

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Nepageidaujamos reakcijos į Covid-19 skiepus: atvejų apžvalga  
Adverse Reactions to Covid-19 Vaccines: a Review of Cases**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Rokas Abaturovas** VI kursas, 1 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos instituto  
Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Anželika Chomičienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Edvardas Danila

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas

[rokas.abaturovas@mf.stud.vu.lt](mailto:rokas.abaturovas@mf.stud.vu.lt)

## SANTRAUKA

Vakcinos yra esminis visuomenės sveikatos įrankis, pasižymintis saugumu ir efektyvumu, kuris istoriškai padėjo mažinti infekcinių ligų naštą populiacijoje. Panašų teigiamą poveikį sveikatai visame pasaulyje turėjo ir vakcinos nuo COVID-19, kurios buvo pripažintos veiksmingiausia visuomenės sveikatos intervencija pandemijai valdyti. Nors vakcinos nuo COVID-19 yra susijusios su įvairiais nepageidaujamais reiškiniais, dauguma jų yra įgimtos imuninės sistemos aktyvacijos padarinys. Didžioji dalis pranešamų nepageidaujamų reakcijų į vakcinas yra nesunkios, trumpalaikės ir retai kartojasi po tolesnių vakcinos dozių. Vis dėlto, retais atvejais po COVID-19 vakcinų gali pasireikšti sunkios alerginės nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip anafilaksija. Šiame darbe, remiantis moksline literatūra, apžvelgiamos imuninės ir neimuninės, vietinės ir sisteminės vakcinų nuo COVID-19 nepageidaujamos reakcijos bei nagrinėjami du klinikiniai atvejai. Apžvalgai atlikti buvo pasitelkta PubMed duomenų bazė ir specializuota informacijos paieškos sistema Google Scholar. Ankstesnė patirtis rodo, kad alergines reakcijas po vakcinacijos sukelia ne vakcinos aktyvus komponentas, bet vakcinoje esančios pagalbinės medžiagos. Šiuo metu yra nustatyti du pagrindiniai alergenai, galintys sukelti alergines reakcijas po COVID-19 vakcinų – polietilenglikolis ir polisorbatas 80. Nepaisant to, iki šios dienos vis dar nėra aiškus tikslus šias nepageidaujamas reakcijas sukeliantis mechanizmas. Pasaulinė sveikatos organizacija ir kitos sveikatos priežiūros institucijos pabrėžia, kad vienintelės kontraindikacijos tolesnei COVID-19 vakcinacijai yra anksčiau pasireiškusios sunkios alerginės reakcijos į pirmąją vakcinos dozę arba įrodytas padidėjęs jautrumas vienam iš vakcinos komponentų. Geresnis anafilaksijos ar kitų alerginių reakcijų po vakcinacijos supratimas bei jų aktyvus viešinimas gali padėti stiprinti žmonių pasitikėjimą vakcinų saugumu bei prisidėti prie vakcinacijos vengimo visuomenėje mažinimo.

**Raktiniai žodžiai:** vakcinacija nuo COVID-19, polietilenglikolis, anafilaksija, padidėjęs jautrumas, alergija vakcinoms, nepageidaujami reiškiniai.

## SUMMARY

Vaccines are an essential public health tool, known for their safety and efficacy, which have historically helped to reduce the burden of infectious diseases in population. The COVID-19 vaccines, recognised as the most effective public health intervention for managing the pandemic, have also shown similar positive impacts on health worldwide. Although COVID-19 vaccines are associated with various adverse events, the majority are the result of natural immune system activation. Most of the reported adverse reactions to vaccines are mild, short-lived, and rarely recur

after subsequent vaccine doses. However, severe allergic reactions such as anaphylaxis can occasionally occur following COVID-19 vaccination. This paper reviews both immune and non-immune, local and systemic adverse reactions to COVID-19 vaccines and analyzes two clinical cases, utilizing the PubMed database and the specialized Google Scholar search system. Previous experience indicates that allergic reactions following vaccination are not triggered by the vaccine's active component but by its excipients. Currently, two main allergens have been identified that can cause allergic reactions after COVID-19 vaccines – polyethylene glycol and polysorbate 80. Despite this, the exact mechanism causing these adverse reactions remains unclear. The World Health Organization and other healthcare institutions emphasise that the only contraindications for further COVID-19 vaccination are severe allergic reactions to the first dose or proven increased sensitivity to one of the vaccine's components. Improving understanding and actively sharing information about anaphylaxis and other allergic reactions following vaccination can enhance public trust in vaccine safety and help reduce vaccine hesitancy in society.

**Key words:** COVID-19 vaccination, polyethylene glycol, anaphylaxis, hypersensitivity, allergy to vaccines, adverse events.

## ĮVADAS

Vakcinacija - svarbiausia infekcinių ligų kontrolės priemonė, kuri istoriškai atliko svarbų vaidmenį mažinant infekcinių ligų našą populiacijoje (1). Per pastarąjį šimtmetį, taikant įvairias vakcinavimo programas, buvo suvaldytos tokios infekcijos kaip tymai, poliomielitas ir raupai (1). Vakcinacijos veiksmingumu dar kartą įsitikinta, kai 2019 metų gruodį Uhanyje (Kinija) atsirado nauja užkrečiama liga (COVID-19), kurios sukėlėjas yra ūminio respiracinio sindromo koronavirusas (SARS-CoV-2), lemiantis sunkias, gyvybei pavojingas kvėpavimo takų patologijas ir plaučių pažeidimus. Didelis viruso užkrečiamumas ir patogeniškumas lėmė staigų ligos plitimą visame pasaulyje, dėl ko 2020 metais Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) COVID-19 paskelbė pandemija (2). Iš visų priemonių, įskaitant ir nemedikamentines, vakcinosis nuo COVID-19 buvo pripažintos efektyviausios visuomenės sveikatos intervencijos pandemijai kontroliuoti (3).

Tyrimai rodo, jog SARS-CoV-2 per savo paviršiuje esantį spyglio baltymą (SB) geba patekti į žmogaus ląsteles jungdamasis prie angiotenziną konvertuojančio fermento-2 (AKF-2). SB yra trimeris baltymas, sudarytas iš S1 ir S2 subvienetų, kurie atsakingi už receptorių surišimą bei membranų susiliejimą. Būtent S1 subviniete randama receptorių surišanti sritis, kuri ir jungiasi prie AKF-2 receptorių. Šiam momentui žinoma, jog organizme susintetinti antikūnai gali jungtis prie SB receptorių surišančių ir N-terminalės sričių, tokiu būdu blokuojamas viruso prisijungimas prie

ląstelių ir įvyksta patogeno neutralizacija. Neutralizuojantys antikūnai, tikėtina, yra pagrindinis apsauginis veiksnys nuo SARS-CoV-2 (2,4,5). Be antikūnų susidarymo, natūrali infekcija taip pat spartina Th-1 sintezę bei aktyvina sukeliama imuninį atsaką su SB specifiniais CD4+ limfocitais. Pastebėtas svarus įgyto imuninio atsako dydžio heterogeniškumas žmonėms, sergantiems COVID-19 infekcija (2,4,5). Atminties B limfocitų ir CD4+ limfocitų aktyvumas stebimas daugiau nei >90% pacientų iki 6 mėnesių po užsikrėtimo SARS-CoV-2. Vis dėlto, specifinių SARS-CoV-2 neutralizuojančių antikūnų sumažėja per 8 mėn., kas kelia didelių abejonių, susijusių su ilgalaikę apsauga bei kolektyvinio imuniteto susiformavimu persirgus (2,5). Remiantis šia informacija, 2022 metais Europos vaistų agentūra (EVA) registravo pirmąsias sustiprinančiąsias adaptuotas COVID-19 vakcinas, nukreiptas sustiprinti ir prailginti imuninį atsaką, siekiant užtikrinti ilgalaikę apsaugą nuo viruso (6).

2024 metų sausio 25 dienos patvirtintų COVID-19 atvejų skaičius pasiekė 771 milijoną atvejų, beveik 7,02 milijonus mirčių, įskaitant 2,25 mln. Europos regiono šalyse (7). Svarbu pabrėžti, nors skiepai visiškai neapsaugo nuo SARS-CoV-2 infekcijos, tačiau jie išlieka svarbiu komponentu siekiant išvengti sunkių COVID-19 ligos atvejų, hospitalizacijos ar mirties (8). Iki šiol pasaulyje sunaudota daugiau nei 15,1 milijardų COVID-19 vakcinų dozių. Nepaisant didelio pasiskiepijusių skaičiaus, 24,4% Europos šalių gyventojų vis dar išlieka nepasiskiepiję, 27% nebaigė pirminio vakcinacijos kurso, o 45,2% dar negavo rekomenduojamos sustiprinančiosios dozės (9). Toks žmonių vengimas skiepytis aiškinamas vakcinų nepageidaujamų reakcijų baime, ypač alerginėmis ligomis sergančių asmenų grupėje (1). Vakcinų neretai sukelia nepageidaujamus reiškinius, kurie dažnai registruojami kaip galimos alerginės kilmės reakcijos, tačiau tikrų patvirtintų alerginių reakcijų dažnis išlieka nedidelis. Kur kas dažniau pranešama apie nesunkias vietines nepageidaujamų reakcijas, kurios yra dažniausiai sukeltos nealerginių imuninių reakcijų (10). Žinoma, kad bet kuri vakcina susijusi su sunkių alerginių reakcijų rizika, tačiau skiepijimosi nauda nusveria galimą žalą didžiajai daugumai žmonių. Vis dar išliekanti nepageidaujamų reakcijų baimė lemia žmonių vengimą skiepytis, kas sunkina COVID-19 infekcijos valdymą ir kontrolę (1). Remiantis pateikta informacija, šio darbo tikslas – išnagrinėti du klinikinius atvejus bei atlikti mokslinės literatūros apžvalgą vietinių ir sisteminių, imuninių ir neimuninių nepageidaujamų reakcijų po COVID-19 vakcinų aspektu.

## **METODIKA**

Rengiant literatūros apžvalgą, publikacijų paieška anglų kalba buvo vykdoma PubMed duomenų bazėje ir specializuotoje informacijos paieškos sistemoje Google Scholar. Naudoti

raktažodžiai: COVID-19 vaccination, polyethylene glycol, anaphylaxis, hypersensitivity, allergy to vaccines, adverse events. Apžvelgti 102 šaltiniai anglų kalba, publikuoti 2012–2024 m, iš kurių įtraukti 67. Naudoti viso teksto straipsniai, vertinti kokybiniai ir kiekybiniai tyrimai, taip pat įtrauktos literatūros apžvalgos, sisteminės analizės ir meta-analizės, informaciniai ir statistiniai leidiniai. Šaltiniams nagrinėti taikyta aprašomoji analizė. Gavus rašytinius pacientų sutikimus, aprašyti anafilaksijos ir lėtinės dilgėlinės po COVID-19 vakcinų klinikiniai atvejai.

## **COVID-19 VAKCINŲ SUDEDAMOSIOS DALYS, GALINČIOS SUKELTI ALERGINES REAKCIJAS**

Šiuo metu Europoje vakcinacija vykdoma šešiomis EVA patvirtintomis vakcinomis – BNT162b2 (*Comirnaty*<sup>®</sup>), mRNA-1273 (*Spikevax*<sup>®</sup>), ChAdOx1nCoV-19 (*Vaxzevria*<sup>®</sup>), Ad26.COV2.S (*Jcovden*<sup>®</sup>), NVX-CoV2373 (*Nuvaxovid*<sup>®</sup>), PHH-1V (*Bimervax*<sup>®</sup>). Pastaroji naudojama tik kaip sustiprinanti vakcina, skirta apsaugai nuo SARS-CoV-2 alfa ir beta variantų (11).

Nuo 2020 metų Europoje vykdomos plačios apimties vakcinacijos nuo COVID-19 programos, kurių pradžioje buvo naudojamos informacinės ribonukleorūgšties (mRNR) vakcinos - BNT162b2 ir mRNA-1273 (5). Šios vakcinos sukurtos remiantis pažangia technologija, kurioje lipidų nanodalelės inkapsuliuoja mRNR, koduojančią SARS-CoV-2 spyglio glikoproteiną (12). Vėliau plačiau visuomenei pristatytos dvi ChAdOx1nCoV-19 ir Ad26.COV2.S vakcinos, kurių pagrindą sudaro negalintis replikuotis viruso vektorius, koduojantis SARS-CoV2 spyglio glikoproteiną. Pagrindinis skirtumas tarp šių dviejų vakcinų yra tas, jog ChAdOx1nCoV-19 vakcinos sudėtyje yra iš šimpanzės gautas adenovirusas, o Ad26.COV2.S sudėtyje yra žmogaus adenoviruso 26 serotipo vektorius (12). Paskutines EVA patvirtino adjuvantines baltymų subvienetų vakcinas, kurių atstovai yra NVX-CoV2373 ir PHH-1V (11). NVX-CoV2373 vakcinoje yra naudojamas SARS-CoV2 spyglio glikoproteinas, išgaunamas užkrečiant *Spodoptera frugiperda* kandžių ląsteles laboratorijoje sukurtu baculovirusu, kuris koduoja viso ilgio SARS-CoV-2 spyglio glikoproteiną. Naujai susintetintas SB tuomet yra jungiamas su adjuvantu, kurio funkcija yra sustiprinti vakcinoje esančio antigeno imuninę stimuliaciją. NVX-CoV2373 vakcinoje yra naudojamas saponinu paremtas Matrix-M1 adjuvantas (13,14). Skirtingai, PHH-1V vakcina naudoja SB, gautą iš Kinijos žiurkėnų kiaušidžių ląstelių, kuris yra sujungtas su skvaleno pagrindo adjuvantu (SQBA) (14).

Spartus COVID-19 vakcinų kūrimas ir pateikimas plačiai visuomenei sukėlė daug diskusijų, ypač dėl jų saugumo (12). Įprastai vakcinų kūrimo procesas gali trukti nuo kelerių metų iki dešimtmečių, tačiau per vienus metus buvo sukurtos ir pristatytos kelios COVID-19 vakcinos, o kai kuriose iš jų buvo naudojamos anksčiau vakcinų gamyboje nenaudotos technologijos (12,15). Tai

reiškia, kad žinios apie trumpalaikį ir ilgalaikį šių vakcinų nepageidaujamą poveikį, įskaitant alerginių reakcijų, yra ribotos (15). Nors vakcinos, kaip ir bet kurie kiti vaistai, gali sukelti alergines reakcijas, dažniausiai alergiją sukelia ne vakcinos aktyvus komponentas, bet vakcinose naudojamos pagalbinės medžiagos, pavyzdžiui, stabilizatoriai, adjuvantai, emulsikliai, konservantai, antibakterinės medžiagos, ląstelių kultūrų likučiai, įvairios inaktyvuojančios medžiagos (1,16). Šios medžiagos vakcinoje atlieka įvairias funkcijas, pavyzdžiui, stiprina imuninio atsako stimuliaciją, apsaugo nuo užteršimo bakterijomis arba padeda išlaikyti vakcinos stabilumą transportavimo ir laikymo metu (3). Deja, iki šiol nėra nustatytas specifinis alerginių reakcijų mechanizmas bei padidėjusio jautrumo reakcijas lemiantis antigenas į COVID-19 vakcinas (3). Potencialūs COVID-19 vakcinose esantys alergenai – polietilenglikolis (PEG) 2000, polisorbatas (PS) 80, trometamolis, dinatrio etilendiamino-tetraacetatas (EDTA).

**PEG**, taip pat žinomas kaip makrogolis, yra hidrofilinis polimeras, esantis BNT162b2 ir mRNA-1273 vakcinų sudėtyje kaip pagalbinė medžiaga ir atliekantis stabilizuojančią funkciją, tuo pačiu apsaugantis vakcinų lipidines nanodaleles nuo ankstyvo suirimo (3). Dėl savo saugumo ir universalių fizikinių bei cheminių savybių, PEG yra plačiai naudojamas ne tik farmacijos pramonėje, bet ir buityje (17).

PEG randamas daugelio medikamentų sudėtyje, pavyzdžiui, sudaro 30% laisvinamųjų vaistų tablečių. Taip pat jis yra naudojamas kaip surfaktantas įvairiuose injekciniuose preparatuose, pavyzdžiui, depo formos vaistuose, kai reikalinga ilgesnė medikamento veikimo trukmė (3). Klinikinėje praktikoje gerai žinomas PEG 3350, kuris įeina į tirpalo, naudojamo žarnyno paruošime prieš kolorektalines operacijas, sudėtį (18). Įvertinus kitų dažnai medicinoje naudojamų medžiagų sudėtį nustatyta, jog PEG kartu su jam struktūriškai tapačiu PS 80 gali būti randami ir kraujagyslių graftų sudėtyje, chirurginiuose geliuose, biologinės terapijos medikamentuose (3). Pastaruoju atveju, PEG prisijungęs prie molekulių kovalentiniu ryšiu keičia vaisto farmakologines savybes. Kiekvienas etilenglikolio subvienetas (PEG molekulėje) jungiasi su 2-3 vandens molekulėmis, todėl su PEG sujungtos molekulės yra nuo 5 iki 10 kartų didesnės už tirpius panašios molekulinės masės baltymus. Dėl šios priežasties su PEG sujungtos molekulės lėčiau pasišalina per inkstus, todėl ilgėja jų pusinės eliminacijos laikas, gerėja vaisto stabilumas ir tirpumas (19).

Nepaisant didelės makrogolių naudos, daugėja įrodymų apie PEG imunogeniškumą (17). Šiuo metu yra žinoma, jog nuo IgE priklausoma anafilaksinė reakcija gali būti sukelta žmogui, vartojančiam PEG-konjuguotus biologinės terapijos vaistus ir sunkios alerginės reakcijos PEG buvo siejamos su prieš vaisto vartojimą kraujyje buvusiais specifiniais IgE PEG, kurių atsiradimą lėmė

kontaktas su PEG buityje (1). Kasdienis kosmetikos, dantų pastos, gaiviųjų gėrimų, šampūnų, kremų nuo saulės, kurių sudėtyje yra tam tikrų PEG formų, poveikis lemia vis didėjantį anti-PEG antikūnų paplitimą visuomenėje, jeigu 1984 metais specifinių anti-PEG antikūnų sveikoje populiacijoje buvo 0,2%, tai 2012 ir 2016 metais nustatytas atitinkamai 25 ir 40% įsijautrinimas PEG (20). Be to, neseniai atlikto tyrimo, kuriame buvo tiriamas 1721 sveikų žmonių kraujo serumas, duomenys parodė, jog 5-9 proc. mėginių buvo nustatyti teigiami anti-PEG IgG, 3-6 proc. mėginių rasti anti-PEG IgM ir 0,1 proc. mėginių buvo teigiami anti-PEG IgE (3). Tačiau šiuo metu trūksta įrodymų, patvirtinančių, jog greito tipo alerginės reakcijos po mRNR COVID-19 vakcinų yra susijusios su antigenui specifinėmis IgE sukeliamomis reakcijomis į PEG (8). Duomenys rodo, jog dauguma greito tipo alerginių reakcijų buvo registruojamos po pirmos mRNR vakcinės dozės, dažniau moterims su gretutinėmis alerginėmis ligomis ar anamnezėje pasireiškusiomis alerginėmis reakcijomis. Tokiems žmonėms simptomai retai manifestuodavo po antros ar vėlesnių vakcinės dozių, kas kelia abejonių dėl anti-PEG IgE reikšmės greitų alerginių reakcijų išsivystyme po mRNR COVID-19 vakcinų (21). Viename tyrime užsiminta, jog alerginių reakcijų priežastimi galėjo būti anti-PEG IgG sukeliama putliųjų ląstelių degranuliacija per komplemento aktyvaciją (8).

Skirtingų medicinoje ir pramonėje naudojamų PEG molekulinė masė (MM) svyruoja nuo 300 g/mol iki 10000 g/mol (3). Nors hiperjautrumo reakcijas gali sukelti įvairios MM PEG, tačiau didesnė greitųjų alerginių reakcijų rizika siejama su 3350-6000 g/mol MM PEG (3). Kol kas nėra aiški tiksli PEG MM vertė, galinti sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, tačiau literatūroje aprašomi atvejai, kai asmenims, kuriems anksčiau buvo patvirtinta anafilaksinė reakcija į PEG 3350, išsivystė tolerancija mažesnės (<400 g/mol) MM PEG (3). Svarbu pabrėžti, nepaisant atsiradusios tolerancijos mažos MM PEG, vis tiek gali išlikti įsijautrinimas didelės MM PEG (3). Atvejų analizės išvados rodo, jog kiekvienas įsijautrinęs PEG asmuo turi savo tolerancijos slenkstį, kuris priklauso ne tik nuo molekulinės masės, bet ir nuo PEG koncentracijos. Ši informacija yra paremta tyrimu, kuriame buvo vertinamos skirtingos PEG 4000 koncentracijos (pradedant nuo 1 mg ir didinant dozę kas pusvalandį) gebėjimas sukelti alerginę reakciją. Rezultatai parodė, kad teigiama alerginė reakcija buvo pastebėta tik pasiekus 7,1 mg PEG 4000, tuo tarpu mažesnės dozės nesukėlė jokios reakcijos (17). Remiantis ankstesne patirtimi, pirminis įsijautrinimas mažesnėmis MM PEG gali paaiškinti anafilaksijos epizodus, atsiradusius po vakcinacijos mRNA-1273 ir BNT162b2, savo sudėtyje turinčių PEG 2000 (3).

**Polisorbatas** – dar viena pagalbinė medžiaga, galinti sukelti alergines reakcijas, įskaitant IgE sukeltą ir neimuninę anafilaksiją (1). Ši medžiaga kaip emulsiklis plačiai naudojamas maisto,

buitiniuose bei medicininiuose produktuose, įskaitant vakcinas, vitaminus, biologinius vaistus, steroidus ir chemoterapinius medikamentus (1,3,22). Skirtingai nei PEG, polisorbatas randamas daugelyje jau anksčiau naudojamų vakcinų, kaip pavyzdžiui, hepatito B vakcinoje (HpB), žmogaus papilomos viruso vakcinoje (ŽPV), konjuguotoje pneumokokinėje vakcinoje, kokliušo, difterijos, stabligės vakcinoje (DTaP) (23). Be to, polisorbatas (dažniausiai PS 80) aptinkamas apie 70% leidžiamų biologinės terapijos medikamentų ir monokloninių antikūnų (*Dupixent*<sup>®</sup>, *Xolair*<sup>®</sup>, *Prevenar*<sup>®</sup>, *Lantus*<sup>®</sup>, ir kt.) preparatų sudėtyje (1,3,22,23).

Polisorbatas yra PEG derivatas, turintis mažesnę MM (pvz., PS 80 yra 1,310 g/mol MM) (1,3,22,23). Žinoma, kad polisorbatas ir jo skilimo produktai iš esmės yra anafilaktogeniški, nors in vivo ir in vitro įrodymų, patvirtinančių šį faktą, yra nedaug (22). Literatūroje aprašomi keli užregistruoti PS 80 sukeltos anafilaksijos atvejai Korėjoje, taip pat vienetinis anafilaksijos atvejis po trečios keturvalentės ŽPV vakcinos suleidimo, savo sudėtyje turinčios PS 80. Manoma, jog alerginės reakcijos po pirmosios vakcinos dozės gali būti susijusios su jau esamu įsijautrinimu PS 80 (3). Dėl savo struktūrinio panašumo PS gali kryžmiškai reaguoti su PEG, tačiau kaip rodo praktika, didžioji dauguma pacientų, kurie yra įsijautrinę PEG gerai toleruoja PS 80, įskaitant ir COVID-19 vakcinas (23). PS 80 yra vektorių pagrindu pagamintose vakcinose (ChAdOx1nCoV-19, Ad26.COV2.S) bei baltymų subvienetų vakcinose (NVX-CoV2373 ir kt.).

**Trometamolis**, dar vadinamas trometaminu, yra naudojamas kaip pagalbinė medžiaga mRNA-1273 vakcinose (23). Trometaminas yra organinis aminų protonų priėmėjas, naudojamas kaip biologinis buferis vaistiniuose preparatuose, skirtuose vietiniam, enteriniam ar parenteriniam vartojimui (24). Jis taip pat naudojamas kosmetikos priemonėse kaip emulsiklis (3,24). Šiai dienai yra aprašyti kontaktinės sensibilizacijos ir alergijos atvejai po kontakto su trometamolio turinčiais produktais. Neseniai pastebėta, kad trometamolis yra susijęs su anafilaksinėmis reakcijomis į gadolinio pagrindu pagamintą kontrastinę medžiagą, tačiau vis dar trūksta duomenų apie ryšį tarp padidėjusio jautrumo reakcijų ir trometamolio turinčių vakcinų (3,24).

**EDTA** yra poliaminokarboksirūgštis, kuri yra randama ChAdOx1nCoV-19 vakcinų sudėtyje. EDTA druskos naudojamos maisto, kosmetikos gamyboje ir farmacijos pramonėje kaip stabilizatoriai ir konservantai. Literatūroje aprašomi kontaktinio dermatito atvejai po EDTA turinčios kosmetikos ir kontaktinių lęšių skysčio naudojimo (15). Jau dabar žinoma, kad nors ir retai, bet EDTA gali sukelti greitas sisteminės alerginės reakcijas. Šiuo metu registruoti keli anafilaksijos atvejai po EDTA turinčios kontrastinės medžiagos ir vietinių anestetikų naudojimo (15,24).



## NEALERGINĖS KILMĖS NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS Į COVID-19 VAKCINAS

Šiuo metu naudojamos COVID-19 vakcinos turi užtektinai saugumo ir efektyvumo įrodymų, tačiau kaip ir bet kurie vaistai, jos yra susijusios su nepageidaujamais reiškiniais (1). Nepageidaujamų reakcijų į vakcinas klasifikacija išlieka sudėtinga ir kelianti nemažai iššūkių, kadangi iki šiol nėra aiškūs šias reakcijas sukeliantys mechanizmai, o bendro specialistų sutarimo šiuo klausimu nėra (10). Autoriai siūlo kelias skirtingas klasifikacijas, kurios remiasi nepageidaujamų reakcijų sunkumo laipsniu, išplitimu ir trukme. PSO pateikia paprastesni šių reakcijų skirstymą į vietines ir sisteminės reakcijas (10).

COVID-19 vakcinų nepageidaujamas reakcijas patogu skirstyti į vietines ir sisteminės, greito ir lėto tipo, imunologines ir neimunologines reakcijas (20). Svarbu pabrėžti, kad nors visos alerginės reakcijos yra imunologinės kilmės, ne visas imunologines reakcijas lemia alerginiai mechanizmai (1).

Vietinės nespecifinės reakcijos po COVID-19 vakcinų yra dažnas reiškinys, kuris gali pasireikšti per kelias valandas ar dienas po vakcinacijos (1). Šios reakcijos yra sukeltos nealerginių imuninių mechanizmu kaip atsakas į traumą injekcijos vietoje ar reakcija į svetimų medžiagų sušvirkštimą (10). Įprastai, tokios reakcijos nėra sunkios ir praeina per 24-48 valandas (3,25). Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, ankstyvos vietinės reakcijos po COVID-19 vakcinų dažniausiai pasireiškia silpnu ar vidutinio stiprumo skausmu (88%), eritema (20%), niežuliu (35%), edema (15%) ir sukietėjimu (25 %) (25). Atkreipiamas dėmesys, jog panašios reakcijos stebėtos ir po kitų jau anksčiau naudotų vakcinų (5). Sistemines nealergines reakcijas, kurios apima karščiavimą, nuovargį, raumenų ir galvos skausmus, yra pakankamai dažnos po COVID-19 vakcinų. Šios reakcijos, kaip ir lokaliai nealerginės reakcijos, yra įgimtos imuninės sistemos aktyvinimo padarinys (10). Svarbu pabrėžti, jog visos paminėtos reakcijos nekelia jokio pavojaus paciento sveikatai (1).

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, jog dažniausiai registruojamos nepageidaujamos reakcijos po BNT162b2 ir ChAdOx1nCoV-19 vakcinų yra skausmas injekcijos vietoje, nuovargis, galvos skausmas, mialgija, karščiavimas, šaltkrėtis ir artralgija. Papildomai, po ChAdOx1nCoV-19 vakcinų tyrimuose stebimas ir pykinimas. Abiejų vakcinų atveju, nepageidaujami reiškiniai registruojami daugiau nei dešimtdaliui vakciną gavusių žmonių (3). Be to, 3 fazės klinikiniuose BNT162b2 vakcinų tyrimuose nustatyta, kad du dažiausi sisteminiai nepageidaujami reiškiniai po pirmos vakcinos dozės – nuovargis (34–47%) ir galvos skausmas (25–42%) (26). Po antros vakcinos dozės

šių reiškinių dažnis didėja, kas leidžia daryti prielaidą, kad BNT162b2 vakcinės reaktogeniškumas didėja po pirmos vakcinės dozės (27).

Kitame didelės apimties perspektyviniame stebėjimo tyrime, atliktame Didžiojoje Britanijoje, vertintos vietinės ir sisteminės nepageidaujamos reakcijos po BNT162b2 ir ChAdOx1nCoV-19 vakcinų. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad sisteminių nepageidaujamų reakcijų dažnis yra kur kas mažesnis nei buvo pranešama anksčiau atliktuose klinikiniuose tyrimuose. Mažiau nei 25% tyrimo dalyvių nurodė nuovargio ir galvos skausmo simptomus po pirmos BNT162b2 vakcinės dozės. Įdomu, jog skausmą injekcijos vietoje kaip vieną dažniausių nepageidaujamų vietinių reakcijų po BNT162b2 vakcinės nurodė mažiau nei 30% dalyvių. Panašūs rezultatai gauti vertinant nepageidaujamų reakcijų duomenis po ChAdOx1nCoV-19 vakcinų. Jeigu 2-3 fazės klinikiniuose ChAdOx1nCoV-19 vakcinų tyrimuose nepageidaujamų sisteminių reakcijų dažnis po pirmos vakcinės dozės tarp 18-55 asmenų sudarė 86%, tai šiame tyrime nepageidaujamas sisteminės reakcijas nurodė tik 46.9% 18-55 metų dalyviai (26,28). Lyginant šias dvi vakcinas pastebėta, kad sisteminio šalutinio poveikio dažnis didesnis tarp ChAdOx1nCoV-19 vakcina paskiepytų žmonių, palyginus su pasiskiepijusiais BNT162b vakcina (26).

Šiuo metu tendencijos rodo, jog vietinės ir sisteminės reakcijos dažniau pasireiškia jaunesniems žmonėms, lyginant su 55 metų ir vyresniais asmenimis, o moterims dažniau nei vyrams (27). Šis faktas pabrėžia amžiaus ir lyties veiksnių svarbą individualios nepageidaujamų reakcijų rizikos po COVID-19 vakcinų vertinime.

Kita su vakcinacija susijusi nepageidaujamų reiškinių kategorija - su imunizacija susijusios streso reakcijos (angl. immunization stress-related response - ISSR). Jos apibūdina spektrą simptomų ir požymių, kuriuos sukelia ne vakcinoje esantys komponentai, o nerimas ar stresas, susijęs su vakcinacijos procesu (8,21,29). Šios reakcijos nėra susijusios su putliųjų ląstelių aktyvacija ar mediatorių išsiskyrimu, tačiau praktikoje iškyla sunkumų diferencijuojant ISSR nuo greito tipo alerginių reakcijų, kadangi joms būdingas panašus klinikinis pasireiškimas (8,21,22). ISSR gali pasireikšti kaip ūminiai streso sukelti reiškiniai (pvz., tachikardija, paraudimas, ap sunkintas kvėpavimas arba hiperventiliacija), vazovagalinės reakcijos ar disociacinės neurologinių simptomų reakcijos, kurios gali pasireikšti kaip neepilepsinės kilmės traukuliai (8,21,22,29). Skirtingai nuo kitų nepageidaujamų reiškinių po vakcinacijos, ūminiai streso sukelti reiškiniai ir vazovagalinės reakcijos gali pasireikšti ir prieš vakcinaciją (29). Japonijoje atliktas tyrimas nustatė, kad ISSR dažnis po vakcinacijos mRNA-1273 vakcina sudarė 2129 atvejai milijonui vakcinės dozių ir didesnė šių reakcijų rizika siejama su jaunesniu amžiumi, moteriška lytimi ir skydliaukės, alerginėmis,

psichiatrinėmis ligomis anamnezėje (8). Svarbu pabrėžti, jog visos šios reakcijos yra trumpalaikės ir dažniausiai pračina savaime (29). PSO pateikia savo rekomendacijas kaip atskirti streso sukeltas reakcijas nuo anafilaksijos (1 lentelė) (29).

1 lentelė. Anafilaksijos, bendros ūmios reakcijos į stresą ir vazovagalinės reakcijos su sinkope skirtumai

<b>ŪMI REAKCIJA Į STRESĄ</b>			
	<b>ANAFILAKSIJA</b>	<b>BENDRA</b>	<b>VASOVAGALINĖ REAKCIJA SU SINKOPE</b>
Pradžia	Per 5-60 min. po vakcinacijos	Staigi, įvyksta prieš, per arba netrukus (<5 min.) po vakcinacijos	Staigi, įvyksta prieš, per arba netrukus (<5 min.) po vakcinacijos. Gali pasireikšti po 5 min., jeigu asmuo staigiai atsistoja
Sistemas			
Odos	Generalizuota dilgėlinė ar eritema, angioedema, niežulys su/be bėrimo, dilgčiojimo pojūtis, lokalizuota dilgėlinė injekcijos vietoje, raudonos ir niežtinčios akys	Blyški, prakaituota, šalta, drėgna	Blyški, prakaituota, šalta, drėgna
Kvėpavimo	Nuolatinis kosulys, triukšmingas kvėpavimas ir kvėpavimo takų obstrukcija: stridoras, švokštimas. Sunkiais atvejais kvėpavimo sustojimas	Hiperventiliacija (greitas, gilus kvėpavimas)	Nuo normalaus iki gilaus kvėpavimo
Kardiovaskulinė	↑ širdies ritmas, ↓ kraujospūdis, kraujotakos sustojimas	↑širdies ritmas, normalus arba ↑sistolinis kraujospūdis	↑širdies ritmas, normalus arba ↑sistolinis kraujospūdis
Gastrointestinė	Pykinimas, vėmimas,	Pykinimas	Pykinimas, vėmimas

	pilvo spazmai		
Neurologiniai ir kiti simptomai	Nerimas, susijaudinimas, sąmonės praradimas, minimalus atsakas atsigulus (ant nugaros)	Baimė, galvos svaigimas, tirpimai, silpnumas, dilgčiojimas aplink lūpas, rankų, kojų spazmai	Trumpalaikis sąmonės netekimas, pagerėja atsigulus, su arba be toninio-kloninio priepuolio

Kaip jau minėta anksčiau, viena iš neretai pasitaikančių neimuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų po vakcinacijos – vazovagalinė reakcija (21). Ši reakcija pasireiškia lengvu galvos svaigimu arba trumpalaikiu sąmonės netekimu, kurio priežastis yra nepakankamas kraujo pritekėjimas į smegenis dėl sumažėjusio kraujo spaudimo, atsiradusio dėl bradikardijos arba kraujagyslių vazodilatacijos [29]. Ši reakcija daug dažniau pasireiškia paaugliams arba jauniems suaugusiems ir neretai yra susijusi su prodrominiais reiškiniais, tokiais kaip pykinimas, prakaitavimas, blyškumas (3,29). Įprastai, vazovagalinės reakcijos nekelia jokio pavojaus žmogaus sveikatai, tačiau netekus sąmonės didėja traumos tikimybė nukritus (3,30). Remiantis Amerikos Ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis, 80% registruotų sinkopės epizodų pasireiškia per 15 minučių nuo vakcinos suleidimo (3). Sąmonės netekimas paprastai trunka trumpiau nei 20 sekundžių, tačiau gali trukti ir iki kelių minučių (29). Didelės apimties stebėjimo tyrimas, kuriame buvo vertinami nepageidaujami reiškiniai po dviejų mRNR – 1273 vakcinos dozių, nurodo didesnę vazovagalinių sinkopių ir presinkopių atvejų dažnį po pirmos (0,72%) nei antros (0,16%) vakcinos dozės (30). Kaip minėta, vazovagalinę reakciją lemia skausmas injekcijos vietoje ir/ar nerimas, bet ne reakcija į pačią vakciną (3).

### **ALERGINĖS KILMĖS NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS Į COVID-19 VAKCINAS**

2023 metų gruodžio mėnesiui Europoje sunaudota apie 1 milijardas vakcinos nuo COVID-19 dozių. Iš viso sulaukta 1,7 milijono pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius po vakcinacijos, kas sudaro 0,2 šalutinio reiškinio 100 vakcinos dozių (31). Nepaisant didelio žmonių susirūpinimo, alerginės reakcijos sudarė tik mažą visų nepageidaujamų reakcijų į vakcinas dalį (3). Ankstesnių epidemiologinių tyrimų rezultatai rodo, kad alerginių reakcijų į vakcinas dažnis gali svyruoti nuo 1 iki 300 atvejų 1 milijonui vakcinos dozių (32). Skirtingai, didžiausias užregistruotas alerginių

reakcijų dažnis po mRNR vakcinų siekė 2,1% (2,1 atvejai 100 skiepijimų) tarp Amerikos sveikatos priežiūros darbuotojų, o beveik visas jas sudarė neanafilaksinės alerginės reakcijos (33).

Alerginės reakcijos pasireiškimas gali būti ankstyvas (greito tipo) arba uždelstas (lėto tipo). Dauguma ankstyvų reakcijų yra I tipo hiperjautrumo reakcijos, kurias lemia specifiniai IgE antikūnai prieš neaktyvias vakcinas pagalbinės medžiagos (16). Tiesa, pastaruoju metu daugėja įrodymų, kad panašias reakcijas ir simptomus gali sukelti ir kiti imuninio atsako mechanizmai, apimantys IgG antikūnus ir komplemento (C3a ir C5a) aktyvaciją (9). Kaip minėta ankstesniuose skyriuose, PEG 2000 ir PS 80 yra pagrindiniai COVID-19 vakcinose esantys alergenai, atsakingi už alergines reakcijas po vakcinacijos (3). Remiantis Tarptautinio Konsensuso dėl alerginių reakcijų į vakcinas nutarimu, greito tipo alerginės reakcijos yra tos, kurios pasireiškia praėjus mažiau 4 val. po vakcinos suleidimo. Visos reakcijos manifestuojančios po 4 val. nuo vakcinacijos laikomos uždelstomis reakcijomis. COVID-19 vakcinų atveju laikoma, kad greito tipo alerginės reakcijos pasireiškia per 2 valandas nuo vakcinos suleidimo (15).

Alerginės reakcijos po vakcinacijos gali pasireikšti bet kurioje kūno vietoje – odoje, širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo bei virškinimo trakto sistemose (3). Nepageidaujamos alerginės reakcijos pagal sunkumą gali būti skirstomos į lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkias. Neanafilaksinės alerginės reakcijos, dažniausiai lengvo ir vidutinio sunkumo, apima vieną organų sistemą. Tokių reakcijų pavyzdžiai: paraudimas, niežulys, vietinė ar generalizuota dilgėlinė, tachikardija, galvos svaigimas, angioedema, veido edema, nosies niežėjimas, rinorėja, čiaudulys, švokštimas ir krūtinės spaudimas, gerklų edema ir gastrointestiniai simptomai, kaip pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir pilvo skausmas (3). Šie simptomai gali būti pavieniai arba atsirasti kartu, jų pasireiškimas gali būti ankstyvas, per kelias minutes, arba pirmoji simptomatika gali atsirasti praėjus kelioms valandoms po vakcinacijos (1). Tyrimai, atlikti tiriant greito tipo alergines reakcijas po BNT162b2 COVID-19 vakcinas, rodo, kad vidutiniškai jos atsiranda per 25 minutes (10-30 min.) ir dažniausiai kliniškai pasireiškia kaip odos reakcijos (52,9%), angioedema (19,6%), dusulys (37,2%) ir kosulys (27,4 %) (34). Remiantis Brighton Collaboration kriterijų apibrėžtimi (angl. Brighton Collaboration case definition – BCC), jeigu alerginė reakcija atsiranda staiga ir pasireiškia keliuose organų sistemose vienu metu, tokia alerginė reakcija turi būti vadinama anafilaksija (3).

Anafilaksija – reta, tačiau sunki ir potencialiai gyvybei pavojinga alerginė reakcija, apimanti daugelį organų sistemų, įskaitant odą, kardiovaskulinę, kvėpavimo ir virškinimo trakto sistemas. Šiai reakcijai būdinga ankstyva pradžia ir staigus progresavimas (1,16). Duomenys rodo, kad anafilaksija po vakcinacijos yra reta, vos 1 atvejui iš milijono vakcinas dozių (23). Įprastai, anafilaksijos

simptomai išryškėja per 1 valandą nuo vakcinės suleidimo ir tipiška pasireiškia dilgėline ir/ar angioedema, bronchospazmu ir hipotenzija (12). Literatūroje yra aprašomi ir vėliau pasireiškiančios anafilaksijos atvejai, kai simptomai išryškėja per 2 valandas. Tokie atvejai būna reti, o juos sukeldantis mechanizmas vis dar išlieka neaiškus (1).

Anafilaksija pagal ją sukėlusį mechanizmą gali būti skirstoma į imunologinę, neimunologinę (anksčiau vadinta anafilaktoidine reakcija) ir idiopatinę. Pastaroji yra diagnozuojama atmetus kitas galimas anafilaksijos priežastis ir gali maskuoti kloninį putliųjų ląstelių aktyvacijos sutrikimą (1). Svarbu pabrėžti, jog nepaisant anafilaksiją sukėlusio mechanizmo, visų klinikinė išraiška būna panaši (1).

Žinoma, kad anafilaksija gali pasireikšti po bet kurios autorizuotos COVID-19 vakcinės (12). Tyrimų rezultatai rodo, jog dažniausiai anafilaksija prasideda praėjus 10-15 min. po COVID-19 vakcinės suleidimo, o pirmieji požymiai yra difuzinis ar generalizuotas bėrimas, liežuvio patinimas, periorbitalinė edema ir spaudimo gerklėje pojūtis (15). Laimei, anafilaksija po COVID-19 kartojasi retai, kas rodo, jog galimai IgE sukeltos reakcijos nėra pagrindinis šių reakcijų skeliantis mechanizmas (8). Revakcinacijos metu apskaičiuota pakartotinė sunkių greito tipo alerginių reakcijų tikimybė sudarė tik 0,16% (8).

Atidus nepageidaujamų reakcijų į COVID-19 vakcinas klinikinis vertinimas yra esminis veiksnys, prisidedantis prie vakcinacijos vengimo visuomenėje mažinimo (3). Amerikos Ligų kontrolės ir prevencijos centro atliktoje nepageidaujamų alerginių reakcijų po BNT162b2 vakcinų analizėje buvo nustatyti 175 galimi alerginių reakcijų atvejai. Iš jų, 86 (49%) atvejai buvo įvardinti kaip neanafilaksinės alerginės reakcijos, o 61 (35%) reakcija apskritai buvo nealerginės kilmės. Tuo tarpu, iš 108 galimų alerginių reakcijų į mRNA vakcinas, 43 (40%) buvo priskirtos neanafilaksinėms alerginėms reakcijoms, o 47 nealerginėms nepageidaujamoms reakcijoms (3).

### **ANAFILAKSIJOS DAŽNIS PO COVID-19 VAKCINŲ**

Pačioje visuotinės vakcinacijos pradžioje, Amerikos Ligų kontrolės ir prevencijos centras, remiantis vakcinų nepageidaujamų reiškinių pranešimo sistemos (VAERS) duomenimis, paskelbė, jog anafilaksijos dažnis po mRNA vakcinų sudarė 0,25-1,11 atvejo 100000 vakcinės dozių (3,21). Šis dažnis viršijo istoriškai aprašomą 1,3 atvejo milijonui vakcinės dozių, kas sukėlė didelę nerimo bangą ypač tarp alerginėmis ligomis sergančių žmonių (8). Ilgainiui plečiant vakcinacijos mastus ir į vakcinavimo procesą įtraukiant vis įvairesnes žmonių grupes, buvo pranešama apie anafilaksijos dažnį artimesnį 0,25-0,51 atvejo 100000 mRNA vakcinės dozių (21). Tokie duomenys leido daryti

prielaidą, jog anafilaksijos atvejų skaičius po COVID-19 vakcinų yra panašus į anafilaksijos dažnį po jau anksčiau naudojamų vakcinų, pavyzdžiui, gyvos susilpnintos *herpes zoster* vakcinos (0,96 iš 100 000 dozių), pneumokokinės polisacharidinės (0,25 iš 100 000 dozių) ir inaktyvuotos gripo vakcinų (0,14 iš 100 000 dozių) (3). Meta-analizės duomenimis, šiuo metu bendras visų COVID-19 vakcinų anafilaksijos dažnis siekia 0,79 atvejai 100000 vakcinos dozių (35).

Palyginti anafilaksijos atvejų dažnį po COVID-19 vakcinų trukdo skirtingų kriterijų taikymas diagnozuojant anafilaksiją įvairiuose organizacijose ir regionuose. Dėl to reakcijos, kurios pagal vienus kriterijus laikomos anafilaksija, pagal kitus kriterijus gali šios diagnozės neatitikti (35). Šiuo metu Brighton Collaboration kriterijų apibrėžtis yra pripažintas nepageidaujamų reakcijų į vakcinas, įskaitant anafilaksiją, diagnostikos ir vertinimo standartas, kurį naudoja VAERS ir EudraVigilance (8,35). Tačiau 2022 metais BCC buvo peržiūrėti, kai atsirado įtarimų, jog remiantis šiais kriterijais yra pervertinami anafilaksijos atvejai (8, 21). Kiti pasaulyje naudojami kriterijai apima Nacionalinio alergijos ir infekcinių ligų instituto (NIAID) bei Pasaulinės alergijos organizacijos (WAO) kriterijus (35).

Neseniai atlikta dviejų metų išsami anafilaksijų ir anafilaksinių šokų atvejų analizė, remiantis VAERS ir EudraVigilance duomenų bazėmis, apskaičiavo bendrą anafilaksijų ir anafilaksinių šokų dažnį, kuris sudarė atitinkamai 0,896 ir 0,146 atvejo 100 000 vakcinos dozių. Tolimesnė analizė parodė, jog nepaisant ankstesnių pranešimų, viruso vektoriaus COVID-19 vakcinos (2.226 atvejo 100 000 vakcinos dozių) buvo asocijuotos su beveik dvigubai didesne anafilaksijos rizika lyginant su mRNR vakcinomis (1.331 atvejo 100 000 vakcinos dozių), o didžiausias anafilaksijų ir anafilaksinių šokų skaičius registruotas po ChAdOx1-S (3.86 atvejų 100 000 vakcinos dozių) vakcinos Europoje (36).

Šiuo metu manoma, jog tam tikros žmogaus savybės yra susijusios su didesne anafilaksijos rizika po COVID-19 vakcinų, tačiau absoliutaus rizikos veiksnio, kuris neabejotinai leistų prognozuoti sunkių alerginių reakcijų išsivystymą, nėra (21). Daugelio tyrimų rezultatai nurodo didesnį anafilaksijos atvejų skaičių tarp moterų 18-85 metų grupėje (12). Viename retrospektyviniame kohortiniame tyrime buvo analizuojami 391 000 asmenų, gavusių bent vieną COVID-19 vakcinos dozę, atvejai. Iš jų 130 (0,033 proc.) buvo gydomi dėl ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos po pirmos arba antros vakcinos dozės. Šie pacientai dažniau buvo jaunesni, moteriškosios lyties, jiems dažniau pasireiškė dauginio vaistų netoleravimo sindromas bei praeityje registruota su vakcina susijusi nepageidaujama reakcija (37). Panašūs rezultatai buvo skelbiami 429 alerginėmis ligomis sergančių pacientų perspektyviniame kohortiniame tyrime. Greito tipo alerginės

reakcijos registruotos 13 pacientų po pirmos ar antros BNT162b2 COVID-19 vakcinės dozės. Pastebėta, kad alerginės reakcijos dažniau pasireiškė moterims bei pacientams, turintiems alergiją daugeliui medikamentų ir anksčiau patyrusiems anafilaksijos epizodą (37).

Bendrai nepageidaujamų reiškinių po vakcinų, tame tarpe ir COVID-19 vakcinų, rizika moterims yra didesnė dėl iki galo nesuprantamų priežasčių (36). Literatūroje didesnę sunkių alerginių reakcijų dažnį po COVID-19 vakcinų moterų populiacijoje bandoma aiškinti įvairiai, daugiausiai dėmesio skiriama genetiniams ir hormoniniams veiksniams (12,36). Šiuo metu žinoma, jog moteriška lytis siejama su didesne predispozicija medikamentinei alergijai išsivystyti, nors vaikų populiacijoje tokio ryšio identifikuota nebuvo. Be to, atliekant tyrimus su pelėmis pastebėta, kad estrogenas gali didinti endotelio azoto oksido sintazės aktyvumą, kas lemia padidėjusį kraujagyslių pralaidumą ir sunkios eigos anafilaksijos išsivystymą. Kita vertus, progesteronas gali slopinti putliųjų ląstelių histamino gamybą (12). Visgi, reikalingi išsamesni tyrimai norint išsiaiškinti ryšį tarp lyčiai specifinių veiksnių ir nepageidaujamų reakcijų po vakcinacijos nuo COVID-19.

### **LĖTO TIPO PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS Į COVID-19 VAKCINAS**

COVID-19 vakcinės yra siejamos su įvairiomis uždelstomis (>4 val.) padidėjusio jautrumo reakcijomis, kurios dažniausiai manifestuoja odoje. Literatūroje aprašomas visas lėto tipo odos reakcijų po COVID-19 vakcinų spektras, apimantis dideles vietines ir generalizuotas odos reakcijas, tokias kaip makulopapulinis morbiliforminis bėrimas, dilgėlinė (ūminė, lėtinė, indukuota), pūslinis pemfigoidas, rožinę dedervinę primenantis bėrimas ar nuožvarbą (perniozę) primenantis pažeidimas (8). Nors dauguma šių reakcijų laikomos nepavojingomis, pranešama ir apie sunkias odos reakcijas, pavyzdžiui, generalizuotą egzanteminę pustulozę, daugiaformę eritemą, kurios reikalauja skubaus gydymo. Lėto tipo padidėjusio jautrumo odos reakcijos paprastai pasireiškia per 48 valandas po vakcinacijos ir pasiekia piką per 72-96 valandas. Tiesa, pirmieji simptomai gali pasireikšti ir po 2-3 savaičių. Šios reakcijos yra nuo antikūnų nepriklausomos, jas dažniausiai lemia per didelė T limfocitų, makrofagų ir monocitų stimuliacija ir citokinų išsiskyrimas, sąlygojantis uždegimą ir audinių pažeidimus (38). Uždelstų odos reakcijų dažnis po mRNA COVID-19 vakcinų siekia 1-2% (8).

Lėto tipo didelės vietinės odos reakcijos, taip pat žinomos kaip „COVID-o ranka“ ar „COVID-o vakcinės ranka“ gali pasireikšti eritema, sukietėjimu ar skausmu injekcijos vietoje maždaug po savaitės nuo vakcinacijos (6,38). Šios odos reakcijos aprašomos po visų COVID-19 vakcinų, tačiau didžioji dalis registruotos po mRNA-1273 vakcinės. Morfologiškai jos gali



pasireikšti įvairiai, nuo eriteminių taikinio formos dėmių iki didelių plokštelių, o pažeidimo skersmuo paprastai svyruoja nuo 5 iki 20 cm. Didžioji dauguma tokių odos reakcijų išnyksta savaime per 4-5 dienas, tačiau kartais reikalingas palaikomasis gydymas ledo kompresais, antihistamininiais vaistais ir vietiniais kortikosteroidais (8). Remiantis klinikinių ir histopatologinių tyrimų radiniais mRNA-1273 vakcinės injekcijos vietoje, didelės vietinės odos reakcijos yra lėto tipo T ląstelių sukeltos padidėjusio jautrumo reakcijos, paprastai pasireiškiančios 0,8% po pirmos ir 0,2% po antros mRNA-1273 vakcinės dozės (6,8,22). Po antros vakcinės dozės šios reakcijos pasireiškia greičiau, dažniausiai per dvi dienas, ir paprastai yra ne to tokios sunkios (38). Skirtingai nuo sunkių alerginių reakcijų, lėto tipo odos reakcijos yra savaime praeinančios ir nelaikomos kontraindikacija tolimesniam skiepjimui (38).

Dilgėlinė yra viena dažniausiai pasireiškiančių generalizuotų odos reakcijų po COVID-19 vakcinų, ypač po mRNA COVID-19 skiepų (8,38). Nors dažniausiai ilgėlinė yra laikoma greito tipo alerginių reakcijų išraiška, ji taip pat gali pasireikšti kaip lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija (16). Apskaičiuotas ilgėlinės atvejų dažnis siekia 1-2%, o rizika išlieka stabili nepriklausomai nuo dozės (8). Viename pirmųjų pranešimų apie mRNA COVID vakcinų sukeltas odos nepageidaujamas reakcijas buvo analizuojami 414 atvejų duomenys. Iš jų, 23 ilgėlinės atvejai buvo registruoti po mRNA-1273 ir 17 po BNT162b2 COVID-19 vakcinų. Nei viena iš šių reakcijų nebuvo susijusi su greito tipo alerginėmis reakcijomis ir tik 6 pacientams ilgėlinė pasireiškė <24 val. po vakcinacijos. Be to, iš duomenų analizės matyti, kad mažiau nei ketvirtadaliui pacientų, kuriems ilgėlinės simptomai pasireiškė po pirmos vakcinės dozės, simptomai pasikartojė ir po antros COVID-19 vakcinės dozės (39). Remiantis internetinio gydytojų registro duomenimis, mRNA-127 vakcinų sukelta ilgėlinė prasideda vėliau ir trunka ilgiau lyginant su ilgėline, kurią sukelia BNT162b2 COVID-19 vakcina (8).

Kai kuriems asmenims po COVID-19 vakcinų gali išsivystyti lėtinė ilgėlinė, kuri apibrėžiama kaip ilgiau nei 6 savaites trunkantis bėrimas pūkšlėmis. Nors tikslus atvejų skaičius iki šiol nėra žinomas, internetinė vakcinaciją palaikanti grupė praneša, kad iki 2023 metų kovo mėnesio 7400 jos narių buvo diagnozuota lėtinė ilgėlinė po vakcinacijos (8). Dilgėlinė sukelia ne tik fizinį diskomfortą, bet ir didelę dalimi veikia žmonių psichologinę būklę bei gyvenimo kokybę. Tokias išvadas pateikia internetinio registro tyrimas, kuriame 265 ilgėline po COVID-19 skiepų susirgę pacientai atliko ilgėlinės kontrolės testą. Iš jų, 73% asmenų pranešė apie stiprius arba labai stiprius fizinius ilgėlinės simptomus 4 savaičių laikotarpiu iki testo atsakymų pateikimo, o 61% nurodė, jog tai turėjo didelę įtaką jų gyvenimo kokybei (8).

## REČIAU PASIREIŠKIANČIOS LĒTO TIPO ODOS REAKCIJOS Į COVID-19 VAKCINAS

Hialurono rūgšties pagrindu pagamintus odos užpildus kosmetiniais tikslais naudojantiems asmenims retais atvejais (0,04% visų nepageidaujamų odos reakcijų) gali pasireikšti vietinės lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos po mRNA COVID-19 vakcinų (5,15). Šios reakcijos, primenančios veido angioedemą, paprastai atsiranda per 24 valandas po vakcinacijos ir kliniškai pasireiškia kaip eritema, skausminga induracija, audinių sukietėjimas ir edema užpildo vietoje (40). Įdomu, kad panašios reakcijos buvo stebėtos ir po kitų vakcinų, pavyzdžiui, gripo vakcinų, taip pat ir asmenims, sergantiems SARS-CoV-2 infekcija (5). Dauguma užpildų švirksčiami į riebalinį audinį, kuriame yra didelė AKF-2 receptorių ekspresija. Manoma, kad SARS-CoV-2 viruso sąveika su šiais receptoriais gali inicijuoti uždegiminę kaskadą, kuri yra viena iš galimų lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijų atsiradimo priežasčių (40). Šių reakcijų gydymui dažnai naudojami AKF inhibitoriai (pavyzdžiui, lizinoprilio 10 mg per dieną 3-5 dienas), kurie yra efektyvūs ir, skirtingai nuo sisteminių kortikosteroidų, neturi neigiamos įtakos vakcinų veiksmingumui (5).

Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija buvusios *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcinų vietoje yra kita retai pasireiškianti nepageidaujama odos reakcija po mRNA (10 atvejų) ir adenoviruso vektorių COVID-19 vakcinų (41). Uždegimas BCG rando vietoje gali atsirasti tiek po pirmos, tiek po antros COVID-19 vakcinų dozės, dažniausiai per 9 dienas nuo buvusios vakcinacijos (41). Reakcija paprastai pasireiškia eritema ir patinimu aplink BCG randą, kurio skersmuo siekia 1-2 cm. Pabrėžiama, jog kartais uždegimas ankstesnės BCG injekcijos vietoje gali būti lydimas trumpalaikių sisteminių simptomų, tokių kaip galvos skausmas, silpnumas, raumenų ir sąnarių skausmai (5). Tokios reakcijos dažniausiai praeina savaime ir nereikalauja papildomo gydymo (41). Literatūroje aprašomi pavieniai onkologinių pacientų atvejai, kuomet po BNT162b2 COVID-19 vakcinų anksčiau apšvitintose nugaros vietose išsivystė panaši į spindulinę dermatitą reakcija. Šių reakcijų atsiradimas siejamas su padidėjusiu kamieninių ląstelių jautrumu radiacijos paveiktose odos vietose. Taip pat, aprašytas atvejis, kai mRNA-1273 COVID-19 vakcina sukėlė į radiacinę panašų pneumonitą, kuris lokalizavosi tik anksčiau apšvitintame viršutiniame plaučio segmente (5).

Keletas tyrimų aprašė pavienius daugiaformės eritemos atvejus po pirmos mRNA-1273 COVID-19 vakcinų dozės (39). Ši reakcija laikoma lėto tipo padidėjusio jautrumo odos reakcija, kuriai būdingas specifinis taikinį primenantis žiedinis eriteminis bėrimas. Daugiaformė eritema, kuri dažniausiai pasireiškia sergant virusinėms infekcijoms vaikams ir jauniems suaugusiems, buvo

aprašyta ir po anksčiau naudotų vakcinų. Nepaisant kelių registruotų atvejų po COVID-19 infekcijos, vis dažniau pranešama apie po COVID-19 vakcinos atsiradusius niežtinčius makulopapulinius morbiliforminius bėrimus, primenančius polimorfines egzantemas, susijusias su vaistų vartojimu ar virusinėmis infekcijomis (5,40,42). Tiriant antrinio morbiliforminio (į tymus panašaus) bėrimo biopsinius odos mėginius po COVID-19 vakcinų, nebuvo identifikuoti virusų mRNR ar baltymai. Atvirkščiai, tyrimo metu nustatyta epidermio spongiozė ir nedideli perivaskuliniai limfocitiniai odos infiltratai, leidžiantys įtarti ne tiesioginį viruso poveikį, o antrinės imuninės sistemos aktyvacijos sukeltus pažeidimus (43). Didžioji dalis morbiliforminių bėrimų registruoti po mRNR COVID-19 vakcinų, kurių dauguma pasireiškė per 2-3 dienas ir išnykdavo per savaitę (25). Reikia pabrėžti, kad abi anksčiau minimos reakcijos dažniausiai yra gerybinės ir praeina savaime (5,40,42). Tiesa, COVID-19 vakcinos, nors ir labai retai (0,004%), gali sukelti sunkias odos nepageidaujamas reakcijas. Literatūroje aprašyti du generalizuotos egzanteminės pustuliozės ir Steveno-Johnsono sindromo atvejai, kurie abejus kartus pasireiškė po adenovirusinio vektoriaus COVID-19 vakcinos (40).

### **AUTOIMUNINĖS KILMĖS REAKCIJOS Į COVID-19 VAKCINAS**

Infekcijos ir vakcinos, įskaitant ir COVID-19 vakcinas, retais atvejais gali sukelti naujai atsiradusias autoimunines ligas arba paūminti jau esamas (5). Vienas pagrindinių šių reiškinų mechanizmų yra molekulinė mimikrija kuri apibrėžiama kaip tam tikrų vakcinos komponentų (SARS-CoV-2 SB) ir savųjų peptidų panašumas, dėl kurio imuninė sistema kryžmiškai reaguoja su patogeniniu antigenu ir klaidingai žeidžia panašius organizmo baltymus (5,44). COVID-19 vakcina, be kita ko, suaktyvina autoantikūnų, kurie, kaip spėjama, gali sukelti autoimunines ligas, gamybą (pvz. antikūnai prieš trombocitų faktorių 4 (TF4) gali skatinti imuninės trombocitopenijos atsiradimą) (44). Dar vienas svarbus aspektas yra vakcinose esantys adjuvantai. Kai kuriais atvejais šios pagalbinės medžiagos, skirtos sustiprinti imuninį atsaką, gali sukelti vadinamąjį autoimuninį sindromą sukeltą adjuvantų (angl. ASSA) (5,44). Literatūroje aprašomi atvejai, kai vakcina nuo COVID-19 (*CoronaVac*®, BNT162b2) sukėlė autoimunines skydliaukės ligas, tokias kaip poūmį tiroiditą ar Graveso ligą, kurios, galimai, yra platesnio ASSA sindromo, apimančio kelias autoimunines endokrinopatijas, dalis (5).

COVID-19 vakcinų sukūrimas pasauliui suteikė naują įrankį kovoje su pandemija, vis dėlto, pradiniuose vakcinų saugumo ir efektyvumo tyrimuose nebuvo pakankamai dėmesio skirta pacientams, sergantiems autoimuninėmis ligomis, pavyzdžiui, įvairiomis reumatinėmis ligoms. Tai

sukėlė daug abejonių ir klausimų apie vakcinų poveikį šiai pacientų grupei. Tiesa, nuo to laiko atlikti išsamesni tyrimai, kurie nustatė, kad pavyzdžiui, sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) gali paūmėti 3-13% pacientų po COVID-19 vakcinų, o bendras reumatinių ligų paūmėjimo dažnis gali siekti net 20% (45,46). Nepaisant to, kad šie paūmėjimai kelia daug nerimo, jie didžiąją dalimi yra lengvo arba vidutinio sunkumo bei nereikalauja gydymo intensyvinimo (45,47). Prospektyvinio stebėjimo tyrimo duomenys atskleidžia, kad iš 10% žmonių patyrusių reumatinių ligų paūmėjimų, tik mažiau 4% reikalingas gydymo intensyvinimas (45). Paprastai reumatinių ligų paūmėjimai pasireiškia sąnarių skausmais, susitingimu ir patinimu, SRV atveju dar ir tipiniais odos pažeidimais (veido drugelio formos eritema ir alopecija) (45,47). Šiuos simptomus neretai lydi bendras nuovargis ir raumenų skausmai. Literatūroje aprašomos įvairios neįprastos reumatinių ligų manifestacijos, pavyzdžiui, SRV sukeltas pneumonitas, leukopenija, mioperikarditas, Reino sindromas ir nosies opos (45). Tyrimai rodo, kad dauguma paūmėjimų pasireiškia greitai - apie 83-90% atvejų - per pirmąją savaitę. Svarstant apie COVID-19 vakcinaciją žmonėms, sergantiems reumatinėmis ligomis, būtina atidžiai įvertinti potencialią naudą ir galimą žalą. Mokslininkai sutaria, kad vakcinacija turėtų būti atliekama ligos remisijos periodu. Kai kurios rekomendacijos taip pat siūlo laikinai nutraukti gydymą prieš ir po vakcinacijos, kad būtų padidintas imunogeniškumas. Kita vertus, gydymo nutraukimas gali paskatinti reumatinės ligos paūmėjimo epizodą (45).

Vakcinų nepageidaujamų reiškinių registravimo sistemų duomenys atskleidžia retą, tačiau sunkų COVID-19 vakcinų šalutinį poveikį – Guillain-Barré sindromą (GBS), kuris yra dažnesnis po virusinio vektoriaus pagrindu pagamintų vakcinų, ypač po Ad.26.COV2.S COVID-19 vakcinos (21). Iš viso VAERS sistema pranešė apie 305 galimus GBS atvejus po daugiau nei 18,1 milijono dozių (21). Nors tiksli sąsaja tarp COVID-19 vakcinų ir periferinės nervų sistemos pažeidimo dar yra tiriama, manoma, kad imuninė sistema, dėl molekulinės mimikrijos, klaidingai žeidžia periferinės nervų sistemos struktūras (48). Įdomu yra tai, kad periferinės nervų sistemos pažeidimas, atsirandantis dėl molekulinės mimikrijos, priklauso nuo humoralinio imuniteto, kuris išsivysto per 10-14 dienų (48). Šis laikotarpis tiesiogiai sutampa su GBS simptomų atsiradimu, kuris vidutiniškai pasireiškia 12 dieną po vakcinacijos. Autoriai atkreipia dėmesį, kad beveik visi pacientai, kuriems po Ad.26.COV2.S vakcinacijos išsivystė GBS, patyrė veido silpnumą arba paralyžių, taip pat sumažėjusį refleksų aktyvumą ir silpnumą galūnėse. Tai iškelia poreikį atlikti išsamesnius tyrimus, siekiant nustatyti, ar GBS pasireiškimo po adenovirusinių vektorių COVID-19 vakcinų ypatumai skiriasi nuo GBS, kurį sukelia kitos priežastys, pavyzdžiui, *Campylobacter jejuni* infekcija (49). Svarbu akcentuoti, kad GBS gali pasireikšti ir po kitų vakcinų, pavyzdžiui gripo vakcinos. Vis dėlto,

buvęs GBS, kuris pasireiškė po kitos vakcinos, nėra kontraindikacija skiepytis COVID-19 vakcinomis (21). Nepaisant šios patologijos sunkumo, dauguma pacientų yra geros prognozės, puikiai atsakantys į gydymą intraveniniu imunoglobulinu (50).

Jau pačioje visuotinės vakcinacijos nuo COVID-19 pradžioje buvo aprašytas naujas kliniškas sindromas - vakcinų sukelta imuninė trombotinė trombocitopenija (VSITT), o kai kuriose Europos šalyse pavadinta vakcinų sukelta protrombine imunine trombocitopenija (VSPIT) (5). Šiam sindromui būdinga smegenų veninio sinuso trombozė ir (ar) blužnies venų trombozė su trombocitopenija, kuri registruojama išskirtinai po adenovirusinio vektoriaus pagrindu pagamintų COVID-19 vakcinų, ypač po ChAdOx1 nCoV-19 vakcinos (5,21). Iki šiol nėra žinoma nei vieno VSITT atvejo po mRNA COVID-19 vakcinų (5). Įdomu, jog kliniškiečiai šio sindromo požymiai primena heparino sukeltą trombocitopeniją (HST), vienintelis skirtumas – nevartotas heparinas anamnezėje ir netipinės trombozinių komplikacijų vietos (5,21). Abiem sindromams būdinga didelė autoantikūnų prieš TF4 koncentracija. Šie anti-TF4-IgG antikūnai jungiasi su TF4, sudarydami kompleksus, kurie aktyvuoja trombocitus, skatina krešulių susidarymą ir kartu sukelia trombocitopeniją (5). Tyrimas, apėmęs 20 pacientų su anksčiau diagnozuota HIT, parodė, kad šie pacientai sėkmingai toleruoja ChAdOx1 nCoV-19 vakciną. Tokie rezultatai rodo, kad anamnezėje pasireiškusi HST neturėtų būti kontraindikacija vakcinuojant adenovirusinio vektoriaus COVID-19 vakcina (21). Amerikos hematologų draugija pateikia VSITT diagnostinius kriterijus (turi atitikti visus 5) (51):

- Skiepijimas COVID-19 vakcina 4-42 dienų laikotarpiu iki pirmųjų simptomų pasireiškimo;
- Bet kokia veninė ar arterinė trombozė (dažnai smegenų ir pilvo);
- Trombocitopenija (trombocitų skaičius  $< 150 \times 10^9/l$ );
- Padidėjęs D-dimerų kiekis ( $>4 \times$  viršutinė normos riba);
- Teigiamas TF4 ELISA tyrimas.

Purpura bei kraujavimo epizodai (pvz., iš burnos, nosies, lyties organų, virškinimo trakto, centrinės nervų sistemos) gerokai dažniau pasireiškė pacientams po kitos vakcinų sukeltos patologijos - vakcinų sukeltos imuninės trombocitopenijos (VSIT). Žinoma apie ankstesnius VSIT pranešimus po gripo, tymų, parotito, raudoniukės (MMR), hepatito A ir B vakcinų, tačiau šie atvejai yra itin reti (5). Nepaisant to, nepageidaujamų reakcijų registravimo sistemos užfiksavo keletą atvejų, įskaitant ir mirtinus, po COVID-19 vakcinų. Kaip ir kitų būklių metu, molekulinė mimikrija, yra vienas iš siūlomų mechanizmų, kaip COVID-19 infekcija ir COVID-19 vakcina gali išprovokuoti imuninę atsaką prieš trombocitus. Skirtingai, nei VSITT sirgusiems pacientams, apie VSIT pranešama ir

žmonėms, skiepytiems mRNR COVID-19 vakcina. Išanalizavus VAERS duomenų bazės rezultatus, VSIT dažnis atitinka 0,8 atvejo 1000000 mRNR vakcinos dozių (5).

### **VIRUSŲ REAKTYVACIJA PO COVID-19 VAKCINŲ**

Retai pasitaikantis reiškinys po COVID-19 vakcinos - rožinė dedervinė (RD) ir į ją panašūs bėrimai - sukėlė mokslininkų susidomėjimą visame pasaulyje. Iki šiol užregistruota tik šiek tiek daugiau nei 100 RD atvejų, dažniausiai pasireiškiančių po pirmos BNT162b2 vakcinos dozės. Nepaisant to, šių bėrimų atsiradimo mechanizmas vis dar išlieka neaiškus (52). Šiuo metu egzistuoja keletas hipotezių, bandančių paaiškinti šį fenomeną. Mokslininkai mano, kad vakcinacijos sukeltas stiprus citokinų išsiskyrimas gali sutrikdyti T ląstelių sukeltą latentinių virusų (*Herpesvirus 6* ir *7*), susijusių su RD, kontrolę. Tai, savo ruožtu, gali lemti jų reaktyvaciją. Tačiau šių bėrimų mechanizmą taip pat bandoma aiškinti per molekulinės mimikrijos su virusų epitopais ar IV tipo padidėjusių jautrumo reakcijų prizmę (40,53).

Apie juostinės pūslelinės atvejus po COVID-19 vakcinų buvo pranešama ne tik atvejų serijose, bet ir VAERS sistemoje. Jungtinėse Amerikos Valstijose buvo registruota daugiau nei 1000 juostinės pūslelinės atvejų, daugiausia tarp vyresnių nei 60 metų žmonių (40). Nors šis ryšys gali būti atsitiktinis, atsižvelgiant į tai, kad daugelis sergančiųjų turėjo kitų juostinės pūslelinės paūmėjimo priežasčių, pvz., imunosupresinį gydymą ar onkologines ligas, *varicella zoster* viruso suaktyvėjimas galimai siejamas su organizmo uždegiminėmis reakcijomis į vakciną. Ikiklinikiniai COVID-19 vakcinų tyrimai atskleidė, kad pirmosiomis dienomis po vakcinacijos gali atsirasti trumpalaikė limfopenija. Tai įdomu, kadangi juostinės pūslelinės atvejai dažnai sutampa su limfopenijos laikotarpiu po vakcinacijos, leidžiant manyti, kad imuninės sistemos pokyčiai turi lemiamą vaidmenį šių infekcijų reaktyvacijoje (2).

### **IŠTYRIMO IR TOLESNIO SKIEPIJIMO COVID-19 VAKCINOMIS REKOMENDACIJOS**

Žinoma, kad anafilaksija, staigi ir sunki alerginė reakcija, gali užklupti bet kurį asmenį, nepriklausomai nuo jo amžiaus, lyties ar gretutinių ligų, įskaitant, atopinių ligų, astmos ar praeityje pasireiškusių nesunkių alerginių reakcijų (54). PSO bei kitų tarptautinių sveikatos priežiūros institucijų, tokių kaip Amerikos Maisto ir vaistų administracija (FDA), EVA ir Jungtinės Karalystės Medicinos ir sveikatos priežiūros produktų reguliavimo agentūra (MHRA), nuomone, vakcinacija neturėtų būti leidžiamas tik šiais atvejais:

1. Jeigu patvirtinta alergija vienam iš sudedamųjų vakcinos komponentų;

2. Jeigu praityje buvusi sunki alerginė reakcija į pirmąją vakcinos dozę (55).

Remiantis Europos alergijos ir klinikinės imunologijos draugijos išvadamis, alergijos maistui, vaistams, vabzdžių nuodams ar įkvepiamiesiems alergenams, pavyzdžiui, namų dulkių erkutėms, pelėsiui, gyvūnų plaukams ar žiedadulkėms, nelaikomos kontraindikacijomis skiepjimuisi, įskaitant ir COVID-19 vakcinas (55). Nepaisant to, kyla neapibrėžtumų, kaip elgtis su asmenimis, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi alerginė reakcija būtent į COVID-19 vakcinas. Dėl šios priežasties EAACI kartu su Europos vaistų alergijos tinklu (angl. European Network of Drug Allergy - ENDA) parengė specialias alergologinio ištyrimo ir gydymo rekomendacijas šiems pacientams (15).

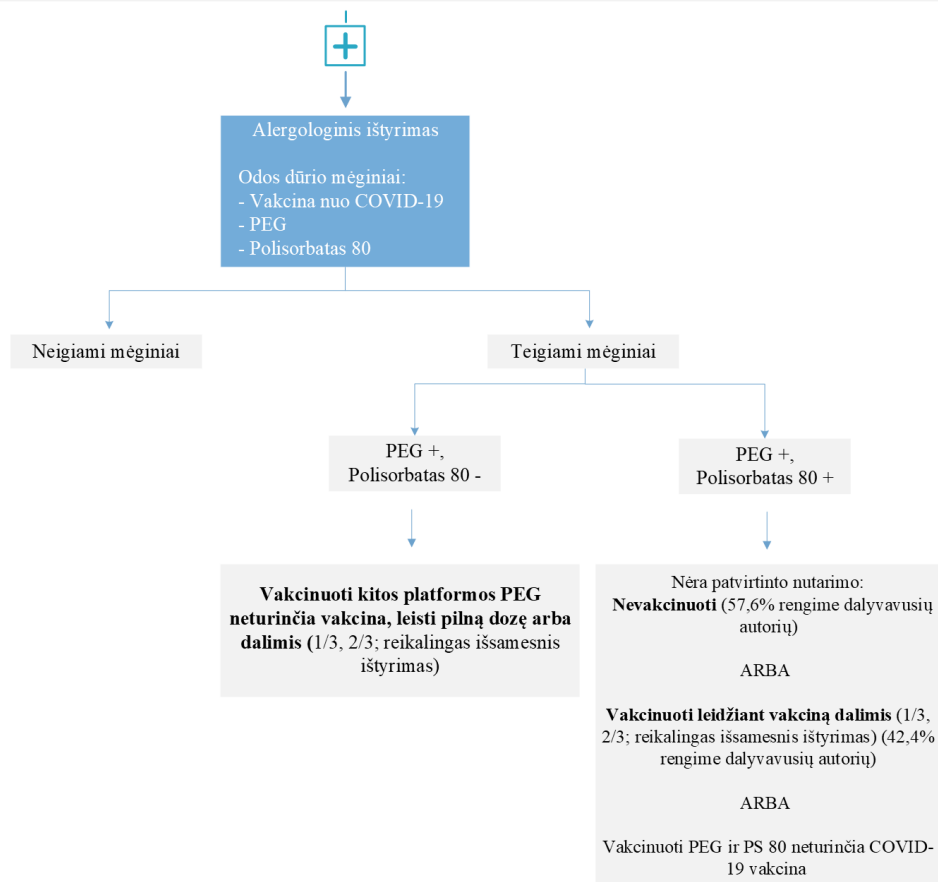
Šiuo metu svarbiausias diagnostikos tikslas prieš atliekant vakcinaciją nuo COVID-19 yra identifikuoti arba atmesti nediagnozuotas alergijas PEG ar PS 80, kurie yra žinomi kaip potencialūs alergenai, didinantys sunkių alerginių reakcijų riziką (15). Alergologinis ištyrimas yra rekomenduojamas asmenims, kurių anamnezėje yra užfiksuota sunki greito tipo (<2 val.) alerginė reakcija į medikamentus ar vakcinas, kurių sudėtyje yra PEG, PS 20 ar PS 80, polioksil-35 kastoro aliejus, arba tiems, kuriems praityje pasireiškė greito tipo sunki alerginė reakcija į PEG ar PS 80 (kaip aktyvų komponentą), ypač kai alerginė reakcija pasireiškė į kelis skirtingus medikamentus, turinčius PEG ir PS, arba tiems, kurių anamnezėje užfiksuotas anafilaksijos epizodas, kurio priežastis nebuvo nustatyta, tačiau įtariama, kad jį galėjo sukelti PEG, PS arba polioksil-35- kastoro aliejus. Be to, alergologinis ištyrimas siūlomas asmenims, kuriems anksčiau pasireiškė anafilaksija į COVID-19 ar kitas vakcinas (15). Priklausomai nuo alergologinio ištyrimo rezultatų, tolesnė vakcinacijos taktika yra pateikiama algoritme (1 pav.) (15).

Svarbu atsižvelgti į paciento anamnezės duomenis. Jei pacientas reguliariai vartoja medikamentus su PEG, tikimybė, kad jis yra alergiškas PEG, yra labai maža. Taip pat, jeigu pacientas toleruoja leidžiamuosius biologinės terapijos vaistus ar vakcinas, kurių sudėtyje yra PS, ir anamnezėje yra žinoma apie alergines reakcijas į vakcinas, alergija PS yra mažai tikėtina (15).

Žmonės, kuriems pasireiškė sunki alerginė reakcija į pirmąją vakcinos dozę, priskiriami prie didelės rizikos grupės, ir jiems reikia ypač atidžiai skirti antrą dozę. Asmenys, kuriems išsivystė anafilaksija ar kita gyvybei pavojinga alerginė reakcija po vakcinacijos, neturėtų būti skiepjami ta pačia vakcina, kol nebus atliktas alergologinis ištyrimas (10).

## 1 pav. Pacientų, esančių anafilaksijos rizikoje po COVID-19 vakcinų, ištyrimo ir skiepijimo algoritmas

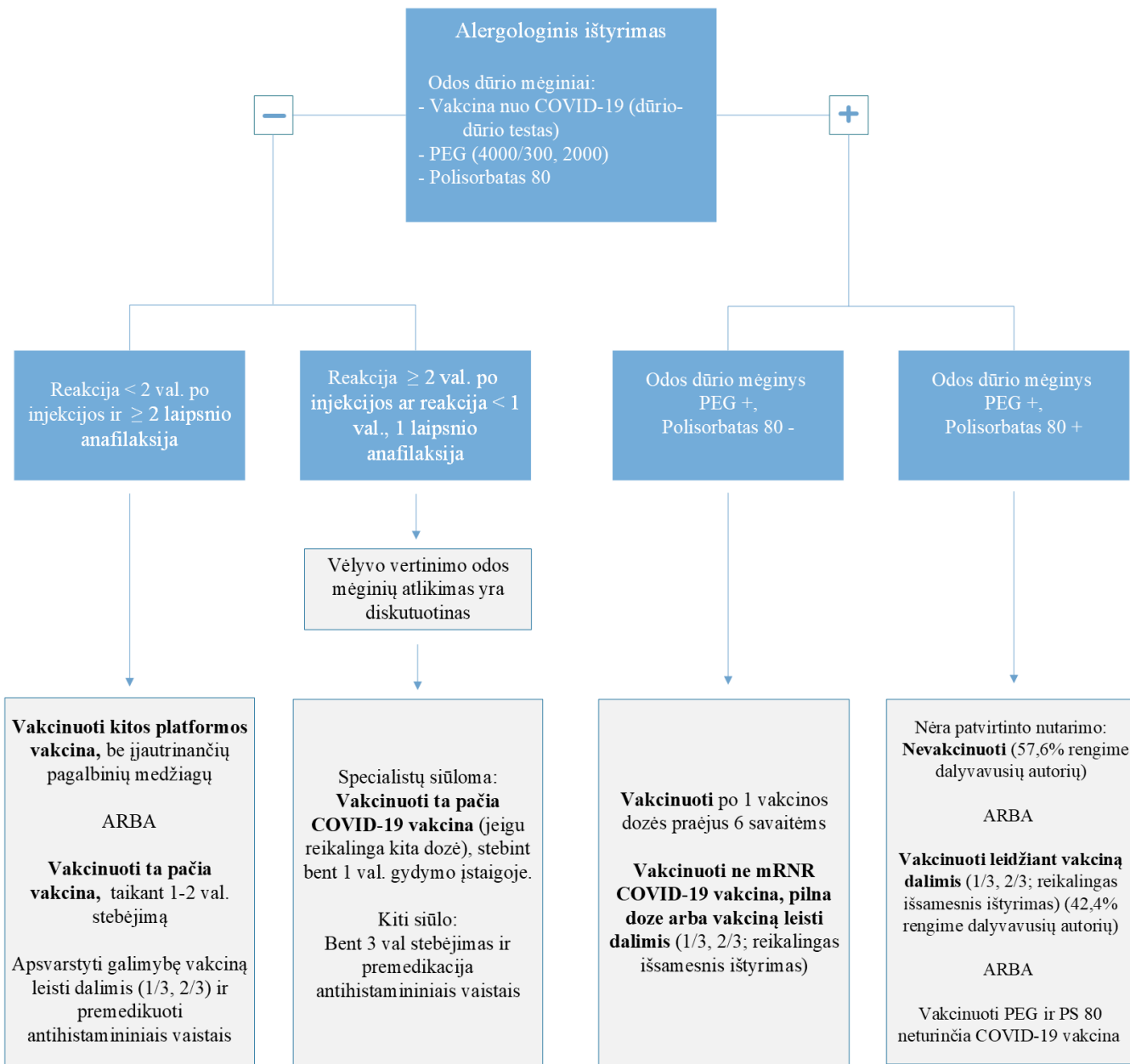
- Anamnezėje buvusi greito tipo (<2 val.) sunki alerginė reakcija (anafilaksija) į leidžiamuosius vaistus ar vakcinas, kurių sudėtyje yra PEG, PS 20 ar PS 80, polioksil-35-kastoro aliejus
- Anamnezėje galimai buvusi anafilaksija į geriamuosius vaistus, turinčius PEG ar PS (pvz., laisvinamuosius)
- Anamnezėje buvę pasikartojantys neaiškios priežasties anafilaksijos epizodai skirtingų klasių vaistams, įskaitant ir geriamuosius



Pacientams, kurie anksčiau patyrė sunkią alerginę reakciją į COVID-19 vakciną, rekomenduojama atlikti odos ir dūrio testus su gryna vakcina bei pagalbinėmis medžiagomis - PEG 4000/3000, 2000 ir PS 80. Tolimesnė skiepijimo strategija, atsižvelgiant į alergologinio ištyrimo rezultatus ir anafilaksijos sunkumą, yra nurodoma algoritme (2 pav.) (15).



2 pav. Tolimesnio ištyrimo ir skiepijimo algoritmas po anafilaksijos epizodo į COVID-19 vakciną



Teigiami PEG ir (ar) PS 80 odos ir dūrio mėginiai kelia nemažai sunkumų, nes beveik visų ne mRNR COVID-19 vakcinų sudėtyje yra PS 80, išskyrus VidPrevtyl Beta<sup>®</sup>, kurios sudėtyje yra polisorbato 20 (PS 20). Iki šiol nėra duomenų apie PEG ir PS 20 kryžminį reaktyvumą, tačiau tyrime Danijoje iš 15 PEG alergiškų žmonių 7 buvo atliekami odos ir dūrio mėginiai su PS 20, visų rezultatai buvo neigiami (15). Žinoma, jog ChAdOx1nCoV-19 savo sudėtyje turi labai nedidelį PS 80 kiekį, tačiau skiepijimasis šia vakcina reikalauja 2 dozių. Ad26.COV2.S vakcinos sudėtyje yra šiek tiek didesnis PS 80 kiekis, lyginant su ChAdOx1nCoV-19 vakcina, tačiau vakcinacijos schemą sudaro

tik viena vakcinos dozė, todėl tikėtinas mažesnis nepageidaujamų reakcijų skaičius. Šiuo metu susiduriama su problema, jog VidPrevtyl Beta-<sup>®</sup>, kurioje nėra nei PEG 2000, nei PS 80, nėra prieinama daugelyje Europos šalių (15).

Sveikatos priežiūros institucijos rekomenduoja nevakcinuoti žmonių su nustatyta alergija PEG ar PS, taip pat tų, kurie anksčiau patyrė sunkią alerginę reakciją į COVID-19 vakciną. Nepaisant šių rekomendacijų, vyksta diskusijos apie alternatyvą – skiepijimą išskaidytais vakcinos dozėmis (15). Kitų vakcinų atvejais, Kelso su bendraautoriais pristatė 5 žingsnių vakcinacijos dalimis protokolą, kuris remiasi vis didėjančios vakcinos dozės skyrimu, kas 15 minučių, iki kumuliacinės 0,5 ml dozės (56). Nors šis metodas gali būti sėkmingai taikomas vakcinuojant alergiškus asmenis, svarbu pabrėžti, kad, net jei pacientas sėkmingai paskiepijamas, jis vis tiek išlieka alergiškas vakcinai (56). Taip pat, nors vakcinacija dalimis ir premedikacija antihistamininiais vaistais arba gliukokortikoidais yra laikomi saugiais, jie nėra būtini kiekvienu atveju. Klinikiniai tyrimai ir patirtis rodo, kad šie metodai gali padėti išvengti sunkių alerginių reakcijų, tačiau kiekvieno paciento atvejis turi būti vertinamas individualiai. Šiuo metu mokslininkai aktyviai tyrinėja vakcinacijos nuo COVID-19 išskaidytais dozėmis metodą.

### **PIRMO KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS**

30 metų vyras, paskiepytas pirmąja BNT162b2 COVID-19 vakcinos doze Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) skiepijimo centre, po 10-15 minučių (apie 12:40 val.) pajuto staigų silpnumą, galvos svaigimą, išpylė šaltas prakaitas, galiausiai neteko sąmonės. Objektyviai nustatytas reikšmingas arterinio kraujo spaudimo (AKS) sumažėjimas (74/50 mmHg), pulsas – 60 k/min. Pacientui buvo diagnozuotas anafilaksinis šokas, nedelsiant pradėtas gydymas adrenalinu (0,5 ml), deksametazonu (4 mg), klemastinu ir infuzine terapija. Gydymo eigoje paciento savijauta pagerėjo, sistolinis AKS pakilo iki 105 mmHg.

Po gydymo, apie 14:20 val., pacientas vėl pasiskundė silpnumu, sistolinis AKS nukrito iki 88 mmHg. Tada nuspręsta jį pervežti į VUL SK Skubiosios pagalbos skyrių. Čia pakartotinai suleistas deksametazonas (8 mg), skirta infuzinė terapija. Atliktas triptazės tyrimas - 8,8 mcg/l. Būklei pagerėjus (maždaug 18 val.) išleistas namo.

Iš anamnezės žinoma, kad pacientas kelis kartus gyvenime yra netekęs sąmonės hipoglikemijos, žarnyno virusinės infekcijos ir dehidratacijos fone. Anksčiau gydytas VULSK Vidaus ligų skyriuje dėl nepaisant adekvataus gydymo nesikoreguojančios hipotenzijos (AKS-88/52 mmHg) gastroenterito ir dehidratacijos fone. Pacientas paneigė anksčiau buvusias alergines reakcijas į maisto produktus, vaistus ar skiepus ir nurodė nevalgęs bei negėręs prieš vakcinaciją.

Po 7 mėnesių pacientas turėjo išvykti į užsienį, kur buvo reikalaujama turėti 2 skiepus nuo COVID-19. VUL SK Alerginių ir imuninių ligų diagnostikos ir gydymo stacionare jam buvo atlikti odos mėginiai su BNT162b2 vakcina, PEG, PS, kurių rezultatai buvo neigiami. Pacientas buvo sėkmingai paskiepytas Ad26.COV2.S vakcina be jokių nepageidaujamų reakcijų.

### **PIRMO KLINIKINIO ATVEJO ANALIZĖ**

Svarbu suprasti, kad vakcinos nuo COVID-19, įskaitant ir BNT162b2, yra nepaprastai saugios didžiąjai daliai žmonių, suteikdamos reikšmingą apsaugą su minimalia rizika. Kita vertus, šiame atvejuje aprašyta sunki, potencialiai gyvybei pavojinga alerginė reakcija, kuri retai pasireiškia po BNT162b2 COVID-19 vakcinos, vos 4,7 atvejo 1000000 vakcinos dozių (57). Šiai dienai yra identifikuoti du pagrindiniai COVID-19 vakcinų komponentai, galintys sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas – PEG ir PS 80 (1). Įsijautrinimas šiomis medžiagomis dažniausiai įvyksta per buitįje naudojamus produktus, tokius kaip dantų pastos, šampūnai, kosmetika. Tiesa, kai kurie vartojami medikamentai irgi gali būti sensibilizacijos priežastimi (20). BNT162b2 savo struktūroje turi PEG, tačiau aprašytos ir kryžminės reakcijos su mažesnės molekulinės masės PS 80 (23).

Nagrinėjamas atvejis susijęs su sunkia padidėjusio jautrumo reakcija, kuri pradžioje apėmė tik vietą organų sistemą - kardiovaskulinę. Ši reakcija būdinga anafilaksiniam šokui, kurį reikėtų diferencijuoti su kitos kilmės sąmonės netekimu, pavyzdžiui, vazovagaline reakcija. Tokios tik vienos organų sistemos simptomų išraiškos priežastys gali būti įvairios, įskaitant nepakankamą kitų organizmo sistemų – odos ir gleivinių, virškinamo trakto, respiracinės – būklės įvertinimą ūmios fazės metu (58). Be to, literatūroje aprašomi atipiniai anafilaksijos atvejai, kuomet ši reakcija pasireiškia tik staigia hipotenzija ar kvėpavimo takų obstrukcija (švokštimas, stridoras). Tokie atvejai atitinka WAO ir NIAID anafilaksijos kriterijus (58).

Triptazės kiekio serume tyrimas yra svarbus anafilaksijos diagnostikos elementas. Nors dažnai anafilaksija siejama su padidėjusia triptazės koncentracija, reikėtų atkreipti dėmesį, kad jos vertė ne visada būna aukšta, ypač tarp vaikų ir asmenų, kuriems anafilaksiją išprovokavo maisto produktai. Tai reiškia, kad anafilaksija negali būti atmetama, net jei triptazės koncentracija nėra padidėjusi (59). Nagrinėjamame atvejuje, paciento bazinė triptazės koncentracija buvo 3,89 mcg/l, palyginus su triptazės koncentracija reakcijos metu (8,8 mcg/l) gautas didesnis nei 20 % + 2mcg/l skirtumas, kas įrodo buvusią putliųjų ląstelių aktyvaciją bei galimą anafilaksiją.

Literatūroje aprašomas ne vienas sunkios alerginės reakcijos atvejis po BNT COVID-19 vakcinos. Tyrimai rodo, kad šios reakcijos daug dažniau registruojamos po pirmos vakcinos dozės, o simptomai pasireiškia per 10-15 minučių (57). Svarbu atidžiai stebėti pacientus po anafilaksijos

epizodo dėl galimų dvifazių ar užsitęsusių reakcijų, kurios, jei nėra tinkamo gydymo, gali pasikartoti su potencialiai mirtinomis išeimimis (60). Nepaisant to, jog epinefrinas išlieka pagrindine anafilaksijos gydymo priemone, dažnai reikalingi ir kiti vaistai, tokie kaip beta 2 adrenoreceptorių agonistai, antihistamininiai, gliukokortikosteroidai (60). Tiesa, kai kurie autoriai teigia, jog gliukokortikosteroidų naudojimas anafilaksijos gydyme galimai apsaugo nuo uždelstų ar dvifazių reakcijų, tačiau aukštos kokybės tyrimų, pagrindžiančių šį faktą, iki šiol nėra (59,61). Be to, remiantis moksline literatūra, žinoma, kad kai kurie veiksniai, pavyzdžiui, intensyvus sportas, menstruacijos, alkoholio ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimas gali pagreitinti arba pasunkinti anafilaksiją (55). Ši informacija leidžia manyti, kad maisto ir skysčių neįtvėrimas prieš vakcinaciją taip pat galėjo turėti įtakos sunkesnei anafilaksijos eigai ir pradiniam diagnostikos etape galėtų būti neatpažintos anafilaksijos priežastimi klaidingai įtariant dehidratacijos ir hipoglikemijos išraišką.

Europos alergologų ir klinikių imunologų draugija rekomenduoja pacientus, patyrusius anafilaksiją su kvėpavimo sutrikimu, stebėti 6-8 valandas, o su hipotenzija – 12-24 valandas, dėl galimų užsitęsusių ar dvifazių reakcijų rizikos (59). Tačiau mūsų atvejuje, pacientas, kuriam įvyko potenciali anafilaksija su hipotenzija, buvo stebimas šiek tiek trumpiau nei 6 valandas nuo reakcijos pradžios, kas yra mažiau nei rekomenduojama ir gali kelti papildomos rizikos, atsižvelgiant į vėlyvųjų reakcijų tikimybę.

### **ANTRAS KLINIKINIS ATVEJIS**

2021 metų sausio mėnesį, po antros BNT vakcinacijos dozės, 54 moteriškosios lyties atstovei tą patį vakarą atsirado niežintis bėrimas kojų srityje, kuris per naktį išplito viso kūno odoje. Dėl šių simptomų pacientė kreipėsi į alergologą-klinikinį imunologą, kuris paskyrė gydymą antihistamininiais vaistais ir vienkartinę deksametazono injekciją. Gydymo eigoje stebėtas trumpalaikis pagerėjimas. Po 2 savaičių simptomai vėl paūmėjo, o tolesnis antihistamininių medikamentų vartojimas nebuvo veiksmingas. Be to, pacientei pasireiškė epizodinis akių vokų patinimas, tačiau ji nesiskundė sąnarių skausmais, sausumu burnoje ar akyse.

2021 metų birželio mėnesį atlikti laboratoriniai tyrimai parodė normalų C4 ir C3c kieki, teigiamus antinuklearinius antikūnus (ANA) (anti-DFS70 antikūnus), specifinių IgE prieš maisto alergenų ekstraktus kiekis buvo 0 klasės, o bendras IgE – 8,8 IU/ml. Tą patį mėnesį atlikta plazmaferezė, po kurios dilgėlinės simptomai pagerėjo. Tačiau po 2-3 mėnesių stebėtas dilgėlinės paūmėjimas, 4 kartus padidintos vartojamų antihistamininių medikamentų dozės norimo efekto nedavė. Pacientė surinko 42 balus (maksimalų balą), pildant dilgėlinės aktyvumo (UAS7) skalę.

2022 metų lapkritį pacientei pradėta taikyti biologinė terapija omalizumabu, po kurios savijauta ženkliai pagerėjo, UAS7 skalės balai sumažėjo iki 14, o vėliau – iki 0.

### **ANTRO KLINIKINIO ATVEJO ANALIZĖ**

Odos reakcijos į COVID-19 vakcinas yra gana dažnas reiškinys, tačiau paprastai jos būna nesunkios ir greitai praeinančios (25). Nepaisant to, kai kuriais atvejais gali pasireikšti ir sunkesnės odos reakcijos, kurių viena – lėtinė spontaninė dilgėlinė – yra aprašyta šiame klinikiniame atvejuje. Remiantis Europos alergologų ir klinikinių imunologų nustatytais diagnostiniais kriterijais, lėtinė dilgėlinė apibūdinama kaip pūkšlinis bėrimas, trunkantis ilgiau nei 6 savaites, kartais lydimas angioedemos, šiuo atveju pasireiškusių epizodiniais akių vokų patinimais (62). Be to, lėtinė dilgėlinė gali būti skirstoma į spontaniinę, kurios priežastis žinoma arba ne, bei indukuotą. Lėtinė spontaniinė dilgėlinė nėra reta būklė, paplitimas 1-2% bendroje populiacijoje (63). Šiai dienai nėra žinomas tikslus lėtinės spontaniinės dilgėlinės pasireiškimų dažnis po COVID-19 vakcinų.

Manoma, kad daugiau nei pusė visų lėtinės idiopatinės dilgėlinės atvejų atsiranda dėl autoimuninio mechanizmo, ypač dėl IgG klasės autoantikūnų susidarymo prieš IgE arba putliųjų ląstelių paviršiaus IgE receptorių (FcεRI) (63). Kai kuriems lėtine dilgėline sergantiems asmenims gali būti randami IgE autoantikūnai prieš savus organizmo antigenus, pavyzdžiui skydliaukės peroksidazę (TPO), DNR ar interleukiną-24. Šis lėtinę dilgėlinę sukiantis mechanizmas vadinamas autoalergija (64). Kitos galimos lėtinės dilgėlinės atsiradimo priežastys – maistas (IgE sukeltos reakcijos yra labai retos, dažniau galvojama apie pseudoalergiją), vaistai (nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo), stresas, infekcijos ir uždegiminės ligos (65). Taip pat lėtinė dilgėlinė yra siejama su įvairiomis autoimuninėmis ligomis, tyrimai rodo, kad autoimuninių ligų paplitimas tarp lėtine spontanine dilgėline sergančių žmonių yra didesnis ( $\geq 1\%$ ) lyginant su bendra populiacija ( $\leq 1\%$ ) (63). Kai kurie autoriai iškelia hipotezę, kad lėtinės spontaniinės dilgėlinės priežastimi gali būti I tipo hiperjautrumo reakcija į PEG ar PS 80. Kartą įsijautrinus šiomis medžiagomis, nuolatinis kontaktas buityje gali pakartotinai provokuoti dilgėlinės simptomus (62). Be to, manoma, kad pakartotinė imunizacija mRNA COVID-19 vakcinomis gali paskatinti imuninių kompleksų formavimąsi bei komplemento aktyvaciją, sukeldama bazofilų aktyvaciją (62). Tačiau normalūs pacientės komplemento (C3c ir C4) kiekiai iš dalies atmeta šią galimą lėtinę dilgėlinę sukėlusią priežastį. Be to, pacientei nustatyti teigiami anti-DFS70 antikūnai, kurie paprastai nėra randami sisteminių autoimuninių ligų atvejais. Šių antikūnų aptikimas leidžia atmesti kartu su lėtine spontanine dilgėline esančią kitą sistemine autoimuninę ligą (66).

Norint detaliau išanalizuoti atvejį, reikalingi papildomi tyrimai. Šiai dienai, alergologai ir klinikiniai imunologai rekomenduoja pacientams, sergantiems lėtine spontanine dilgėline, atlikti bendrą kraujo tyrimą, ENG ir (ar) CRB, IgG-anti-TPO kitų būklių, sukeliančių pūkšlinį bėrimą, atmetimui ir etiologijos patikslinimui (65).

Farmakologinis dilgėlinės gydymas yra pakopinis. Šios lygos gydymo pagrindą sudaro 2 kartos antihistamininiai vaistai. Tais atvejais, kai šių vaistų nepakanka ligai kontroliuoti, rekomenduojama gydymo korekcija – iki 4 kartų didinamos antihistamininių vaistų dozės, pridamas omalizumabas (anti-IgE) ir galiausiai, jeigu nėra efekto nuo biologinės terapijos, kartu su H1 receptorių antagonistais skiriamas ciklosporinas (65). Atsakas į gydymą omalizumabu dažnai vertinamas atliekant bendro IgE kiekio tyrimą. Pacientai, sergantys autoalergijos sukelta lėtine spontanine dilgėline, paprastai serga gretutinėmis atopinėmis ligomis ir dažniausiai turi normalų, kaip šio atvejo pacientė, arba padidėjusį bendrą IgE kiekį. Tokiems žmonės būdingas geras atsakas į gydymą omalizumabu (64).

Praktikoje, ligos aktyvumo ir atsako į skiriamą gydymą vertinimui, naudoja UAS7 skalė, kurioje pacientas pats 7 dienas vertina ligos simptomus ir požymius (65). Įdomu tai, kad visiems anksčiau aprašytiems COVID-19 vakcinai sukeltos lėtinės spontinės dilgėlinės atvejams, įskaitant ir mūsų, buvo būdingas didelis atsparumas farmakologiniam gydymui, ypač H1 receptorių antagonistams (67). Tiesa, ypatingai sunkiems autoimuninės kilmės lėtine spontanine dilgėline sergantiems pacientams laikiną naudą gali suteikti autoantikūnų mažinimas plazmafereze (65). Plazmaferezė turėjo dalinį teigiamą efektą šio klinikinio atvejo pacientei.

## IŠVADOS

Nors yra daugybė mokslinių tyrimų, kurie rodo COVID-19 vakcinų saugumą ir veiksmingumą, visuomenė tebėra susirūpinusi dėl galimų nepageidaujamų reakcijų. Dauguma šių reakcijų yra nealerginės kilmės imuninės reakcijos, kurios yra lengvos eigos ir nekelia jokios grėsmės paciento sveikatai. Alerginės reakcijos, kurių labiausiai baiminamasi, pasireiškia gerokai rečiau. Neanafilaksinės reakcijos sudaro didžiąją dalį alerginių reakcijų, tačiau pasitaiko ir anafilaksijos atvejų po COVID-19 vakcinų. Žinoma, kad alerginės reakcijos į vakcinas yra susijusios ne su aktyviu komponentu, bet su vakcinoje esančiomis pagalbiniomis medžiagomis. Polietilenglikolis ir polisorbatas yra labiausiai tikėtinos vakcinai sudedamosios dalys, galinčios sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, tačiau tikslus mechanizmas vis dar išlieka neaiškus. Svarbu pabrėžti, kad vakcinacijos teikiama nauda žymiai viršija bet kokias su ja susijusias rizikas. Nepaisant to, kad vis

dar egzistuoja daug neatsakytų klausimų ir kontroversijų, jau yra sukurta patikimų metodų, kurie užtikrina saugų skiepimąsi nuo COVID-19, net asmenims, kurie patyrė anafilaksijos epizodą po pirmos vakcinos dozės. Svarbu nuolat vykdyti sveikatos priežiūros specialistų mokymus ir šviesti visuomenę, kad būtų didinamas pasitikėjimas vakcinacijos programomis ir tokiu būdu mažinamas nenoras ir baimė skiepytis.

### **LITERATŪROS ŠALTINIAI:**

1. Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jesenak M, et al. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Apr 7];76(6):1640. Available from: </pmc/articles/PMC8251022/>
2. Kurup D, Schnell MJ. SARS-CoV-2 vaccines — the biggest medical research project of the 21st century. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Apr 7];49:52. Available from: </pmc/articles/PMC8096205/>
3. Kim MA, Lee YW, Kim SR, Kim JH, Min TK, Park HS, et al. COVID-19 Vaccine-associated Anaphylaxis and Allergic Reactions: Consensus Statements of the KAAACI Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis Working Group. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Apr 7];13(4):526. Available from: </pmc/articles/PMC8255352/>
4. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Apr 7];32(4). Available from: </pmc/articles/PMC8646685/>
5. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Apr 7];36(2):172. Available from: </pmc/articles/PMC8656409/>
6. European Medicines Agency. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>

7. World Health Organization. Why is COVID-19 data being presented as weekly statistics? [Internet]. [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?m49=001&n=c>
8. Blumenthal KG, Greenhawt M, Phillips EJ, Agmon-Levin N, Golden DBK, Shaker M. An Update in COVID-19 Vaccine Reactions in 2023: Progress and Understanding. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Nov 1;11(11):3305–18.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 Vaccine Tracker [Internet]. [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab>
10. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Apr 8];28(7):628–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pai.12762>
11. European Medicines Agency. COVID-19 medicines [Internet]. [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines>
12. Sobczak M, Pawliczak R. The risk of anaphylaxis behind authorized COVID-19 vaccines: a meta-analysis. *Clin Mol Allergy* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Apr 8];20(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC8762434/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35412343/)
13. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 May 20 [cited 2024 Apr 7];384(20):1899–909. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103055>
14. Barreiro A, Prenafeta A, Bech-Sabat G, Roca M, Perozo Mur E, March R, et al. Preclinical evaluation of a COVID-19 vaccine candidate based on a recombinant RBD fusion heterodimer of SARS-CoV-2. *iScience* [Internet]. 2023 Mar 3 [cited 2024 Apr 7];26(3):106126. Available from: [/pmc/articles/PMC9893798/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36712343/)



15. Barbaud A, Garvey LH, Arcolaci A, Brockow K, Mori F, Mayorga C, et al. Allergies and COVID-19 vaccines: An ENDA/EAACI Position paper. *Allergy* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Apr 8];77(8):2292–312. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.15241>
16. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Apr 8];141(2):463. Available from: </pmc/articles/PMC6602527/>
17. Ibrahim M, Ramadan E, Elsadek NE, Emam SE, Shimizu T, Ando H, et al. Polyethylene glycol (PEG): The nature, immunogenicity, and role in the hypersensitivity of PEGylated products. *Journal of Controlled Release*. 2022 Nov 1;351:215–30.
18. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol–Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021 Feb 1;9(2):670–5.
19. Swierczewska M, Lee KC, Lee S. What is the future of PEGylated therapies? *Expert Opin Emerg Drugs* [Internet]. 2015 Oct 2 [cited 2024 Apr 8];20(4):531. Available from: </pmc/articles/PMC4908577/>
20. Kozma GT, Shimizu T, Ishida T, Szebeni J. Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020 Jan 1;154–155:163–75.
21. Copaescu AM, Rosa Duque JS, Phillips EJ. What have we learned about the allergenicity and adverse reactions associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccines: One year later. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Apr 8];129(1):40. Available from: </pmc/articles/PMC8979618/>
22. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Apr 8];9(4):1423. Available from: </pmc/articles/PMC7948517/>
23. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization

- Anaphylaxis Committee. World Allergy Organ J [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Apr 8];14(2):100517. Available from: /pmc/articles/PMC7857113/
24. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: A current update. Allergology International [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Apr 8];70(3):313. Available from: /pmc/articles/PMC8062405/
  25. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. COVID-19 Vaccines and the Skin: The Landscape of Cutaneous Vaccine Reactions Worldwide. Dermatol Clin [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Apr 8];39(4):653. Available from: /pmc/articles/PMC8165093/
  26. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Apr 8];21(7):939. Available from: /pmc/articles/PMC8078878/
  27. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2024 Apr 8];383(27):2603–15. Available from: /pmc/articles/PMC7745181/
  28. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet [Internet]. 2020 Dec 12 [cited 2024 Apr 8];396(10267):1979. Available from: /pmc/articles/PMC7674972/
  29. World Health Organization. Immunization stress-related response: a manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress-related responses following immunization [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515948>
  30. Akaishi T, Onodera T, Takahashi T, Harigae H, Ishii T. Reports of acute adverse events in mRNA COVID-19 vaccine recipients after the first and second doses in Japan. Sci Rep [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Apr 8];12(1). Available from: /pmc/articles/PMC9476447/

31. European Medicines Agency. Safety of COVID-19 vaccines [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines/safety-covid-19-vaccines>
32. Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Akdis M, Torres MJ, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – An EAACI-ARIA Position Paper. *Allergy* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Apr 8];76(6):1624–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14726>
33. Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA, Shenoy ES, Banerji A, Landman AB, et al. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *JAMA* [Internet]. 2021 Apr 4 [cited 2024 Apr 8];325(15):1562. Available from: </pmc/articles/PMC7941251/>
34. Shavit R, Maoz-Segal R, Offengenden I, Yahia SH, Maayan DM, Lifshitz Y, et al. Assessment of Immediate Allergic Reactions After Immunization With the Pfizer BNT162b2 Vaccine Using Intradermal Skin Testing With the COVID-19 Vaccines. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Apr 8];10(10):2677. Available from: </pmc/articles/PMC9375246/>
35. Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Khan D, Akin C, et al. The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Apr 8];9(10):3546. Available from: </pmc/articles/PMC8248554/>
36. Boufidou F, Hatziantoniou S, Theodoridou K, Maltezou HC, Vasileiou K, Anastassopoulou C, et al. Anaphylactic Reactions to COVID-19 Vaccines: An Updated Assessment Based on Pharmacovigilance Data. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Apr 8];11(3). Available from: </pmc/articles/PMC10051410/>
37. Jagers J, Wolfson AR. mRNA COVID-19 Vaccine Anaphylaxis: Epidemiology, Risk Factors, and Evaluation. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Apr 8];23(3):195. Available from: </pmc/articles/PMC9869308/>
38. Mahdiabadi S, Rezaei N. Anaphylaxis and allergic reactions to COVID-19 vaccines: A narrative review of characteristics and potential obstacles on achieving herd immunity.

- Health Sci Rep [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Apr 11];5(5). Available from: [/pmc/articles/PMC9401640/](#)
39. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Apr 11];85(1):46. Available from: [/pmc/articles/PMC8024548/](#)
  40. Tan SW, Tam YC, Pang SM. Cutaneous reactions to COVID-19 vaccines: A review. *JAAD Int* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Apr 11];7:178. Available from: [/pmc/articles/PMC8849859/](#)
  41. van Balveren L, van Puijenbroek EP, Davidson L, van Hunsel F. A case series of bacillus Calmette-Guérin scar reactivation after administration of both mRNA and viral vector COVID-19 vaccines. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Apr 11];89(7):2113–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36717367/>
  42. Niebel D, Novak N, Wilhelmi J, Ziob J, Wilsmann-Theis D, Bieber T, et al. Cutaneous Adverse Reactions to COVID-19 Vaccines: Insights from an Immuno-Dermatological Perspective. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Apr 11];9(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34579181/>
  43. Jedlowski PM, Jedlowski MF. Morbilliform rash after administration of pfizer-biontech covid-19 mrna vaccine. *Dermatol Online J* [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 11];27(1). Available from: <https://escholarship.org/uc/item/4xs486zg>
  44. Peng K, Li X, Yang D, Chan SCW, Zhou J, Wan EYF, et al. Risk of autoimmune diseases following COVID-19 and the potential protective effect from vaccination: a population-based cohort study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Apr 11];63. Available from: [/pmc/articles/PMC10458663/](#)
  45. Xie Y, Liu Y, Liu Y. The Flare of Rheumatic Disease After SARS-CoV-2 Vaccination: A Review. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Jul 4 [cited 2024 Apr 11];13. Available from: [/pmc/articles/PMC9289284/](#)

46. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J, Huamanchumo-Guzman R, Berrocal-Kasay A, Alarcón GS. Concise Report A 12-month follow-up study of patients with systemic lupus erythematosus after immunization against SARS-CoV-2. *Lupus*. 2024;33(3):282–8.
47. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J, Quiroz-Alva A, Berrocal-Kasay A. Side effects and flares risk after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Apr 11];41(5):1349. Available from: </pmc/articles/PMC8592807/>
48. Yu M, Nie S, Qiao Y, Ma Y. Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A review of literature. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 11];14. Available from: </pmc/articles/PMC9975597/>
49. Hanson KE, Goddard K, Lewis N, Fireman B, Myers TR, Bakshi N, et al. Incidence of Guillain-Barré Syndrome After COVID-19 Vaccination in the Vaccine Safety Datalink. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 11];5(4):E228879. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35471572/>
50. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Apr 11];165(4):386–401. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imm.13443>
51. American Society of Hematology. Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
52. Potestio L, Martora F, Cacciapuoti S, Megna M, Villani A, Ruggiero A. Pityriasis Rosea and Pityriasis Rosea-Like Eruption Following COVID-19 Vaccination: A Narrative Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 11];17:51. Available from: </pmc/articles/PMC10785683/>
53. Wang CS, Chen HH, Liu SH. Pityriasis Rosea-like eruptions following COVID-19 mRNA-1273 vaccination: A case report and literature review. *Journal of the Formosan Medical Association* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Apr 11];121(5):1003. Available from: </pmc/articles/PMC8731224/>

54. de Silva D, Singh C, Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, et al. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review. *Allergy* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Apr 15];76(5):1493–506. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14580>
55. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Apr 15];76(6):1629. Available from: [/pmc/articles/PMC8013422/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34813422/)
56. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Jul 1;130(1):25–43.
57. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA* [Internet]. 2021 Mar 16 [cited 2024 Apr 15];325(11):1101–2. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776557>
58. Gold MS, Amarasinghe A, Greenhawt M, Kelso JM, Kochhar S, Yu-Hor Thong B, et al. Anaphylaxis: Revision of the Brighton collaboration case definition. *Vaccine*. 2023 Apr 6;41(15):2605–14.
59. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Apr 15];77(2):357–77. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.15032>
60. Armstrong L, Maguire N. A Case Report of Prolonged Anaphylaxis after COVID-19 Vaccine. *Clin Pract Cases Emerg Med* [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 15];6(1):33. Available from: [/pmc/articles/PMC8885233/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34885233/)
61. Choo KJL, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2024 Apr 15];65(10):1205–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2010.02424.x>

62. Pescosolido E, Muller YD, Sabaté-Brescó M, Ferrer M, Yerly D, Caubet JC, et al. Clinical and immunological data from chronic urticaria onset after mRNA SARS-CoV-2 vaccines. *Clinical and Experimental Allergy* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Apr 15];52(11):1343–6. Available from: [/pmc/articles/PMC9539124/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830946/)
63. Murdaca G, Paladin F, Borro M, Ricciardi L, Gangemi S. Prevalence of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases in Chronic Urticaria: Pathogenetic, Diagnostic and Therapeutic Implications. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Apr 15];11(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830946/>
64. Asero R, Ferrer M, Kocaturk E, Maurer M. Chronic Spontaneous Urticaria: The Role and Relevance of Autoreactivity, Autoimmunity, and Autoallergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Aug 1;11(8):2302–8.
65. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Apr 15];77(3):734–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.15090>
66. Dinse GE, Zheng B, Co CA, Parks CG, Weinberg CR, Miller FW, et al. Anti-dense fine speckled 70 (DFS70) autoantibodies: correlates and increasing prevalence in the United States. *Front Immunol* [Internet]. 2023 Jun 23 [cited 2024 Apr 21];14:1186439. Available from: <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/ResponseRates.aspx#>
67. Ben-Fredj N, Chahed F, Ben-Fadhel N, Mansour K, Ben-Romdhane H, Mabrouk RS El, et al. Case series of chronic spontaneous urticaria following COVID-19 vaccines: an unusual skin manifestation. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Apr 15];78(12):1959. Available from: [/pmc/articles/PMC9579615/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36830946/)

## **PRIEDAS 1**



VIEŠOJI ĮSTAIGA  
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ  
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Dekanui prof. D. Jatužiui  
[mf@mf.vu.lt](mailto:mf@mf.vu.lt)

2023-09-18 Nr. SR- 5945

2023-09-08 Nr. GR-8428

[rokas.abaturovas@mf.stud.vu.lt](mailto:rokas.abaturovas@mf.stud.vu.lt)

### DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentas Rokas Abaturovas rengdamas mokslinį darbą „Nepageidaujamos reakcijos į Covid-19 skiepus: atvejų apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo uitikrinimą atsakinga darbo vadovė A. Chomičienė. Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja  
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

M. Skardžiūtė [mingaile.skardziute@santa.lt](mailto:mingaile.skardziute@santa.lt)