



# Аллергические реакции на вакцины

Е.В. Назарова

Адрес для переписки: Евгения Валерьевна Назарова, ev.nazarova@nrcii.ru

*Ежедневно во время приема врачи слышат опасения по поводу развития аллергических реакций после применения вакцины. Вопросы, касающиеся подобных осложнений, задают не только пациенты, страдающие аллергическими заболеваниями, но и те, кто никогда не сталкивался с ними. Как следствие, многие больные отказываются от вакцинации. Попробуем разобраться, какова реальная распространенность аллергических реакций при вакцинопрофилактике, как их диагностировать и профилактировать.*

**Ключевые слова:** компоненты вакцины, аллергическая реакция на вакцины, кожное тестирование аллергенов, вакцинопрофилактика

В XX в. были достигнуты впечатляющие успехи в предупреждении развития и распространения, а также ликвидации инфекционных заболеваний, для профилактики которых используют вакцины. Подавляющее большинство применяемых сегодня вакцин было разработано и внедрено в практику в прошлом столетии. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире иммунизация охватывает свыше 1 500 000 000 человек (около 1/3 всего населения). Применение вакцин в рамках Национального календаря профилактических прививок спасает жизни 3 000 000 детей. Внедрение новых вакцин предотвращает еще 8 000 000 летальных исходов. Из 12 000 000 детей, умирающих ежегодно, в том числе свыше 4 000 000 от управляемых инфекций, профилактические прививки могли бы спасти 2 000 000. Согласно расчетам зарубежных исследователей, ежегодно вакцинопрофилактика сохраняет 400 000 000 лет жизни, пре-

дотвращает более 750 000 случаев инвалидизации детей в результате инфекционных заболеваний.

Чем более широкое распространение получает вакцинопрофилактика, тем больше опасений появляется по поводу развития побочных реакций и осложнений после нее. Классификация неблагоприятных случаев, связанных с вакцинацией, на реакции и осложнения, как это принято в России, в целом оправданна. Реакции – это закономерные возникающие, предсказуемые состояния, которые не несут в себе угрозы здоровью привитого пациента. Они доброкачественны, обратимы в короткие сроки и развиваются достаточно часто (лихорадка, сыпь, покраснение и болезненность в месте инъекции, увеличение околоушных желез и т.д.). Частоту поствакцинальных реакций обычно указывают в инструкции по применению вакцины. Осложнения – более выраженные, нередко серьезные и/или стойкие расстройства здоровья, в том чис-

ле влекущие за собой юридические последствия. Многие из возможных поствакцинальных осложнений также перечислены в инструкциях к вакцинам [1].

По данным американских исследователей, частота встречаемости аллергических реакций немедленного типа – один случай на 50 000 доз АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина), или один случай на 500 000–1000 000 доз других вакцин [2].

В Новой Зеландии было проведено широкомасштабное исследование. В течение пяти лет ученые отслеживали 15 наиболее распространенных вакцин и регистрировали все побочные реакции. Как показали результаты, частота аллергических реакций на вакцины составила один случай на 450 000 доз [3].

В другом масштабном исследовании, проведенном в рамках канала передачи данных о безопасности вакцин VSD (Vaccine Safety Datalink), было проанализировано 7,5 млн доз различных вакцин. Частота аллергических реакций варьировала от 0,65 до 1,53 случая на 1 млн доз в зависимости от вида вакцины [4]. К сожалению, достоверных данных по России нет.

Вакцины, как и все другие лекарственные препараты, способны вызывать аллергические реакции. Но в реальной практике такие реакции крайне редки.

Все реакции можно классифицировать на немедленные, опосредованные IgE, и замедленные, не опосредованные IgE. Проявления немедленных реакций (IgE-опосредованных) аналогичны та-



ковым при контакте с другими аллергенами. Со стороны кожи это покраснение, зуд, крапивница, отек, со стороны респираторного тракта – заложенность носа, чувство стеснения в горле, удушье, стридор, кашель, свистящее дыхание, одышка, со стороны сердечно-сосудистой системы – слабость, обморок, тахикардия, гипотензия, спутанность сознания. Реакции замедленного типа (не IgE-опосредованные) в свою очередь подразделяются на типичные, которые не вовлекают иммунную систему (лихорадка, местные реакции), и нетипичные с иммунологическим компонентом (сывороточная болезнь, полиартрит, узловатая эритема и др.). Для практикующих врачей в большей степени важны немедленные IgE-опосредованные реакции из-за потенциального риска развития жизнеугрожающей анафилаксии при повторном введении. Аллергические реакции могут развиваться как на сам инфекционный агент вакцины, так и на ее отдельные компоненты – яичный и молочный белок, желатин, дрожжи, консерванты, antimicrobные агенты, латекс. Полный список компонентов, входящих в состав вакцин, представлен на нескольких сайтах по безопасности вакцин [5]. Желатин, один из самых частых компонентов вакцин, считается одной из возможных причин аллергических реакций на вакцины против кори, паротита, краснухи (КПК), ветряной оспы и японского энцефалита, а также менее типичной причиной реакций на вакцину против гриппа. Иногда в анамнезе пациентов фигурируют аллергические реакции на фоне употребления продуктов, содержащих желатин. Тем не менее отсутствие такого анамнеза не исключает вероятность развития аллергической реакции на вакцину, содержащую желатин. Яичный белок присутствует в вакцинах против гриппа, КПК, ряде антирабических вакцин, хотя его количество клинически значимо только в вакцине против желтой лихорадки [6]. Именно поэтому перед выполнением перечисленных вакцинаций у пациента следует уточнить, имеются ли в анамнезе аллергические

реакции при употреблении яичного белка. Указание в анамнезе на его непереносимость служит основанием для направления пациента на консультацию к аллергологу. Казеин, являющийся молочным белком, также рассматривают как возможную причину аллергических реакций при проведении вакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша у небольшого числа детей с тяжелой реакцией на молочный белок. Как известно, подобная вакцина изготавливается с использованием молочного белка [7]. Однако надо отметить, что подавляющее большинство пациентов даже с тяжелой аллергией на молочный белок переносят указанную вакцину достаточно легко. Поэтому рекомендации по вакцинам не подвергались корректировке [8]. Обычно вакцины содержат консерванты – тиомерсал, алюминий, феноксиэтанол. Предположение о том, что названные компоненты вызывают гиперчувствительность немедленного типа, не подтверждено. При этом не исключены гиперчувствительные реакции замедленного типа и контактный дерматит в месте введения вакцины, не являющиеся противопоказанием к ее применению. Вакцины, содержащие алюминий, иногда вызывают образование персистирующих узелков в месте укола в силу замедленной гиперчувствительности или иных иммунных реакций на алюминий. Antimicrobные препараты, как правило неомидин, стрептомицин, также добавляют к вакцинам в следовых количествах. Пациенты, у которых имели место аллергические реакции на эти антибиотики, должны обследоваться у аллерголога до введения данных вакцин. В состав вакцин против гепатита В и папилломавируса входят дрожжи. Несмотря на то что дрожжи – потенциальный аллерген, реакции на них крайне редки [9]. Между тем пациент, в анамнезе которого есть четкое указание на аллергию на дрожжи, обязан пройти кожное тестирование с вакциной перед ее введением. Латекс, входящий в состав упаковки вакцин (пробки, поршни шприцев), может вызывать аллергические реак-

ции у пациентов с аллергией на латекс [10]. При введении пациенту с латексной аллергией вакцины, которая доступна только с латексной пробкой, пробку извлекают и вакцину набирают непосредственно из ампулы (без прохождения иглы через пробку). Таким образом, аллергические реакции могут быть спровоцированы компонентами, входящими в состав вакцин. При этом надо понимать, что ни одна из составляющих вакцины не может быть окончательно идентифицирована как причина аллергической реакции. Многие пациенты могут быть реактивны в отношении актуального антигена или инфекционного агента, содержащегося в вакцине. Учитывая изложенное, при проведении ревакцинации пациентов следует классифицировать на две категории: пациенты с реакцией на предыдущие вакцинации в анамнезе и пациенты с установленной аллергией на тот или иной компонент вакцины (яйцо, желатин и др.). К пациентам, в анамнезе которых фигурирует возможная реакция при предварительной вакцинации, применяется специфический персонализированный подход. Прежде всего необходимо получить ответы на несколько основных вопросов.

1. Согласуется ли описанная реакция с IgE-опосредованной аллергией по симптомам, проявлениям и времени? Например, пациент с крапивницей, ангионевротическим отеком в анамнезе, возникшим через пять минут после введения вакцины, значительно отличается от пациента, испытывавшего неспецифические высыпания через 24 часа после введения вакцины.
2. Испытывал ли пациент подозрительные реакции к каким-либо предшествующим вакцинам? Если да, это поможет сфокусировать оценку на специфических компонентах, характерных для вакцин, которые предположительно вызывают аллергические реакции.
3. Нуждается ли пациент в дополнительных дозах конкретной вакцины или других вакцин с похожими компонентами? В ряде случаев дальнейшая ревакцинация не требуется совсем или необходимый уровень



Таблица. Примеры кожного и серологического тестирования

Вакцина	Кожное тестирование	Специфические IgE
АКДС	АКДС, ДС, столбнячные анатоксины, желатин	Желатин
Гепатит В	Гепатит В, дрожжи	Дрожжи
Грипп	Грипп, яйцо, желатин	Яйцо, желатин
КПК	КПК, корь, паротит, краснуха, желатин, яйцо	Яйцо, желатин
Ветряная оспа	Ветрянка, желатин	Желатин
Желтая лихорадка	Желтая лихорадка, яйцо, желатин	Яйцо, желатин

антител достигнут меньшим количеством введений вакцин.

К каждому пациенту можно найти индивидуальный подход, используя данные клинической оценки, лабораторного тестирования, а также соблюдая меры предосторожности при повторной иммунизации.

При необходимости ревакцинации обязательно кожное тестирование с вакциной и ее компонентами.

Существует ряд подходов к кожному тестированию вакцин, но согласно современным руководствам начинать тестирование нужно с кожного прик-теста с цельной вакциной (full-strength). При наличии в анамнезе тяжелых реакций вакцину для инициации прик-тестов разводят в пропорции 1:10 или 1:100 [11]. Если кожный прик-тест показал отрицательный результат, проводится внутрикожный тест с разведенной вакциной 1:100. Все результаты тестирования тщательно интерпретируют с соответствующим позитивным и негативным контролем, допуская, что при проведении тестирования не исключены ложноположительные результаты. Это может свидетельствовать об истинных IgE-опосредованных реакциях или местно-раздражающем действии вакцины, например противогриппозной.

В одном из исследований было установлено, что раздражающие реакции типичны для концентрации 1:10 или для неразведенных вакцин, особенно против гриппа, КПК и ветряной оспы [12]. При концентрации 1:100 уровни раздражающих реакций значительно ниже. Кроме того, при проведении кожных тестов могут иметь место замедленные реакции, что в свою очередь отражает прежний иммунитет на предыдущие вакцинации и не должно вызывать беспокойства при

оценке IgE-опосредованных реакций на вакцины.

Если развитие аллергических реакций связывают с вакциной, содержащей специфические компоненты, известные аллергены, следует провести тестирование и для компонентов.

Коммерчески доступны реагенты для кожного тестирования яйца и дрожжей. Растворы для проведения прик-тестов с желатином можно приготовить самостоятельно путем растворения одной чайной ложки порошка желатина в 5 мл физиологического раствора и провести тестирование с нативным аллергеном. Экстракты для кожного тестирования латекса в России не зарегистрированы. Поэтому в дополнение к кожному тестированию проводят тестирование *in vitro* с определением аллерген-специфических IgE-антител к тому или иному компоненту. Примеры кожного и серологического тестирования представлены в таблице.

Если кожное тестирование, особенно внутрикожное, и исследования *in vitro* дали 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.

Если результаты кожного или серологического исследований вакцины или ее компонентов положительны, следует подумать об альтернативных подходах к вакцинации. Однако если вакцинация признана необходимой, то есть польза от введения вакцины превышает потенциальный риск, используется протокол постепенных доз. Подобное решение в каждом

конкретном случае тщательно взвешивается. Ведь даже при использовании протокола постепенных доз риск анафилаксии остается. 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 [13]. Эта процедура проводится только после подписания пациентом информированного согласия, ознакомления со всеми рисками, причем только в условиях специализированного аллергологического стационара, оборудованного отделением реанимации.

Случаи аллергии на компонент вакцины чаще имеют место при вакцинации против гриппа пациентов с аллергией на яйцо в анамнезе. Проблему противогриппозной вакцинации в такой ситуации удалось частично решить за счет увеличения числа наблюдений, касающихся безопасности (по вакцинам и их компонентам), и снижения содержания яичного белка в составе противогриппозных вакцин ( $\leq 1$  мкг на 0,5 мл дозы) [14].

В настоящее время наиболее доступные инактивированные противогриппозные вакцины культивируются на жидкости куриного эмбриона и содержат небольшое количество яичного белка. В ряде работ продемонстрировано, что анафилактическая реакция на противогриппозную вакцину возникает редко, даже у пациентов с тяжелой реакцией на яйцо в анамнезе.

Разработаны противогриппозные вакцины, не содержащие яичных протеинов. В Евросоюзе у взрослых пациентов используют вакцину Orthaflu. В США применяется та же вакцина, но под другим названием – Flucevax и вакцина Flublok. В России зарегистрирована одна вакцина, не содержащая яичного белка, – Гриппол Нео. У пациентов с установленной выраженной реакцией на яичный белок можно использовать вакцину, не содержащую протеина куриного яйца. Однако если она недоступна





или не показана по возрасту, можно применять обычные вакцины, в состав которых входит яичный белок. Общие рекомендации для противогриппозной вакцинации у пациентов с аллергией на белок куриного яйца сводятся к следующему.

1. Пациенты с аллергией на яйцо в анамнезе, которые в настоящее время употребляют яичные белки, могут получать вакцину в обычном порядке.  
2. Пациенты с реакциями в анамнезе, не тяжелее, чем высыпания после употребления яиц, могут получать противогриппозную вакцину в учреждениях по оказанию первичной медицинской помощи,

где имеются соответствующий персонал и оснащение.

3. Пациенты с более тяжелыми реакциями в анамнезе на употребление яиц или те, кто сенсibilизирован к яичному белку, но не имеет известного воздействия яичных белков, должны получать вакцину в медицинском кабинете аллерголога.

4. Интраназальная вакцина содержит низкие дозы яичного белка, однако ее не следует применять у пациентов с аллергией на яичный белок, поскольку сведений о ее безопасности недостаточно.

Пациенты с аллергопатологией редко получают отвод от плановых

вакцинаций по причине основного заболевания. Таким больным при отсутствии в анамнезе аллергических реакций на вакцину и ее компоненты плановые вакцинации не противопоказаны, но только в период полной ремиссии аллергического заболевания. И так, аллергические реакции на вакцины – явление достаточно редкое как у больных аллергическими заболеваниями, так и у пациентов без аллергопатологии. Несмотря на существующие рекомендации, решение о ревакцинации должно быть взвешенным. К каждому пациенту необходим персонализированный подход. 🌟

## Литература

1. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. American Academy of Pediatrics. Active immunization // L.K. Pickering, C.J. Baker, S.S. Long, J.A. McMillan, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27<sup>th</sup> edn. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006. P. 446–448.
3. Zent O., Arras-Reiter C., Broecker M., Hennig R. Immediate allergic reactions after vaccinations – a post-marketing surveillance review // Eur. J. Pediatr. 2002. Vol. 161. № 1. P. 21–25.
4. Bohlke K., Davis R.L., Marcy S.M. et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents // Pediatrics. 2003. Vol. 112. № 4. P. 815–820.
5. www.vaccinesafety.edu; www.cdc.gov/vaccines/
6. O'Brien T.C., Maloney C.J., Tauraso N.M. Quantitation of residual host protein in chicken embryo-derived vaccines by radial immunodiffusion // Appl. Microbiol. 1971. Vol. 21. № 4. P. 780–782.
7. Kattan J.D., Konstantinou G.N., Cox A.L. et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 128. № 1. P. 215–218.
8. Slater J.E., Rabin R.L., Martin D. Comments on cow's milk allergy and diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 128. № 2. P. 434.
9. DiMiceli L., Pool V, Kelso J.M. et al. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS) // Vaccine. 2006. Vol. 24. № 6. P. 703–707.
10. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/latex-table.pdf>
11. Kelso J.M., Li J.T., Nicklas R.A. et al. Adverse reactions to vaccines // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2009. Vol. 103. № 4. Suppl. 2. P. S1–14.
12. Wood R.A., Setse R., Halsey N., Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network Hypersensitivity Working Group. Irritant skin test reactions to common vaccines // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. № 2. P. 478–481.
13. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization // L.K. Pickering, ed. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28<sup>th</sup> edn. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009.
14. McKinney K.K., Webb L., Petersen M. et al. Ovalbumin content of 2010–2011 influenza vaccines // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. № 6. P. 1629–1632.

## Allergic Reaction against Vaccines

Ye. V. Nazarova

*Institute of Immunology of the Russian Federal Medical and Biological Agency*

Contact person: Yevgeniya Valeryevna Nazarova, [ev.nazarova@nrcci.ru](mailto:ev.nazarova@nrcci.ru)

*Concerns regarding development of allergic reactions after vaccination are constantly heard when physicians regularly visit patients. Importantly, issues regarding such complications are risen not only patients suffering from allergic diseases but also persons never facing manifestations of allergic reactions. As a result, many patients refuse to vaccinate. Let us try to figure what is the real prevalence of allergic reactions caused by vaccination, ways for diagnostics and prevention of allergic reactions against allergens.*

**Key words:** vaccine components, allergic reactions against vaccine components, skin testing for allergens, preventive vaccination