

Vakcinos komponentai, sukeliantys padidėjusio jautrumo reakcijas. Alergiškų pacientų vakcinacija

VACCINE COMPONENTS CAUSING HYPERSENSITIVITY REACTIONS.
VACCINATION OF ALLERGIC PATIENTS

JUSTINA ŠEMATONYTĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Vakcinos yra pagrindinės visuomenės sveikatos priemonės, pasižyminčios palankiu saugumo profiliu ir veiksmingumu. Jos taip pat svarbios istoriškai, mažinant infekcinių ligų našą. Nors rimtos alerginės reakcijos į vakciną yra retos, gydytojui specialistui reikėtų žinoti potencialius alergenus vakcinose. Šioje apžvalgoje pateikiami įvairių vakcinos komponentų, galinčių sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas, pavyzdžiai.

Reikšminiai žodžiai: vakcinos, padidėjusio jautrumo reakcijos, desensibilizacija, anafilaksija.

Summary. Vaccines are key public health tools with a favorable safety profile and efficacy that have historically played an important role in reducing the burden of infectious diseases. Although serious allergic reactions to vaccines are rare, it should be aware of potential allergens in vaccines. In this review, it is described examples of various vaccine components that can cause hypersensitivity reactions.

Keywords: vaccines, hypersensitivity reactions, desensitization, anaphylaxis.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1482>

IVADAS

Visos reakcijos į vakciną yra skirstomos į nealergines ir alergines (padidėjusio jautrumo) reakcijas. Su vakcinacija susijusios sunkios ūminės imunoglobulino E (IgE) medijuotos arba komplemento sukeltos anafilaksinės reakcijos bei sunkios uždelstos T limfocitų sukeltos sisteminės reakcijos yra laikomos itin retomis. Nustatyta, kad anafilaksijos rizikos dažnis yra tik 1,31 karto milijonui vakcinos dozių. Padidėjęs jautrumas gali atsirasti dėl aktyvaus vakcinos komponento (antigeno) arba dėl vieno iš kitų komponentų vakcinoje.

Visgi dažniausiai klinikinėje praktikoje nustatomos ne alerginės reakcijos, o nepageidaujamos reakcijos į vakciną. Pacientai skundžiasi karščiavimu, vietiniu skausmu, paraudimu ir patinimu injekcijos vietoje, t. y. nėra alergijos simptomų. Tokios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti praėjus kelioms valandoms, dienoms ar netgi savaitei po vakcinacijos [1].

Nors dauguma su vakcina susijusių nepageidaujamų reakcijų nėra rimtos ir daugelis jų yra ne imuninės kilmės, gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui klinikinėje praktikoje gali tekti atlikti odos dūrio ir (arba) įodinius mėginius, siekiant nustatyti reakcijos į vakciną mechanizmą. Jei patvirtinamas padidėjęs jautrumas vakcinų komponentams, ateityje pacientas gali gauti reikiamą vakciną dėl desensibilizacijos, prižiūrint gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui [2].

Šiame straipsnyje apžvelgiamos vakcinų sudedamosios dalys, galinčios sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas (PJR), taip pat aptariamos naujausios alergiškų pacientų vakcinacijos rekomendacijos.

VAKCINOS KOMPONENTAI, DAŽNIAUSIAI SUKELIANTYS PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJAS

Vakcinose yra aktyvaus komponento (antigeno) ir kitų papildomų komponentų. Vakcinos antigenus gali sudaryti organizmai arba jų dalys, inaktyvuoti toksinai (toksoidai) arba abu, taip sukeldami apsauginį imuninį atsaką [3]. Antigenai, esantys vakcinose, retai tampa padidėjusio jautrumo reakcijų priežastimi. PJR po vakcinacijos dažniausiai sukelia atskiri vakcinos komponentai, tokie kaip kiaušinių baltymai, želatina, mielės ir kiti priedai. Šiuo metu kiekvienos vakcinos gamintojo pakuotės lapelį galima rasti Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Maisto ir vaistų administracijos (FDA) internetinėje svetainėje (prieiga internete: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm>). Šioje svetainėje pateikiamas vakcinos gamybos proceso aprašymas, įskaitant kiekvienos pagalbinės medžiagos kiekį ir paskirtį. Vakcinose yra tik nedidelis daugelio komponentų kiekis, kurio įprastai nepakanka PJR sukelti. Pabrėžtina, jog pacientai, kurių IgE antikūnų kiekis

yra didelis, teoriškai gali reaguoti net į labai mažus alergenų kiekius ir patirti sunkių alerginių reakcijų, įskaitant ir anafilaksiją [2].

Kiaušinio baltymas

Alergija kiaušinio baltymams (ovoalbumui (54 proc.), ovomukoidui (11 proc.), ovotransferinui (12 proc.), lizozimui (3,4 proc.)) yra viena dažniausių vaikų maisto alergijų, nustatoma vienam iš 20 vaikų. Klinikiniai alergijos kiaušinio baltymams simptomai dažniausiai tęsiasi iki 3–5 metų amžiaus (1 pav.) [4, 5]. Alergija kiaušiniams gali būti viena iš PJR vakcinoms priežasčių. Tam tikrose dažnai naudojamose vakcinose yra tik nedidelis kiekis kiaušinių baltymo (ovalbumino), likusio vakcinos gamybos proceso metu. Jo kiekiai įprastai yra didesni vakcinose, auginamose ant vištų embrionų kiaušinių (pvz., gripo, geltonosios karštinės ir pasiutligės), ir mažesnės vakcinose, auginamose ant viščiukų embrionų fibroblastų (pvz., tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcina (MMR)) [2].

Atnaujintose 2023–2024 m. vakcinacijos rekomendacijose (JAV) pateikiamas leidimas nuo gripo skiepytis žmonėms, kurie yra alergiški kiaušiniams. Dauguma vakcinų nuo gripo ir nosies purškalo gripo vakcina gaminami naudojant kiaušinių technologiją. Dėl šios priežasties juose yra nedidelis kiekis kiaušinių baltymų, tokių kaip ovoalbuminas. Tyrimai, kurių metu tirtas abiejų vakcinų formų naudojimas kiaušiniams alergiškiems ir nealergiškiems pacientams, parodė, kad sunkios alerginės reakcijos kiaušiniams alergiškiems žmonėms yra mažai tikėtinos. Žmonės, kuriems pasireiškė sunki alerginė reakcija į kitus gripo vakcinos komponentus, neturėtų būti skiepijami vakcinomis, kurių sudėtyje yra simptomus sukėlusio komponento. Pabrėžtina, jog pacientai gali skiepytis kita gripo vakcina. Visos vakcinos turi būti švirksčiamos tokiose patalpose, kuriose yra medicinos personalas, gebantis greitai atpažinti ir gydyti alergines reakcijas [6].

Želatina

Želatina yra iš kolageno gautas baltymas, įprastas maisto produktų, tokių kaip želė, guminukai, desertai ir mėsos gaminiai, ingredientas. Be maisto produktų, želatina galima rasti kosmetikos ir farmacijos produktuose, įskaitant vakcinas. Želatina dažnai gaunama iš galvijų arba kiaulių, bet gali būti gaunama ir iš žuvies. Yra mokslinių duomenų apie alergines reakcijas į želatina, tačiau, atsižvelgiant į plačiai paplitusį kasdienį šio baltymo vartojimą, manoma, kad tikrosios IgE sukeltos želatinos alergijos paplitimas yra gana mažas [7].

Galvijų arba kiaulių kilmės želatina dedama tiek į gyvas, tiek į inaktyvuotas vakcinas kaip stabilizatorius (1 lentelė). Alerginės reakcijos po gyvos MMR vakcinos, kurioje yra želatinos, laikomos itin retomis. Tikslus jautrumo želatinei mechanizmas nežinomas,



1 pav. Vyriškosios lyties pacientui odos dūrio mėginiu nustatytas įsijautrinimas kiaušinio baltymui. Pacientas sėkmingai paskiepytas MMR vakcina be išryškėjusių padidėjusio jautrumo reakcijų (nuotrauka iš straipsnio autorės asmeninio archyvo)

MMR – tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcina.

1 lentelė. Želatinos ir alfa-gal paplitimas vakcinose [10]

Alergenas	Greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijos	Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos	Vakcinos
Želatina	Taip	Nepublikuota	MMR MMRV VAR Geltonoji karštinė Herpes zoster
Alfa-gal	Taip	Nepublikuota	MMR MMRV VAR Herpes zoster Susilpninta gyva vakcina

MMR – tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcina; MMRV – tymų, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių vakcina; VAR – vėjaraupių.

bet dažniausiai nustatomos 1 tipo padidėjusio jautrumo reakcijos [2].

Alfa-gal sindromas (angl. *Alpha-gal syndrome*, AGS) yra būklė, kai žmonės yra alergiški galaktozei-1,3-galaktozei (alfa-gal), randamai visų žinduolių, išskyrus žmones ir kitus primatus, audiniuose. Šis sindromas taip pat žinomas kaip alergija žinduolių mėšai, galaktozei-1,3-galaktozei, raudonajai mėšai ir alergija mėšai įsisiurbus erkėms, nes jų žarnyne ir seilėse gali būti galaktozės-1,3-galaktozės. Įsisiurbus erkei, ji per seiles

Pulmonologija ir alergologija

gali perduoti žmogui galaktozę-1,3-galaktozę, o tai gali paskatinti asmens imuninę sistemą reaguoti gaminant antikūnus prieš alfa-gal [8].

JAV jautrumas alfa-gal tapo alergijos raudonai mėšai priežastimi. Alfa-gal jautrumas dažnai pasireiškia uždelsta anafilaksija (3–6 val.) suvalgius raudonos mėšos, kurioje randama želatinos. Neseniai paskelbtoje publikacijoje nustatyta, kad vėjaraupių vakcinosis sukelta anafilaksija, susijusi su įsijautrinimu alfa-gal. Vakcinosis, kuriose yra didesnis želatinos kiekis (MMR ir vėjaraupių viruso), gali sukelti PJR pacientams, kuriems nustatytas įsijautrinimas alfa-gal baltymui [2]. Gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui svarbu žinoti, kad alfa-gal taip pat randama kitose medicinos priemonėse, pvz., širdies vožtuvų protezuose, pagamintuose iš karvių arba kiaulių [8].

Lateksas

Lateksas, taip pat žinomas kaip natūralus kaučiukas, gaunamas iš gumos medžio *Hevea brasiliensis*. 1980 m. pabaigoje alergija natūraliam kaučiukui – lateksui – įvardyta kaip vis svarbesnė sveikatos priežiūros problema. Nors per pastaruosius kelerius metus alergijos lateksui dažnis sumažėjo, vis dar yra nuo 150 000 iki 1 mln. sveikatos priežiūros darbuotojų ir daugiau nei 15 mln. žmonių visame pasaulyje, kenčiančių nuo alergijos lateksui. Natūralaus latekso yra kai kurių vakcinosis buteliukų guminiuose kamščiuose ir kai kurių užpildytų švirkštų stūmokliuose. Pacientai, kuriems nustatyta sunki alergija lateksui, turėtų vengti vakcinų, supakuotų su latekso kamščiais ir švirkšto lateksiniais stūmokliais. Sintetinė guma, kuri nesukelia alergijos, daugumoje medicinos priemonių pakeitė lateksą. Alerginių reakcijų dėl vakcinų užteršimo lateksu rizika yra labai maža [9].

Mielės

Publikuota palyginti nedaug pranešimų apie anafilaksijos atvejus po vakcinacijos asmenims, kuriems nustatytas įsijautrinimas mielių baltymams. Jei pacientui anksčiau buvo PJR į kepimo arba alaus mieles, o odos dūrio mėginys su *Saccharomyces cerevisiae* yra teigiamas, prieš vakcinaciją rekomenduojama atlikti tyrimą su mielių turinčiomis vakcinomis. Mielėms alergiški asmenys gali patirti PJR į vakcinosis, kurių sudėtyje yra mielių baltymų (pvz., vakcina nuo hepatito B, žmogaus papilomos viruso) [10]. *Saccharomyces cerevisiae* mielės yra vis dažniau naudojamos geriamosiose vakcinose. Mokslinių tyrimų rezultatai atskleidė, kad geriamosios vakcinosis su mielėmis, kurios sukurtos per pastarąjį dešimtmetį, siekiant kovoti su gyvūnų ir žmonių ligomis, pasižymi veiksmingu imuniniu atsaku ir yra daug žadančios [11].

Pieno baltymai

Pieno baltymai (pagrindinis – kazeinas) naudojami kaip stabilizatoriai vakcinose nuo stabligės, difterijos

ir kokliušo. Anafilaksija yra reta, o daugelis pienui alergiškų vaikų puikiai toleruoja minėtas vakcinosis. Patartina būti atidesniems, skiriant pakartotinas vakcinosis dozes vaikams, alergiškiems pieno baltymui – kazeinui [1].

Laktozės disacharidas, randamas žinduolių piene, gaunamas pramoniniu būdu, išskiriant ir išvalant jį iš pieno. Laktozės disacharidas daugelį metų naudojamas farmacijoje kaip pagalbinė medžiaga įvairiuose vaistuose, įskaitant vakcinosis. Laktozė yra išgryninta iš išrūgų, todėl joje gali būti pieno baltymų likučių. Publikuoti atvejai, kuriuose pranešta apie kūdikiams, turintiems alergiją karvės pienui, po difterijos, kokliušo ir stabligės vakcinacijos arba vakcinacijos nuo poliomieliito išsivysčiusią anafilaksiją. Kazeino randama difterijos, kokliušo ir stabligės vakcinose, o α -laktalbumino (išrūgų baltymo) – geriamojoje poliomieliito vakcinose [12].

Konservantai

Timerosalis, 2-fenoksietanolis ir fenolis naudojami daugiadoziuose vakcinų buteliukuose, siekiant užkirsti kelią bakterijų augimui. Vakcinose esantis timerosalis siejamas su kontaktine alergija (4 tipo PJR) ir retai su sisteminėmis alerginėmis reakcijomis. Timerosalis pašalintas kaip konservantas mažiems vaikams naudojamose vakcinose. Be vakcinų,



2 pav. Odos dūrio mėginiai atlikti alfa-gal įsijautrinusiam pacientui, kuris patyrė anafilaksiją po vėjaraupių vakcinosis. Nustatytas įsijautrinimas želatinai ir kitoms želatinos turinčioms vakcinoms (pvz., MMR, VAR) [10]

DTaP – kokliušo, difterijos ir stabligės vakcina; DTaP su IPV – kokliušo, difterijos, stabligės ir poliomieliito vakcina; MMR – tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcina; VAR – vėjaraupių vakcina.

2-fenoksietanolis naudojamas kosmetikoje, oftalmologiniuose tirpaluose ir antiseptikuose [1]. Yra duomenų apie 2-fenoksietanolio sukeltą kontaktinę alergiją [13].

Japonijoje 2011–2012 m. stebėta su gripo vakcina susijusių anafilaksijų su vieno gamintojo vakcina, kurioje buvo 2-fenoksietanolio [14]. Fenolis plačiai naudojamas burnos skalavimo skysčiuose, gerklės pastilėse ir gerklės purškaluose. Šiuo metu fenolio, kaip konservanto, randama pneumokokinės vakcinos polivalentėje vakcinoje („Pneumovax23“, „Merck“), vidurių šiltinės polisacharidinėje vakcinoje („Typhim Vi“, „Sanofi Pasteur“) ir raupų gyvojoje vakcinoje („ACAMmerd200thersburg“, „Biochemend200thers“). Dažniausia reakcija į vakcinose naudojamus konservantus – makulopapulinis išbėrimas [1].

Adjuvantai

Adjuvantai yra įtraukiami į kai kurias vakcinų sudėtis, kad sustiprintų arba nukreiptų vakcinuoto subjekto imuninį atsaką, ypač siekiant sustiprinti T-ląstelių imunitetą ir padidinti T-ląstelių pagalbininkų funkciją. Aliuminio hidroksidas ir aliuminio fosfatas yra dažniausiai naudojami adjuvantai vakcinose. Nėra dokumentuota adjuvantų sukeltų anafilaksijų atvejų, tačiau dėl vakcinų, kurių sudėtyje yra aliuminio, gali išryškėti kontaktinė alergija, mažos granulomos, mazgeliai bei dilgėlinė [15].

Antibiotikai

Antibiotikai, įskaitant neomiciną, polimiksiną B, kanamiciną, gentamiciną ir streptomyciną, gali sukelti PJR nuo lengvos iki sunkios, įskaitant anafilaksiją. Būtent šie antibiotikai yra naudojami vakcinų gamybos procese, siekiant užkirsti kelią bakterijų arba grybelių dauginimuisi. Dėl šios priežasties kai kuriose vakcinose gali būti jų pėdsakų. Šios antimikrobinės medžiagos gali sukelti lėtąsias – kontaktines arba, retais atvejais, sisteminės – greito tipo PJR [11]. Pavyzdžiui, aprašytas klinikinis atvejis apie pacientą, paskiepytą MMR vakcina, kurios sudėtyje buvo neomicino, netrukus po vakcinacijos patyrusį anafilaksiją [16].

PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS Į COVID-19 VAKCINAS

Vakcinacija yra pagrindinė infekcinių ligų, įskaitant SARS-CoV-2 viruso sukeltos koronaviruso ligos 2019 (COVID-19), prevencijos priemonė. Iki šiol bendras nuo COVID-19 vakcinų PJR paplitimas siekia vos 5,58 atvejo milijonui suleistų dozių, bet šie skaičiai yra didesni, palyginti su kitomis vakcinomis. Pandemijos laikotarpiu sėkmingai išbandyta ir klinikinėje praktikoje plačiai naudojama daugybė naujų vakcinų technologijų, tokių kaip su polietilenglikoliu (PEG) surišti liposominiai preparatai, kuriuose yra matricinės

ribonukleorūgštis (mRNR) dalelių, adenovirusų vektorių vakcinos, kurios supažindina imuninę sistemą su paviršiniu S baltymu, ir vakcinos su adjuvantu. Tikslūs reakcijų mechanizmai nežinomi, tačiau specifinės pagalbinės medžiagos, pvz., PEG „Pfizer“, „BioNTech“ ir „Moderna“ vakcinose ir polisorbato 80 (PS80) „AstraZeneca“ ir „Johnson & Johnson“ vakcinose, retais atvejais identifikuoti kaip priežastiniai alergenai [17]. Pastebėtas odos užpildų poveikis, selektyviai susijęs su uždelstu padidėjusiu jautrumu mRNR vakcinoms. Nustatyta, kad turimi odos užpildai susiję su dažnesnėmis uždelsto tipo PJR į mRNR vakcinas [18]. Nepaisant to, daugumai pacientų, kuriems pasireiškė su vakcina susijusių lengvų uždelsto tipo reakcijų, gali toliau sėkmingai tęsti vakcinaciją [19].

PEG yra pagrindinis komponentas, užtikrinantis mRNR pagrindu pagamintų liposominių vakcinų stabilumą. Dėl prieš tai literatūroje aprašytų su PEG susijusių PJR dėl šio komponento naudojimo vaistų pramonėje ir kosmetikos produktuose, PEG pasiūlytas kaip pirmasis galimas su anti-SARS-CoV-2 vakcina susijęs PJR kaltininkas [20]. Vis tik pacientai, kuriems nustatytas įsijautrinimas PEG, gali saugiai gauti mRNR pagrindu pagamintas vakcinas, nes PEG kiekis vakcinos preparatuose nėra pakankamai didelis sukelti PJR [21]. Tikslus reakcijų mechanizmas nėra žinomas, bet spėjama, kad mRNR pagrindu pagamintose vakcinose esantis PEG sukelia ūmines reakcijas aktyvinant komplementą arba dalyvaujant ant leukocitų jau esantiems anti-PEG antikūnams [22].

Polisorbato 80 (PS80) yra emulsiklis, dažnai naudojamas farmacijoje, maisto produktuose ir kosmetikoje. Šis sintetinis junginys yra klampus, vandenyje tirpus geltonas skystis. PS80 randama virusinių vektorių pagrindu sukurtose anti-SARS-CoV-2 vakcinose [23]. PS80 plačiai taikomas farmacijoje ir maisto produktuose, be to, jis dažnai naudojamas kaip eterinių aliejų emulsiklis. Pastaraisiais metais plačiau kalbama apie alergiją PS80, tačiau didesnis dėmesys PS80, kaip alergenai, išaugo vakcinacijos prieš SARS-CoV-2 laikotarpiu [24].

Nors aprašyta nemažai sėkmingų vakcinacijos atvejų, dabartinėse gairėse rekomenduojama, kad pacientai, alergiški PEG arba PS80, neturėtų būti vakcinuojami nuo COVID-19 su šia pagalbine medžiaga. Tokie pacientai turėtų kreiptis į gydytoją alergologą ir klinikinį imunologą, siekiant nustatyti saugią alternatyvą. Abi pagalbinės medžiagos yra struktūriškai panašios, taip pat nustatytas kryžminis reaktyvumas. Egzistuoja teorinė reakcijų rizika į vakcinas, kurių sudėtyje yra PEG ir PS80, pacientams, kuriems anksčiau nustatytas įsijautrinimas į bet kurią iš šių komponentų [23, 25].

Asmenys, kuriems diagnozuotas įsijautrinimas maisto alergenams, plėviasparniams, lateksui ir (arba) oro alergenams arba kontaktiniams alergenams, turėtų

Pulmonologija ir alergologija

būti paskiepyti COVID-19 vakcina be papildomų tyrimų arba gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo vertinimo. Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė anafilaksija, nesusijusi su COVID-19 vakcina arba jos pagalbinėmis medžiagomis (pvz., PEG), ilgesnis stebėsenos laikotarpis po vakcinacijos nėra būtinas. Kreiptis į gydytoją alergologą ir klinikinį imunologą rekomenduojama tik tiems pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė PJR į PEG ir (arba) PS-80, arba kuriems po COVID-19 vakcinos suleidimo pasireiškė staigi sunki greito tipo PJR (≤ 4 val.). Tarptautinėse gairėse rekomenduojama atlikti odos alerginius mėginus su PEG ir PS-80, siekiant iširti galimą padidėjusį jautrumą šioms pagalbinėms medžiagoms, mėginant atskirti asmenis, kuriems gresia alerginės reakcijos į COVID-19 vakciną, arba pacientus, kuriems įtariamos Ige sukeltos PJR į COVID-19 vakciną. Atlikti moksliniai tyrimai rodo, kad dauguma pacientų, kurie sėkmingai paskiepyti pirmąją COVID-19 vakcinos doze, galėjo sėkmingai toleruoti ir antrąją bei kitas dozes. COVID-19 vakcinos yra saugios ir veiksmingos, o sunkios alerginės reakcijos yra itin retos, todėl svarbu skatinti pacientus skiepytis nuo COVID-19 ir vengti pakartotinės vakcinacijos vėlavimo [26].

ALERGIŠKŲ PACIENTŲ VAKCINACIJA IR PREMEDIKACIJA

Jeigu pacientui patvirtintas įsijautrinimas tirtiems vakcinos komponentams, rekomenduojama atlikti laipsnišką vakcinaciją – didinant vakcinos dozes. Ši procedūra vadinama desensibilizacija ir dažniausiai yra atliekama prižiūrint gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui. Nors desensibilizacija atliekama itin retai, ši procedūra yra naudinga asmenims, kuriems pasireiškė greito tipo PJR į vakciną (pvz., į pirmąją mRNR COVID-19 vakcinos dozę). Be to, leidžiama saugiai tęsti vakcinaciją naudojant desensibilizacijos protokolą. Desensibilizacija gali būti atliekama su (be) premedikacija, skiriant antipiretikus, analgetikus ir (arba) antihistamininius medikamentus [27].

Nors antipiretikai, analgetikai ir antihistamininiai vaistai yra vartojami siekiant apsaugoti nuo galimų vakcinos nepageidaujamų reakcijų arba jas palengvinti, vyrauja nuomonė, kad jų vartojimas gali būti susijęs su silpnesniu imuniniu atsaku [28]. Premedikacija prieš vakciną nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo antihistamininiais vaistais nerekomenduojama. Rekomenduojama tęsti šių vaistų vartojimą, jeigu jis yra nuolatinis (pvz., pacientams, sergantiems alerginiu rinitu arba lėtine spontanine dilgėline) [27].

Visgi analgetikų arba karščiavimą mažinančių vaistų poveikis vakcinų imunogeniškumui lieka neaiškus. Keletu tyrimų vertintas šių vaistų poveikis vakcinos imunogeniškumui. Pavieniai tyrimai rodo tam tikrų imuninio atsako parametrų pokyčius po vakcinaci-

jos, kai analgetikai ir karščiavimą mažinantys vaistai vartojami profilaktiškai arba dėl terapinių indikacijų [29, 30]. Vis tik šių įrodymų nepakanka teigti, kad analgetikai ir antipiretikai turi įtakos vakcinos veiksmingumui. Konkrečių duomenų apie analgetikų, karščiavimą mažinančių vaistų arba antihistamininių vaistų poveikį COVID-19 vakcinų imunogeniškumui yra nedaug. Turimi licencijuotų vakcinų klinikinį tyrimų duomenys ir pasaulio visuomenės sveikatos įstaigų rekomendacijos rodo, kad trumpalaikis analgetikų ir karščiavimą mažinančių vaistų vartojimas nereceptinėmis dozėmis greičiausiai neturės įtakos vakcinų veiksmingumui [31].

Aspektas, kuris lieka nežinomas ir yra plačiai diskutuojamas – ar analgetikai ir karščiavimą mažinantys vaistai gali apsaugoti nuo retų, bet rimtų nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip miokarditas arba trombozė, nes uždegiminės reakcijos bent iš dalies prisideda prie šių rimtų nepageidaujamų reakcijų patogenezės [32, 33].

PACIENTŲ, KURIEMS NUSTATYTA PADIDĖJĘS PRADINIS TRIPTAZĖS KIEKIS, VAKCINACIJA

Padidėjęs pradinis triptazės kiekis serume nustatomas iki 6 proc. populiacijos. Dažniausios priežastys – putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas ir mastocitozė. COVID-19 vakcinacijos rekomendacijose teigiama, kad asmenys, kuriems diagnozuotas putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas arba mastocitozė, gali būti saugiai paskiepyti bet kuria iš patvirtintų COVID-19 vakcinų arba bet kokia kita vakcina, o profilaktinė naujos kartos antihistamininio preparato dozė prieš skiepijimą gali pagerinti vakcinos toleravimą. Visiems pacientams, sergantiems mastocitoze, reikia apsvaistyti rekomenduoti saugumo priemones, įskaitant premedikaciją ir stebėseną po vakcinacijos, atsižvelgiant į individualią riziką ir bendrą situaciją kiekvienu atveju [34]. Pacientams, kuriems diagnozuotas putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas, ir sergantiems mastocitoze, anafilaksinį šoką gali sukelti tokie veiksniai, kaip plėviasparnių igėlimai, maisto alergenai ir vaistai. Visgi iki 20 proc. atvejų anafilaksijos priežastis lieka nenustatyta [35]. Remiantis dviejų tyrimų rezultatais, nenustatyta jokie statistiškai reikšmingo ryšio tarp anafilaksijos rizikos dėl vakcinacijos ir mastocitozės diagnozės [35, 36]. Pabrėžtina, jog vakcinacija gali paūminti mastocitozės simptomus, tokius kaip niežulys, dilgėlinė arba virškinamojo trakto sutrikimai [36]. Taigi, pacientams, sergantiems mastocitoze, vakcinos nėra kontraindikuotinos, o sunkių sisteminių PJR rizika išlieka maža [34].

DISKUSIJA

Nepageidaujamos reakcijos į vakciną gali pasireikšti kaip vietinės arba sisteminės, ūminės arba lėtinės, taip pat imuninės arba ne imuninės kilmės. Nors visos alerginės reakcijos yra sukeltos imuninės sistemos, ne

2 lentelė. Anafilaksijos ir vazovagalinės reakcijos diferencinė diagnostika [16]

	Anafilaksija	Vazovagalinė reakcija
Pradžia	Įprastai per 15 min. nuo vakcinos suleidimo, bet gali pasireikšti per kelias valandas	Netrukus, įprastai per kelias minutes po vakcinos suleidimo arba jos metu
Kvėpavimo takų sistema	Kosulys, švokštimas, balso užkimimas, stridoras, kvėpavimo sutrikimo požymiai, tokie kaip tachipnėja, cianozė. Viršutinių kvėpavimo takų patinimas (pvz., lūpų, liežuvio, gerklės, gerklų)	Normalus kvėpavimas, gali būti nežymūs pokyčiai
Širdies ir kraujagyslių sistema	Tachikardija Silpnas miego arterijos impulsas arba jo nebuvimas Hipotenzija – ilgainiui, nėra jokio pagerėjimo be specialaus gydymo Sąmonės netekimas – jokio pagerėjimo gulint arba nuleidus galvą	Bradikardija Silpnas arba periferinio pulso nebuvimas Stiprus miego arterijos pulsas Hipotenzija – įprastai laikina ir koreguojama gulint Sąmonės netekimas – pagerėja gulint arba nuleidus galvą
Oda	Odos niežėjimas Generalizuota odos eritema (paraudimas) Dilgėlinė Angioneurozinė edema (lokalus arba bendras gilesnių odos ar poodinių audinių sluoksnių patinimas)	Blyškumas Vėsi, suglebusi oda
Virškinamojo trakto sistema	Pykinimas arba vėmimas	Pilvo spazmai, viduriavimas, pykinimas arba vėmimas

visos imuninės reakcijos yra alerginės. Dažnos vietinės reakcijos nėra alergijos klinikinė išraiška, įskaitant patinimą ir eritemą vakcinos injekcijos vietoje. Šios reakcijos gali pasireikšti praėjus valandoms arba dienoms po injekcijos. Sisteminės nealerginės reakcijos, įskaitant lengvą karščiavimą ir vazovagalines reakcijas, tokias kaip hipotenzija, baimės jausmas, pykinimas ir sinkopė, taip pat yra gana dažnos. Nei vietinės, nei vazovagalinės reakcijos nekelia rimto pavojaus pacientui. Medicinos personalui, vakcinuojančiam pacientus, labai svarbu gebėti diferencijuoti anafilaksiją nuo vazovagalinės reakcijos, nes stebima tendencija klaidingai diagnozuoti PJR (2 lentelė) [16].

Reikėtų nepamiršti, kad galima ir neimunologinė anafilaksija, kai staigi, masyvi putliųjų ląstelių ir (arba) bazofilų degranuliacija vyksta nedalyvaujant imunoglobulinams. Šios reakcijos gali atsirasti dėl komplemento aktyvavimo nanodalelėmis, koloidiniais tirpalais arba liposomomis, nesudarant imuniniam kompleksui. Įprastai aktyvinamas komplementas, o šios reakcijos vadinamos su komplemento aktyvacija susijusia pseudoalergija (angl. *complement activation-related pseudoallergy (CARPA) reactions*), kurios metu įvyksta tiesioginė putliųjų ląstelių ir bazofilų aktyvacija, išsiskiria histaminas bei kiti mediatoriai (heparinas, triptazė, citokinai) [16]. Komplementas gali būti aktyvinamas klasikiniu, lėktininiu arba alternatyviu keliu. CARPA reakcijų metu, priešingai nei IgE medijuotų reakcijų metu, jau pirmą kartą paveikus antigenu gali išryškėti anafilaksija, kuri vėlesnių dozių suleidimo metu gali ir nepasikartoti. Šiuo atveju odos dūrio ir įodiniai mėginiai su vakcinų komponentais greičiausiai bus neigiami, o diagnozė patvirtinama klinikiniais duomenimis. Nors tiek IgE sukeltos anafilaksijos, tiek neimunologinės anafilaksijos klinikiniai požymiai yra

panašūs, triptazės ir SC5b-9 matavimai gali padėti atskirti šiuos du reakcijų tipus. Triptazė yra putliųjų ląstelių aktyvacijos žymuo, kuris išsiskiria po putliųjų ląstelių degranuliacijos, o SC5b-9 yra komplemento aktyvacijos žymuo ir galutinis komplemento kompleksas. Tiek triptazė, tiek SC5b-9 po anafilaksijos epizodo laikinai padidėja, todėl kraujo žymenis geriausia tikrinti praėjus 30–90 min. nuo reakcijos pradžios. Kitas naujas biologinis žymuo – paveldima α -triptemija, kuri gali būti naudinga nustatant individualaus paciento riziką susirgti sunkia anafilaksija [39, 40].

Anafilaksija dėl vakcinos komponentų iš tiesų yra reta. Per 26 m. JAV naudojamoje Vakcinų nepageidaujamų reakcijų registravimo sistemoje (angl. *The Vaccine adverse event reporting system, VAERS*) užregistruota beveik 500 000 pranešimų apie galimą anafilaksiją, sukeltą vakcinos komponentų, tačiau 828 iš jų priskirti anafilaksijai pagal Braitono anafilaksijos kriterijus (angl. *Brighton collaboration case definition of anaphylaxis*) [37]. Panašius rezultatus rodo ir 2016 m. publikuotas klinikinis tyrimas, kuriame analizuoti visuomenės sveikatos departamento duomenys. Nustatyta, kad anafilaksija patvirtinta tik 33 atvejais iš registruotų 25 173 965. Vis tik šio tyrimo rezultatai atskleidė reikšmingas anafilaksijos rizikos sąsajas su atopinėmis ligomis ir astma [40]. Keleto kitų tyrimų rezultatai rodo, kad dažniau anafilaksija nustatoma dėl pasiutligės, tymų, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių (MMRV), vėjaraupių (VAR) vakcinų ir vakcinos nuo juostinės pūslelinės *Herpes zoster (HZV)*, tačiau šis dažnis yra mažas [1]. Stinga informacijos apie vakcinų sukeltas neimunines anafilaksijas. Dažniausiai neimuninė anafilaksija siejama su kompiuterinės tomografijos metu naudojamomis kontrastinėmis medžiagomis arba gadolino kontrastu. Aprašytas klinikinis atvejis dėl

Pulmonologija ir alergologija

PEG išprovokuotos neimuninės anafilaksijos pacientui po COVID-19 mRNA vakcinacijos injekcijos [41].

Nors PJR į vakciną yra labai retos, rekomenduojama 15–30 min. po vakcinacijos stebėti visus pacientus. Svarbu žinoti, kad pacientus, kuriems nustatytas imunodeficitas (pvz., sunkūs T ląstelių imunodeficitai), kontraindikuotina skiepyti bet kokiomis gyvomis vakcinomis (vėjaraupių, raupų, geltonosios karštinės). Pacientus, kuriems reikalingas imunosupresinis gydymas, rekomenduojama, jei įmanoma, paskiepyti dar prieš skiriant imunosupresiją [16].

APIBENDRINIMAS

Vakcinacija tebėra pati svarbiausia ir sėkmingiausia sveikatos intervencija visuomenėje, mažinanti sergamumo ir mirtingumo rodiklius nuo infekcinių ligų. Padidėjusio jautrumo reakcijos į aktyvias vakcinų sudedamąsias dalis yra labai retos, įprastai sukeltos vakcinų komponento (pvz., kiaušinių baltymų), o ne antigeno. Dažniau nustatomos vietinės reakcijos injekcijos vietoje arba vazovagalinės reakcijos, kurios nėra laikomos alergijos klinicine išraiška. Nors anafilaksija dėl vakcinacijos yra reta, vakcinų gamintojai ir vakcinacijos paslaugą teikiančios gydymo įstaigos privalo turėti anafilaksijos valdymo algoritmus ir prirėkus jais remtis.

LITERATŪRA

- McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):463–72.
- Messina MR, Crisciotti C, Pellegrini L, Nappi E, Racca F, et al. Desensitization protocols for anti-SARS-CoV-2 vaccines in patients with high risk of allergic reactions. *Vaccines (Basel).* 2023;11(5):910.
- Hill A, Beitelshes M, Pfeifer BA. Vaccine delivery and immune response basics. *Methods Mol Biol.* 2021;2183:1–8.
- Dona DW, Suphioglu C. Egg allergy: diagnosis and immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5010.
- Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S, et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ.* 2008;179(6):525–33.
- Reses HE, Dubendris H, Haas L, Barbre K, Ananth S, Rowe T, et al. Coverage with influenza, respiratory syncytial virus, and updated COVID-19 vaccines among nursing home residents – national healthcare safety network, United States, December 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(51):1371–6.
- Land MH, Piehl MD, Burks AW. Near fatal anaphylaxis from orally administered gelatin capsule. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):99–100.
- de la Fuente J. The Alpha-gal syndrome is underdiagnosed. [Artículo traducido] El síndrome de alfa-Gal está infradiagnosticado. *Actas Dermosifiliogr.* 2024;115(1):T116–7.
- Russell M, Pool V, Kelso JM, Tomazic-Jezic VJ. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2004;23(5):664–7.
- Stone CA Jr, Rukasin CRE, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(12):2694–706.
- Austriaco N. Yeast oral vaccines against infectious diseases. *Front Microbiol.* 2023;14:1150412.
- Yoshino S, Hiraguchi Y, Tatekawa M, Shingaki T, Kumagai Y, Ebishima Y, et al. Vaccine-induced anaphylaxis in a child with cow's milk allergy: lactose hydrate was the culprit. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2022;1(2):87–9.
- Núñez Orjales R, Carballas Vázquez C, Carballada González F, Boquete París M. 2-phenoxyethanol-induced contact urticaria and anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(4):354–5.
- Nakayama T, Kumagai T, Nishimura N, Ozaki T, Okafuji T, Suzuki E, et al. Seasonal split influenza vaccine induced IgE sensitization against influenza vaccine. *Vaccine.* 2015;33(45):6099–105.
- Tous Romero F, Palencia Perez SI, Rodriguez Peralto JL, de Frutos FJO. Contact allergy to aluminum following vaccination: a report of 3 cases. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;S0001-7310(21)00098-3.
- Sampath V, Rabinowitz G, Shah M, Jain S, Diamant Z, Jensenak M, et al. Vaccines and allergic reactions: The past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy.* 2021;76(6):1640–60.
- Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK, et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1273–7.
- Maoz-Segal R, Shavit R, Kidon MI, Offengenden I, Machnes-Maayan D, Lifshitz-Tunitsky Y, et al. Late hypersensitivity reactions to the BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine are linked to delayed skin sensitization and prior exposure to hyaluronic acid. *Life (Basel).* 2022;12(12):2021.
- Chu DK, Abrams EM, Golden DBK, Blumenthal KG, Wolfson AR, Stone CA Jr, et al. Risk of second allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2022;182(4):376–85.
- Calogiuri G, Foti C, Nettis E, Di Leo E, Macchia L, Vacca A. Polyethylene glycols and polysorbates: two still neglected ingredients causing true IgE-mediated reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2509–10.
- Hurst M, Jordan A, Capstick J, Brewerton M, Cockroft R, Ingram J. Patients with previous immediate hypersensitivity reactions to polyethylene glycol can safely receive the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Intern Med J.* 2022;52(10):1818–20.
- Ju Y, Lee WS, Pilkington EH, Kelly HG, Li S, Selva KJ, et al. Anti-PEG antibodies boosted in humans by SARS-CoV-2 lipid nanoparticle mRNA vaccine. *ACS Nano.* 2022;16(8):11769–80.
- Ieven T, Van Weyenbergh T, Vandebotermert M, Devolder D, Breynaert C, Schrijvers R. Tolerability of polysorbate 80-containing COVID-19 vaccines in confirmed polyethylene glycol-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(12):4470–2.e1.
- Sellaturay P, Gurugama P, Harper V, Dymond T, Ewan P, Nasser S. The Polysorbate containing AstraZeneca COVID-19 vaccine is tolerated by polyethylene glycol (PEG) allergic patients. *Clin Exp Allergy.* 2022;52(1):12–7.
- Pignatti P, Ramirez GA, Russo M, Marraccini P, Nannipieri S, Asperti C, et al. Hypersensitivity reactions to anti-SARS-CoV-2 vaccines: Basophil reactivity to excipients. *Vaccine.* 2023;41(32):4693–9.
- Fernandez-Davila N, Taylor MG, Anvari S. Hypersensitivity reactions to COVID-19 vaccines-identify high-risk children and vaccinate the rest. *JAMA Pediatr.* 2022;176(5):443–4.
- AlMuhizi F, Ton-Leclerc S, Fein M, Tsoukas C, Garvey LH, Lee D, et al. Successful desensitization to mRNA COVID-19 vaccine in a case series of patients with a history of anaphylaxis to the first vaccine dose. *Front Allergy.* 2022;3:825164.
- Vormehr M, Lehar S, Kranz LM, Tahtinen S, Oei Y, Javinal V, et al. Dexamethasone premedication suppresses vaccine-induced immune responses against cancer. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1758004.
- Falup-Pecurariu O, Man SC, Neamtu ML, Chicin G, Baciu G, Pitic C, et al. Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactivity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(3):649–60.
- Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and

- antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374(9698):1339–50.
31. **Ooi EE, Dhar A, Petruschke R, Loch C, Buchy P, Low JGH.** Use of analgesics/antipyretics in the management of symptoms associated with COVID-19 vaccination. *NPJ Vaccines*. 2022;7(1):31.
 32. **Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H.** The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142(1):68–78.
 33. **Ostrowski SR, Søgaard OS, Tolstrup M, Stærke NB, Lundgren J, Østergaard L, et al.** Inflammation and platelet activation after COVID-19 vaccines – possible mechanisms behind vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *Front Immunol*. 2021;12:779453.
 34. **Bonadonna P, Brockow K, Niedozytko M, Elberink HO, Akin C, Niedozytko B, et al.** COVID-19 Vaccination in mastocytosis: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2139–44.
 35. **Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J.** Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226–32.
 36. **Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A, et al.** Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(6):813–21.
 37. **Mori F, Crisafulli G, Bianchi A, Bottau P, Caimmi S, Franceschini F, et al.** Drugs and vaccines hypersensitivity in children with mastocytosis. *J Clin Med*. 2022;11(11):3153.
 38. **Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo CA Jr.** Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1125–30.
 39. **Tatemoto K, Nozaki Y, Tsuda R, Konno S, Tomura K, Furuno M, et al.** Immunoglobulin E-independent activation of mast cell is mediated by Mrg receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;349(4):1322–8.
 40. **Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar O, Yilmaz EA, Tuncer A, et al.** Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy*. 2014;69(2):265–8.
 41. **Khalid MB, Frischmeyer-Guerrero PA.** The conundrum of COVID-19 mRNA vaccine-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;2(1):1–13.