

Федеральное медико-биологическое агентство
АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФМБА РОССИИ»

«ОДОБРЕНО»

Решением Ученого совета

(протокол № 3-20 от 23 октября 2020г.)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКи ФМБА России, д.м.н.

профессор



2020г.

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ
С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

(Учебно-методическое пособие)

Москва, 2020

Авторы:

Смолкин Юрий Соломонович, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА РФ, д.м.н., врач аллерголог-иммунолог

Максимова Анна Владимировна, ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, педиатр

Рецензенты:

Мешкова Раиса Яковлевна, профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Смоленского государственного медицинского университета

Костинов Михаил Петрович, профессор, д.м.н., врач аллерголог-иммунолог, вакцинолог, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова РАМН

В учебно-методическом пособии опубликованы современные представления о вопросах вакцинации детей, страдающих аллергическими заболеваниями с точки зрения современных доказательных исследований как отечественных, так и зарубежных специалистов. Также освещены наиболее острые и спорные вопросы вакцинации детей с атопией, что существенно облегчит работу специалистов в повседневной практике.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей аллергологов-иммунологов, педиатров, терапевтов, пульмонологов, а также может быть использовано для подготовки студентов и ординаторов медицинских вузов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВСТУПЛЕНИЕ	4
1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ О ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	5
1.1. Общие требования, предъявляемые к вакцинации детей с атопическими заболеваниями.....	5
1.2. Условия для проведения вакцинации детей, страдающих атопическими заболеваниями	5
1.3. Основные правила вакцинации детей, страдающих аллергическими заболеваниями	6
1.4. Кожные прик-тесты и вакцинация	7
1.5. Виды аллергических реакций при проведении вакцинации	7
1.6. Анафилаксия и вакцинация.....	8
1.7. Временные противопоказания к вакцинации детей с аллергическими заболеваниями.....	10
1.8. Постоянные противопоказания к вакцинации детей с аллергическими заболеваниями.....	10
1.9. Ложные противопоказания к вакцинации	11
1.10. Вакцинация и АСИТ	11
1.11. Вакцинация и бронхиальная астма.....	12
1.12. Вакцинация и поллиноз.....	14
1.13. Атопический дерматит и вакцинация.....	14
АтД развивается в первые годы жизни ребенка. Наличие у ребенка АтД часто вызывает много вопросов в отношении вакцинации такого пациента. Согласно регламентирующим документам, наличие атопического дерматита не является поводом для отказа от вакцинации	
2. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫХ ИНИЦИАТОРАХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В СОСТАВЕ ВАКЦИН.....	15
2.1. Казеин (Bos d8).....	16
2.2. Анатоксины.....	17

2.3. Альфа (α) — лактальбумин (Bos d4).....	18
2.4. Желатин.	18
2.5. Антибиотики.	19
2.6. Аллергены куриного яйца.....	21
2.6.1. Овомукоид (Gal d1)	22
2.6.2. Овальбумин (Gal d2)	22
2.7. Дрожжеподобные грибы	23
2.8. Полисорбат 80 (Tween 80).....	24
2.9. Тиомерсал (Мертиолят).....	25
2.10. Латекс (Hev b1).....	25
2.11. Галактоза- α -1,3-галактоза (α -Gal).....	26
2.12. Адъюванты используемые в вакцинальных препаратах для проведения АСИТ	27
 3. ТАКТИКА ПРОВЕДЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ В СЛУЧАЕ ОТЯГОЩЕННОГО АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА	28
3.1. Аллергологическое обследование перед вакцинацией у чувствительных пациентов.	28
3.2. Вакцинация согласно протоколу градуированных доз у сенсibilизированных пациентов	29
3.3. Проведение вакцинации в случае отягощенного вакцинального анамнеза по анафилактики после вакцинации	29
3.4. Тактика ведения пациентов при развитии анафилактики в процессе проведения иммунизации	30
3.5. Расследование в случае аллергической реакции при введении многокомпонентной вакцины	31
3.6. Догоняющая вакцинация при аллергопатологии	31
3.7. Использование комбинированных вакцинальных препаратов у лиц с аллергопатологией	35
3.8. Экстренная вакцинация детей с аллергическими заболеваниями	36
 КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ	37
ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ.....	44
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	45

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DTP	адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
DTaP	бесклеточная адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology — Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии
Cal d1	овальбумин
Cal d2	овомукоид
IgE	иммуноглобулины класса E
IgG	иммуноглобулины класса G
IL4	интерлейкин 4
IL10	интерлейкин 10
MMRII	вакцина против кори, паротита и краснухи, живая
T _h 1	T-лимфоциты хелперы 1 типа
T _h 2	T-лимфоциты хелперы 2 типа
α -Gal	галактоза α -1,3 галактоза
АКДС	адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
АаКДС	бесклеточная адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
АГ	антигистаминные препараты
АЗ	аллергические заболевания
АР	аллергический ринит
АтД	атопический дерматит
АСИТ	аллергенспецифическая иммунотерапия
БА	бронхиальная астма
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГКС	глюкокортикостероиды
ЛС	лекарственное средство
ОПВ	вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2 и 3 типов
ПКВ-13	13-валентная конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина
ППВ-23	23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина

ВСТУПЛЕНИЕ

Вакцинация детей с аллергией и атопическими заболеваниями — одна из наиболее актуальных проблем современной педиатрии. Ежегодно отмечается рост аллергических заболеваний, а вместе с ними и количество необоснованных отводов от профилактической иммунизации таких детей. Учитывая общую неблагоприятную эпидемиологическую обстановку, а также пагубную тенденцию к отводу от иммунизации детей с хронической патологией, данная проблема стоит особенно остро.

На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ, доказывающих, что вакцинация не приводит к увеличению частоты аллергических заболеваний (АЗ), не влияет и не усугубляет течение уже имеющегося атопического заболевания [1]. Также получены убедительные данные, демонстрирующие, что пациенты, страдающие аллергическим ринитом (АР), бронхиальной астмой (БА) и атопическим дерматитом (АтД), развивают адекватный иммунный ответ после введения антигена в процессе вакцинации [2]. В то же время детям с аллергией вакцинация особенно показана, т. к. эта популяция имеет более высокие риски осложнений после контакта с патогенами за счет особенностей иммунного реагирования и преимущественного преобладания T_H2 ответа [3].

Однако, несмотря на обилие рекомендательных документов и масштабную просветительскую работу отечественных и зарубежных исследователей в области вакцинологии, на сегодняшний день аллергия и атопические заболевания стоят на первом месте по частоте отводов от профилактической вакцинации. Среди основных факторов, препятствующих широкой иммунопрофилактике, остается опасение возможных аллергических реакций при проведении вакцинации.

Перед педиатрами, проводящими вакцинацию детей с аллергией, стоит порой непростая задача — оценить риски возможных аллергических реакций для вакцинируемого пациента, страдающего АЗ. При этом отказ от вакцинации влечет ответственность за возможные последствия, то есть за увеличение вероятности заболевания жизнеугрожающими 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, а также достоверных кратковременных и длительных противопоказаниях к профилактической вакцинации детей, страдающих аллергическими заболеваниями.

Принимая во внимание снижение общемирового уровня вакцинации по данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) и отчетам ВОЗ до 78–84% вместо требуемых 90–95%, создание регламентирующего документа по вопросам профилактической иммунизации детей, страдающих atopическими заболеваниями, с позиций современной аллергологии является необходимой и приоритетной задачей.

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ О ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

1.1. Общие требования, предъявляемые к вакцинации детей с atopическими заболеваниями

Необходимым условием проведения профилактической вакцинации среди детей, страдающих АЗ, является персонификация подготовки и проведения процедуры. Для каждого пациента тщательно прорабатывается тактика вакцинации с учетом данных отягощенного аллергологического анамнеза, а также его индивидуальной чувствительности к различным аллергенам и 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.

1.2. Условия для проведения вакцинации детей, страдающих atopическими заболеваниями

Иммунизация детей с АЗ проводится только в прививочных кабинетах детских поликлиник, в стационарах (при необходимости) и кабинетах по иммунопрофилактике лечебно-консультативных учреждений, имеющих лицензию на данный вид деятельности. Кабинет должен быть оснащен набором медикаментов для

оказания неотложной помощи при анафилактическом шоке и системой для подачи кислорода.

Перед проведением вакцинации медицинский работник обязан проинформировать родителей о возможных реакциях и осложнениях после введения данного конкретного вакцинального препарата и мерах оказания доврачебной помощи.

После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением медицинского персонала в течение 30 минут.

Чтобы избежать рецидива АЗ, вакцинацию проводят в период ремиссии или в стадии субкомпенсации на фоне базисного противовоспалительного лечения, в том числе на фоне применения топических глюкокортикостероидов (ГКС). При этом экстренная (по эпидемическим показаниям) иммунопрофилактика может быть проведена и вне ремиссии АЗ [3].

1.3. Основные правила вакцинации детей, страдающих аллергическими заболеваниями

1. Дети с АЗ подлежат иммунизации всеми вакцинными препаратами, входящими в национальный календарь профилактических прививок.
2. Детям, страдающим поллинозом, профилактические прививки делают вне сезона пыления причинно-значимых растений.
3. Применение топических ГКС в любой форме (ингаляционные, интраназальные, в виде глазных капель, мазей для наружной терапии) не является противопоказанием к вакцинации и не препятствует выработке защитных антител.
4. Введение вакцинных препаратов разрешается через 1–1,5 недели после постановки кожных проб с инфекционными и неинфекционными аллергенами. В тех случаях, где перед проведением вакцинации необходимо провести кожное тестирование непосредственно с вакцинальным препаратом с последующим его введением в случае отрицательного результата, данные временные ограничения не предусмотрены.
5. Кожные пробы с неинфекционными и инфекционными аллергенами могут быть выполнены за 1,5 недели до введения вакцинных препаратов или спустя 1–1,5 месяца после него.
6. При отсутствии пыльцевой аллергии детей с БА, круглогодичным АР и АтД можно прививать в любое время года.

7. Пациентам со стероидозависимой БА, принимающим преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут (или 20 мг/сут для детей с массой тела более 10 кг) в течение 14 дней и более введение живых вакцин разрешается не ранее чем через 1 месяц после окончания лечения указанным или аналогичным ему препаратом. При применении этой же дозы гормона в течение менее 14 дней или меньшей дозы в течение более длительного периода введение живых вакцин допустимо сразу после прекращения приема ГКС [3].

1.4. Кожные прик-тесты и вакцинация

Кожные пробы с неинфекционными и инфекционными аллергенами могут быть выполнены за 1,5 недели до введения вакцинных препаратов или спустя 1–1,5 месяца после него [4]. Данные сроки носят рекомендательный характер. На практике, учитывая высокий профиль безопасности кожного прик-тестирования, возможно сокращение временных интервалов [5].

В тех случаях, где перед проведением вакцинации необходимо провести кожное тестирование непосредственно с вакцинальным препаратом с последующим его введением в случае отрицательного результата, данные временные ограничения не предусмотрены [6].

1.5. Виды аллергических реакций при проведении вакцинации

Поствакцинальные реакции делятся на местные и общие. Местные поствакцинальные реакции возникают в месте введения вакцины. Они проявляются отеком и гиперемией, сохраняющимися до 24–48 ч. Лечение не требуют. Сильной местной реакцией считают отек и гиперемию свыше 8 см в диаметре. В целом подобная реакция не является противопоказанием для последующего введения этой же вакцины, однако в данном случае следует рассмотреть вопрос о замене вакцинального препарата на менее реактогенный. Общие поствакцинальные реакции проявляются нарушением общего состояния ребенка, изменением его поведения и сопровождаются лихорадкой. После введения инактивированных вакцин общие реакции развиваются через несколько часов после прививки (но не позже чем через 48 часов). Подобные реакции расцениваются как нормальные и не являются в дальнейшем поводом от отвода от профилактической вакцинации.

При иммунизации живыми вакцинами общие реакции развиваются на высоте вакцинального инфекционного процесса, но не раньше чем через 4 дня после прививки (кроме аллергических реакций немедленного типа) и не позже чем через 12–14 дней после введения коревой вакцины и, соответственно, 30 дней — оральной полиомиелитной и 42 дня — паротитной вакцины [7].

Кроме лихорадки, при общих поствакцинальных реакциях возможны катаральные симптомы, появления сыпи, фебрильные судороги. В этих случаях показано симптоматическое лечение. Сильной общей реакцией считают лихорадку выше 40 °С, что требует внимательного подхода к дальнейшему введению данного вакцинального препарата в случае такой необходимости.

1.6. Анафилаксия и вакцинация

Системные (тяжелые) аллергические реакции после введения вакцинальных препаратов встречаются крайне редко. Несомненно, наиболее опасной реакцией для пациента является анафилаксия, которая представляет собой потенциально фатальную генерализованную реакцию гиперчувствительности. Частота развития анафилаксии в среднем составляет 1,31 на миллион введенных доз вакцин [8]. При иммунизации анафилаксия чаще всего представляет собой классический иммуноопосредованный IgE-зависимый вариант системной реакции лекарственной гиперчувствительности. Клиническая картина анафилаксии складывается из симптомокомплекса, включающего кардиоваскулярные, кожные, респираторные, гастроинтестинальные и другие симптомы в различной степени их сочетания [9, 10].

У детей постановка диагноза анафилаксия может представлять некоторые трудности, когда необходимо проведение дифференциальной диагностики от вазовагальной реакции после иммунизации [11].

Международные клинические критерии постановки диагноза анафилаксии включают в себя:

1. При остром развитии реакции через несколько минут, часов после введения предполагаемого аллергена (лекарственное средство (ЛС) и характеризующейся сочетанием двух или более следующих клинических проявлений:
 - а) поражение кожи и/или слизистых в виде генерализованной крапивницы, зуда и/или эритемы, отека губ, языка, небного язычка;
 - б) респираторные проявления (затруднение дыхания, одышка, кашель, заложенность носа, чихание, хрипы в груди, стридор, гипоксемия);

- в) внезапное снижение артериального давления (АД) и, как следствие, развитие коллапса, синкопальных состояний, паралича сфинктеров;
 - г) персистирующие гастроинтестинальные нарушения в виде спастических болей в животе, рвоты.
2. Наряду с этим, одним из вариантов течения анафилаксии может служить острое изолированное снижение АД через несколько минут, часов после воздействия известного аллергена (ЛС, пищевой продукт, яд перепончатокрылых).

Критерии снижения АД у взрослых и детей различны:

- а) взрослые: систолическое давление ниже 90 мм рт. ст. или снижение более чем на 30% от исходного систолического АД.
- б) дети: следует учитывать, что уровень снижения АД у детей зависит от возраста: 11–17 лет (как у взрослых) — менее 90 мм рт. ст. или снижение более чем на 30% от исходного систолического АД; 1–10 лет — менее 70 мм рт. ст. + $(2 \times \text{возраст})$ или снижение более чем на 30% от систолического давления; частота сердечных сокращений у детей старше 3 лет — 70–115 в мин., в 3 года — 80–120 в мин., в 1–2 года — 80–140 в мин.; 1 месяц — 1 год — менее 70 мм рт. ст. Для этого возраста характерно компенсаторное усиление тахикардии как эквивалент снижения АД, поэтому первым признаком тенденции к гипотонии может служить нарастающая тахикардия. Помимо этого, у новорожденных респираторные проявления встречаются чаще, чем гипотензия или шок [11].

У детей установление диагноза анафилаксии может быть сопряжено с определенными трудностями. Практически всегда первый эпизод анафилаксии сложен для диагноза, симптомы не ярко выражены, быстро исчезают, часто отсутствуют кожные проявления. Дети раннего возраста не могут описать симптомы и активно предъявить жалобы, поэтому ряд субъективных проявлений (зуд, боль, ощущения и т. д.) невозможно оценить. Зачастую у детей раннего возраста сложно документировать гипотензию, где причиной может служить повсеместное использование антигистаминных препаратов перед вакцинацией, что приводит к стертости клинических проявлений (например, блокирование уртикарий, зуда и т. д.). При подозрении на анафилаксию особое внимание у детей раннего возраста необходимо обращать на такие неспецифические симптомы, как резкое появление слабости, вялости, сонливости, гипотонии и летаргии [12, 13].

Кроме классического (однофазного) варианта течения анафилаксии, выделяют отсроченное, бифазное и продленное (затяжное) течение. После вакцинации возможно развитие любых указанных типов. Существуют единичные описания атипичных вариантов анафилаксии [14], такая исключительная редкость обуславливает отсутствие данных относительно их частоты. В этой связи наблюдение за ребенком, перенесшим анафилаксию, вне зависимости от причинно-значимого агента, обязательно в первые 8 час. после ее манифестации, желательно — от 24 до 72 час. [15].

На сегодняшний день, к сожалению, нет точных сведений о различии в частоте встречаемости анафилаксии при вакцинации в зависимости от наличия у больных аллергических заболеваний. Тем не менее в литературе есть указание на повышение риска развития анафилаксии, в том числе с наиболее тяжелыми кардиоваскулярными проявлениями, при наличии таких сопутствующих аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, а также пищевая аллергия на арахис [16, 17]. По данным некоторых исследователей, примерно в 85% случаев анафилаксии имел местоотягощенный аллергологический анамнез [8].

1.7. Временные противопоказания к вакцинации детей с аллергическими заболеваниями

К временным противопоказаниям относят обострение основного заболевания, наличие интеркуррентного заболевания, проведение аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

1.8. Постоянные противопоказания к вакцинации детей с аллергическими заболеваниями

На сегодняшний день, учитывая данные современной доказательной медицины, тяжелые аллергические реакции на предыдущее введение вакцины являются основным постоянным противопоказанием к проведению иммунизации. Наличие даже доказанной аллергии к отдельным компонентам вакцинальных препаратов не может служить поводом к отводу от вакцинации. На основании имеющихся современных данных в случае подобных ситуаций иммунизация таких пациентов проводится согласно отдельным протоколам.

1.9. Ложные противопоказания к вакцинации

Вакцинация детей, страдающих АЗ, процесс не простой не только с точки зрения организации, но и по причине наличия огромного количества мифов касательно противопоказаний для ее проведения. Помимо основного аллергического заболевания, большую роль в формировании негативного настроения на проведение иммунизации играет огромное количество ложных медицинских отводов от профилактической вакцинации, которые, к сожалению, существуют и активно популяризируются не только среди пациентов, но и в медицинских кругах.

Основные причины ложных противопоказаний для проведения вакцинации:

1. Изменения в общем анализе крови (снижение относительного и абсолютного количества нейтрофилов);
2. Транзиторные физиологические состояния (неонатальная желтуха, физиологические колики, дентация);
3. Дисбактериоз/нарушение кишечной микрофлоры;
4. Стабильные неврологические состояния;
5. Анемия (нетяжелая алиментарного генеза);
6. Увеличение тени тимуса;
7. Перинатальная энцефалопатия в анамнезе;
8. Местное применение ГКС;
9. Неблагоприятный вакцинальный семейный анамнез;
10. Поддерживающее лечение хронического заболевания;
11. Врожденные пороки развития [18].

1.10. Вакцинация и АСИТ

Необходимость проведения вакцинации во время АСИТ определяет лечащий врач исходя из соображений целесообразности, риска и пользы.

Плановую вакцинацию рекомендуют проводить за 1 месяц до начала АСИТ или при наличии возможности перенести сроки вакцинации на период после окончания АСИТ.

Вакцинация не проводится на этапе наращивания дозы. При долгосрочном проведении АСИТ (круглогодичные схемы) в режиме «без остановки» в течение 3-х и более лет, на 2 этапе поддерживающей терапии возможно проведение вакцинации при соблюдении следующих условий:

1. Не следует проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день.
2. Вакцинация проводится не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена.
3. Следующая инъекция аллергена вводится не ранее чем через 3 недели после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины).
4. При сублингвальной АСИТ на этапе поддерживающей терапии для проведения вакцинации требуется временное прерывание в приеме аллергенного препарата: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10–14 дней после вакцинации [19, 20].

1.11. Вакцинация и бронхиальная астма

Дети, страдающие АЗ, особенно БА, нуждаются в защите от острых респираторных инфекций, поскольку многочисленными исследованиями установлено, что респираторные вирусные инфекции могут приводить к обострению неконтролируемому течению бронхиальной астмы [21, 22]. Детям с БА вне течения заболевания рекомендуется ежегодно проводить вакцинацию против гриппа, эффективность и безопасность которой была неоднократно подтверждена отечественными и зарубежными исследованиями [23].

В глобальной стратегии лечения и профилактики БА (Global Initiative For Asthma, GINA) на сегодняшний день вопрос о необходимости и безопасности, а также оптимизации схем введения вакцин против пневмококковой инфекции остается широко дискуссионным [24].

Также открытыми остаются вопросы выбора наиболее оптимальных схем вакцинации против пневмококка с учетом особенностей иммуногенеза больных БА.

На сегодняшний день в РФ зарегистрировано 2 вакцинальных препарата против пневмококковой инфекции, однако для них отмечен ряд недостатков с точки зрения формирования напряженного иммунитета.

Для ПКВ-13 (13-валентная конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина) характерны следующие: формирование строгого серотипового иммунитета при ограниченном количестве вакцинных серотипов; массовая вакцинация ПКВ-13 способствует смене циркулирующих серотипов в популяции. Приходящие на смену не вакцинные серотипы пневмококка могут вызывать тяжелые заболевания.

ППВ-23 (23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина) характеризуется следующими негативными эффектами: отсутствие выраженного бустерного эффекта; недостаточный эффект при применении у детей в возрасте до 2 лет; не оказывает влияния на носительство; не предупреждает формирование антибиотикорезистентных штаммов.

С целью создания напряженного противоинфекционного иммунитета у пациентов с БА усилиями отечественных исследователей в 2018 году была предложена оптимальная схема для вакцинации против пневмококковой инфекции с последовательным использованием двух вакцинальных препаратов ПКВ-13 и ППВ-23. Использование данной схемы приводило к снижению уровней специфических IgE при одновременном увеличении содержания блокирующих IgG. Данный эффект аналогичен при проведении АСИТ. Также при использовании подобной схемы отмечалось предупреждение контаминации *S. pneumoniae* у неинфицированных пациентов с БА и достоверное снижение частоты вирусных инфекций и инфекций, обусловленных внутриклеточными патогенами.

Таким образом, приоритетной схемой вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с АЗ является первичное введение ПКВ-13 с последующей ревакцинацией ППВ-23, учитывая возрастные особенности для введения каждого вакцинального препарата [25].

Схемы вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции в зависимости от возраста начала вакцинации у детей с отягощенным анамнезом по БА:

2–6 месяцев: 2 дозы ПКВ-13 с интервалом 2 месяца, последующая ревакцинация ПКВ-13 в 15 месяцев;

7–11 месяцев: 2 дозы ПКВ-13 с интервалом 2 месяца, последующая ревакцинация ПКВ-13 на втором году жизни;

12–23 месяцев: 2 дозы ПКВ-13 с интервалом 2 месяца;

2–5 лет: Превенар-13 однократно, далее ППВ-23 однократно не ранее чем через 8 недель.

Дети старше 5 лет без ограничения возраста: Превенар-13 однократно, далее ППВ-23 однократно не ранее чем через 8 недель.

В целом к вакцинации детей с БА возможно подходить с точки зрения учета клинического течения заболевания. С этой позиции детей с БА условно можно разделить на 2 группы в зависимости от степени контроля над симптомами БА.

Первая группа — дети с неконтролируемым течением БА, в случае необходимости, при наличии легких и умеренно выраженных явлений бронхоспазма,

с нарушением вентиляционной функции легких (по данным спирографии) легкой степени может быть проведена профилактическая вакцинация. Вакцинация проводится на фоне усиленной базисной противовоспалительной терапии. В данном случае возможен переход на ступень выше с использованием более высоких доз ингаляционных ГКС. Вакцинация проводится либо в условиях стационара, либо в кабинетах иммунопрофилактики.

Проведение базисной противовоспалительной терапии доказано не влияет на иммуногенность вакцин [26].

Вторая группа — дети с контролируемым течением заболевания, независимо от степени тяжести БА вакцинируются согласно национальному календарю профилактических прививок на фоне базисной противовоспалительной терапии. Предварительная подготовка в виде антигистаминных препаратов 1-го и 2-го поколения не требуется.

1.12. Вакцинация и поллиноз

Детей, страдающих поллинозом, целесообразно вакцинировать не ранее чем через 2–4 недели после исчезновения клинических симптомов поллиноза и не позже чем за 2–4 недели до начала пыления причинно-значимых растений [4].

Вне сезона поллинииции причинно-значимых растений эти дети прививаются согласно национальному календарю. Предварительная подготовка в виде приема антигистаминных препаратов (АГ) не требуется.

При сочетании поллиноза с другими atopическими заболеваниями, ремиссия которых не достигнута или течение носит подострый характер, — вакцинация проводится на фоне базисного противовоспалительного лечения [27].

1.13. Атопический дерматит и вакцинация

АтД развивается в первые годы жизни ребенка. Наличие у ребенка АтД часто вызывает много вопросов в отношении вакцинации такого пациента. Согласно регламентирующим документам, наличие atopического дерматита не является поводом для отказа от вакцинации.

При стабильном подостром течении заболевания вакцинация проводится с учетом индивидуальной сенсибилизации согласно национальному календарю

на фоне базисного противовоспалительного лечения. Использование топических ГКС не влияет на иммуногенность вакцин.

У детей в стадии обострения АтД вакцинация откладывается до достижения ремиссии или стабильного улучшения состояния кожи. При необходимости, по эпидемиологическим показаниям, возможно проведение вакцинации на фоне обострения. В этом случае вакцинация проводится на фоне усиленной базисной терапии согласно регламентирующим протоколам (см. главу «Экстренная вакцинация детей с аллергическими заболеваниями»).

Дети в стадии ремиссии АтД прививаются в полном объеме согласно национальному календарю профилактических прививок.

Особенно актуальным является вопрос вакцинации детей, страдающих АтД, против вирусных инфекций, поскольку зачастую отмечается более тяжелое течение заболеваний. Общая же продолжительность заболевания, а также сопутствующая лихорадка более длительны, а экзантема и зуд более выражены, чем у здоровых детей [28].

В частности, опубликован ряд работ, наглядно демонстрирующих, что у детей с АтД вероятность инфицирования вирусом ветряной оспы и развития осложненных его форм значительно выше, нежели в популяции в целом [29]. Вероятно, данный факт связан с особенностями иммунного реагирования атопичных пациентов, для которых характерно преобладание Th_2 ответа с продукцией провоспалительных цитокинов IL4 и IL10, что приводит к субоптимальному врожденному и адаптивному иммунитету и повышенной склонности к микробным и вирусным инфекциям [30, 31].

2. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫХ ИНИЦИАТОРАХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В СОСТАВЕ ВАКЦИН

Само по себе наличие атопического заболевания не влияет на прогноз развития аллергических реакций при проведении вакцинации. В то же время в вакцинальных препаратах, помимо иммунизирующих агентов, содержится большое количество гетерологических примесных белков, присутствие которых обусловлено процессом производства вакцин. Именно данные субстанции зачастую и являются причиной развития неблагоприятных реакций при проведении профилактической

иммунизации. Поэтому создание безопасных препаратов, максимально очищенных от балластных веществ, является приоритетным направлением современной вакцинологии.

2.1. Казеин (Bos d8)

Казеин — мажорный аллерген коровьего молока, представляющий собой линейную протеиновую молекулу с массой 20–30 kDa, термостабильную при нагревании и способную связывать IgE даже после 90 минут кипячения. Сенсибилизация к казеину встречается в 63% случаев при аллергии к белкам коровьего молока (далее — БКМ). Казеины присутствуют в молоке многих млекопитающих и обладают перекрестной реактивностью особенно среди белков молока парнокопытных домашних животных: коз, коров, овец.

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

Вакцинация АКДС (ДТП), АаКДС (DTaP) и Tdap 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, но имеют невысокую частоту встречаемости [32]. 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 *Bordetella Pertussis* используются питательные среды, в составе которых содержатся белки коровьего молока. Jacob D. Kattan с коллегами проанализировали данные о зафиксированных случаях анафилаксии после вакцинации препаратами DTaP, ДТП и Tdap в период с 2007 по 2010 год. Всего было выявлено 39 случаев анафилаксии среди детей от 0 до 18 лет, из них у 8 детей в анамнезе отмечались тяжелые аллергические реакции на БКМ. В процессе расследования в вакцинах Tdap и DTaP, которые использовались для иммунопрофилактики, были обнаружены следовые

содержания казеина в количестве от 8,1 до 18,3 нг/мл [8]. Однако подавляющее большинство пациентов даже с тяжелой аллергией на казеин достаточно благоприятно переносят указанные вакцины [33].

2.2. Анатоксины

Реакции гиперчувствительности на анатоксины, входящие в состав вакцины АКДС/ДТР, АаКДС/ДТаР и DtaP, встречаются крайне редко — всего 1 эпизод на 2 млн доз [17]. В Японии в период с 1994 по 2004 гг. 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 [8]. По данным отечественных источников, в России за период с 2008 по 2012 гг. было 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) [34].

В целом большинство сообщений касательно местных нежелательных реакций после вакцинации АКДС/ДТР, АаКДС/ДТаР и DtaP связаны с замедленной реакцией гиперчувствительности к алюминию, включенному в состав вакцин в качестве адьюванта [35, 36]. 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 [37].

Таким образом, исключительным противопоказанием для вакцинации АКДС/ДТР, АаКДС/ДТаР и DtaP служит зафиксированная реакция немедленной гиперчувствительности по типу анафилаксии на предыдущее 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 atopическим заболеваниям предпочтительнее использование бесклеточных вакцин типа АаКДС/ДТаР. А по достижению 4–6-летнего возраста возможно использование DtaP.

2.3. Альфа-лактальбумин (Bos d4)

Альфа-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.

Альфа-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-х детей. В результате расследования у всех детей выявлены повышенные титры специфических IgE к альфа-лактальбумину молока, а в вакцине Сэбина обнаружены следовые количества этого белка [38].

2.4. Желатин

Желатин является продуктом частичного гидролиза коллагена крупного рогатого скота или свиней, широко применяемый 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 [39]. Заслуживает внимания то удивительное обстоятельство, что пациенты, в анамнезе которых имелись указания на острые аллергические реакции на вакцины, в составе которых есть желатин, вплоть до анафилаксии, в подавляющем большинстве спокойно переносят желатин в пищевых продуктах [40]. Установлено, что в процессе переваривания желатина пищеварительными ферментами желудочно-кишечного тракта образуются мелкие пептидные фрагменты, обладающие минимальными аллергическими свойствами [41]. Следовательно, отсутствие аллергологического анамнеза на пищевой 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 [42, 43], японского энцефалита [44], клещевого энцефалита [45]. 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 1 800 000 введенных доз к бычьему желатину) до не выявляемых — к свиному [46, 47, 48].

Желатин в качестве стабилизатора содержится в паротитной и паротитно-коровой живых сухих вакцинах российского производства, антирабической вакцине. Активно используется в качестве стабилизатора в вакцинах зарубежного производства против ветряной оспы (Zostavax, Varivax), против кори, краснухи, паротита производства Индии и MMR II (Нидерланды), против гриппа (Fluzone, Flumist, Flenz Tetra), вакцины типа AaKDC/DTaP, против желтой лихорадки (YF — VAX) [46, 48].

В вакцинах зарубежного производства Пентаксим (Санофи Пастер С. А., Франция), Инфанрикс (Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз с. а., Бельгия), Инфанрикс Гекса (Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз с. а., Бельгия), Приорикс (Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз с. а., Бельгия), Варилрикс (Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз с. а., Бельгия), Окавакс (Исследовательский Фонд по Инфекционным заболеваниям Университета Осака (БИКЕН), Япония), Ваксигрипп (Санофи Пастер С. А., Франция), Инфлювак (Эбботт Байолоджикалз Б. В., Нидерланды), зарегистрированных на территории РФ, желатин не содержится.

В случае отягощенного анамнеза перед проведением вакцинации рекомендуется проводить аллергологическое обследование с целью определения специфических IgE к желатину, а также проведение прик-тестов с пищевым желатином [6]. При отягощенном анамнезе, но отрицательном первичном аллергологическом обследовании рекомендуется проведение последовательных прик-тестов и внутрикожного тестирования непосредственно с вакцинальным препаратом [49].

При положительном результате кожного тестирования эксперты ICON (International Consensus) предлагают иммунизировать пациента согласно протоколу градуированных доз [6].

2.5. 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. Неомидин содержится в вакцинах против полиомиелита (Полиорикс, Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз с. а., Бельгия), Имовакс Полио (Санофи Пастер С. А., Франция), антирабических вакцинах, в комбинированных вакцинах против кори, краснухи и паротита (Приорикс, ММРИ), против гепатита А (Аваксим, Санофи Пастер С. А., Франция), клещевого энцефалита (Энцепур, Новартис Вакцине энд Диагностике ГмбХ и Ко. КГ., Германия), ветряной оспы (Варилрикс, Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз с. а., Бельгия). Анафилаксия на неомидин, содержащийся в составе вышеперечисленных вакцин, не описана. Возникающие реакции в большинстве случаев носят клеточно-опосредованный характер, проявляясь в виде гиперемии и уплотнения в месте инъекций [49]. Гентамидин входит в состав живой паротитной и противогерпетической вакцины российского производства (Витагерпавак, ЗАО «Фирма Витафарма»). Канамидин содержится в российских живых коревой и паротитной вакцинах, вакцинах против бешенства, энцефалита, ветряной оспы (Окавакс), в ОПВ. Стрептомидин и полимиксин В в следовых количествах заявлены в инактивированных вакцинах против полиомиелита (Имовакс Полио, Полиорикс), а также в поликомбинированных вакцинах (Пентаксим) [49].

Частота аллергических реакций, связанных с противомикробными компонентами вакцин, задокументирована очень скудно. По данным Великобритании, Канады и США, частота подобных реакций 0,65% случаев на 1 млн введенных доз вакцин [50]. Согласно рекомендациям ICON, пациенты, имеющие в анамнезе анафилаксию на вышеуказанные антибактериальные препараты, не должны получать иммунобиологические средства, содержащие этот компонент [6]. 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 канамидин с неомидином, но и желатин, овальбумин, что необходимо учитывать при планировании вакцинации, проводя тщательный сбор аллергологического анамнеза и, в случае необходимости, проведение соответствующего аллергологического обследования [51].

Аминогликозиды из-за ото- и нефротоксичности не рекомендованы к применению в рутинной педиатрической практике и используются только как пре-

параты резерва. Однако современные антибактериальные препараты данной группы (аминогликозиды 3–4 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 ГКС (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 сенсибилизации к данным антибиотикам у детей, с указанием в анамнезе на атопический дерматит, леченный указанными комбинированными топическими препаратами выше, чем среди здоровых детей.

2.6. Аллергены куриного яйца

На протяжении нескольких лет отмечается устойчивый рост гиперчувствительности к белку куриного яйца среди детей первых лет жизни [52]. При этом распределение частоты анафилактических реакций на пищу, по данным метаанализа ЕААСИ (Европейская Академия аллергологии и клинической иммунологии, 2013), варьируется в странах Европы: по данным различных исследований, от 1,5 до 32 случаев на 100 000 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 место после коровьего молока и орехов [50]. По распространенности любых проявлений пищевой аллергии в структуре причин таковой у детей раннего возраста сенсибилизация к белку куриного яйца стабильно занимает второе место после коровьего молока [53]. 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 [54].

2.6.1. 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, сенсибилизированных 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.

2.6.2. Овальбумин (*Gal d2*)

Овальбумин — термолабильный протеин из группы сериновых протеаз массой 45 kDa, содержащийся в белке куриного яйца вместе с овомукоидом [55].

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 позволяет с помощью метода кожного тестирования подтвердить сенсибилизацию 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 овотрансферины 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 немногочисленные случаи развития ангиотека, анафилаксии и энтероколита при употреблении перепелиных яиц [56]. Есть работы, показывающие сочетанную взаимную сенсibilизацию между овальбумином и белком яиц различных видов птиц, включая перепелов [57, 58, 59].

2.7. 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 получено не было, что может говорить о латентной сенсibilизации или о перекрестной чувствительности с антигенами других дрожжеподобных грибов [60].

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, Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз С.А., Бельгия) и менингококковой инфекции (Менвео, Glaxo Smith Kline Vaccines, S.r.l., Италия). Вакцина против гепатита В может содержать до 25 мг протеина дрожжей на дозу, ДНК *Saccaromyces* в вакцине не определяется [61, 62].

В четырехвалентной вакцине против папилломавирусной инфекции (Гардасил, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) количество остаточного белка дрожжей менее 7 мкг на дозу [63].

Согласно обзорным данным, частота аллергических реакций при проведении вакцинации против гепатита В и папилломавирусной инфекции крайне мала и в среднем составляет 1 случай на 100 000 доз вакцин. Анализ данных компьютерной

системы слежения за неблагоприятными эффектами после вакцинации (VAERS) показал, что примерно из 181 тысячи 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 были зафиксированы немедленные аллергические реакции по типу анафилаксии, ни одна из которых не закончилась летально [60]. Задокументированных сведений об эпизодах немедленных аллергических реакций на другие вакцины, содержащие дрожжевой белок, нет.

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 [6].

2.8. Полисорбат 80 (Tween 80)

Полисорбат 80 (Твин 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 достаточно 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 метипреднизолона ацетата, триамцинолоне и могут вызвать местные реакции при введении этих медикаментозных средств [64]. 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 третьего введения четырехвалентной вакцины против вируса папилломы человека [65].

2.9. Тиомерсал (Мертиолят)

Тиомерсал — органическое соединение ртути, которое достаточно широко использовалось в качестве консерванта при изготовлении многодозовых форм вакцин вплоть до 1998 года. Из-за небольшого размера молекулы нет данных о том, что тиомерсал способен вызвать аллергические реакции немедленного типа, однако соединения ртути способны выступать в роли гаптена при развитии контактных реакций. Реакции на мертиолят развиваются по IV 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 была выявлена в 5% случаев среди 12377 европейских пациентов 18–74 лет. В ходе исследования в Таиланде отмечалась более высокая распространенность реакций, достигающая цифры 10% от всех обследованных [66]. Описан всего 1 случай генерализованной кожной реакции по типу таксидермии после вакцинации против гриппа [67]. В 1998 г. CMD рекомендовало полное удаление тиомерсала из вакцин. При расследовании было установлено, что совокупная доза мертиолята 187,5 мкг, допустимого в вакцине, значительно превышаетя. 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 [68]. 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).

2.10. Латекс (Nev b1)

Природный латекс является органическим продуктом, получаемым из сока гевеи — дерева, произрастающего в экваториальной зоне Южной Америки. Латекс, применяемый в медицинской промышленности, — общее название мелко-дисперсных эмульсий полимерных веществ синтетического или натурального

происхождения. Аллергия к латексу широко распространена среди медицинских работников (профессиональная сенсибилизация), среди пациентов, имеющих длительный контакт с медицинскими латексными катетерами, резиновыми салфетками, презервативами, стоматологическими материалами на основе латекса. Для латекса описано 15 аллергенных белков. Мажорный аллерген — Hev b1 (Rubber elongation factor — фактор удлинения резин), к которому сенсибилизированы 81% пациентов, является специфическим для гевеи. Часть белков имеют перекрестную чувствительность с профилинами (Hev b8 встречается у $\approx 40\%$ пациентов) и липидтрансферными белками (Hev b12, сенсибилизированы $\approx 9\%$) пыльцы и фруктов растений [55].

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 [69]. При введении вакцин, которые доступны только с латексной пробкой, пробку извлекают и вакцину набирают непосредственно из ампулы, без прохождения иглы через пробку. При проведении вакцинации медицинский персонал не должен использовать латексные перчатки [51].

2.11. Галактоза- α -1,3-галактоза (α -Gal)

У пациентов с аллергией на красное мясо, причиной которой является сенсибилизация к галактозе- α -1,3-галактозе (α -Gal), следует осторожно подходить к вопросу вакцинации желатинсодержащими препаратами.

Присутствие галактозы- α -1,3-галактозы (α -Gal) на сегодняшний день доказано в вакцинальных препаратах, где в качестве стабилизатора используется желатин.

Клинически, с одной стороны, зафиксированы случаи немедленной аллергической реакции после вакцинации против опоясывающего герпеса у сенсибилизированных лиц к галактозе- α -1,3-галактозе (α -Gal) [70, 71]. С другой стороны, описаны случаи отсутствия каких-либо патологических реакций после вакцинации у 100% сенсибилизированных к данному аллергену пациентов [72]. Тем не менее при планировании вакцинации у чувствительных пациентов необходим тщательный сбор аллергологического анамнеза в отношении сенсибилизации к данному аллергокомпоненту. В случае отягощенного анамнеза предпочтение

отдается не желатинсодержащим вакцинальным препаратам. При отсутствии таковых, перед проведением иммунизации необходимо обязательное проведение кожного тестирования непосредственно с вакцинальным препаратом.

2.12. Адъюванты, используемые в вакцинальных препаратах для проведения АСИТ

Наиболее часто в производстве препаратов для проведения АСИТ используются четыре адъюванта: гидроксид алюминия ($\text{Al}(\text{OH})_3$) является наиболее часто используемым адъювантом, микрокристаллический тирозин (МСТ), монофосфорилый липид (MPLA) и фосфат кальция (СаР), которые используются реже. Недавние исследования на людях и с использованием мышиных моделей частично охарактеризовали механизмы действия адъювантов на уже существующие иммунные реакции. АСИТ отличается от профилактических вакцин тем, что способствует формированию толерантности к неинфекционным агентам (аллергенам). Предполагаемый способ действия адъювантов заключается в одновременном повышении иммуногенности аллергена, а также в осаждении аллергена в месте инъекции для снижения риска развития анафилаксии. Различные иммунные эффекты наблюдаются при применении различных адъювантов. Гидроксид алюминия первоначально усиливает T_H2 -реакции, в то время как другие адъюванты, используемые в АСИТ, перенаправляют T_H2 -иммунный ответ на T_H1 -иммунитет. Подобные эффекты адъювантов способствуют формированию толерантности к причинно-значимому аллергену, что является первоочередной задачей АСИТ [73].

К сожалению, в настоящее время не представляется возможным проведение предварительного аллергологического обследования на все аллергокомпоненты, входящие в состав современных вакцинальных препаратов. На момент написания данных методических рекомендаций определению подлежат следующие аллергокомпоненты: казеин, альфа-лактальбумин, овальбумин, овомукоид, дрожжи, желатин, галактоза- α -1,3-галактоза, некоторые антибактериальные препараты из группы аминогликозидов. Решение в отношении адъювантов и прочих балластных веществ, входящих в состав вакцин, принимается на основании сопоставления данных анамнеза и проведения возможного специфического аллергологического обследования непосредственно с вакцинальным препаратом.

3. ТАКТИКА ПРОВЕДЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ В СЛУЧАЕ ОТЯГОЩЕННОГО АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА

3.1. Аллергологическое обследование перед вакцинацией у чувствительных пациентов

При сенсibilизации к пищевому желатину, пекарским дрожжам, антибактериальным препаратам из группы аминогликозидов, алергокомпоненту галактозе- α -1,3-галактозе (α -Gal) перед проведением вакцинации показано обязательное предварительное аллергологическое обследование с возможным выполнением кожных проб с вакцинальным препаратом.

На начальном этапе проводится кожное прик-тестирование, определение специфических IgE к нативным аллергенам.

При отрицательном результате, но положительном аллергологическом анамнезе проводится выполнение кожных проб непосредственно с вакцинальным препаратом.

В случае первичной вакцинации для постановки кожных тестов возможно использование вакцины независимо от производителя, серии и номера вакцины. В данном случае учитываются пожелания самого пациента или его законных представителей, а также доступность вакцины на рынке.

При наличии в анамнезе указаний на нежелательные реакции при использовании конкретного вакцинального препарата кожные пробы следует проводить по возможности с той же партией вакцины, которая вызвала аллергическую реакцию. Обязательным является проверка кожных тестов с положительным (гистамин) и отрицательным (нормальный физиологический раствор или растворитель) контролем.

Согласно методике, перед введением препарата проводится прик-тестирование с цельной вакциной. При наличии в анамнезе тяжелых реакций вакцину для инициации последовательно разводят в пропорции 1:10 или 1:100 [74]. Если кожный тест показал отрицательный результат, проводится внутрикожный тест с разведенной вакциной 1:100. При отрицательном результате проводится внутрикожный тест с разведенной вакциной 1:10. Важно иметь в виду, что разведение 1:10 для вакцинальных препаратов против кори (MMR II), противогриппозных вакцин сопряжено с повышенным риском ложноположительных результатов за счет наличия местного раздражающего действия, что затрудняет интерпретацию данного теста [51]. 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 оборудованным прививочным кабинетом. Период наблюдения после вакцинации составляет 30 минут.

3.2. Вакцинация согласно протоколу градуированных доз у сенсибилизированных пациентов

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. Начинают с объема 0,05 мл разведенной вакцины 1:10. Через 15 минут вводят 0,05 мл цельной вакцины, еще через 15 минут 0,1 мл цельной вакцины, затем 0,15 мл. Последнее введение — 0,2 мл цельной вакцины. Период наблюдения после последнего введения — 30–60 минут [75].

3.3. Проведение вакцинации в случае отягощенного вакцинального анамнеза по анафилаксии после вакцинации

При указании в анамнезе на анафилаксию к конкретному вакцинальному препарату или его компонентам данный факт должен быть обязательно зафиксирован в истории болезни пациента. В этом случае в дальнейшем строго исключается использование данных вакцин и препаратов, содержащих аналогичный аллергокомпонент.

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

Вакцинация другими вакцинами пациентов с отягощенным анамнезом по анафилаксии проводится согласно существующим протоколам под прикрытием кортикостероидов (преднизолон внутрь 1,5–2 мг/кг в сутки или другой препарат в эквивалентной дозе однократно в день вакцинации или за одни сутки до и в течение 2–3 суток после введения вакцины) [76, 77]. Исследований, опровергающих

премедикационный эффект кортикостероидов при иммунизации, в доступной литературе не обнаружено, в связи с чем такой способ превентивной профилактики анафилаксии может применяться особенно в группе пациентов, имеющих хроническую аллергическую патологию.

Превентивное использование АГ с десенсибилизирующей целью при планировании и проведении вакцинации в зарубежной литературе не описано. Напротив, опубликованы данные, свидетельствующие, что использование H_1 -блокаторов перед и во время вакцинации может приводить к стертости начальных симптомов анафилаксии (уртикарии, высыпания на коже) и затруднять диагностику грозных осложнений непосредственно сразу после вакцинации [12]. Также в случае развития анафилаксии превентивное использование H_1 -блокаторов может усугублять течение анафилаксии, препятствуя повышению артериального давления при оказании первой медицинской помощи.

3.4. Тактика ведения пациентов при развитии анафилаксии в процессе проведения иммунизации

Тактика ведения пациентов при развитии анафилаксии на иммунобиологические лекарственные средства заключается в проведении комплекса неотложных мер согласно международным [77]. В схеме терапии главенствующую позицию занимает парентеральное назначение эпинефрина с параллельным проведением сердечно-легочной реанимации и комплексом посиндромной терапии. Рекомендуемая доза эпинефрина (1 мг/мл) для внутримышечного введения составляет 0,01 мл (мг)/кг, максимально для детей — 0,3 мл (мг), старше 15 лет — 0,5 мл (мг). У большинства пациентов достигается клинический ответ на первую или вторую дозу. При снижении артериального давления проводится инфузия раствора хлорида натрия 0,9% до 20 мл/кг внутривенно. Применение H_1 -блокаторов 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 острой аллергической реакции (крапивница, ангионевротический отек) при сохранении нормативных показателей артериального давления. С этой целью вводят клоропирамин, начиная с разовой дозы 5 мг детям с 1 мес. жизни [78]. ГКС назначают для предотвращения поздних симптомов анафилаксии (преднизолон в дозе до 2–5 мг/кг в сутки).

3.5. Расследование в случае аллергической реакции при введении многокомпонентной вакцины

В случае возникновения реакции при использовании многокомпонентной вакцины требуется более детальный и трудоемкий анализ.

В данном случае на первичном этапе проводится стандартное аллергологическое обследование с определением чувствительности ко всем возможным аллергокомпонентам, входящим в состав вакцинального препарата посредством кожного прик-тестирования и определения специфических IgE.

На втором этапе проводится кожный тест на все иммунизирующие компоненты (вакцины), входящие в состав мультивалентного препарата, поскольку каждый из них может быть потенциальным виновником нежелательной реакции.

Если постановка теста с использованием отдельных вакцин невозможна, для определения стратегии дальнейшей вакцинопрофилактики проводится кожное тестирование непосредственно с вакциной, использование которой предположительно повлекло неблагоприятные последствия. А также со всеми возможными аналогами доступными на рынке.

3.6. Догоняющая вакцинация при аллергопатологии

Несмотря на обилие рекомендательных документов по вопросам вакцинопрофилактики при аллергических заболеваниях, на практике данная категория детей наиболее численная с точки зрения незаконченности/незавершенности графика вакцинации согласно национальному календарю. В этом случае перед педиатром, аллергологом-иммунологом стоит непростая задача составления нестандартного графика — графика догоняющей вакцинации.

В целом при составлении графиков догоняющей вакцинации следует руководствоваться теми же принципами, что и при составлении подобных графиков у детей без аллергопатологии. Во-первых, необходимо оценить объем ранее проведенной вакцинации и сопоставить полученные данные с возрастными показаниями для проведения той или иной вакцинации, поскольку с возрастом риски для некоторых инфекций снижаются, и без наличия специальных показаний вакцинопрофилактика от данных заболеваний не целесообразна. Решение о необходимости вакцинации вне инструкции принимается в индивидуальном порядке в зависимости от эпидемиологической обстановки и показаний в данном конкретном случае.

Согласно регламентирующим документам, возобновление графика вакцинации возможно в любом порядке, независимо от стандартного календаря. Комбинации и схемы вакцинации могут быть практически любыми с учетом возможности совмещения введения препаратов согласно инструкции.

Однако необходимо учитывать спектр сенсибилизации данного конкретного ребенка, причины отвода, сведения о ранее введенных вакцинах и наличии нежелательных последствий после введения конкретных вакцинальных препаратов.

Схематично график догоняющей вакцинации с учетом необходимого минимального объема вводимых препаратов в зависимости от возраста можно представить следующим образом (табл. 1).

Таблица 1. Что необходимо сделать при догоняющей вакцинопрофилактике в зависимости от возраста начала вакцинации

Возраст начала вакцинации в годах	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14+
Гепатит В															
Туберкулез															
Ротавирус	Если вакцинация не начата до конца 12 недели жизни, то ее не проводят!														
Пневмококк															
Коклюш, дифтерия, столбняк															
Полиомиелит															
Гемофильная инфекция															
Менингококковая инфекция															
Корь, краснуха, паротит															
Ветряная оспа															
Гепатит А															

Возраст начала вакцинации в годах	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14+
Клещевой энцефалит															
ВПЧ															

При составлении графиков догоняющей вакцинации необходимо руководствоваться принципами разумного совмещения с сохранением минимального интервала между введениями доз вакцин с целью скорейшего завершения необходимого объема профилактических прививок. Минимальный интервал всегда указан в инструкции к вакцинальному препарату и не всегда равен интервалу, установленному в национальном календаре вакцинопрофилактики.

Один из наиболее частых вопросов при составлении графиков догоняющей вакцинации — что делать, если схема профилактических прививок начата вовремя, но прервана и срок плановой вакцинации пропущен? Зачастую в подобных случаях вакцинацию продолжают, корректируя число вводимых доз в зависимости от возраста (табл. 2).

Таблица 2. Схема продолжающей вакцинации при условии плановой постановки первой дозы вакцины

Вакцина	Стандартный возраст на- чала вакци- нации	Схема продолжающей вакцинации при пропущенном сроке введения по- вторных доз вакцин
Гепатит В	0 месяцев	Продолжить. Если ранее была сделана 1 доза — сделать с интервалом в 1–2 месяца
Пневмо- кокк (конъюгиро- ванная)	2 месяца	Продолжить. Коррекция числа доз в зависимости от возраста
Ротавирусная ин- фекция (Ротатек)	6–12 недель	Продолжить. С соблюдением срока окончания вакцинации не позднее 32 недель

Вакцина	Стандартный возраст начала вакцинации	Схема продолжающей вакцинации при пропущенном сроке введения повторных доз вакцин
Коклюш, дифтерия, столбняк	3 месяца	Продолжить. Допускается сокращение интервалом между V3 и RV1 до 6 месяцев
Полиомиелит	3 месяца	Продолжить. Допускается сокращение интервалов между V3 и V4 до 3 месяцев (если V4 — ОПВ) и до 6 месяцев (если V4 — ИПВ). Если V4 приходится на возраст старше 14 лет, V5 не проводится
Гемофильная инфекция	9 месяцев	Продолжить с учетом коррекции кратности доз в зависимости от возраста
Менингококковая инфекция	12 месяцев	Продолжить. Ввести вторую дозу
Корь, краснуха, паротит	12 месяцев	Продолжить. Ввести вторую дозу
Ветряная оспа	12 месяцев	Продолжить. Ввести вторую дозу
Гепатит А	12 месяцев	Продолжить. Ввести вторую дозу
Клещевой энцефалит	12 месяцев	Продолжить. Ввести вторую дозу. Возможен контроль титра IgG через 2 недели

Учитывая тот факт, что дети, страдающие аллергологическими заболеваниями, более других подвержены риску развития осложнений после перенесенных инфекционных заболеваний, догоняющая вакцинация в данной группе должна проводиться в максимально короткие сроки. В современном мире с этой целью возможно использование комбинированных вакцинальных препаратов, благодаря которым возможно в максимально короткие сроки завершить протокол вакцинации [35]. В августе 2020 года впервые были опубликованы федеральные клинические рекомендации по догоняющей вакцинации, разработанные Федеральным государственным бюджетным учреждением «Детский научно-клини-

ческий центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) [79]. В представленном документе подробно расписаны сроки догоняющей вакцинации согласно национальному календарю профилактической вакцинации, в том числе с использованием комбинированных зарубежных вакцинальных препаратов.

3.7. Использование комбинированных вакцинальных препаратов у лиц с аллергопатологией

В доступной литературе данных, подтверждающих безопасность использования комбинированных вакцинальных препаратов конкретно среди пациентов, страдающих аллергопатологией, не опубликовано. Однако хорошо известно, что введение вакцин может приводить к обострению аллергического заболевания, в частности атопического дерматита, за счет усиления иммунной реакции при введении иммунизирующих агентов, а также за счет наличия в вакцинах балластных веществ в виде стабилизаторов и адъювантов, в результате чего происходит стимуляция вакциной цитокинового профиля T_H2 -лимфоцитов с миграцией активированных лимфоцитов в воспаленную кожу [80]. Поэтому у пациентов с аллергопатологией использование комбинированных вакцинальных препаратов особенно показано, поскольку суммарно снижается количество введенных балластных веществ по отношению к иммунизирующим агентам [81].

Также доказано, что стресс может являться триггером обострения, в частности, атопического дерматита [82]. С этой точки зрения использование комбинированных вакцин суммарно снижает количество стресса у ребенка посредством уменьшения количества инъекций.

Бытует мнение, что использование комбинированных вакцинальных препаратов перегружает иммунную систему и влечет за собой повышенный риск развития нежелательных последствий. Данное утверждение в корне неверно. На современном этапе использования комбинированных вакцинальных препаратов доказано, что данные препараты не только не увеличивают риски развития нежелательных последствий после вакцинации, но и не повышают риска развития анафилаксии и лихорадки [83].

С точки зрения формирования напряженного противoinфекционного иммунитета использование комбинированных вакцин доказано не влияет

на иммуногенность в отношении каждого отдельного иммунизирующего агента, используемого в вакцинальном препарате [76].

Таким образом, использование комбинированных вакцинальных препаратов у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, является безопасным и приоритетным как в случае стандартной вакцинации, так и при догоняющем графике. Единственным ограничивающим фактором может служить указание в анамнезе на нежелательные поствакцинальные реакции на конкретный препарат, а также наличие сведений о наличии сенсибилизации к компонентам вакцины.

3.8. Экстренная вакцинация детей с аллергическими заболеваниями

В случае экстренной необходимости вакцинация детей с отягощенным анамнезом по атопии должна проходить согласно существующим нормативным актам и федеральным клиническим рекомендациям.

В данном случае не допускается отвод от вакцинации до наступления ремиссии основного заболевания. Вакцинация проводится на фоне усиленной базисной противовоспалительной терапии согласно существующим протоколам по конкретным нозологиям.

Также не рекомендуется дополнительный прием антигистаминных препаратов, если только использование препаратов не входит в стандартную базисную терапию данного конкретного пациента. Во всех остальных случаях использование АГ может затруднить диагностику первичных симптомов анафилаксии [12]. При тяжелом течении АЗ и необходимости экстренной вакцинации по эпидемиологическим показаниям возможно превентивное введение ГКС [77, 83].

При необходимости введения вакцинального препарата пациенту с доказанной сенсибилизацией к компонентам вакцин данная вакцина должна вводиться постепенно согласно протоколу градуированных доз [75].

Вакцинация в подобных ситуациях должна проводиться в условиях стационара на случай необходимости проведения реанимационных мероприятий.

В течение недели после вакцинации дети с аллергическими заболеваниями наблюдаются аллергологом и врачом кабинета иммунопрофилактики для своевременного осуществления коррекции медикаментозной терапии при возможных изменениях в течении основного заболевания.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каковы основные требования и условия к проведению вакцинации детей, страдающих atopическими заболеваниями? Укажите все правильные варианты ответов.
 - А) Вакцинация проводится только в специально оборудованных прививочных кабинетах и кабинетах иммунопрофилактики.
 - Б) Вакцинация проводится в период ремиссии основного заболевания.
 - В) Вакцинация проводится только на фоне базисного противовоспалительного лечения.
 - Г) Период наблюдения после вакцинации составляет минимум 30 минут.
 - Д) Верны все варианты ответов.
2. Назовите наиболее благоприятный период для проведения вакцинации детей с atopическими заболеваниями.
 - А) Период ремиссии основного заболевания.
 - Б) Период достижения положительной динамики в течении заболевания.
 - В) Благоприятного периода для вакцинации детей с atopическими заболеваниями не существует. Данный контингент прививается независимо от стадии течения atopического заболевания.
3. Отличается ли календарь вакцинации детей с atopическими заболеваниями от графика вакцинации детей без аллергологической патологии?
 - А) Да. Для детей с atopическими заболеваниями график вакцинации исключает введение некоторых вакцинальных препаратов.
 - Б) Нет. Дети с atopическими заболеваниями подлежат плановой вакцинации всеми календарными вакцинами.
4. Назовите оптимальный срок проведения профилактической вакцинации после проведения специфического аллергологического обследования посредством кожных прик-тестов?
 - А) 1 неделя.
 - Б) 1,5 недели.
 - В) 2 недели.
 - Г) 4 недели и более.
5. Какие препараты, используемые в аллергологии, влияют на иммуногенность вакцин?

- А) Антигистаминные препараты.
 - Б) Топические стероиды.
 - В) Ингаляционный ГКС.
 - Г) Антилейкотриеновые препараты.
 - Д) Нет верного ответа.
6. Назовите оптимальный срок постановки кожных прик-тестов после проведения профилактической вакцинации. Назовите все правильные варианты ответов.
- А) 1 неделя.
 - Б) 1,5 недели.
 - В) 1 месяц.
 - Г) 1,5 месяца.
7. Какие местные поствакцинальные реакции возможны при проведении вакцинации?
- А) Гиперемия и уплотнение в месте инъекции.
 - Б) Разлитая эритема.
 - Г) Припухлость в месте инъекции.
 - Д) Образование «холодного» абсцесса.
 - Г) Верны все варианты ответов.
8. Перечислите основные временные противопоказания для проведения профилактической вакцинации детей с атопическими заболеваниями.
- А) Обострение основного заболевания.
 - Б) Наличие интеркуррентного заболевания.
 - В) Проведение аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).
 - Г) Верны все варианты ответов.
9. Назовите постоянные противопоказания для проведения вакцинации детей с атопическими заболеваниями.
- А) Тяжелые аллергические реакции на предыдущее введение вакцинального препарата.
 - Б) Отягощенный семейный анамнез по вакцинации.
 - В) Наличие аллергической реакции к отдельным компонентам, входящим в состав вакцинальных препаратов.
 - Г) Верны все варианты ответов.
10. Перечислите наиболее частые ложные противопоказания для проведения вакцинации.

- А) Изменения в общем анализе крови.
 - Б) Нарушение кишечной микробиоты.
 - В) Увеличение тени тимуса.
 - Г) Неонатальная желтуха.
 - Д) Использование топических ГКС.
 - Г) Верны все варианты ответов.
11. Назовите возможные сроки проведения вакцинации от момента введения лечебного аллергена (аллерговакцины).
- А) 2 недели.
 - Б) 7–10 дней.
 - В) 1 месяц.
 - Г) На следующий день после.
 - Д) При сублингвальной АСИТ — за 3 дня до предполагаемой вакцинации.
12. Укажите отличия в схеме вакцинации против пневмококковой инфекции детей с бронхиальной астмой в зависимости от возраста. Укажите все верные варианты ответов.
- А) 2–6 месяцев: 2 дозы ПКВ-13 с интервалом 2 месяца, последующая ревакцинация ПКВ-13 в 15 месяцев.
 - Б) 7–11 месяцев: 2 дозы ПКВ-13 с интервалом 2 месяца, последующая ревакцинация ПКВ-13 на втором году жизни.
 - В) 12–23 месяцев: 2 дозы ПКВ-13 с интервалом 1 месяц.
 - Г) 12–23 месяцев: 2 дозы ПКВ-13 с интервалом 2 месяца.
 - Д) 2–5 лет: Превенар-13 однократно, далее ППВ-23 однократно не ранее чем через 8 недель.
 - Е) 2–5 лет: Превенар-13 — 2 дозы, далее ППВ-23 однократно не ранее чем через 4 недели.
13. Назовите основные особенности вакцинации детей, страдающих поллинозом.
- А) Вакцинация проводится за 2–4 недели до предполагаемого сезона пыления.
 - Б) Вакцинация проводится за 1–2 недели до предполагаемого сезона пыления.
 - В) Вакцинация проводится не ранее чем через 1,5–2 месяца после окончания сезона пыления причинно-значимых растений.

- Г) Вакцинация проводится не ранее чем через 2–4 недели после исчезновения клинических симптомов полиноза.
14. Каковы основные принципы вакцинации детей, страдающих атопическим дерматитом. Укажите все верные варианты ответов.
- А) У детей в стадии обострения АтД вакцинация откладывается до достижения ремиссии или стабильного улучшения состояния кожи.
 - Б) Использование топических ГКС не влияет на иммуногенность вакцин.
 - В) Дети в стадии ремиссии АтД прививаются в полном объеме согласно национальному календарю профилактических прививок.
 - Г) Вакцинация детей с АтД проводится только при условии достижения стабильной ремиссии заболевания.
 - Д) Вакцинация детей с АтД проводится исключительно под прикрытием антигистаминных препаратов.
 - Е) Верны все варианты ответов.
15. В составе каких вакцинальных препаратов содержатся аллергены/белки коровьего молока?
- А) В оральной живой вакцине против полиомиелита (ОПВ/вакцина Сэбина).
 - Б) В вакцинах против вируса папилломы человека.
 - Г) В вакцинах против коклюша, дифтерии, столбняка.
 - Д) В противогриппозных вакцинах отечественного производства.
16. Какие реакции после введения вакцин типа АКДС/АаКДС являются противопоказанием к проведению дальнейшей вакцинации данными вакцинальными препаратами?
- А) Анафилаксия в анамнезе при предыдущем введении данного типа вакцин.
 - Б) Тяжелая местная аллергическая реакция.
 - В) Тяжелая аллергия на белки коровьего молока.
 - Г) Верны все варианты ответов.
17. Назовите вакцинальные препараты, в составе которых содержится желатин.
- А) Вакцины против гриппа (Ваксигрипп, Гриппол +).
 - Б) Вакцины против кори, краснухи, паротита (ККП/Приорикс/MMR II).
 - В) Вакцины против ветряной оспы.
 - Г) Вакцины против клещевого энцефалита.

- Д) Верны все варианты ответов.
18. Являются ли указания в анамнезе на пищевую аллергию к белкам куриного яйца противопоказанием к использованию вакцин, в производстве которых используются куриные эмбрионы?
- А) Да, указание в анамнезе на пищевую аллергию к белкам куриного яйца является строгим противопоказанием к использованию данных вакцин.
- Б) Нет. Отягощенный анамнез по пищевой аллергии к белкам куриного яйца не является противопоказанием к проведению вакцинации с использованием вакцин, выращиваемых с использованием куриных эмбрионов.
19. Приведите примеры вакцинальных препаратов, в составе которых содержатся дрожжеподобные грибы.
- А) Вакцины против вируса папилломы человека.
- Б) Вакцины против вирусного гепатита В.
- В) Вакцины против вирусного гепатита А.
- Г) Вакцины против менингококка серогруппы В.
- Д) Верны все варианты ответов.
20. К каким алергокомпонентам вакцин современных вакцинальных препаратов возможно провести специфическое алергологическое обследование?
- А) К любому компоненту современных вакцинальных препаратов возможно провести специфическое алергологическое обследование.
- Б) К овальбумину, овомукоиду, желатину, антибактериальным препаратам группы аминогликозидов.
- В) К овальбумину, овомукоиду, пекарским дрожжам, желатину, антибактериальным препаратам группы аминогликозидов, к белкам коровьего молока, галактозе- α -1,3-галактозе.
21. Что входит в алгоритм специфического алергологического обследования перед проведением вакцинации у чувствительных пациентов?
- А) Кожное прик-тестирование с нативными алергенами, входящими в состав вакцинального препарата.
- Б) Определение специфических IgE ко всем возможным алергенам, входящим в состав вакцинального препарата.
- В) Кожное тестирование непосредственно с вакцинальным препаратом.
- Г) У чувствительных пациентов не проводится специфическое алергологическое обследование. Достаточно указаний данных анамнеза.

22. Назовите оптимальные сроки назначения антигистаминных препаратов перед проведением вакцинации у чувствительных пациентов.
- А) За 3 дня до предполагаемой вакцинации.
 - Б) За 7 дней до предполагаемой вакцинации.
 - В) Непосредственно в день проведения вакцинации.
 - Г) Перед проведением вакцинации антигистаминные препараты не назначаются.
23. Какие этапы включает в себя вакцинация согласно протоколу градуированных доз?
- А) Стандартная доза вакцины вводится не одномоментно, а в 2 инъекции с интервалом 15 минут.
 - Б) Стандартная доза вакцины вводится не одномоментно, а постепенно с 15 интервалом.
 - В) Введение вакцины начинают с объема 0,05 мл разведенной вакцины 1:10.
 - Г) Протокол градуированных доз включает в себя 5 этапов.
 - Д) Период наблюдения после последнего введения вакцины составляет не менее 30 минут.
24. Тактика проведения вакцинации пациентов с указанием в анамнезе на анафилаксию к вакцинальному препарату.
- А) При указании на анафилаксию к вакцинальному препарату дальнейшее проведение иммунизации категорически запрещено.
 - Б) При абсолютной потребности в продолжении иммунизации ее следует проводить в условиях стационара при возможности оказания реанимационной помощи.
 - В) При абсолютной необходимости профилактической вакцинации возможно проведение иммунизации под прикрытием глюкокортикостероидов.
 - Г) Необходимо обязательное назначение антигистаминных препаратов.
 - Д) Верны все варианты ответов.
25. Назовите основные принципы догоняющей вакцинации у детей, страдающих АЗ (отметьте одно или несколько верных утверждений).
- А) Возобновление графика вакцинации возможно в любом порядке, независимо от стандартного календаря.
 - Б) Возобновление графика вакцинации возможно строго в порядке стандартного календаря профилактических прививок.

- В) Комбинации и схемы вакцинации могут быть практически любыми с учетом возможности совмещения введения препаратов согласно инструкции.
- Г) При догоняющей вакцинации необходимо разделение введения вакцинальных препаратов с интервалом минимум 1 месяц.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

- | | |
|-----------------|-----------------|
| 1) А, Б, Г. | 13) А, Г. |
| 2) А. | 14) А, Б, В. |
| 3) Б. | 15) А, Г. |
| 4) Б. | 16) А, В. |
| 5) Д. | 17) Б, В, Г. |
| 6) В, Г. | 18) Б. |
| 7) Г. | 19) Д. |
| 8) Г. | 20) В. |
| 9) А. | 21) А, Б, В. |
| 10) Г. | 22) Г. |
| 11) Б. | 23) Б, В, Г, Д. |
| 12) А, Б, Г, Д. | 24) Б, В. |
| | 25) А, В. |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Swartz J. et al. Vaccination and allergic sensitization in early childhood – the ALADDIN birth cohort // *EClinicalMedicine*. – 2018. – Т. 4. – С. 92–98.
2. Соловьева И. Л. и др. Напряженность специфического иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями при вакцинации против гепатита // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2005. – № 1.
3. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией / Под ред. М. П. Костинова. М.: Медицина для всех. 2002. 320 с.
4. Магаршак О. О., Костинов М. П. Проблемы вакцинации детей с аллергическими заболеваниями // *Лечащий врач*. – 2008. – № 9. – С. 44–48.
5. Kowalski M. L. et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement // *World Allergy Organization Journal*. – 2016. – Т. 9. – № 1. – С. 33.
6. Dreskin S. C. et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines // *World Allergy Organization Journal*. – 2016. – Т. 9. – № 1. – С. 32.
7. Таточенко В. К., Озерцовский Н. А., Соколова А. Ф. и др. Иммунопрофилактика: Справочник / Под ред. В. К. Таточенко, Н. А. Озерцовского. М.: Издательство Остоженка инвест, 1998. 155 с.
8. McNeil M. M. et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Т. 137. – № 3. – С. 868–878.
9. Simons F. E., Ardusso L. R., Bilo M. B., Cardona V., Ebi-sawa M., El-Gamal Y. M. et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014; 7 (9): 1–19. DOI: 10.1186/1939–4551–7-9.
10. Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilo M. B., Brockow K., Fernández, Rivas M. et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69 (8): 1026–1045. DOI: 10.1111/all.12437.
11. Nilsson L. et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2017. – Т. 28. – № 7. – С. 628–640.
12. Echeverri a-Zudaire L. A., Ortigosa-del Castillo L., Alonso-Lebrero E., Alvares-Garcia F. J., Cortes-Alvares N. et al. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43: 304–325. DOI:10.1016/j.aller.2015.01.004.

13. Пампура А. Н., Конюкова Н. Г. Анафилаксия к пищевым продуктам у детей раннего возраста. Росвестнперинатол и педиатр 2011; 56 (5): 76–84. [Pampura A. N., Konyu-kova N. G. Anaphylaxis on food products in young children. Ros vestn perinatol i pediater 2011; 56 (5): 76–84. (in Russ).
14. Popa V. T., Lerner S. A. Biphasic systemic anaphylactic reactions: three illustrative cases. Ann Allergy 1984; 53: 151–155.
15. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95 (3): 217–226.
16. Helbling A., Hurni T., Mueller U. R., Pichler W. J. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: A study over a 3-year period comprising 940000 inhabitants of the swiss canton bern. Clin Exp Allergy 2004; 34: 285–290.
17. Calvani M., Cardinale F., Martelli A., Muraro A., Pucci N., Savino F. et al. Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP) Anaphylaxis' Study Group. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22 (8): 813–819.
18. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ) 09.01.2002.
19. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии, Москва, 2013 г.
20. E. Alvarez-Cuesta, J. Bousquet, G. W. Canonica, S. R. Durham, H.-J. Malling, E. Valovirta EEACI, Immunotherapy Task Force ALLERGY (2006): 61 Suppl 82.
21. Алексеев А. Оценка эффективности вакцинации населения г. Москвы вакциной «Ваксигрипп». В сб.: Вакцинопрофилактика гриппа. –1998. – с. 60–70.
22. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А., Камаев И. А., Огнева М. Л. Часто болеющие дети. Нижний Новгород: Изд-во НГМА. 2003. 180 с.
23. Ельшина Т. А., Горбунов М. А., Бектемиров Т. А. и др. Оценка безвредности и эффективности гриппозной тривалентной профилактической полимерсубъединичной вакцины Гриппол при введении детям школьного возраста//Журн. Микробиология 2000 г., № 2: 50–54.
24. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available at: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf.

25. Протасов А. Д., Жестков А. В., Костинов М. П., Корымасов Е. А., Штейнер М. Л., Тезиков Ю. В., Липатов И. С., Решетникова В. П., Лаврентьева Н. Е. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой. Пульмонология. 2018;28 (2):193–199. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199>.
26. Murphy K. et al. Antibody response after varicella vaccination in children treated with budesonide inhalation suspension or nonsteroidal conventional asthma therapy//International journal of clinical practice. – 2006. – Т. 60. – № 12. – С. 1548–1557.
27. Костинов, М. П., et al. Вакцинация детей с аллергическими заболеваниями. Эффективная фармакотерапия, 17 (2012): 15–19.
28. Leung D. Y. M. Infection in atopic dermatitis//Current opinion in pediatrics. – 2003. – Т. 15. – № 4. – С. 399–404.
29. Umaretiya P. J. et al. Asthma and risk of breakthrough varicella infection in children//Allergy and asthma proceedings. – OceanSide Publications, 2016. – Т. 37. – № 3. – С. 207.
30. Capili C. R., Hettinger A., Rigelman-Hedberg N., et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 129:957–963, 2012.
31. Yoo K. H., Jacobson R., Poland G., et al. Asthma status and waning of measles antibody levels concentrations after measles immunization. Pediatr Infect Dis J 33:1016–1022, 2014.
32. Vaccines and immunizations [Электронный ресурс]: www.cdc.gov/vaccines (дата обращения 01.10.2018).
33. Kattan J. D. et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy//Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2011. – Т. 128. – № 1. – С. 215–218
34. Nakayama T., Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004//Vaccine. – 2007. – Т. 25. – № 3. – С. 570–576.
35. Иммунопрофилактика – 2018: справочник, 13-е издание, расширенное/В. К. Таточенко, Н. А. Озерцовский. М.: Боргес, 2018. – 272 с.
36. Beveridge M. G. et al. Local vaccine site reactions and contact allergy to aluminum//Pediatric dermatology. – 2012. – Т. 29. – № 1. – С. 68–72.

37. 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//*European journal of pediatrics*. – 2013. – T. 172. – № 2. – C. 171–177.
38. Parisi C.A. S. et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy//*Clinical & Experimental Allergy*. – 2013. – T. 43. – № 2. – C. 249–254.
39. Sakaguchi M., Toda M., Ebihara T., Irie S., et al. IgE antibody to fish gelatin (type I collagen) in patients with fish allergy//*Journal of allergy and clinical immunology*. – 2000. – T. 106. – № 3. – C. 579–584.
40. Sakaguchi M., Nakayama T., Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines//*Journal of allergy and clinical immunology*. – 1996. – T. 98. – № 6. – C. 1058–1061.
41. Sakai Y. et al. Non-antigenic and low allergic gelatin produced by specific digestion with an enzyme-coupled matrix//*Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 1998. – T. 21. – № 4. – C. 330–334.
42. Sakaguchi M., Nakayama T., Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 1996. – T. 98. – № 6. – C. 1058–1061.
43. 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//*Journal of allergy and clinical immunology*. – 1997. – T. 100. – № 1. – C. 130–134.
44. Sakaguchi M. et al. Systemic immediate-type reactions to gelatin included in Japanese encephalitis vaccines//*Vaccine*. – 1997. – T. 15. – № 2. – C. 121–122.
45. Worm M. et al. Gelatin-induced urticaria and anaphylaxis after tick-borne encephalitis vaccine//*Acta dermato-venereologica*. – 2000. – T. 80. – № 3.
46. Kuno-Sakai H., Kimura M. Removal of gelatin from live vaccines and DTaP – an ultimate solution for vaccine-related gelatin allergy//*Biologicals*. – 2003. – T. 31. – № 4. – C. 245–249.
47. Ozaki T. et al. Safety and immunogenicity of gelatin-free varicella vaccine in epidemiological and serological studies in Japan//*Vaccine*. – 2005. – T. 23. – № 10. – C. 1205–1208.

48. Nagel G., Hennig R., Broecker M. New gelatine-free TBE vaccines with improved safety profile // *Klinische Padiatrie*. – 2006. – Т. 218. – № 6. – С. 379; discussion 379.
49. Рубан А. П., Пампура А. Н. Анафилаксия и вакцинация: риски и реалии//*Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2018. – Т. 63. – № 4. – С. 15–22.
50. Bohlke K. et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents//*Pediatrics*. – 2003. – Т. 112. – № 4. – С. 815–820.
51. Назарова Е. В. Аллергические реакции на вакцины//*Эффективная фармакотерапия*. – 2016. – № 24. – С. 10–13.
52. Plotkin S. History of vaccination//*Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2014. – Т. 111. – № 34. – С. 12283–12287.
53. 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. – Т. 71. – № 3. – С. 350–357.
54. Panesar S. S., Javad S., de Silva D., Nwaru B. I., Hickstein L., Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilo M. B., Cardona V., Dubois A. E. J., Dunn Galvin A., Eigenmann P., Fernandez-Rivas M., Halken S., Lack G., Niggemann B., Santos A. F., Vlieg-Boerstra B. J., Zolkipli Z. Q. & Sheikh A. on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013; 68: 1353–1361.
55. User guide molecular allergy.
56. Burks A. W. et al. ICON: food allergy//*Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Т. 129. – № 4. – С. 906–920.
57. Micozzi S., Bartolomé, B., Sanchís-Merino, M. E., Alfaya, et al. Hypersensitivity to Quail Egg Proteins: What About Hen Egg?//*Journal of investigational allergology & clinical immunology*. – 2016. – Т. 26. – № 5. – С. 316–318.
58. Contreras F. J. C. et al. Allergy to quail's egg without allergy to chicken's egg. Case report//*Allergologia et immunopathologia*. – 2008. – Т. 36. – № 4. – С. 234–237.
59. González-Mancebo E. et al. Identification of allergens in chicken meat allergy//*Journal of investigational allergology & clinical immunology*. – 2011. – Т. 21. – № 4. – С. 326–327.
60. DiMiceli L. et al. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS)//*Vaccine*. – 2006. – Т. 24. – № 6. – С. 703–707.

61. Glaxo Smith Kline. ENGERIX-B Package Insert. Mississauga, Ontario, Canada. 2013. Also, <http://www.fda.gov/downloads/Biologics Blood Vaccines/Vaccines/Approved Products/UCM224503.pdf>. Accessed Aug 2016.
62. Merck & Co. I. RECOMBIVAX HB Package Insert. Merck, Inc. Kenilworth, NJ USA. 2014. Also, https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/t/recombivax_hb/recombivax_pi.pdf. Accessed Aug 2016.
63. Merck & Co. I. GARDASIL Package Insert. Merck, Inc. Kenilworth, NJ USA. 2011. Also, <http://www.fda.gov/downloads/Biologics Blood Vaccines/Vaccines>.
64. Badiu I. et al. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80//BMJ case reports. – 2012. – T. 2012.
65. Stone Jr C.A. et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized//The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2018.
66. Wattanakrai P., Rajatanavin N. Thimerosal allergy and clinical relevance in Thailand//JOURNAL–MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND. – 2007. – T. 90. – № 9. – C. 1775.
67. Lee-Wong M., Resnick D., Chong K. A generalized reaction to thimerosal from an influenza vaccine//Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2005. – T. 94. – № 1. – C. 90–94.
68. King K., Paterson M., Green S.K. Global justice and the proposed ban on thimerosal-containing vaccines // Pediatrics. – 2013. – T. 131. – №. 1. – C. 154–156.
69. 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. – T. 23. – № 5. – C. 664–667.
70. Stone C.A. et al. Anaphylaxis after zoster vaccine: Implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – T. 139. – № 5. – C. 1710–1713. e2.
71. Retterer M.K.C. et al. Specific IgE to gelatin as a cause of anaphylaxis to zoster vaccine // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2018. – T. 141. – № 5. – C. 1956–1957.
72. Pinson M.L., Waibel K.H. Safe administration of a gelatin-containing vaccine in an adult with galactose- α -1,3-galactose allergy // Vaccine. – 2015. – T. 33. – № 10. – C. 1231–1232.

73. Jensen Jarolim E. et al. Stateoftheart in marketed adjuvants and formulations in Allergen Immunotherapy: a position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)//Allergy. – 2019.
74. Kelso J.M. et al. Adverse reactions to vaccines//Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2009. – Т. 103. – № 4. – С. S1–S14.
75. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization//L. K. Pickering, ed. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009.
76. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 872. (Vaccines and vaccinations. National guide lines. V. V. Zverev, B. F. Semenov, R. M. Khaitov (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2011; 872. (in Russ).
77. Шамшева О.В., Учайкин В.Ф., Медуницын Н.В. Клиническая вакцинология. М.: ГЭОТАР-Медиа 2016; 576. [Shamsheva O. V., Uchaykin V. F., Medunitsyn N. V. Clinical Vaccinology. Moscow: GEOTAR-Media 2016; 576. (in Russ).
78. Инструкция по медицинскому применению препарата. Режим доступа: http://rceth.by/NDfiles/instr/9045_94_99_04_07_09_14_s.pdf [Instructions for the medical use of the drug. http://rceth.by/NDfiles/instr/9045_94_99_04_07_09_14_s.pdf. Accessed 15.04.2020. (in Russ).
79. Рекомендации по проведению догоняющей иммунизации при нарушении графика профилактической иммунопрофилактики в рамках национального календаря профилактических прививок. Федеральное медико-биологическое агентство. Электронный ресурс: <http://nasci.ru/?id=14285&download=1>. Дата обращения 22.09.2020 г.
80. Dalton S. J. et al. Exacerbation of atopic dermatitis after bacillus Calmette-Guerin vaccination // Journal of the Royal Society of Medicine. – 1998. – Т. 91. – № 3. – С. 133–134.
81. Halsey N. A. Combination vaccines: defining and addressing current safety concerns // Clinical Infectious Diseases. – 2001. – Т. 33. – № Supplement_4. – С. S312–S318.
82. Ersser S. J., Cowdell F., Latter S., Gardiner E., Flohr C., Thompson A. R., Jackson K., Farasat H., Ware F., Drury A., Ersser S. J., Cowdell F., Latter S., Gardiner E., Flohr C., Thompson A. R., Jackson K., Farasat H., Ware F., Drury A. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 1. Art. No.: CD004054.

83. Offit P.A. et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immunsystem?//Pediatrics. – 2002. – T. 109. – № 1. – C. 124–129.