильности и устойчивости к гидролизу казеин ответственный за развитие гастроинтестинальных форм аллергии и является предиктором длительного течения аллергического заболевания [16].

Казеин входит в состав клеточных и бесклеточных вакцин против коклюша, дифтерии, столбняка: вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная отечественная и зарубежные аналоги (АКДС/ДТр), бесклеточная (ацеллюлярная) коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АаКДС/ДТаР) и вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная Адасель (Тдар) соответственно.

Вакцинация АКДС (ДТр), АаКДС (ДТаР) и Тдар вызывает наибольшее количество опасений со стороны родителей в основном из-за развития гипертермии, судорожного синдрома, а также местных поствакцинальных реакций. Аллергические же реакции к этим вакцинам связывают именно с казеином, они описаны и имеют невысокую частоту встречаемости [9]. Описаны случаи острых реакций вплоть до анафилаксии у пациентов с высокой гиперчувствительностью к казеину при введении бустерных доз АаКДС.

Известно, что в процессе культивирования *Clostridium tetani* и *B. pertussis* используются питательные среды, в составе которых содержатся БКМ. J. Kattan и соавт. проанализировали данные о зафиксированных случаях анафилаксии после вакцинации препаратами ДТаР, ДТр и Тдар в период с 2007 по 2010 г. Всего выявлено 39 случаев анафилаксии среди детей от 0 до 18 лет, из них у 8 пациентов в анамнезе отмечались тяжелые аллергические реакции на БКМ. В процессе расследования в вакцинах Тдар и ДТаР, которые использовались для иммунопрофилактики, обнаружены следовые содержания казеина в количестве от 8,1 до 18,3 нг/мл [14]. Однако подавляющее большинство пациентов даже с тяжелой аллергией на казеин достаточно благоприятно переносят указанные вакцины [17].

Анатоксины

Реакции гиперчувствительности на анатоксины, входящие в состав вакцины АКДС/ДТр, АаКДС/ДТаР и Тдар, встречаются крайне редко – всего 1 эпизод на 2 млн дозировок [18]. В Японии в период с 1994 по 2004 г. общая частота анафилаксии после вакцинации АаКДС/ДТаР составила 0,95 на 1 млн доз. В то же время исследователям не удалось достоверно установить причинно-следственную связь с компонентами, входящими в состав вакцины [19]. По данным отечественных источников, в России за период с 2008 по 2012 г. зафиксировано 7 случаев анафилаксии, 3 из них на анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АДС-М), 2 случая на вакцину против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированную (АКДС-геп В), по 1 случаю на АКДС и анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АС-анатоксин) [20].

В целом большинство сообщений касательно местных нежелательных реакций после вакцинации АКДС/ДТр, АаКДС/ДТаР и Тдар связаны с замедленной реакцией гиперчувствительности к алюминию, включенному в состав вакцин в качестве адьюванта [21, 22]. Однако контактная аллергия на алюминий не является противопоказанием для вакцинации. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что, согласно исследованиям, использование бесклеточных вакцин типа АаКДС/ДТаР сокращает частоту серьезных побочных явлений, в том числе и шоковых реакций на 2/3 [23].

Таким образом, исключительным противопоказанием для вакцинации АКДС/ДТр, АаКДС/ДТаР и Тдар служит зафиксированная реакция немедленной гиперчувствительности по типу анафилаксии на предыду-

щее введение вакцины и доказанная тяжелая аллергическая реакция на казеин. Рекомендовано осторожное проведение ревакцинаций у пациентов с высокой гиперчувствительностью к казеину. При отягощенном семейном анамнезе по атопическим заболеваниям предпочтительнее использование бесклеточных вакцин типа АаКДС/ДТаР, а по достижении 4–6-летнего возраста возможно использование ДТаР.

α-Лактальбумин (Bos d4)

α-Лактальбумин относится к главным аллергенам коровьего молока. У 51% детей с аллергией к БКМ выявляются специфические IgE именно к α-лактальбумину. Протеин имеет сложную структуру, массу 14 kDa, термолабилен и относительно легко гидролизует.

α-Лактальбумин коровьего молока содержится в оральной живой вакцине против полиомиелита (ОПВ/вакцина Сэбина). В литературе описан случай развития немедленной аллергической реакции после вакцинации ОПВ у 4 детей. В результате расследования у всех детей выявлены повышенные титры специфических IgE к α-лактальбумину молока, а в вакцине Сэбина обнаружены следовые количества этого белка [24].

Желатин

Желатин является продуктом частичного гидролиза коллагена крупного рогатого скота или свиней, широко применяется в пищевой промышленности в качестве загустителя. В фармацевтике коллаген обычно используется в составе капсул для препаратов. Относится к веществам, способным вызвать аллергию, и входит в перечень компонентов, рекомендованных для обозначения на пищевых продуктах с целью информирования потребителей. Описаны нечастые случаи перекрестных реакций между желатином и коллагеном рыбы [25]. Заслуживает внимания то удивительное обстоятельство, что пациенты, в анамнезе которых имелись указания на острые аллергические реакции на вакцины (в составе есть желатин) вплоть до анафилаксии, в подавляющем большинстве спокойно переносят желатин в пищевых продуктах [26]. Установлено, что в процессе переваривания желатина пищеварительными ферментами желудочно-кишечного тракта образуются мелкие пептидные фрагменты, обладающие минимальными аллергическими свойствами [27]. Следовательно, отсутствие аллергологического анамнеза на пищевую желатин не исключает вероятности развития аллергической реакции при использовании вакцинального препарата, содержащего желатин.

Описаны доказанные случаи анафилаксии на желатин при использовании вакцин против кори, краснухи, паротита [26, 28, 29], японского энцефалита [30], клещевого энцефалита [31]. Чаще всего пищевая аллергия развивается к бычьему желатину. В 1998 г. большинство производителей отказались от использования бычьего желатина в пользу желатина свиного происхождения высокого гидролиза, что позволило снизить количество регистрируемых осложнений от редких (1 на 1 млн 800 тыс. введенных доз к бычьему желатину) до не выявляемых – свиному [32–36].

Желатин в качестве стабилизатора содержится в паротитной и паротитно-коревой живых сухих вакцинах российского производства, антирабической вакцине. Активно используется в качестве стабилизатора в вакцинах зарубежного производства против ветряной оспы (Zostavax, Varivax), кори, краснухи, паротита производства Индии и MMR II (Нидерланды), гриппа (Fluzone, Flumist, Flenz tetra), вакцины типа АаКДС/ДТаР против желтой лихорадки (YF-VAX) [37].

В вакцинах зарубежного производства Пентаксим («Санofi Пастер С.А.», Франция), Инфанрикс («ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз с.а.», Бельгия), Инфанрикс Гекса («ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз с.а.», Бельгия), Приорикс («ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз с.а.», Бельгия), Варилрикс («ГлаксоСмитКляйн

Байолоджикалз с.а.», Бельгия), Окавакс (Исследовательский фонд по инфекционным заболеваниям Университета Осака, «Бикен», Япония), Ваксигрип («Санофи Пастер С.А.», Франция), Инфлювак («Эбботт Биолоджикалз Б.В.», Нидерланды), зарегистрированных на территории РФ, желатин не содержится.

В случае отягощенного анамнеза перед проведением вакцинации рекомендуется осуществлять аллергологическое обследование с целью определения специфических IgE к желатину, а также выполнять прик-тесты с пищевым желатином [38]. При отягощенном анамнезе, но отрицательном первичном аллергологическом обследовании рекомендуется проведение последовательных прик-тестов и внутрикожного тестирования непосредственно с вакцинальным препаратом [39].

При положительном результате кожного тестирования эксперты ICON (International Consensus) предлагают иммунизировать пациента согласно протоколу градуированных доз [18].

Антибиотики

Антибактериальные препараты из группы аминогликозидов используются при производстве вакцин для поддержания стерильности биомассы. Противомикробные агенты, такие как неомицин, стрептомицин, канамицин и полимиксин В, могут присутствовать в незначительном количестве в живых вирусных вакцинах. Неомицин содержится в вакцинах против полиомиелита (Полиоорикс, «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а.», Бельгия), Имовакс Полио («Санофи Пастер С.А.», Франция), антирабических вакцинах, комбинированных вакцинах против кори, краснухи и паротита (Приорикс, MMR II), против гепатита А (Аваксим, «Санофи Пастер С.А.», Франция), клещевого энцефалита (Энцепур, «Новартис Вакцине энд Диагностике ГмБХ и Ко. КГ», Германия), ветряной оспы (Варилрикс, «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а.», Бельгия). Анафилактика на неомицин, содержащийся в составе перечисленных вакцин, не описана. Возникающие реакции в большинстве случаев носят клеточно-опосредованный характер, проявляясь в виде гиперемии и уплотнения в месте инъекций [40]. Гентамицин входит в состав живой паротитной и противогерпетической вакцины российского производства (Витагерпавак, ЗАО «Фирма Витафарма»). Канамицин содержится в российских живых коревой и паротитной вакцинах, вакцинах против бешенства, энцефалита, ветряной оспы (Окавакс), ОПВ. Полимиксин В и стрептомицин в следовых количествах заявлены в инактивированных вакцинах против полиомиелита (Имовакс Полио, Полиорикс), а также в поликомбинированных вакцинах (Пентаксим) [36].

Частота аллергических реакций, связанных с противомикробными компонентами вакцин, задокументирована очень скудно. По данным специалистов Великобритании, Канады и США, частота подобных реакций 0,65 случая на 1 млн введенных доз вакцин [10]. Согласно рекомендациям ICON, пациенты, имеющие в анамнезе анафилаксию на указанные антибактериальные препараты, не должны получать иммунобиологические средства, содержащие этот компонент [18]. Необходимо учитывать, что в вакцинах помимо противомикробных агентов могут содержаться и другие вещества, способные вызвать нежелательные аллергические реакции в процессе иммунопрофилактики. Так, например, в составе антирабических вакцин одновременно присутствуют не только канамицин с неомицином, но и желатин, овальбумин, что необходимо учитывать при планировании вакцинации, проводя тщательный сбор аллергологического анамнеза и, в случае необходимости, соответствующее аллергологическое обследование [41].

Аминогликозиды из-за ото- и нефротоксичности не рекомендованы к применению в рутинной педиатрической практике и используются только как препараты резерва. Однако современные антибактериальные пре-

параты данной группы (аминогликозиды III–IV поколения – амикацин, тобрамицин) достаточно часто используются при лечении инфекций, вызванных устойчивой к другим препаратам грамотрицательной флорой. У группы пациентов, перенесших системную антибактериальную терапию и тяжелые инфекции перед проведением вакцинации, требуется тщательный сбор анамнеза на предмет нежелательных реакций при использовании антимикробных препаратов из группы аминогликозидов.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что гентамицин и натамицин входят в состав комбинированных топических глюкокортикостероидов (Тридерм, «Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия; Акридерм ГК, ОАО «Химико-фармацевтический комбинат "Акрихин"» и Пимафукорт, «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды соответственно), которые достаточно широко используются при лечении аллергических дерматитов, осложненных вторичной инфекцией. С этой точки зрения риск сенсibilизации к данным антибиотикам у детей с указанием в анамнезе на атопический дерматит, леченный упомянутыми комбинированными топическими препаратами выше, чем среди здоровых детей.

Аллергены куриного яйца

На протяжении нескольких лет отмечается устойчивый рост гиперчувствительности к белку куриного яйца среди детей первых лет жизни [42]. При этом распределение частоты анафилактических реакций на пищу по данным метаанализа ЕААСI (2013 г.) варьирует в странах Европы, по результатам различных исследований, от 1,5 до 32 случаев на 100 тыс. человек. Пищевая аллергия приводит к анафилаксии с частотой от 0,4 до 39,9%, при этом аллергены яйца в этом метаанализе как причина анафилактического шока занимают 2–3-е место после коровьего молока и орехов [43]. По распространенности любых проявлений пищевой аллергии в структуре причин таковой у детей раннего возраста сенсibilизация к белку куриного яйца стабильно занимает 2-е место после коровьего молока [44, 45]. По данным мировой литературы, частота аллергии на яйца в популяции среди детей младше 5 лет составляет от 1,8 до 2,7%, причем максимум клинических проявлений приходится между первым и вторым годом жизни.

Аллергия на белок куриного яйца в анамнезе – одна из наиболее частых причин отвода от профилактических прививок в клинической практике, что в большинстве своем оказывается необоснованным.

Основными аллергенными молекулами куриного яйца являются овомукоид и овальбумин [46].

Овомукоид (Gal d1)

Овомукоид – мажорный термостабильный протеин, максимально содержащийся в белке куриного яйца. Овомукоид крайне активен и способен вызывать системные реакции при употреблении яиц во всех видах. Однако в вакцинах белок овомукоид не содержится. У пациентов, сенсibilизированных в овомукоиду, риск развития аллергических реакций при использовании вакцин российского производства, произведенных на перепелином яйце, ничтожно мал, и возможность подобной реакции чисто теоретическая, так как до настоящего времени нет описанных случаев реакций гиперчувствительности на овомукоид при вакцинации [20].

Овальбумин (Gal d2)

Овальбумин – термолабильный протеин из группы сериновых протеаз массой 45 kDa, содержащийся в белке куриного яйца вместе с овомукоидом [47].

Пациенты с аллергией на овальбумин не переносят необработанные яйца, но способны употреблять выпечку и денатурированный белок. Коммерческий аллерген из белка куриного яйца содержит смесь овальбумина (Gal d2) и овомукоида (Gal d1), что не позво-

ляет с помощью метода кожного тестирования подтвердить сенсibilизацию именно к овальбумину. Детям с системной реакцией и ангиоотеками на белок яйца рекомендовано определение специфических IgE к Gal d1 и Gal d2 методом компонентной аллергологической диагностики.

К препаратам, в составе которых присутствует овальбумин, относятся вакцины против гриппа, комбинированные вакцины против кори, краснухи и паротита, вакцина против клещевого энцефалита, антирабические вакцины. Отечественные вакцины против кори и паротита выращиваются на клетках перепелиных эмбрионов и не имеют в своем составе остаточного овальбумина. Некоторые авторы считают гомологичными овотрансферин и овальбумин куриных и перепелиных яиц, однако, по данным других авторов, у части пациентов наблюдалась изолированная реакция исключительно на яйца перепелов без сопутствующей гиперчувствительности к яйцам курицы. Описаны многочисленные случаи развития ангиоотека, анафилаксии и энтероколита при употреблении перепелиных яиц [48, 49]. Есть работы, показывающие сочетанную взаимную сенсibilизацию между овальбумином и белком яиц различных видов птиц, включая перепелов [50].

Возможность аллергических реакций при вакцинации против гриппа. Овальбумин входит в состав многих вакцин против гриппа и, учитывая необходимость ежегодного применения таких вакцин, это один из актуальных вопросов иммунопрофилактики. Большинство сообщений о случаях анафилактических реакций после вакцинации гриппозными вакцинами детей, страдающих аллергическими заболеваниями, опубликованы около 20 лет назад, когда количество яичного белка в вакцинальном препарате было достаточно высоким. За счет снижения содержания яичного белка в составе противогриппозных вакцин до значений менее 1 мкг на 0,5 мл дозы удалось существенно снизить частоту зафиксированных случаев аллергических реакций при проведении данной вакцинации [51]. На сегодняшний день частота немедленных аллергических реакций по типу анафилаксии после введения противогриппозных вакцин крайне мала и в среднем составляет 10,7 на 1 млн доз [52].

Согласно рекомендации британской ассоциации аллергологов (British Society for Allergy & Clinical Immunology, BSACI) противогриппозные инактивированные вакцины с содержанием овальбумина менее 0,12 мкг/мл могут безопасно применяться в первичном звене здравоохранения у лиц с аллергией на куриный белок [53]. По данным ФМБА России, в вакцинах Гриппол (ФГУП «НПО "Микроген"» Минздрава России), Гриппол плюс (ООО «НПО "Петровакс Фарм"», Россия), Совигрипп (ФГУП «НПО "Микроген"» Минздрава России), Ультрикс (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, Санкт-Петербург), Ваксигрип («Санofi Пастер С.А.», Франция) содержание овальбумина составляет не более 0,05 мкг на дозу [54].

Интернациональный консенсус «Аллергия и вакцинация» (S. Dreskin и соавт., 2016), основываясь на рекомендации ведущих мировых аллергологических обществ, утверждает, что вакцинация против гриппа абсолютно безопасна для пациентов, имеющих указание в анамнезе на аллергию к куриному белку. Предварительное аллергологическое тестирование с целью определения специфических IgE, а также кожное тестирование непосредственно перед вакциной не требуются [55]. Единственным абсолютным противопоказанием для проведения вакцинации является острая аллергическая реакция на предыдущее введение вакцины [37, 56–58].

В настоящее время доступны противогриппозные вакцины, не содержащие яичных протеинов. В Европе и США используют вакцину Optaflu (Novartis) и

Flucevax/Flublok соответственно. В России зарегистрирована лишь одна вакцина, не содержащая куриный белок, – Гриппол Нео (ООО «НПО "Петровакс Фарм"», Россия), разрешенная к использованию с 3-летнего возраста [39].

Возможность аллергических реакций при вакцинации против кори как одна из актуальных проблем. В последние годы в связи с появлением вспышек кори в некоторых странах мира, в том числе и в европейских, очень актуален вопрос безопасности при вакцинации против этого инфекционного заболевания. Заболеваемость корью в Европе достигла исторического максимума за последние 10 лет. В Европейском центре профилактики и контроля заболеваний связывают такую пугающую тенденцию именно со снижением общемирового уровня вакцинации до 78% [5]. Коровая вакцина относится к живым ослабленным вакцинам, при производстве которых используют антибиотики, овальбумин и желатин. Штаммы вирусов кори и паротита культивируются отдельно в культуре клеток куриного эмбриона. В то же время вирус краснухи культивируется отдельно на диплоидных клетках человека.

Большинство случаев анафилаксии после вакцинации вакцинами MMR зафиксировано до 1998 г. и связано с высоким содержанием желатина в препарате. Подавляющее число сообщений зафиксировано в Японии. Согласно данным Т. Nakayama и соавт. проанализировано 366 случаев аллергических реакций различной степени выраженности. В 93% случаев обнаружены IgE к желатину [59]. Согласно другому исследованию, проведенному в США, частота немедленных аллергических реакций после вакцинации против кори, краснухи, паротита с 1991 по 1998 г. составила 1,8 на 1 млн доз. При проведении расследования установлено, что в 27% случаев у пациентов выявлены специфические IgE к желатину [60].

Аналогичным образом проанализированы рекомендации ведущих мировых аллергологических обществ касательно использования комбинированных вакцин против кори, краснухи и паротита у пациентов с указанием в анамнезе на чувствительность к куриному яйцу. Согласно рекомендациям все пациенты, имеющие указание в анамнезе на аллергию к куриному белку, прививаются моно- и комбинированными вакцинами против кори в общем порядке. Предварительное тестирование на наличие специфических IgE к овальбумину не требуется. При изготовлении вакцин белок куриного яйца подвергается тщательной обработке, что приводит к крайне низкой его концентрации в конечном продукте и не представляет опасности для пациентов с аллергией к белкам куриного яйца. Исключительным противопоказанием для вакцинации является немедленная аллергическая реакция на предыдущее введение вакцины [37, 56, 61, 62].

В отечественных руководствах по вакцинопрофилактике в качестве абсолютного противопоказания для введения комбинированных и моновакцин против кори отмечается тяжелая аллергическая реакция на аминокислоты и стабилизатор желатин. Также утверждается, что зарубежные комбинированные вакцины против кори, краснухи паротита практически лишены овальбумина и несут минимальный риск развития аллергических реакций, причем только у детей, реагирующих на белок куриного яйца по немедленному типу [29].

Дрожжеподобные грибы

Дрожжеподобные грибы рода *Saccharomyces cerevisiae* в настоящее время используются для производства вакцин против гепатита В, вируса папилломы человека, гепатита А и менингококковой инфекции. В перечне номенклатуры аллергенов (WHO/IUIS) данные об аллергенных молекулах сахаромикетов не представлены.

Однако аллергия на пекарские дрожжи остается нечастым явлением, особенно у детей раннего возраста. В доступной литературе сведения о развитии анафилактических реакций после употребления дрожжей остаются редкими. Вместе с тем существует информация, что титры IgE к нативному аллергену пекарских дрожжей могут обнаруживаться примерно у 1–2% населения. При обследовании работников пекарской промышленности, имеющих антитела к дрожжам в крови и симптомы бронхиальной астмы, позитивных прик-тестов со специфическими аллергенами не получено, что может говорить о латентной сенсибилизации или перекрестной чувствительности с антигенами других дрожжеподобных грибов [63].

Генетически модифицированные дрожжи используются для культивирования живых вакцин и могут определяться в остаточном количестве в составе вакцин против гепатита В, папилломавирусной инфекции, гепатита А (Хаврикс, «ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз с.а.», Бельгия) и менингококковой инфекции (Менвео, GlaxoSmithKline Vaccines, S.r.l., Италия). Вакцина против гепатита В может содержать до 25 мг белка дрожжей на дозу, ДНК *Saccaromyces* в вакцине не определяется [64, 65].

В 4-валентной вакцине против папилломавирусной инфекции (Гардасил, «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды) количество остаточного белка дрожжей менее 7 мкг на дозу [66].

Согласно обзорным данным частота аллергических реакций при проведении вакцинации против гепатита В и папилломавирусной инфекции крайне мала и в среднем составляет 1 случай на 100 тыс. доз вакцин. Анализ данных компьютерной системы слежения за неблагоприятными эффектами после вакцинации (VAERS) показал, что примерно из 181 тыс. сообщений только в 107 случаях упоминалась аллергическая реакция на дрожжи, 82 сообщения из 107 – после вакцинации против гепатита В. И всего в 11 случаях из 82 зафиксированы немедленные аллергические реакции по типу анафилаксии, ни одна из которых не закончилась летально [63]. Задокументированных сведений об эпизодах немедленных аллергических реакций на другие вакцины, содержащие дрожжевой белок, нет [36].

Пациенты с указанием в анамнезе на аллергическую реакцию к дрожжам перед проведением профилактической иммунопрофилактики обязаны пройти комплексное аллергологическое обследование, включая кожное и внутрикожное тестирование с вакциной [37, 39].

Полисорбат 80 (Tween 80)

Полисорбат 80 (Tween 80) представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество – монолеат сахара сорбита, применяемый широко в фармацевтической и косметической промышленности как эмульгатор жирорастворимых соединений. Случаи нежелательных реакций на полисорбат достаточно полно описаны при внутривенном введении растворов, содержащих большое количество полисорбата 80. Кроме того, существуют работы, показывающие перекрестную реактивность полисорбата и пропиленгликоля, в том числе и при кожном тестировании. Описаны явления контактного аллергического дерматита после нанесения кремов, содержащих данную субстанцию. Примесные количества этого вещества содержатся в качестве стабилизатора в растворах глюкокортикостероидов, в частности в составе препарата метилпреднизолона ацетата, триамцинолона, и могут вызывать местные реакции при введении этих медикаментозных средств [67]. Полисорбат 80 обнаруживается в составе квадριвалентных вакцин против вируса папилломы человека (Гардасил, «Мерк Шарп и Доум Корп.», США), пневмококковой инфекции (Превенар 13, «Вайет Фармасьютикалз Дивижн оф Вайет Холдингз Корпорейшн», США), инактивированных вакцин против полиомиелита (Имовакс Полио, Полиорикс),

ротавирусной инфекции (Ротатек, «Мерк Шарп и Доум Корп.», США). В доступной литературе описан единственный случай выраженной аллергической реакции на полисорбат 80, развившийся у 17-летней девушки после 3-го введения 4-валентной вакцины против вируса папилломы человека [68].

Тиомерсал (мертиолят)

Тиомерсал – органическое соединение ртути, которое достаточно широко использовалось в качестве консерванта при изготовлении многодозовых форм вакцин вплоть до 1998 г. Из-за небольшого размера молекулы нет данных о том, что тиомерсал способен вызывать аллергические реакции немедленного типа, однако соединения ртути способны выступать в роли гаптена при развитии контактных реакций. Реакции на мертиолят развиваются по 4-му типу гиперчувствительности (замедленный тип реакции по классификации Джелла–Кумбса 1967 г.) и проявляются местными кожными реакциями различной степени интенсивности. Сенсибилизация по данным патч-теста к тиомерсалу выявлена в 5% случаев среди 12 377 европейских пациентов 18–74 лет. В ходе исследования в Таиланде отмечалась более высокая распространенность реакций, достигающая цифры 10% от всех обследованных [69]. Описан всего 1 случай генерализованной кожной реакции по типу таксидермии после вакцинации против гриппа [70]. В 1998 г. СМД рекомендовал полное удаление тиомерсала из вакцин. При расследовании установлено, что совокупная доза мертиолята 187,5 мкг, допустимого в вакцине, значительно превышает. С 2000 г. развитые страны практически отказались от вакцин, содержащих тиомерсал. Тем не менее вакцины типа DT, вакцины против гриппа, гепатита В, которые выпускаются в мультидозовых флаконах, содержат незначительное количество тиомерсала в дозе менее 1 мкг/0,5 мл [71]. Современные данные подтверждают безопасность использования тиомерсала в качестве консерванта для инактивированных вакцин.

Многодозовые флаконы являются важной частью программы вакцинации в странах с низким и средним уровнем дохода, и ВОЗ не рекомендует отказываться от них полностью. В РФ зарегистрированы и широко используются вакцины, содержащие тиомерсал, – Совигрипп, Энджерикс В, Регевак (с консервантом), АКДС, АДС-М (не более 2 мкг/мл) [72–75].

Латекс (Неv b 1)

Природный латекс является органическим продуктом, получаемым из сока гевеи – дерева, которое произрастает в экваториальной зоне Южной Америки. Латекс, применяемый в медицинской промышленности, – общее название мелкодисперсных эмульсий полимерных веществ синтетического или натурального происхождения. Аллергия к латексу широко распространена среди медицинских работников (профессиональная сенсибилизация), пациентов, имеющих длительный контакт с медицинскими латексными катетерами, резиновыми салфетками, презервативами, стоматологическими материалами на основе латекса. Для латекса описано 15 аллергических белков. Мажорный аллерген – Неv b 1 (rubber elongation factor – фактор удлинения резин), к которому сенсибилизированы 81% пациентов, является специфическим для гевеи. Часть белков имеют перекрестную чувствительность с профилинами (Неv b 8 встречается у ~40% пациентов) и липидтрансферными белками (Неv b 12, сенсибилизированы ~9%) пыльцы и фруктов растений [76].

Латекс, входящий в состав упаковки вакцин (пробки, поршни шприцев), может вызывать аллергические реакции у сенсибилизированных ранее пациентов. Описан один случай связанной с латексом анафилаксии, возникшей после вакцинации против гепатита В [77]. При введении вакцин, которые доступны только с латексной пробкой, пробку извлекают, и вакцину набирают.

Порядок вакцинации пациентов с предполагаемой аллергией к компонентам вакцин [37]		
The vaccination tactics for patients with suspected allergy to vaccine components [37]		
Компонент	Вакцина	Рекомендации
Овальбумин	MMR II Грипп Вакцина против клещевого энцефалита (Энцекур) Антирабическая вакцина	Получают вакцины в обычном порядке без специальной подготовки
Овомукоид	Паротитная (Россия) Паротитно-коревая (Россия)	Получают вакцины в обычном порядке без специальной подготовки
Желатин	Паротитная (Россия) Паротитно-коревая (Россия) Антирабическая вакцина (Россия) Комбинированные вакцины против кори, краснухи, паротита (Приорикс, MMR II) Против ветряной оспы Против желтой лихорадки	Перед вакцинацией проводится кожный прик-тест с вакциной. При положительном результате использовать протокол постепенных доз
Казеин	АКДС/ДТР АаКДС/DTaP DTaP	Получают вакцины в обычном порядке без специальной подготовки
α-Лактальбумин	ОПВ (вакцина Сэбина)	Получают вакцину в обычном порядке без специальной подготовки
Аминогликозиды	Вакцины против ветряной оспы Вакцины против кори и паротита ИПВ ОПВ Против японского энцефалита Против желтой лихорадки Против гепатита А (Аваксим)	Перед вакцинацией проводится кожный прик-тест с вакциной. При положительном результате использовать протокол постепенных доз
Дрожжи	Вакцины против гепатита В Вакцина против гепатита А (Хаврикс) Четырехвалентная вакцина против ВПЧ (Гардасил) Менингококковая конъюгированная вакцина (Менвео)	Перед вакцинацией проводится кожный прик-тест с вакциной. При положительном результате использовать протокол постепенных доз
Латекс	Смотри аннотацию к препарату	Получают вакцину в обычном порядке без специальной подготовки, используя меры предосторожности
Полисорбат 80	Конъюгированная 13-валентная вакцина против пневмококка (Превенар 13) ИПВ (Имовакс Полио, Полиорикс) Вакцина против ротавирусной инфекции (Ротатек)	Получают вакцины в обычном порядке без предварительного тестирования
Мертиолят		
Абсолютным противопоказанием является немедленная аллергическая реакция на предыдущее введение вакцины		
Примечание. ИПВ – инактивированные вакцины против полиомиелита.		

рают непосредственно из ампулы, без прохождения иглы через пробку [40]. При проведении вакцинации медицинский персонал не должен использовать латексные перчатки [78].

Тактика подготовки к вакцинации пациентов с подозрением на возможные аллергические реакции к компонентам вакцин

У пациентов с указанием в анамнезе на аллергические реакции на компоненты вакцин перед проведением вакцинации возможно осуществление кожного тестирования.

В литературе описана методика, согласно которой перед введением препарата проводится прик-тестирование с цельной вакциной, и при наличии в анамнезе тяжелых реакций вакцину для инициации последовательно разводят в пропорции 1:10 или 1:100 [78]. Если кожный тест показал отрицательный результат, проводится внутрикожный тест с разведенной вакциной 1:100. Стоит заметить, что именно для гриппозных вакцин характерно местное раздражающее действие при проведении кожного тестирования, что затрудняет интерпретацию данного теста [39]. Если кожное тестирование, особенно внутрикожное, дало отрицательные результаты, вероятность, что пациент имеет истинную аллергическую реакцию на вакцину или какой-либо ее компонент, крайне низка. Такой пациент может получать обычную дозу вакцины в учреждении с оборудо-

ванным прививочным кабинетом. Период наблюдения после вакцинации составляет 30 мин.

При положительном результате аллергологического обследования на аллергокомпоненты вакцин, а также кожного или внутрикожного тестирования, если вакцинация признана необходимой, рекомендуется использование протокола постепенных доз. При проведении данного протокола пациенту вводят стандартную дозу вакцины, но не одномоментно, а постепенно с 15-минутным интервалом, начиная с введения 0,05 мл разведенной вакцины 1:10. Через 15 мин вводят 0,05 мл цельной вакцины, еще через 15 мин – 0,1 мл цельной вакцины, затем 0,15 мл. Последнее введение составляет 0,2 мл цельной вакцины. Период наблюдения после последнего введения – от 30 мин до 1 ч [7, 39].

Основные принципы вакцинации у сенсibilизированных пациентов представлены в таблице.

При доказанной сенсibilизации к овальбумину, овомукоиду, БКМ вакцины вводятся без ограничения в условиях прививочного кабинета без предварительного специального обследования. При сенсibilизации к пищевому желатину, пекарским дрожжам, антибактериальным препаратам из группы аминогликозидов перед проведением вакцинации показано предварительное аллергологическое обследование с возможным выполнением кожных проб с вакцинальным препаратом.

Таким образом, аллергические реакции на компоненты вакцин возможны, но развиваются крайне

редко. Тщательный сбор аллергологического и вакцинального анамнеза, соблюдение основных принципов вакцинации детей с аллергическими заболеваниями, персонализированный подход к каждому конкретному пациенту с отягощенным аллергологическим анамнезом максимально минимизируют риск развития нежелательных последствий после проведения вакцинации и позволяют уменьшать риск снижения «иммунной прослойки» до критических показателей, несущих угрозы эпидемий наиболее опасных инфекций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. Под ред. М.П.Костинова. М.: Медицина для всех, 2002. [The basics of vaccination in children with chronic pathology. Ed. M.P.Kostinova. Moscow: Meditsina dlia vsekh, 2002 (in Russian).]
2. Larson HJ, De Figueiredo A, Xiaohong Z et al. The state of vaccine confidence 2016: global insights through a 67-country survey. *EBioMedicine* 2016; 12: 295–301.
3. Соловьева И.Л. и др. Напряженность специфического иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями при вакцинации против гепатита В. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005; 1. [Solov'eva I.L. et al. Napriazhennost' spetsificheskogo immuniteta u detei s allergicheskimi zabolevaniiami pri vaksinatсии protiv gepatita V. Epidemiologiya i vaksino-profilaktika. 2005; 1 (in Russian).]
4. Магаршак О.О., Костинов М.П. Проблемы вакцинации детей с аллергическими заболеваниями. Лечащий врач. 2008. [Magarshak O.O., Kostinov M.P. Problemy vaksinatсии detei s allergicheskimi zabol-evaniami. Lechashchii vrach. 2008 (in Russian).]
5. Immunization Action Coalition. www.immunize-Europe.org
6. Bohlke K et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112 (4): 815–20.
7. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. L.K.Pickering, ed. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th edn. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009.
8. Zent O et al. Immediate allergic reactions after vaccinations – a post-marketing surveillance review. *Eur J Pediatr* 2002; 161 (1): 21–5.
9. McNeil MM et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (3): 868–78.
10. Hox V et al. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (3): 729–36. e5.
11. Nagao M et al. Highly increased levels of IgE antibodies to vaccine components in children with influenza vaccine – associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (3): 861–7.
12. Sakaguchi M et al. Systemic immediate-type reactions to gelatin included in Japanese encephalitis vaccines. *Vaccine* 1997; 15 (2): 121–22.
13. Worm M et al. Gelatin-induced urticaria and anaphylaxis after tick-borne encephalitis vaccine. *Acta Dermato-venereologica* 2000; 80 (3).
14. Kattan JD et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (1): 215–18.
15. Vaccines and immunizations. www.cdc.gov/vaccines
16. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatric Allergy and Immunology. Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 (Suppl. 23): 1–250.
17. Slater JE, Rabin RL, Martin D. Comments on cow's milk allergy and diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (2): 434.
18. McNeil MM et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (3): 868–78.
19. Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine* 2007; 25 (3): 570–6.
20. Иммунопрофилактика – 2018. Справочник. 13-е изд., расшир. В.К.Таточенко, Н.А.Озерцовский. М.: Боргес, 2018. [Immunoprophylaxis – 2018. Spravochnik. 13-e izd., rasshir. V.K.Tatochenko, N.A.Ozertsovskii. Moscow: Borges, 2018 (in Russian).]
21. Beveridge MG et al. Local vaccine site reactions and contact allergy to aluminum. *Pediatric Dermatology* 2012; 29 (1): 68–72.
22. Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines – prognosis and outcome after booster vaccination. *Eur J Pediatrics* 2013; 172 (2): 171–7.
23. Гречуха Т.А. и др. Опыт применения АаКДС-гексавакцины на базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГБНУ «Научный центр здоровья детей». *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (4). [Grechukha T.A. et al. Opyt primeneniia AaKDS-geksavaksiny na baze otdeleniia vaksino-profilaktiki detei s otkloneniami v sostoianii zdorov'ia FGBNU "Nauchnyi tsentr zdorov'ia detei". *Pediatricheskaiia farmakologiya*. 2014; 11 (4) (in Russian).]
24. Parisi CAS et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Experiment Allergy* 2013; 43 (2): 249–54.
25. Sakaguchi M, Toda M, Ebihara T et al. IgE antibody to fish gelatin (type I collagen) in patients with fish allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (3): 579–84.
26. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (6): 1058–61.
27. Sakai Y et al. Non-antigenic and low allergic gelatin produced by specific digestion with an enzyme-coupled matrix. *Biol Pharm Bull* 1998; 21 (4): 330–4.
28. Kumagai T et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate-and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (1): 130–4.
29. Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96 (4): 563–5.
30. Sakaguchi M et al. Systemic immediate-type reactions to gelatin included in Japanese encephalitis vaccines. *Vaccine* 1997; 15 (2): 121–2.
31. Worm M et al. Gelatin-induced urticaria and anaphylaxis after tick-borne encephalitis vaccine. *Acta Dermato-Venereologica* 2000; 80 (3).
32. Kuno-Sakai H, Kimura M. Removal of gelatin from live vaccines and DTaP – an ultimate solution for vaccine-related gelatin allergy. *Biologicals* 2003; 31 (4): 245–9.
33. Ozaki T et al. Safety and immunogenicity of gelatin-free varicella vaccine in epidemiological and serological studies in Japan. *Vaccine* 2005; 23 (10): 1205–8.
34. Nagel G, Hennig R, Broecker M. New gelatine-free TBE vaccines with improved safety profile. *Klin Padiatr* 2006; 218 (6): 379.
35. Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (3): 591–2.
36. Рубан А.П., Пампура А.Н. Анафилаксия и вакцинация: риски и реалии. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2018; 63 (4): 15–22. [Ruban A.P., Pampura A.N. Anafilaksiia i vaksinatсии: riski i realii. *Ros. vestn. perinatol. i pediatrii*. 2018; 63 (4): 15–22 (in Russian).]
37. Dreskin SC et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organization J* 2016; 9 (1): 32.
38. Kelso JM. Safety of influenza vaccines. *Cur Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12 (4): 383–8.
39. Назарова Е.В. Аллергические реакции на вакцины. Эффективная фармакотерапия. 2016; 24: 10–3. [Nazarova E.V. Allergicheskie reaktsii na vaksiny. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2016; 24: 10–3 (in Russian).]
40. Plotkin S. History of vaccination. *Proceed National Acad Sci* 2014; 111 (34): 12283–7.
41. Majchrowicz H. Post-vaccination reactions to diploid rabies vaccine. *Przeglad Epidemiologiczny* 1989; 43 (3): 259–62.
42. Херападаки Р. et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life – the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy* 2016; 71 (3): 350–7.
43. Panesar SS, Javad S, de Silva D et al on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013; 68: 1353–61.
44. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (1): 41–58.
45. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2016; 95 (3): 152–7. [Pampura A.N., Varlamov E.E., Konjukova N.G. Pishchevaia allergiia u detei rannego vozrasta. *Pediatriia*. 2016; 95 (3): 152–7 (in Russian).]
46. Burks AW et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (4): 906–20.
47. User guide molecular allergy.
48. Micozzi S, Bartolomé B, Sanchís-Merino ME et al. Hypersensitivity to Quail Egg Proteins: What About Hen Egg? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2016; 26 (5): 316–8.
49. Contreras FJC et al. Allergy to quail's egg without allergy to chicken's egg. *Case report. Allergol Immunopathol* 2008; 36 (4): 234–7.
50. González-Mancebo E et al. Identification of allergens in chicken meat allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; 21 (4): 326–7.
51. McKinney KK et al. Ovalbumin content of 2010–2011 influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (6): 1629.
52. Halsey NA et al. Immediate hypersensitivity reactions following monovalent 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccines: reports to VAERS. *Vaccine* 2013; 31 (51): 6107–12.

53. Turner PJ et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2015; 351: h6291.
54. Вакцины гриппа – от доклиники до применения. <https://www.cmd-online.ru/vracham/nauchnye-dostizheniya/documents/xxxviii-sem/5.pdf> [Vaktsiny grippa – ot dokliniki do primeneniia. <https://www.cmd-online.ru/vracham/nauchnye-dostizheniya/documents/xxxviii-sem/5.pdf> (in Russian).]
55. Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. *Pediatrics* 2010. C. peds. 2009–512.
56. Vaccination of the egg-allergic individual. Australian Society of Clinical Immunology and Allergy 2017. <https://allergy.org.au/hp/papers/vaccination-of-the-egg-allergic-individual>
57. Flu Vaccine and People with Egg Allergies. Center for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/egg-allergies.htm>
58. Clark AT et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. *Clin Experiment Allergy* 2010; 40 (8): 1116–29.
59. Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (2): 321–25.
60. Pool V et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2002; 110 (6): e71–e71.
61. Kimberlin DW et al. Red Book (2015): 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. – American academy of pediatrics, 2015; Mumps, Rubella, and Varicella Vaccine. Vaccine Safety. Center for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/mmr-vaccine.html>
62. BSACI Recommendations for Combined Measles, Mumps and Rubella (MMR) Vaccination in Egg-Allergic children 2007; Gilbert T et al. Vaccination in egg-allergic individuals – A local guideline 2017. *Hong Kong Institute Allergy* 2017; 10: 24–9.
63. DiMiceli L et al. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006; 24 (6): 703–7.
64. GlaxoSmithKline. ENGERIX-B Package Insert. Mississauga, Ontario, Canada. 2013. Also, <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approved-Products/UCM224503.pdf>
65. Merck & Co. I. RECOMBIVAX HB Package Insert. Merck, Inc. Kenilworth, NJ USA. 2014. Also, https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recombivax_hb/recombivax_pi.pdf
66. Merck & Co. I. GARDASIL Package Insert. Merck, Inc. Kenilworth, NJ USA. 2011. Also, <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approved-Products/UCM111263.pdf>
67. Stone Jr CA et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2018.
68. Badiu I et al. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ case reports* 2012; 2012.
69. Wattanakrai P, Rajatanavin N. Thimerosal allergy and clinical relevance in Thailand. *J Med Assoc Thailand* 2007; 90 (9): 1775.
70. Lee-Wong M, Resnick D, Chong K. A generalized reaction to thimerosal from an influenza vaccine. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2005; 94 (1): 90–4.
71. King K, Paterson M, Green SK. Global justice and the proposed ban on thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2013; 131 (1): 154–6.
72. <https://www.sovigripp.ru/sovigripp>
73. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3810.htm
74. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5768.htm
75. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5759.htm
76. <http://allergen.org/search.php?Species=Hevea%20brasiliensis>
77. Russell M et al. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2004; 23 (5): 664–7.
78. Kelso JM et al. Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2009; 103 (4): S1–S14.

Информация об авторах / Information about the authors

Максимова Анна Владимировна – канд. мед. наук, аллерголог-иммунолог, педиатр, вед. специалист ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии». E-mail: minaeva.a.v@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7964-8867>

Смолкин Юрий Соломонович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии», аллерголог-иммунолог, глав. врач ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии». ORCID 0000-0001-7876-6258

Anna V. Maximova – Cand. Sci. (Med.), Scientific Clinical Center of Allergology and Immunology. E-mail: minaeva.a.v@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7964-8867>

Yury S. Smolkin – D. Sci. (Med.), Prof., National Research Center – Institute of Immunology. ORCID 0000-0001-7876-6258

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.10.2019