



Всемирная организация
здравоохранения

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ НАБЛЮДАЕМЫЙ УРОВЕНЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ГРИППОЗНАЯ ВАКЦИНА

Глобальная безопасность вакцин,
иммунизация, вакцины и биологические препараты
20, avenue Appia, CH-1211 Женева 27

Июль 2012

Вакцины

Вакцины против сезонного гриппа, как правило, являются трехвалентными и содержат комбинацию штаммов вирусов гриппа А и В с наибольшей прогнозируемой вероятностью циркуляции в предстоящем сезоне. Производят также моновалентные вакцины против кандидатных пандемических штаммов. В настоящее время общепринятой практикой является использование реассортантных (рекомбинантных) штаммов, что обеспечивает получение высоких концентраций соответствующих поверхностных антигенов. Реассортантные штаммы, применяемые в производстве вакцин, несут поверхностные гликопротеины (НА и NA) циркулирующего эпидемического вируса, но внутренние белки – от стандартизированного вакцинного штамма, что позволяет избежать многих рисков, связанных с обращением с патогенными штаммами. Для производства вакцины вирус выращивают на куриных эмбрионах или в культуре клеток.

В 2009 г. были разработаны моновалентные вакцины против пандемического гриппа для иммунизации людей во время пандемии гриппа H1N1-2009. Эти вакцины сняты с употребления с 2011 г. В настоящем информационном бюллетене под инактивированной гриппозной вакциной преимущественно подразумевается сезонная трехвалентная инактивированная вакцина против гриппа (ТИВ).

Инактивированная вакцина

Инактивированную вакцину изготавливают из высокоочищенного вирусного материала, выращенного на куриных эмбрионах. Различают три типа инактивированных вакцин: цельновирионные, расщепленные (сплит-вакцины) и субъединичные. Инактивированные сезонные вакцины представляют собой, как правило, субъединичные или сплит-вакцины. Препараты сплит-вакцин содержат вирусы, обработанные органическим растворителем для удаления поверхностных гликопротеидов в целях снижения реактогенности вакцины. Гриппозная вакцина содержит по 15 мкг каждого антигена в дозе 0,5 мл трех вирусных штаммов (обычно два типа А и один типа В), с прогнозируемой вероятностью циркуляции во время очередного сезона гриппа (CDC, 1999).

Вследствие высокой изменчивости вируса выпускаемые вакцинные препараты сохраняют свою эффективность максимум около года. Поэтому Глобальная сеть ВОЗ по эпиднадзору за гриппом ежегодно отбирает три штамма для вакцинации против гриппа в данном году. Каждый год в феврале Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует, какие вирусные штаммы включать в состав противогриппозной вакцины для использования в предстоящем зимнем сезоне в странах Северного полушария. Вторая рекомендация выпускается в сентябре – в отношении вакцин для зимнего сезона в Южном полушарии (WER, 1999). Эти рекомендации базируются на сведениях, собираемых из более 100 лабораторий в различных странах мира, которые осуществляют эпиднадзор за гриппом. Все вакцины позволяют проведение сравнительного анализа, поскольку имеют идентичный состав и производятся по аналогичным методикам.

В процессе изготовления вакцин используют антибиотики, такие как неомидин, гентамицин, канамицин или полимиксин, а также гидросульфит натрия. Все производители применяют тиомерсал или формальдегид в качестве консервантов, некоторые – также желатин в качестве стабилизатора. Кроме того в вакцинах содержатся в остаточных количествах белки куриного эмбриона.

Интраназальная гриппозная вакцина

Интраназальная гриппозная вакцина – это живая аттенуированная холодоадаптированная вакцина. Так же как и вакцина для инъекционного введения, интраназальная вакцина производится на основе

вирусного материала, выращиваемого на куриных эмбрионах, и может содержать остаточные количества куриных белков. Интраназальные вакцины против гриппа были впервые лицензированы в ряде стран в 2003 г. и с тех пор там широко применяются. Доказано, что вакцинный вирус способен к репликации в назальном отделяемом у вакцинированных лиц, однако уровень передачи вируса невакцинированным, по полученным данным, низкий (Vesikari T et al., 2006). Живую аттенуированную гриппозную вакцину (ЖАГВ) можно применять для здоровых лиц в возрасте от 2 до 49 лет. В эту группу не входят беременные женщины. Вместе с тем имеющиеся данные не указывают на то, что гриппозная вакцина причиняет вред плоду при вакцинации беременной женщины (CDC, 2010). Для лиц с сопутствующей патологией, обуславливающей повышенный риск осложнений при гриппе, степень безопасности вакцины не установлена (CDC, 2012).

Неблагоприятные побочные явления – инактивированная гриппозная вакцина

Переносимость гриппозных вакцин в целом хорошая (France et al., 2004; Hambridge et al., 2006; Greene et al., 2010). Однако в отличие от вакцин против других инфекций ежегодное изменение состава гриппозной вакцины влечет за собой риск более частого возникновения непредвиденных неблагоприятных реакций (например, случаи СГБ в 1976 г., лихорадочные реакции в Европе в 1995 г., окулореспираторный синдром в Канаде в 2000 г., судорожные реакции в Австралии в 2010 г.).

Легкие формы поствакцинальных реакций

Местные реакции

По результатам исследований, проводимых слепым методом с использованием плацебо, наиболее частым побочным эффектом вакцинации против гриппа является местное раздражение в точке введения вакцины (от 10 до 64% всех пациентов), которое исчезает не позже, чем через два дня (Govaert et al., 1993; Margolis et al., 1990). Местные реакции обычно носят легкий и преходящий характер и самостоятельно проходят в течение двух–трех дней, не требуя дальнейших лечебных вмешательств. Анализ результатов 14 исследований показал, что жалобы на местные реакции значительно чаще отмечаются среди женщин (как молодых, так и пожилых) (Beyer, 1996). В ряде работ продемонстрирована более высокая частота местных реакций при использовании цельновирионных, адъювантных и интрадермальных вакцин по сравнению со сплит-вакцинами и субъединичными вакцинами (Beyer et al., 1998). Местные реакции также чаще возникают в связи с применением вакцин с «высоким» содержанием НА-антигена, по сравнению с вакцинами с «низким» содержанием НА-антигена. Так, вакцины, содержащие 180 мкг НА-антигена, давали местные реакции у 36 на 100 пациентов, в то время как при стандартной дозе (45 мкг) наблюдались лишь 24 случая местных реакций на 100 пациентов (Falsey et al., 2009).

Системные реакции

У лиц, ранее не подвергавшихся воздействию вакцинных антигенов, например у детей, могут возникать лихорадка, общее недомогание и мышечные боли (Barry et al., 1976). Такие реакции развиваются в течение 6–12 часов после вакцинации и обычно продолжаются 1–2 дня (CDC, 1999). В возрастной группе 1–5 лет лихорадка отмечалась у 12 из 100 детей, в группе 6–15 лет – у 5 из 100 детей (Neuzil et al., 2001). Среди взрослых частота подобных реакций одинакова после введения ТИВ и плацебо (Fiore A et al 2010).

У детей в возрасте 6–23 месяцев не было обнаружено повышенного риска фебрильных судорог после вакцинации (Hambridge et al., 2006; Greene et al., 2010; Stowe et al., 2011). В качестве единичного инцидента в 2010 г. в Австралии предварительные данные показали повышенный риск (до 1 случая на 100) фебрильной реакции на введение одного из препаратов трехвалентной гриппозной вакцины среди детей младше 3 лет (Kelly et al., 2011). Комитет Института медицины (США, 2011) констатировал умеренную степень доверия к эпидемиологическим данным 4 исследований, устойчиво указывающих на отсутствие статистической связи (France et al., 2004; Goodman et al., 2006; Greene et al., 2010; Hambridge et al., 2006).

Клинические испытания с использованием плацебо, проведенные как среди пожилых людей, так и среди молодых взрослых, продемонстрировали, что применение инактивированной вирусной вакцины не приводит к повышению частоты системных симптомов (таких как лихорадка, недомогание, миалгия, головная боль) при сравнении с инъекциями плацебо (Bridges et al., 2000; Cates et al., 2008; Govaert et al., 1993; Margolis et al., 1990; Nichol et al., 1996). Среди лиц в возрасте 65 лет и старше системные негативные побочные явления чаще наблюдались после введения вакцины с высокой дозой (180 мкг) НА-антигена (36 на 100 пациентов) по сравнению со стандартной дозой 45 мкг (24 на 100 пациентов). Реакции, как правило носили легкий и преходящий характер: у большинства пациентов они самостоятельно прекращались в течение 3 дней (Falsey et al., 2009).

Тяжелые поствакцинальные осложнения

Анафилаксия

Рассмотрев результаты контролируемого исследования связей между применением гриппозной вакцины и анафилаксией (Greene et al., 2010), которые характеризовались недостаточной достоверностью и точностью, Комитет Института медицины (2011) отметил ограниченный уровень доверия к эпидемиологическим данным. Вместе с тем, эмпирические сведения по 22 случаям, клиническая динамика и симптомы которых соответствовали диагнозу анафилаксии, позволили Комитету выразить мнение о наличии причинной связи между гриппом и анафилаксией.

В редких случаях после вакцинации против гриппа отмечаются острые реакции предположительно вероятно аллергической природы (такие, как крапивница, отек Квинке, стертая астма и анафилаксия) (Bierman et al., 1997; Nakayama et al., 2007; Vellozzi et al., 2009).

Синдром Гийена – Барре (СГБ)

Вакцина против свиного гриппа 1976 г. ассоциировалась с повышенным риском СГБ (Hurwitz et al., 1981). Среди лиц, иммунизированных данной вакциной, частота возникновения СГБ сверх фонового уровня составляла несколько менее 10 случаев на миллион вакцинированных (CDC, 1998). Риск СГБ, связанный с последующими вариантами гриппозных вакцин (приготовленными из других вирусных штаммов), менее изучен. Незначительные повышения риска редких болезней, таких как СГБ, обнаружить трудно. Ежегодная заболеваемость СГБ составляет примерно 10–20 случаев на миллион взрослого населения (CDC, 2010). Во время четырех сезонов гриппа в период с 1977 по 1991 г. ни в одном из проведенных исследований не было обнаружено повышения относительного риска СГБ после вакцинации против гриппа (Kaplan et al., 1982; Hurwitz et al., 1981). Однако в сезон вакцинации 1990/91 гг. в США был обнаружен небольшой избыточный риск СГБ среди иммунизированных лиц в возрастной группе от 18 до 64 лет (CDC, 1993). В одном из популяционных исследований расчетный показатель относительного роста заболеваемости СГБ в период первичного риска (со 2-й по 7-ю неделю) в соотношении с контрольным интервалом (с 20-й по 43-ю неделю) составил 1,45 (95% доверительный интервал – 1,05–1,99; P = 0,02). В этом исследовании был сделан вывод, что вакцинация против гриппа приводит к небольшому, но статистически достоверному повышению риска госпитализации в связи с СГБ (Juurink et al., 2006). Расчетный риск, составляющий 1–2 случая на миллион вакцинированных, меньше, чем риск развития тяжелой формы гриппа (Lasky et al., 1998). Sivadon-Tardy et al. (2009) показали, что серологически подтвержденный грипп может провоцировать развитие СГБ с латентным периодом от 3 до 30 дней с момента начала клинических проявлений гриппа. СГБ, связанный с гриппом, отмечался в 4 раза чаще, чем СГБ, связанный с вакцинацией против гриппа.

Комитет Института медицины (2011) констатировал умеренную степень доверия в отношении эпидемиологических данных 9 контролируемых исследований, указывающих на отсутствие статистической связи между вакцинацией против гриппа и СГБ (Burwen et al., 2010; Greene et al., 2010; Hughes et al., 2006; Hurwitz et al., 1981; Juurink et al., 2006; Kaplan et al., 1982; Roscelli et al., 1991; Stowe et al., 2009; Tam et al., 2007). В течение 30 лет исследований накоплен солидный объем эпидемиологических данных, которые не подтверждают наличия причинной связи между вакцинацией против гриппа и СГБ. Тем не менее, комитет счел, что наличие такой связи полностью исключить нельзя, особенно в отношении вакцинных штаммов, которые будут использоваться в будущем, и в этой связи пришел к выводу о том, что имеющиеся фактические данные недостаточны для подтверждения или отрицания причинной связи между вакциной против гриппа и СГБ.

Окулореспираторный (глазореспираторный) синдром

Окулореспираторный синдром (ОРС) характеризуется рядом симптомов включая двустороннюю гиперемию конъюнктивы, кашель, стертая астма или затрудненное дыхание, чувство стеснения в грудной клетке, боли в горле и затруднение глотания, отечность лица. Симптоматика развивается в течение 2–24 часов после вакцинации против гриппа и обычно исчезает в течение 48 часов после появления первых признаков (Skowronski et al., 2003). Описанные нарушения в типичных случаях носят легкий характер и самостоятельно проходят без лечения (Национальный консультативный комитет по иммунизации, 2001; CDC, 2010). ОРС был впервые описан в связи с применением вакцины против гриппа в Канаде, и его происхождение было объяснено повышенным содержанием микроскопических нерасщепленных вирусных телец в вакцине. На начальном этапе по данным пассивного эпиднадзора почти все случаи были связаны с вакциной от одного и того же производителя, однако в последующем такие случаи, хотя и намного реже, обнаруживались в связи с разнообразными типами убитых гриппозных вакцин, применяемых в Канаде (Агентство общественного здравоохранения Канады, 2005). Патогенез ОРС неизвестен; предполагается отсутствие прямой связи с гиперчувствительностью 1-го типа по отношению к вакцине. Число зарегистрированных случаев ОРС в Канаде было максимальным в период применения вакцины в сезон 2000–2001 гг. и значительно снизилось в последующие годы (De Serres et al., 2005). Рассмотрев результаты 4 контролируемых исследований (De Serres et al., 2004; Hambidge et al., 2006; Scheifele et al., 2003; Skowronski et al., 2003) и имеющиеся эмпирические данные, Комитет Института медицины (2011) установил умеренный уровень доверия в отношении фактических данных, указывающих на повышенный риск наличия причинной связи между ОРС и двумя конкретными вакцинными препаратами, которые применялись в течение трех конкретных годов в Канаде.

Неблагоприятные побочные явления – живая аттенуированная гриппозная вакцина (ЖАГВ, LAIV)

В состав ЖАГВ входят живые аттенуированные вирусы гриппа, обладающие способностью вызывать легкие нарушения, связанные с инфекцией вакцинным вирусом, например такие, как насморк, заложенность носа, повышение температуры тела или боли в горле (CDC 2010).

После введения первой дозы интраназальной вакцины отмечались такие симптомы, как насморк или заложенность носа (59–63 из 100), кашель (28 из 100), повышение температуры тела (16–31 из 100) и снижение общего тонуса (16–23 из 100) (Piedra P et al., 2002, Tam et al., 2007, Vesikari T et al., 2007). Вероятность возникновения тех или иных симптомов в течение 10 дней после первой дозы интраназальной вакцины по сравнению с плацебо составила 1,56 (отношение шансов 1,24–1,97) (Piedra P et al., 2002). Эти симптомы, как правило, не повторяются или возникают реже после второй дозы и при вакцинации в последующие годы (Piedra P et al., 2002, Vesikari T et al., 2002). Кроме того чаще по сравнению с плацебо могут наблюдаться и другие незначительные нарушения: рвота (10 на 100 вакцинаций, по сравнению с 2 на 100 введений плацебо), боли в животе (4 на 100 вакцинаций, по сравнению с 0 на 100 введений плацебо) и боли в мышцах (14 на 100 вакцинаций, по сравнению с 2 на 100 введений плацебо). Симптоматика обычно достигает максимума в период 2–4 дней после вакцинации и может длиться до 6 дней.

Тяжелые поствакцинальные осложнения

Эпизоды стертосторозного дыхания, обострения астмы и реактивного заболевания дыхательных путей. Комитет Института медицины (2011) рассмотрел 4 исследования по оценке риска эпизодов астмы или реактивного заболевания дыхательных путей у детей младше 5 лет (Belshe et al., 2004; Bergen et al., 2004; Gaglani et al., 2008; Piedra et al., 2005), а также 2 дополнительных контролируемых исследования, сравнивающих ЖАГВ и ТИВ (Ashkenazi et al., 2006; Belshe et al., 2007). На основе проведенного анализа комитет установил умеренный уровень доверия в отношении эпидемиологических данных, указывающих на нулевую статистическую связь. Данные, опубликованные после выхода в свет доклада комитета, также свидетельствуют об отсутствии избыточного риска для детей с астмой в возрасте 2 лет и старше (Ambrose et al., 2012). Накоплен солидный объем эпидемиологических данных, которые не подтверждают наличия причинной связи, однако комитет пришел к выводу о том, что имеющиеся фактические данные недостаточны для подтверждения или отрицания причинной связи между ЖАГВ и обострением астмы или эпизодами реактивного заболевания дыхательных путей у детей младше 5 лет. В отношении детей в возрасте 5 лет и старше комитет также установил умеренный уровень доверия к эпидемиологическим данным на основе анализа 4 работ, последовательно указывающих на отсутствие статистической связи (Belshe et al., 2004; Bergen et al., 2004; Gaglani et al., 2008; Piedra et al., 2005), и одного дополнительного контролируемого исследования, сравнившего ЖАГВ и ТИВ (Fleming et al., 2006). И в этом случае, хотя солидный объем эпидемиологических данных не подтверждает наличия причинной связи, комитет пришел к выводу о том, что имеющиеся фактические данные недостаточны для подтверждения или отрицания причинной связи между ЖАГВ и обострением астмы или эпизодами реактивного заболевания дыхательных путей у детей старше 5 лет.

Анафилаксия

Система регистрации побочных действий вакцин (VAERS, США) публикует данные постмаркетингового надзора за использованием живой аттенуированной гриппозной вакцины, лицензированной в 2003 г. По данным Izurieta et al. (2005) применено около 2,5 млн доз для вакцинации лиц в возрасте от 5 до 49 лет. При этом сообщено о 7 случаях анафилаксии – расчетная частота этого осложнения таким образом составила 1 на 500 000 доз.

Тяжелые неврологические осложнения

Зарегистрированные тяжелые неврологические осложнения включили 2 случая синдрома Гийена – Барре и 1 случай паралича Белла. Методами пассивного эпиднадзора невозможно установить, возникли ли эти случаи в результате применения вакцины либо являются простым совпадением. Комитет Института медицины (2011), опираясь на результаты двух контролируемых исследований (Greene et al., 2010; Stowe et al., 2006), пришел к выводу об отсутствии причинной связи между инактивированной гриппозной вакциной и параличом Белла.

Другие аспекты безопасности вакцин

Лица с хроническими заболеваниями

В ряде исследований было продемонстрировано отсутствие роста частоты обострений астмы или эпизодов стерторозного дыхания у детей и взрослых после введения ТИВ (Центры клинических исследований астмы при Американской ассоциации по заболеваниям легких, 2001; Kramarz et al, 2001; Hak et al, 2005). Groothuis et al. (1994) сообщили, что у 20–28 из 100 детей в возрасте от 9 месяцев до 18 лет, страдающих астмой, отмечались боли и опухание в месте инъекции вакцины против гриппа. Daubeneu et al. (1997) обнаружили поствакцинальные реакции в месте инъекции у 23 из 100 детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет, страдающих от хронических заболеваний сердца или легких. В одной из работ было показано отсутствие различий в частоте возникновения реакций в месте инъекции между группой из 53 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с нарушениями здоровья высокого риска и группой из 305 здоровых детей в возрасте от 3 до 12 лет (Wright et al., 1977).

В одном исследовании без контрольной группы (плацебо), в котором было исследовано 52 ребенка с нарушениями здоровья высокого риска в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, у 27% детей было обнаружено повышение температуры тела, у 25% – повышенная раздражительность и бессонница (Gonzalez et al., 2000). В другом аналогичном исследовании 33 детей в возрасте от 6 до 18 месяцев у одного ребенка после вакцинации была выявлена повышенная раздражительность и у одного – повышение температуры тела и судороги (Groothuis, 1991).

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Данные, свидетельствующие о безопасности инактивированной гриппозной вакцины для ВИЧ-инфицированных лиц, ограничены, однако нет и данных о том, что вакцинация оказывает клинически значимое влияние на ВИЧ-инфекцию или состояние иммунитета. В недавних исследованиях было показано отсутствие существенного роста репликации ВИЧ (Glesby et al., 1996; Fowke et al., 1997; Fuller et al., 1999) и уменьшения числа Т-лимфоцитов CD4+ у ВИЧ-инфицированных лиц после вакцинации против гриппа по сравнению с невакцинированными ВИЧ-инфицированными пациентами (Staprans et al., 1995; Sullivan et al., 2000).

Беременные женщины и новорожденные

Женщинам с любым сроком беременности показана вакцинация ТИВ. Детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет рекомендуется иммунизировать с применением инактивированных вакцин. В программы вакцинации для детей старше 2 лет следует включать либо инактивированную (ИВ), либо живую аттенуированную вакцину (ЖАГВ) (СКГЭ, 2012).

Имеющиеся данные не указывают на то, что инактивированные гриппозные вакцины причиняют вред плоду при вакцинации беременной женщины. По данным Системы регистрации побочных действий вакцин (VAERS, США), в течение 2000–2003 гг. частота неблагоприятных побочных эффектов у беременных женщин, вакцинированных ТИВ, составила 10 на 1 000 000. Среди этих побочных эффектов реакции в месте инъекции наблюдались с частотой 4,5 на 1 000 000 вакцинированных женщин, системные реакции (такие, как лихорадка, головная боль, миалгии) – 8 на 1 000 000. Кроме того, были отмечены выкидыши с частотой 1,5 на 1 000 000, однако причинной связи с вакцинацией выявлено не было (Sumaya et al., 1979; Deinart et al., 1981; Englund et al., 1993; Pool et al., 2006; CDC, 2010). Отсутствие данных, указывающих на вред для плода, было также подтверждено выводами международного обзора (Mak et al., 2008). В рандомизированном контрольном исследовании, проведенном в Бангладеш, ни в одной из обследованных групп не было зарегистрировано тяжелых поствакцинальных осложнений (Zaman et al., 2008). Однако данных по безопасности вакцин, активно собираемых в течение первого триместра беременности, все еще недостаточно (Skowronski et al., 2009).

Астма и острые респираторные нарушения

Были выражены опасения по поводу возможности обострения астмы в результате применения инактивированной вакцины. Доказательств этому не получено, хотя недавно проведенные исследования (Park, 1998; Nicholson, 1998; Reid, 1998) указывают на возможность незначительного риска. Было также показано, что применение живой ослабленной холодадаптированной трехвалентной вакцины у детей с астмой не приводит к обострению заболевания (Fleming et al., 2007; Gaglani et al., 2008). Острые респираторные нарушения, возникающие после вакцинации, никак не связаны с гриппозной вакциной и являются случайным совпадением (CDC, 2010).

Одновременное введение других вакцин, в том числе против детских инфекций

Имеется существенное совпадение целевых групп для гриппозной и пневмококковой вакцинации. Для лиц, входящих в группы риска, которые не были ранее иммунизированы 23-валентной пневмококковой вакциной, медицинским работникам настоятельно рекомендуется проводить одновременную вакцинацию с применением пневмококковой и гриппозной вакцин. Обе вакцины можно вводить в одно и то же время в различные участки без повышения риска побочных действий (Grilli et al., 1997; Fletcher et al., 1997). Вместе с тем гриппозную вакцинацию проводят ежегодно, в то время как 23-валентная пневмококковая вакцина, как правило, вводится лишь однократно. Детям с повышенным риском гриппозных осложнений можно проводить гриппозную вакцинацию одновременно с другими плановыми прививками, включая введение вакцины против коклюша, при возможности АКаДС, которая реже вызывает повышение температуры тела.

Аллергия на куриное яйцо и тиомерсал

При рассмотрении показаний к вакцинации пациента с анамнезом аллергии на яйцо следует учитывать тяжесть предшествующих аллергических проявлений, содержание веществ куриного яйца в вакцинном препарате и условия проведения вакцинации. По-видимому, риск развития анафилаксии у пациентов с аллергией на яйцо после вакцинации против гриппа гораздо ниже, чем это считалось ранее (Gruenberg and Shaker, 2011). Гиперчувствительность к яйцу включают в перечень противопоказаний для вакцинации против гриппа с применением вакцины, приготовленной путем культивирования вируса на курином эмбрионе. В ряде исследований была продемонстрирована безопасность гриппозной вакцинации лиц с аллергией на яйцо (James et al., 1998; Esposito et al., 2008; Chung et al., 2010; Owens et al., 2011; Webb et al., 2011; Howe et al., 2011). В результате в инструкциях по применению ряда вакцинных препаратов противопоказания ограничили лишь тяжелыми аллергическими реакциями (например, анафилаксией) на яичный белок. По данным работ, изучавшем содержание яичного белка (овальбумина) в вакцинных препаратах, концентрация до 1,4 мкг/мл (0,7 мкг в дозе 0,5 мл) переносится без серьезных нарушений (Owens et al., 2011; Webb et al., 2011; Howe et al., 2011).

Введение вакцин, содержащих тиомерсал, может вызывать развитие гиперчувствительности, однако у большинства пациентов поствакцинальных побочных реакций на тиомерсал не отмечается. Гиперчувствительность к тиомерсалу обычно проявляется в виде местных аллергических реакций замедленного типа. Однако отмечены и случаи аллергических реакций немедленного типа, предположительно связанных с наличием тиомерсала в гриппозной вакцине (Lee-Wong M et al., 2005).

Другие связи с недоказанной причинной зависимостью

В редких случаях отмечались временные связи между иммунизацией и следующими видами патологии: васкулит (Mader, 1993; Институт медицины, 2011), увеит (Blanche, 1994), делирий (Boutros, 1993), параличи черепномозговых нервов. Также отмечены связи с такими расстройствами, как артропатия, неврит зрительного нерва, узелковый полиартериит, фибромиалгия, неврит плечевого нерва, инсульт (Институт медицины, 2011). Причинной зависимости однако найдено не было.

Сводный перечень легких и тяжелых неблагоприятных побочных явлений – Инактивированная гриппозная вакцина

Выраженность побочных эффектов	Описание	Частота/доза
Легкие	Местные реакции Реакции в месте инъекции Генерализованные реакции Лихорадка у детей в возрасте 1–5 лет Лихорадка у детей в возрасте 6–15 лет	10–64 из 100 12 из 100 5 из 100
Тяжелые	Анафилаксия Синдром Гийена – Барре Окулореспираторный синдром (случаи умеренной тяжести)	0,7 на 10 ⁶ 1–2 на 10 ⁶ 76 на 10 ⁶

Сводный перечень легких и тяжелых неблагоприятных побочных явлений – Живая аттенуированная гриппозная вакцина

Выраженность побочных эффектов	Описание	Частота/доза
Легкие	Местные реакции Насморк или заложенность носа Кашель Генерализованные реакции Лихорадка Снижение общего тонуса Рвота Боли в животе Боли в мышцах	59–63 из 100 28 из 100 16–31 из 100 16–23 из 100 10 из 100 4 из 100 14 из 100
Тяжелые	Системные реакции Стерторозное дыхание у детей в возрасте 6–11 месяцев Анафилаксия	14 из 100 1 из 500 000



Всемирная организация здравоохранения

Иммунизация, вакцины и биологические препараты
 Качество, безопасность и стандарты
 Глобальная безопасность вакцин
vaccsafety@who.int

Данный информационный бюллетень составлен в тесном сотрудничестве с Глобальным консультативным комитетом по безопасности вакцин (ГККБВ). Эксперты ГККБВ работают в независимом режиме и подтвердили отсутствие каких-либо частных интересов в связи с экспертизой, содержащейся в данном документе. Представленная информация разработана с использованием первичных источников (таких как Plotkin et al., 2008; Институт медицины при Национальных академиях, 2011), а также данных библиографического поиска в базе Pubmed, выполненного в 2008 г. по ключевым словам “vaccine antigen” (вакцинный антиген), “safety” (безопасность) и “adverse events” (неблагоприятные побочные явления). Один из независимых экспертов составил первый проект документа, который затем был рассмотрен силами назначенных экспертов и ГККБВ. Данные по различным вакцинам, которые могут быть приведены в настоящем документе, следует сравнивать только на основе выполненных сравнительных рандомизированных контролируемых испытаний. Информационные бюллетени будут обновляться по мере поступления новой информации, которая будет размещаться на следующей веб-странице:

http://www.who.int/vaccine_safety/vaccrates/en/index.html