

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Elena Sučilienė

Skirtingu laiku BCG vakcinomis skiepytų vaikų
tuberkulino reakcijos ikimokykliniu laikotarpiu

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

Vilnius, 2010

Disertacija rengta 1994 – 2010 m. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Vaikų ligų klinikoje

Disertacija ginama eksternu

Mokslinis konsultantas prof. habil. dr. Arūnas Valiulis
(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina - 07 B)

Turinys

Santrumpos	5
1. Įvadas.....	6
2. Literatūros apžvalga	9
2.1. BCG vakcina, jos ypatybės	9
2.2. Odos reakcija į tuberkuliną	18
2.2.1. Reakcija į tuberkuliną 3 mėn. po BCG vakcinacijos.....	18
2.2.2. Reakcija į tuberkuliną 1 m. vaikams.....	20
2.2.3. Reakcija į tuberkuliną 6 m. vaikams.....	20
2.3. Vietinė reakcija BCG vakcinai suleidimo vietoje	22
2.4. Reakcijos į tuberkuliną ryšys su žyme po BCG vakcinacijos.....	23
2.5. BCG vakcinacijos komplikacijos.....	24
2.6. Tuberkuliozės serologija	25
2.7. BCG vakcinacija, tuberkuliozės infekcija ir alergija	27
2.7.1. Atopija ir BCG vakcinacija bei tuberkuliozės infekcija įvairiuose tyrimuose ir eksperimentiniuose modeliuose.	27
2.7.2. TB ir atopija.....	32
2.7.3. BCG ir atopija.....	32
2.7.4. Teigiamo tuberkulino mėginio atvirkštinis poveikis atopijai	37
3. Darbo metodologija	39
3.1. Tiriamieji vaikai, jų grupės	39
3.2. Tyrimo metodika.....	41
3.3. Tyrimo struktūra	41
3.4. Statistinė duomenų analizė	43
4. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	44
4.1. Bendra įtrauktų į tyrimą naujagimių charakteristika.....	44
4.2. Tuberkulino reakcijos	48
4.2.1. Tuberkulino reakcijos 3 mėn. po BCG vakcinacijos.....	48
4.2.2. Tuberkulino reakcijos 1 m. vaikams.....	61
4.2.3. Reakcijos į tuberkulino mėginį palyginimas 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams	69
4.2.4. Tuberkulino reakcijos 2 m. vaikams.....	73

4.2.5. Tuberkulino reakcijos 6 m. vaikams.....	75
4.3. Vietinė reakcija BCG vakcinos suleidimo vietoje	78
4.4. Reakcijos į tuberkuliną ryšys su vietine povakcinine žyme 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams	86
4.5. BCG vakcinacijos pašalinis poveikis.....	91
4.6. H ₃₇ R _v , PPD, PSO TSP BCG, daniškos BCG IgG antikūnai tiriamųjų kraujo serume.....	92
4.6.1. Antikūnai kraujo serume 3 mėn. po BCG vakcinacijos	92
4.6.2. Antikūnai kraujo serume 1 m. vaikams	93
4.6.3. Naujagimio amžiaus BCG vakcina skiepytų vaikų antikūnų kraujo serume palyginimas 3 mėn. ir 1 m. vaikams	93
4.6.4. BCG vakcina skiepytų 3 mėn. amžiaus kūdikių antikūnų kraujo serume palyginimas 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams.....	94
4.7. Šešiamėčių vaikų, skiepytų BCG vakcina naujagimio ar 3 mėn. amžiaus, alergologinių anamnestinių duomenų ir imunologinių rodiklių palyginimas.....	97
5. Išvados	107
6. Praktiniai pasiūlymai	108
7. Literatūros sąrašas	109
8. Disertacijos tema paskelbtų darbų sąrašas.....	141
Priedas. Vaiko tyrimo anketa.....	143
a. Pradinė forma.....	143
b. Antroji forma – 3 mėn. po BCG vakcinacijos	145
c. Trečioji forma – 1 m. vaikams.....	147
d. Ketvirtoji forma – 2 m. vaikams.....	149
e. Penktoji forma – 6 m. vaikams	151

Santrumpos

AD - atopinis dermatitas

AR – alerginis rinitas

BA – bronchų astma

BCG - *Bacille Calmette – Guerin*

BR – bronchų reaktyvumas

IFN - interferonas

Ig A – imunoglobulinas A

Ig M – imunoglobulinas M

Ig G – imunoglobulinas G

Ig E – imunoglobulinas E

IUATLD - *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*

(angliškai) - Tarptautinė kovos su tuberkulioze ir plaučių ligomis sąjunga

MM - *Mantoux* mėginys – jodinis tuberkulino mėginys

MR- reakcija į *Mantoux* mėginį

ODM – odos dūrio mėginiai

PPD – *Purified Protein Derivate* (angliškai) – išgrynintas baltyminis derivatas

TB – tuberkuliozė

Th – Th limfocitai, T helperiai (angliškai *helper* - padėjėjas)

TSP vakcina – tarptautinė standartizuoto paruošimo vakcina

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

TM – tuberkuliozės mikobakterija

TtV – tarptautinis tuberkulino vienetas

TV – tuberkulino vienetas

RNR - ribonukleino rūgštis

TNF – tumoro nekrozės faktorius

1. Įvadas

BCG vakcina naudojama pirminei tuberkuliozės profilaktikai jau beveik 90 metų. Ji patikimai apsaugo vaikus nuo sunkiausių tuberkuliozės formų: miliarinės plaučių tuberkuliozės, tuberkuliozinio meningito.

Lietuvoje visuotiniam skiepijimui BCG vakcina (rusiškas štamas) įodiniu būdu naudojama nuo 1962 m. 1992 m. pradėta vakcinacija daniška BCG. BCG vakcinės poveikis (tiek apsauginis nuo tuberkuliozės, tiek ir savybė suformuoti povakcininį randelį ir įjautrinti tuberkulinui ar sukelti pašalines reakcijas) gali priklausyti nuo skiepijamųjų populiacijos, tačiau iki šiol Lietuvoje nėra tyrimų apie šios vakcinės įprasta doze naujagimio amžiaus skiepytųjų vietinės žymės formavimosi ypatumus, jautrumą tuberkulinui įvairaus amžiaus vaikų grupėse. Kai kuriuose tyrimuose nurodoma, kad vyresnio amžiaus BCG vakcinuotų kūdikių povakcininė žymė yra ryškesnė, o jautrumas tuberkulinui – didesnis, tai turėtų rodyti geresnę apsaugą nuo tuberkuliozės. Mažesnės nei įprasta BCG vakcinės dozės (tokia vakcina galėtų būti jos galiojimo termino pabaigoje) poveikis tyrimuose vertinamas nevienodai. Kadangi BCG vakcinų grupę sudaro įvairios BCG vakcinės, svarbus Lietuvoje naudojamos BCG vakcinės palyginimas su tarptautine standartizuoto paruošimo BCG vakcina. Susidariusio BCG randelio įtaka povakcininei tuberkulino reakcijai vertinama įvairiai, stipraus ryšio įrodymas būtų praktiškai reikšmingas mažų vaikų tuberkulino reakcijų interpretacijai.

Alergijos paplitimą pasaulyje bandoma aiškinti higienos teorija: bakterinės infekcijos stoka sąlygoja alerginių ligų vystymąsi. Astma yra labiau paplitusi tose šalyse, kur mažas sergamumas tuberkulioze, ir atvirkščiai. BCG vakcina yra gyva, todėl ja paskiepyti vaikai turėtų būti linkę mažiau sirgti alerginėmis ligomis. BCG vakcinacija skatina Th-1 tipo imuninį atsaką, o tai galėtų apsaugoti nuo alergeniui specifiško Th-2 tipo atsako. Kadangi naujagimio imuninė sistema yra nebrandi, vėliau BCG vakcinuotiems vaikams nuo alergijos apsaugantis poveikis turėtų būti didesnis. Mokslininkai teigia, kad įodinė BCG vakcinacija apsaugo nuo atopijos tik ankstyvoje vaikystėje,

kol dar egzistuoja išreikšta ląstelinio imuniteto moduliacija. Tiriant BCG vakcinuotus ir nevakcinuotus vaikus pastebėta tendencija, kad BCG vakcinuotų vaikų grupėje atopinio dermatito ir pasikartojančio švokštimo yra mažiau bei jie vėliau prasideda jaunesniems nei 2 m. vaikams. Japonijos moksleiviams yra ryškus atvirkštinis ryšys tarp lėto tipo jautrumo tuberkulinui reakcijos ir atopijos – astmos, rinokonjungtyvito ir egzemos. Rizikingi atopijai naujagimiai paskiepyti BCG vakcina; 18 mėn. amžiaus šie vaikai tiek pat sirgo alerginėmis ligomis, kiek ir placebo grupėje, tačiau pastebėta tendencija mažesniai egzemos paplitimui bei statistiškai mažesniai vaistų nuo egzemos naudojimui. Naujausi tyrimai leidžia manyti, kad BCG vakcinuotų naujagimių su BCG susijęs imuninis atsakas kontroliuoja Th atminties atsakus ir yra skirtingas įvairiose populiacijose, tai ir lemia BCG vakcinacijos poveikio atopijai įvairovę. Lietuvoje tyrimų šioje srityje nebuvo atlikta.

Darbo tikslas:

Ištirti skirtingų BCG vakcinų, dozių ir vakcinavimo laiko įtaką povakcininio ir bendrojo imuniteto formavimuisi ikimokyklinio amžiaus vaikams.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti jautrumą tuberkulinui 3 mėn. po BCG vakcinacijos kūdikiams, skiepytiems įprasta daniškos BCG vakcinos doze, pusine tos pačios vakcinos doze, PSO TSP BCG vakcina naujagimio arba skiepytiems įprasta daniškos BCG vakcinos doze 3 mėn. amžiaus.
2. Palyginti jautrumą tuberkulinui vienerių ir dviejų metų vaikams, skiepytiems įprasta daniškos BCG vakcinos doze, pusine tos pačios vakcinos doze, PSO TSP BCG vakcina naujagimio arba skiepytiems įprasta daniškos BCG vakcinos doze 3 mėn. amžiaus.
3. Įvertinti povakcininio randelio formavimosi ypatumus 3 mėn. po BCG skiepo ir 1 m. vaikams, skiepytiems įvairiomis BCG vakcinomis, jų dozėmis ar režimais.

4. Ištirti ar BCG vakcinacijos vietinės reakcijos dydis įtakoja tuberkulino įodinės reakcijos stiprumą 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams.
5. Ištirti kūdikių 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikų, skiepytų įvairiomis BCG vakcinomis, jų dozėmis ar režimais, kraujo serumo PPD, H₃₇ R_v, , daniškos BCG bei PSO TSP BCG IgG antikūnus.
6. Įvertinti galimą ryšį tarp vakcinacijos laiko, tuberkulino reakcijos dydžio ir su maistu siejamų odos alerginių ligų atsiradimo dažnio ikimokyklinio amžiaus vaikams, skiepytiems įprasta daniškos BCG vakcinos doze naujagimio arba 3 mėn. amžiaus.

Darbo mokslinis naujumas ir praktinė vertė

1. Pirmą kartą atliktas kompleksinis, prospektyvinis įvairiais BCG režimais skiepytų Lietuvos vaikų kohortos tyrimas iki 6 m. amžiaus.
2. Pirmą kartą palyginta skirtingų BCG vakcinų, jų dozių bei vakcinuojamų kūdikių amžiaus įtaka povakcininio imuniteto formavimuisi.
3. Pirmą kartą prospektyvinio tyrimo metu įvertintas BCG vakcinacijos laiko ryšys su ikimokyklinio amžiaus vaikų alergija.

Ginamieji teiginiai

1. 3 mėn. amžiaus BCG vakcina skiepytiems vaikams, lyginant su skiepytaisiais naujagimio amžiaus, tiek 3 mėn. po BCG vakcinacijos, tiek ir 1 m. vaikams vietinė BCG žymė yra dažnesnė, o reakcija į tuberkuliną stipresnė ir dažnesnė.
2. 3 mėn. po BCG skiepimo ir 1 m. vaikams reakcijos į tuberkuliną dydis priklauso nuo BCG žymės dydžio.
3. Ikimokykliniams vaikams BCG vakcinacija 3 mėn. amžiaus, palyginus su vakcinacija vos gimus, gali sumažinti su maistu siejamo odos alerginio bėrimo atsiradimo riziką.

2. Literatūros apžvalga

2.1. BCG vakcina, jos ypatybės

BCG vakciną sukūrė prancūzų mokslininkai Albert Calmette (1863-1933) ir Camille Guerin (1872-1961) [1, 2, 3], 1908 – 1919 m. augindami virulentiškas galvijų mikobakterijas (*Mycobacterium bovis*, *Nocard* štamai) tulžies, glicerino ir bulvių terpėje ir gautą kultūrą persėjant kas 3 savaites. Po 230 subkultūrų buvo gautos bakterijos, kurios nesukėlė progresuojančios tuberkuliozės jūros kiaulytėms, triušiams, galvijams ir arkliams. Vakcina pavadinta BCG (Bacille Calmette - Guerin). 1921 m. pediatras Weill-Hallé paskiepijo pirmą naujagimį peroraliniu būdu. Iki 1924 m. sėkmingai vakcinuoti 664 kūdikiai, o nuo 1924 iki 1928 m. be didesnių komplikacijų buvo paskiepyta 114 000 kūdikių. Šis skiepų metodas buvo saugus, tačiau liko svarbus efektyvumo klausimas. Calmette ir Guerin statistika rodė, kad vakcinuotų, bet susirgusių tuberkulioze vaikų mirtingumas buvo žymiai mažesnis. Vakcinos plitimą laikinai buvo pristabdžiusi Liubeko (Lübeck) tragedija. Vietinėje laboratorijoje BCG vakcina atsitiktinai buvo apkrėsta virulentiškais tuberkuliozės mikobakterijomis, ir iš 250 vakcinuotų naujagimių 73 mirė pirmaisiais metais, o dar 135 susirgo tuberkulioze, bet pasveiko.

Nepaisant šio nelaimingo atsitikimo, BCG vakcina pradėta naudoti visame pasaulyje bei imta kultivuoti įvairiose laboratorijose; taip atsirado įvairūs BCG štamai. Skandinavijos šalyse BCG skiepijimui pasirinktas įodinis būdas. Į Lietuvą BCG vakcina buvo atvežta 1924 -1926 m. [4].

BCG vakcina - tai labiausiai naudojama vakcina pasaulyje, jos yra paskirta daugiau 8 milijardų dozių, kasmet ja paskiepijama apie 100 milijonų vaikų [5]. PSO rekomenduoja skiepyti BCG vakcina naujagimius didelio sergamumo TB šalyse, tačiau įvairiose valstybėse, ypač Europoje, BCG

vakcinavimo schemas įvairios: nuo vienintelės visuotinės naujagimių vakcinacijos ir daugkartinių revakcinacijų iki selektyvinės arba pasirinktinės vakcinacijos ne tik vaikų, bet ir medicinos personalo ar vykstančių į šalis su dideliu TB sergamumu suaugusių asmenų [6, 7], kadangi tai bene vienintelė profilaktinė priemonė apsisaugoti nuo visame pasaulyje plintančios vaistams atsparios TB. BCG revakcinacijai šiuo metu mokslinio pagrindimo nepakanka [8, 9, 10]. Mažo sergamumo TB šalyse ekonomiškai naudingesnė selektyvinė BCG vakcinacija [11], kuri tačiau būna efektyvi tik skiepijant gimdymo skyriuje [12] arba reikalingos specialios programos rizikos grupių naujagimių sekimui [13]. Tarptautinė kovos su tuberkulioze ir plaučių ligomis sąjunga paskelbė kriterijus BCG vakcinacijos nutraukimui [14].

Įvairūs BCG štamai skiriasi tiek biochemiškai, tiek genetiškai [15], tiek ir gyvų bakterijų skaičiumi. Pasaulyje plačiausiai naudotos Connaught, Glaxo 1007, rusiška BCG-1, Tokyo 172, daniška 1331, Moreau RDJ, Pasteur 1173 P2 [16, 5], penkios pastarosios BCG vakcinos sudaro apie 90 proc. visų pasaulio vakcinacijų. Tokijo (Tokyo 172) štamai (PSO TSP BCG vakcina) pasižymi neįprastai dideliu kolonijų skaičiumi vakcinoje (0,1 ml vakcinos 3 000 000 000 kolonijas sudarančių vienetų [17], bakterijos yra smulkios. Daniška BCG (Danish 1331) savo savybėmis panaši į skystą BCG, kuri buvo naudojama iki 1931 m., jos 0,1 ml yra 150 000-300 000 kolonijas sudarančių vienetų [17]. Abi šios BCG neturi pirmo kriterijaus (RD1) genų ir baltymų (CFP10, ESAT-6, R_v3874, R_v3875), tačiau Tokijo BCG turi daug sekrecinio MPB70 geno, 2 intarpo sekos IS 6110 kopijas, metoksimikolatą, geną MPB64, o daniška BCG mažai sekretuoja MPB70 geną, turi 1 intarpo sekos IS 6110 kopiją, neturi metoksimikolato ir MPB64 geno [18]. Skiriasi šių bakterijų biocheminės, imunologinės savybės. Abou-Zeid C ir kt.[19], duomenimis, dukteriniai BCG štamai gali būti padalinti į 2 grupes pagal sekretuojamo dimero baltymo 46 kDa kiekius. Vienos grupės BCG vakcinos štamai (Tokijo, braziliška ir rusiška) produkuoja daug šio baltymo, o kitos – mažai. Danišką BCG vakciną šioje studijoje atstovavo klinikinėje praktikoje nenaudojamą danišką štamą 121, kuris šio baltymo visai nesekretuoja. Dauguma BCG štamų

turi vieną IS 986 kopiją toje pačioje chromosomos vietoje, o Tokijo, braziliška ir rusiška BCG turi papildomą kopiją skirtingoje, jai būdingoje vietoje [20].

PSO pripažino abi jas esant tinkamomis vakcinacijai nuo TB [21]. Tuberkuliozės modeliuose su pelėmis, vakcinuotomis skirtingais BCG štamais, nustatyta, jog įvairūs BCG štamai skirtingai veikia morfologinius, imunologinius TB procesus [22, 23]. Wu B ir kt.[24] tyrė 1 m. kūdikių, kurie buvo naujagimio amžiaus vakcinuoti 3 skirtingomis BCG vakcinomis (Tokijo, daniška, braziliška), specifinius imunologinius rodiklius ir nustatė, jog skirtingos vakcinos aktyvuoja ne tas pačias imuniteto sritis, tuo galima paaiškinti BCG vakcinų apsauginio poveikio nuo TB trukmę. Pasaulyje nuolat diskutuojama BCG štamų skirtumų klausimais [25]. Kartais tų pačių BCG vakcinų štamų, pagamintų keliose laboratorijose tuberkulino reakcijos konversijos skirtumai yra didesni, nei skirtingų štamų, pagamintų toje pačioje laboratorijoje [26].

Efektivumo prasme nė viena BCG vakcina nėra geresnė, ir nėra globalinio sutarimo, kuris štamai yra optimaliausias.

BCG efektyvumas, įvairių autorių duomenimis, yra nevienodas:

1939-48 m. Aronson tyrinėjo BCG vakcinaciją JAV indėnų tarpe, efektyvumas viršijo 80 proc. [27].

1944-63 m. tyrimuose Anglijoje įvardintas 77 proc. BCG vakcinacijos efektyvumas po 15 metų [28].

1956 - 1973 m. 13 m. moksleivių BCG skiepas apsaugojo nuo TB 80 proc., o nuo atviros TB - 60 proc. per 10 pirmų metų [29].

1968-1971 m.- tyrimuose Indijoje [30] rasta, jog suaugusių tarpe BCG vakcinų efektyvumas 0 proc., tačiau 95 proc. paskiepytų asmenų buvo apsikrėtę atipinėmis mikobakterijomis. Pastarųjų metų tyrimai įrodė, kad pirmiau apsikrėtus atipinėmis mikobakterijomis, BCG vakcinų aktyvumas yra visiškai blokuojamas [31]. 2006 m. Narayanan PR [32], peržiūrėjęs tyrimų Indijoje rezultatus, išvelgė BCG skiepų efektyvumą Indijoje 32 proc. tiek vaikų, tiek ir suaugusių tarpe.

Švedijoje 1979-1989 m. atliktuose tyrimuose įvardintas 82 proc. efektyvumas visų tuberkuliozės formų atžvilgiu naujagimiams ir vaikams [33].

al-Kassimi FA ir kt. [34] paskelbė apie multicentrinį naujagimių BCG vakcinacijos tyrimą Saudo Arabijoje; nustatyta, jog 1 – 14 m. vaikams apsauginis efektas nuo TB yra 82 proc., 15 – 24 m. žmonėms 67 proc., o 25-34 m. grupėje – 20 proc., nepaisant to, kad 88 proc. vaikų lieka nejautrūs tuberkulinui.

1948 - 1998 m. periodu stebėti Amerikos indėnai ir Aliaskos čiabuviai, kurie dalyvavo placebo kontroliuojamame BCG vakcinos tyrime ir nuolat priklausė rizikos susirgti TB grupei. Paaiškėjo, kad vidutinis sergamumas TB (100 000 asmenų) buvo 66 BCG vakcinuotų ir 138 nevakcinuotų BCG vakcina tarpe, t.y. apskaičiuotas BCG vakcinos efektyvumas 52 proc., o apsaugos trukmė – 50 m.[35].

Brazilijoje atliktas naujagimių BCG vakcinacijos efektyvumo tyrimas parodė, jog efektyvumas yra 39 proc. ir trunka 15 - 20 metų [36].

BCG vakcinacijos efektyvumo metaanalizių duomenys nurodo BCG apsauginį poveikį nuo TB po 10 m. tik 14 proc. vakcinuotųjų [37], tačiau jis priklauso ir nuo geografinės platumos, pvz., daniška BCG net po 20 m. 78 proc. apsaugo nuo TB Jungtinėje Karalystėje [38], tačiau po 15 m. visai neveikli Indijoje [30].

Eksperimentiniuose elnių modeliuose, intratonziliariai užkrečiant juos virulentiškomis *M.bovis*, geriausiai nuo aktyvios ligos ir net nuo infekcijos apsaugo kelios BCG vakcinacijos [39].

Po BCG vakcinacijos yra aktyvuojamas T ląstelinis imunitetas bei monocitai. Tiriant 3 grupių (3 mėn. kūdikiai, kurie BCG skiepyti tik gimus ir teigiamai į tuberkuliną reaguojantys, 3 mėn. BCG neskiepyti kūdikiai, teigiamai į tuberkuliną reaguojantys vakcinuoti BCG suaugę) monocitų funkciją *in vitro* nustatyta, kad, nesant limfocitų, BCG vakcinacija padidina makrofagų galią fagocituoti TM, tačiau nepadidina sugebėjimo inaktyvuoti (suardyti) intraląstelines virulentiškas mikobakterijas [40].

BCG vakcina, lyginant su placebo, padidina specifinių T ląstelių proliferacinį atsaką ir 1 tipo citokinų atsaką [41, 42]. Murray RA ir kt. [43] nustatė, kad naujagimių BCG vakcinacija sukelia stiprų CD₈₊ T ląstelių atsaką. Imunizacija BCG vakcina aktyvuoja jūrų kiaulyčių citotoksines T ląsteles, kurios atpažįsta BCG lipidus CD₁ molekulių kontekste. Vėliau pastiprinamas IgG antikūnų atsakas tiesiogiai prieš lipoarabinomaną, kuris yra svarbiausias mikobakterijos sienelės lipidas [44]. Grover A ir kt. [45] atrado, kad BCG vakcinacija skatina plaučių T ląstelių gebą pasipriešinti, kadangi patikimai padidina mRNR γ interferono, o sumažina mRNR α -TNF raišką. 10 sav. kūdikių BCG vakcinacija, palyginti su naujagimių, padidina BCG specifinių CD₄ T ląstelių, ypač polifunkcinių T, susijusių su γ IFN, α TNF ir IL-2 [46].

Pietų Afrikos Respublikoje, kur sergamumas TB vienas didžiausių pasaulyje, atliekamas didelis tyrimas, išsaugant ir vėliau tiriant 10 sav. po BCG vakcinacijos paimtą kraują. Suformuotos 2 grupės: kūdikiai, kurie TB susirgo „BCG vakciną neapsaugoti kūdikiai“, bei TB nesusirgę, nors šeimoje bendravo su atvira TB „BCG vakciną apsaugoti kūdikiai“. Preliminarūs rezultatai leidžia teigti, kad BCG vakcina aktyvuoja stiprų CD₈ ląstelių atsaką su citokinetiniu ir citotoksiniu potencialu, o taip pat aktyvuoja reguliatorines CD₄ ląsteles [47].

Dideli svyravimai BCG efektyvumo rezultatuose aiškinami metodologiniais skirtumais, vakcinų štamų įvairove, dozės dydžiu, TM virulentiškumu, egzogeninės TM infekcijos rizika, vakcinuojamųjų genetinė bei mitybos būkle, aplinkos mikobakterijų gausa [16]

Sisteminės retrospektyvinių bei perspektyvinių studijų [48, 49, 50,] ir metaanalitinių straipsnių [16, 17, 25, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58,] išvados teigia, kad BCG vakciną apsauginis efektas nuo TB vaikams yra 50 proc., nuo diseminuotos TB - 78 proc., o nuo tuberkuliozinio meningito – 64 proc. BCG apsaugo vaikus nuo sunkiausių tuberkuliozės formų - meningito ir miliarinės tuberkuliozės 60 - 80 proc., tuberkuliozės dėl buitinių TB kontaktų – 53 - 74 proc.; suaugusiems šis apsauginis efektas žymiai mažesnis. Lietuvoje 1989 – 1992 m. tuberkulioziniu meningitu susirgo 8 vaikai, iš jų 4 nebuvo skiepyti

BCG, 2 vaikams BCG randeliai nebuvo susidarę, vienam buvo 1 mm ir tik vienam – 3 mm randelis [59]. Panašūs rezultatai gauti Malawi: 70 proc. TB sergančių 0 - 6 mėn. kūdikių vietinės BCG žymės nebuvo [60]. BCG vakcinacijos ekonominė nauda yra neabejotina šalyse su dideliu sergamumu TB [61].

Soysal A ir kt. [62] 2005 m. paskelbė tyrimą apie 979 vaikų, šeimoje bendravusių su sergančiais atvira tuberkulioze suaugusiais, apsikrėtimą TM. Autorius rado, kad BCG vakcinacija 24 proc. sumažina TB infekcijos riziką, lyginant su neskiepytais, o BCG randelio nebuvimas yra nepriklausomas rizikos faktorius infekuotis TM po kontakto su TB, t.y., nesusidarius BCG randeliui, rizika TB infekcijai padidėja. Kanados čiabuvių indėnų tarpe BCG vakcinuotų vaikų iš šeimyninio TB židinio susirgo patikimai mažiau, nei be BCG vakcinacijos [52] Mokyklinio TB kontakto atveju BCG vakcinacija tiesiogiai sumažino tiek latentinės tuberkuliozės infekcijos, tiek ir TB riziką [63], o ikimokyklinio amžiaus vaikus darželyje apsaugojo nuo TB po kontakto su sergančiu darbuotoju [64].

BCG vakcinosis reaktogeninis poveikis sąlyginai vertinamas pagal BCG randelio susidarymą, o imunogeninis dažniausiai pagal povakcininę alergiją tuberkulinui, tai laikoma antimikobakterinio ląstelinio, arba 1 - tipo, reaktyvumo matu, nors iki šiol yra prieštaringų požiūrių, ar reakcijos į tuberkuliną stiprumas tiesiogiai proporcingas vakcinosis apsauginiam efektui [34, 56, 65, 66].

Tuberkulino įodinis mėginys – tai klasikinė lėto tipo alerginė reakcija. Kliniškai daugumai respondentų jau po 24 val. atsiranda silpnai išreikšta lokalizuota eritema su nedideliu patinimu ir kartais niežėjimu; reakcija gali būti staigi dėl aktyvios TB ar masyvaus infekavimosi TM [67]. Maksimali infiltracija būna 48 -72 val. po tuberkulino suleidimo į odą. Klasikinis „Kocho tipo“ atsakas pasižymi gerai ribota intensyvia eritema su ryškesniu cianotinio atspalvio sukietėjimu. Histologinė šios reakcijos išraiška yra uždegiminis infiltratas su T limfocitais, daugiausia CD₄, mononuklearais, mobilizuotais epidermofitais. Ultrasonografiniu būdu nustatyta, kad dermos sluoksnis

padidėja 200-300 proc. edemos, bet ne ląstelių sąskaita, vyksta sudėtingi imunologiniai procesai. IUATLD rekomenduoja saugiai naudoti šį mėginį apsikrėtimui TM nustatyti [69].

Povakcininės alergijos išraiška priklauso nuo vakcinuojamųjų amžiaus, laiko po BCG vakcinacijos bei naudojamo tuberkulino kiekio [70]. Po naujagimių BCG vakcinacijos tuberkulino mėginys dažniausiai būna silpnai išreikštas ir greit išnyksta [71, 72], o vakcinuotiems 1 - 6 m. amžiaus įvairiomis vakcinomis tuberkulino mėginys būna teigiamas apie 90 proc. respondentų, ir išlieka teigiamas net po 6 m. – 10 m., nors ir nedideliu nuošimčiui [73, 74]. Ormerod LP ir kt. [75] duomenimis, 93,5 proc. vaikų teigiamos reakcijos į tuberkuliną išryškėja greit po vakcinacijos ir išlieka iki 4 m. amžiaus. Turkijoje tuberkulinu tirti 1 – 6 m. vaikai, kurie buvo 0 - 2 mėn. amžiaus skiepyti BCG vakcina, kasmetinės teigiamos tuberkulino reakcijos buvo panašios [76]. Tyrimų Kanadoje duomenys teigia, kad didesnės nei 5 mm tuberkulino reakcijos dažniau pasitaiko 1 – 4 m. vaikams, skiepytiems BCG vakcina naujagimio amžius, nei neskiepytiems, o didesnės nei 10 mm tik vaikams iki 1 m. [77]. Vėliausių metaanalizių duomenys teigia, kad kūdikio amžiaus BCG vakcinuotų vaikų tuberkulino reakcijos didesnės ar lygios 10 mm dėl BCG vakcinacijos būna 8,5 proc. vaikų, tačiau tik 1 proc. 10 m. vaikų [58]. Po vyresnių nei 1 m. vaikų ar suaugusių BCG vakcinacijos jautrumas tuberkulinui ryškesnis [77, 67]. Kai kurie autoriai nurodo labai didelę povakcininę sensibilizaciją tuberkulinui – iki 40 m. tuberkulino reakcija gali būti mažesnė ar lygi 18 mm [78]. Vakcinės dozės didinimas neskatina povakcininės tuberkulino reakcijos padidėjimo [79, 80, 81].

Didelėje studijoje Gvinėjoje-Bisau 2148 naujagimio amžiaus įvairiomis BCG vakcinomis skiepyti sulaukę 6 mėn. kūdikiai tirti tuberkulinu. Jų BCG randelio susidarymas ir povakcininė alergija tuberkulinui priklausė nuo BCG vakcinės bei vakcinavimo technikos, tačiau buvo nesusiję su demografiniais parametrais (lytimi, sezonu, etnine grupe, mažu gimimo svoriu ir kt.) [82].

Normalios vietinės reakcijos atveju BCG suleidimo vietoje jau po 7 dienų formuojasi limfocitinė infiltracija ir vėliau specifinė granuloma, joje polimerazių grandinės reakcijų gali būti aptinkama BCG; 3 dienos po skiepo kraujyje molekuliniais metodais irgi galima aptikti BCG. Normalios vietinės reakcijos atveju iš opos sekreto 2 sav.- 2 mėn. po BCG vakcinacijos pasiseka išauginti *M. bovis* [40], o esant vietinėms komplikacijoms – ir ilgiau [83].

BCG randelio buvimas ir jo optimalus dydis naudojamas BCG vakcinacijos faktui konstatuoti, nors daliai naujagimio vakcinuotų vaikų jis nesusidaro [84]. BCG randelio dydžio jautrumas ir specifiškumas nėra susijęs su 1 - 14 m. vaiko amžiumi [85].

Leukocitų migracijos slopinimo testas PPD įtakoje įvairaus amžiaus (naujagimiai, kūdikiai) vaikams, kurie buvo BCG skiepyti naujagimio arba kūdikio amžiaus, nesiskyrė [86]. Vijayalakshmi V ir kt. [87] nerado didelių skirtumų tarp 3 BCG vakcinų (Tokyo, Glaxo, Madras), vertinant jų sugebėjimą suaktyvinti ląstelinį imunitetą pagal leukocitų migracijos slopinimo testą PPD įtakoje.

BCG vakcinacija skatina Th-1 tipo imuninį atsaką, o tai galėtų apsaugoti nuo alergeniui specifiško Th-2 tipo atsako ir atopijos kūdikystėje [88]. Tiriant kelių BCG vakcinų (Daniškos 1331, Japoniškos), skirtingu būdu (įodiniu, poodiniu) paskiepytų naujagimių sugebėjimą suaktyvinti specifinį imuninį atsaką, pastebėta, kad dėl poodinio skiepijimo būdo labiau paspartinama Th-1 tipo γ -IFN, α -TNF, IL-2 citokinių sekrecija, o sulėtinama Th-2 tipo citokinių IL-4 sekrecija, pagreitinama CD₄₊ ir CD₈₊ proliferacija [89].

BCG vakcina yra naudinga ne vien dėl apsaugos nuo TB. Ji beveik 100 proc. apsaugo nuo atipinių mikobakteriozių [90, 91, 92, 11], 35-72 proc. nuo raupsų [93,94], iš dalies – nuo helmintozių [95] ir limfomų [96]. BCG vakcina yra naudojama šlapimo pūslės vėžiui gydyti [97, 98]; kai kada intersticinio cistito, prostatos vėžio, melanomų, visceralinės leišmaniozės ir lėtinio hepatito B kompleksiniame gydyme. Besivystančiose šalyse su dideliu sergamumu TB ankstyva BCG vakcinacija turėjo teigiamą įtaką kūdikių išgyvenamumui, kas paaiškinama ne vien tik apsauga nuo TB, bet ir

nespecifiniu poveikiu [55, 99, 100], tas pat pastebėta ir mažo gimimo svorio kūdikių mirtingumui [82], o moteriškos lyties kūdikių iki 18 mėn. išgyvenamumui turėjo įtaką BCG randelio buvimas ir reakcija į tuberkuliną daugiau 1 mm 2 ir 6 mėn. kūdikiams [101]. Gvinėjoje Bisau BCG randelio buvimas 16 – 18 m. amžiaus asmenims buvo susijęs su geresniu išgyvenamumu [102]. Yra nuomonių, kad BCG gali apsaugoti kokliušu imunizuotą kūdikį nuo astmos: tose šalyse, kur yra didelis vaikų sergamumas astma, BCG vakcinacija nėra naudojama (JK, Naujoji Zelandija, JAV), o kur kūdikių BCG vakcinacija yra pasilikusi, sergamumas astma yra mažesnis (Prancūzija, Rytų Europos šalys, tame tarpe buvusi Rytų Vokietija). Kontraversiška BCG įtaka sergamumui diabetu: gyvūnų I tipo diabeto modeliuose įrodoma, kad BCG apsaugo nuo insulito ir diabeto išsivystymo [103, 104], tačiau vienuose populiacijų tyrimuose tai paneigiama [105, 106, 108], o kituose – patvirtinama [10, 35]. Naujausi tyrimai [110, 111] leidžia manyti, kad naujagimių su BCG susijęs imuninis atsakas kontroliuoja Th atminties atsakus ir yra skirtingas įvairiose populiacijose, tai ir lemia BCG vakcinacijos ypatumus.

Lietuvoje, Vilniaus krašte, gydytoja K.Stavianska 1929 02 27 Vilniaus Medicinos draugijos posėdyje apibendrino pirmąją patirtį, skiepijant BCG vakcina [112]. Šv. Jokūbo ligoninės naujagimių gydytoja V. Šumevič, padedant Vilniaus Kovos su tuberkulioze draugijai, 1926 m. nemokamai gavo BCG vakciną iš Varšuvos valstybinio higienos instituto. Nuo 1926 06 06 iki 1926 11 14 paskiepyti 38 naujagimiai. Skiepai nesukėlė jokių sveikatos sutrikimų naujagimiams, toliau stebint, vaikai vystėsi normaliai, 88 proc. vaikų neužsikrėtė TB iš aplinkos. BCG skiepą, kaip nekenksmingą, tačiau veiksmingą priemonę prieš TB rekomenduota naudoti plačiai.

BCG vakciną nuosekliai aprašė ir ją propagavo D. Jasaitis, L. Koganas, V.Tercijonas [113, 114, 115]. Panašu, kad iki 1941 m. nei Vilniaus krašte, nei Lietuvoje didesnių skiepijimų nuo tuberkuliozės nebuvo atliekama [116, 117]. 1946 m. pradėtas visuotinis skiepijimas nuo tuberkuliozės peroraline BCG vakcina. Pažymėtina, kad Vilniuje, kur šie skiepai pirmiausia pradėti, vaikų

sergamumas tuberkulioze sumažėjo tris kartus [118]. BCG vakciną, tuberkulino reakcijas, apsikrėtimo tuberkulioze poveikį vaikams vėliau tyrinėjo P. Spaninienė, M. Šilerienė, A. Sosnovskaja, T. Maslauskienė, P. Butkienė, D. Šlapkauskaitė, K. Miškinis, A. Petraškaitė, D. Steponavičienė ir kt. [119, 120, 121, 122, 123, 124, 59].

2.2. Odos reakcija į tuberkuliną

2.2.1. Reakcija į tuberkuliną 3 mėn. po BCG vakcinacijos

Moksliniuose tyrimuose naudojami įvairūs BCG vakcinos štamai bei skirtingi tuberkulinai bei jų dozės, todėl iškyla sunkumų lyginant povakcininį jautrumą tuberkulinui atskirose populiacijose. Teigiamos reakcijos į tuberkuliną 6 – 24 sav. po BCG vakcinacijos aptiktos 25 [125] - 97 [126] proc. kūdikių, o vidutinio MR dydis – nuo 2,9 iki 10,68 mm.

285 naujagimiai skiepyti Tokijo BCG vakcina, po 3 mėn. 74 proc. jų teigiamai reagavo į tuberkuliną (vidurkis 7,2 mm) [127]. Nepastebėta ryškesnio poveikio į tuberkulino mėginio išraišką priklausomai nuo maitinimo krūtimi ar motinos reakcijos į tuberkuliną pobūdžio.

Indijoje, paskiepijus BCG vakcina naujagimius, 3 mėn. kūdikiai tirti tuberkulinu – 93 proc. jų reakcijos į tuberkuliną buvo didesnės, nei 5 mm, o vidutinis teigiamo infiltrato dydis 10,68 mm [128].

846 kūdikiai Indijoje tirti tuberkulinu 6 - 8 sav. po naujagimių BCG vakcinacijos, 97 proc. jų reakcijos buvo teigiamos [126].

Jungtinuose Arabų Emiratuose 6 – 8 sav. po naujagimių BCG vakcinacijos tirti 264 kūdikiai, 63 proc. į tuberkuliną reagavo teigiamai [129].

Peru atlikta studija su naujagimiais, skiepytais 0,1 ml BCG vakcina (Pasteur-Mérieux-Connaught, Lyon), po 6 mėn. jiems buvo atliktas tuberkulino mėginys su 5TV PPD S (Tubersol, Connaught Lab. Ltd, Willowdale, Ontario,

Canada). Teigiamai į tuberkuliną reagavo 25 proc. kūdikių, vidutinis Mantoux reakcijos infiltratas buvo 2,9 mm [130].

Brazilijoje atlikta studija, skiepijant BCG vakcina naujagimystėje išnešiotus ir neišnešiotus naujagimius: po 3 mėn. atlikus jiems Mantoux mėginius su 5 TV PPD-S, teigiamos reakcijos buvo atitinkamai 87,7 ir 65,5 proc. jų, o 70,8 ir 67,5 proc. tuberkulino reakcijos buvo didesnės, nei 10 mm [131].

Jungtinuose Arabų Emirateuose neišnešioti naujagimiai (26 – 37 gestacijos savaitė), skiepyti tik gimus BCG vakcina ir tirti Mantoux mėginiu po 2 – 4 mėn., 31 proc. jų į tuberkuliną nereagavo, o 37 proc. reakcijos buvo 2 – 4 mm dydžio [132].

BCG vakcinavimo laiko bei BCG štamo ir dozės įtaka tuberkulino reakcijoms tyrimuose nevienalytė: kai kurie mokslininkai pastebėjo skirtumus, o dalis jų - nekonstatavo.

Senegale 548 8-10 m. vaikams atlikta Tokijo 172 BCG pilna doze ir 1/10 dozės, atlikus RM po 8 - 12 sav., ji buvo teigiama didesniai vaikų skaičiui, o susidaręs infiltratas buvo patikimai didesnis grupėje su pilna BCG doze [133].

Indijoje 0,05 ml ir 0,1 ml BCG vakcina skiepyti naujagimiai, o 0,1 ml doze 4 - 6 savaičių kūdikiai. Po 10 - 12 sav. kūdikiai buvo tirti tuberkulinu 1 TV PPD RT 23. Nerasta skirtumo tarp 0,1 ml BCG dozės grupių (naujagimiai ir 4 - 6 sav. amžiaus vakcinuojamieji) Mantoux infiltrato dydžio bei teigiamai į tuberkuliną reagavusių nuošimčio, tačiau pusine doze vakcinuoti statistiškai patikimai skyrėsi nuo šių grupių [134].

Dideliame tyrime Gvinėjoje-Bisau 2148 įvairiomis BCG vakcinomis vos gimus skiepyti 6 mėn. amžiaus kūdikiai buvo tirti tuberkulinu 2 TV PPD RT-23. Didesnė, nei 1 mm tuberkulino reakcija aptikta 25 proc. kūdikių, o povakcininė alergija tuberkulinui priklausė nuo BCG vakcinoms bei vakcinavimo technikos, tačiau nebuvo susijusi su demografiniais parametrais (lytimi, sezonu, etnine grupe, mažu gimimo svoriu ir kt.) [82].

Brazilijoje 150 naujagimių skiepyti Tokijo ir Merieux BCG vakcinomis 0,1 ml ir 0,05 ml dozėmis. Gauti statistiškai patikimi skirtumai tarp vakcinų ir dozių po 90 – 125 d., vertinant vidutinį BCG randelio dydį ir nuošimtį kūdikių, kurių reakcija į tuberkuliną buvo didesnė, nei 0 mm [135].

2.2.2. Reakcija į tuberkuliną 1 m. vaikams

Šveicarijoje 70 naujagimių vakcinuota BCG. Pirmais gyvenimo metais į tuberkuliną (Monotest) reagavo 44 proc. skiepytųjų [136].

Bijok ir kt. [137] tyrė jautrumą tuberkulinui vaikams, naujagimio amžiaus vakcinuotiems įvairiomis BCG vakcinų dozėmis. Pasirodo, į 50 TtV tuberkuliną reaguoja, nepriklausomai nuo BCG dozės, iki 90 proc. vaikų.

Vokietijoje naujagimiai skiepyti įvairiomis BCG vakcinų dozėmis; povakcininės tuberkulino reakcijos didžiausios dozės grupėje pasiekė net 95 proc. [138]. Tiek išnešioti, tiek ir neišnešioti naujagimio amžiaus BCG skiepyti 16 mėn. vaikai panašiai reaguoja į tuberkuliną [139, 140].

2.2.3. Reakcija į tuberkuliną 6 m. vaikams

Daugumas mokslininkų laiko, kad jautrumas tuberkulinui, vaikui augant, mažėja, ir 6 – 10 m. vaikams BCG vakcinacijos poveikis tuberkulino reakcijai yra minimalus.

Suomijoje tuberkulinu tirti 353 4-6 m. vaikai, kurie buvo naujagimio amžiaus skiepyti britiška BCG vakcina [141]. Pastebėta, kad reakcija į tuberkuliną buvo gęstanti: 4 m. – 4,5 m. vaikų grupės vidutinis tuberkulino reakcijos dydis buvo 6,6 mm, 4,5-5,5 m. – 5,2 mm, o vyresnių vaikų grupėje – 3, 5 mm, $p < 0,05$. Teigiamai į tuberkuliną reagavo 40 proc. vaikų, o 14 proc. reakcija buvo didesnė, nei 10 mm.

Australijoje atliktas didelis 7 – 12 m. vaikų atopijos tyrimas; vaikai buvo naujagimio amžiaus skiepyti BCG vakcina (309) arba visai neskiepyti (442). 14,3 proc. BCG vakcinuotų vaikų teigiamai reagavo į tuberkuliną, o 18,3 proc. buvo teigiamas gama interferono į PPD testas [142]. Tai tyrimas šalyje, kur mažai sergančių TB ir didelis sergamumas alerginėmis ligomis.

Saudo Arabijoje tuberkulinu tirtos naujagimio amžiaus BCG vakcinuotų ir nevakcinuotų vaikų grupės [143]. 5 - 11 m. amžiaus grupėse teigiamai (RM didesnė 10 mm) reagavusių vaikų buvo daugiau tarp skiepytų, tačiau statistiškai patikimas skirtumas gautas tik 12 m. (atitinkamai 20 proc. ir 3,9 proc.) ir 13 m. vaikams (15,5 proc. ir 4,1 proc.); tai bandyta aiškinti apsikrėtimu aplinkos atipinėmis mikobakterijomis. Šios studijos trūkumas – įvairiais metais galėjo būti vakcinuojama įvairiomis BCG vakcinomis.

Kanados mokslininkai Wang L ir kt., [144] išnagrinėjo 370 straipsnių, kurie buvo paskelbti anglų kalba Medline duomenų bazėje 1966 - 1999 m. BCG vakcinacijos įtakos į tuberkulino mėginius tema. Pastebėta, kad BCG vakcinacijos poveikis į BCG vakciną trunka ne ilgiau 15 m. ir kad didesnė nei 15 mm reakcija į tuberkuliną yra greičiau dėl apsikrėtimo TM, o ne dėl BCG vakcinacijos. Rekomenduota interpretuoti tuberkulino mėginį individualiame klinikiame kontekste, įvertinant infekcijos rizikos faktorių, o priimant sprendimą gydyti latentinę tuberkuliozės infekciją, atkreipti dėmesį į tuberkulino infiltrato dydį.

Kita metaanalizė atlikta, analizuojant straipsnius, kuriuose sulygintos BCG vakcinuotų ir nevakcinuotų asmenų grupės [145]. Teigiamai į tuberkuliną reaguojančių vaikų nuošimtis grupėse priklauso nuo vaikų amžiaus bei sergamumo tuberkulioze šalyje.

2.3. Vietinė reakcija BCG vakcinės suleidimo vietoje

Žymė BCG vakcinės suleidimo srityje susidaro, įvairių tyrimų duomenimis, nuo 32 iki 99 proc.

Indijoje lyginta BCG vakcinės suleidimo sritis, kai Daniška BCG atlikta mažo (mažiau 2,5 kg) ir normalaus svorio naujagimiams. Pastebėta, kad mažo svorio naujagimiams BCG vietinė reakcija buvo silpniau išreikšta po 4 sav., tačiau visai nesiskyrė po 12 sav.[146].

Indijoje vakcinuoti 0,05 ml ir 0,1 ml BCG (daniškas 1331 štamai su 69 milijonų kultūrą sudarančių vienetų) doze naujagimiai ir 0,1 ml doze 4 - 6 savaičių kūdikiai. Nerasta skirtumo tarp 0,1 ml BCG dozės grupių (naujagimiai ir 4 - 6 sav. amžiaus vakcinuojamieji) BCG randelio dydžio bei susidarymo dažnio atžvilgiu, tačiau pusine doze vakcinuotų naujagimių povakcininė žymė buvo statistiškai patikimai mažesnė [134].

Jungtinuose Arabų Emirateose 6 – 8 sav. po naujagimių BCG vakcinacijos tirti 387 kūdikiai, BCG randeliai susidarė 92 proc. jų [129].

Šveicarijoje 70 naujagimių vakcinuota BCG. Pirmais gyvenimo metais BCG randeliai rasti 87 proc. kūdikių [136].

Malawi atliktame tyrime pastebėta, kad jaunesnių nei 1 mėn. amžiaus BCG vakcinuotų kūdikių randeliai, vertinant juos 4 m. vaikui, buvo mažesni, nei vakcinuotų vyresnio amžiaus, tarp jų santykinai dažniau BCG randeliai nesudarė [84].

Peru tirti naujagimio amžiaus 0,1ml Pasteur-Mérieux-Connaught, Lyon BCG skiepyti 6 mėn. kūdikiai, 99 proc. jų BCG randeliai buvo susidarę [130]. Gana prieštaringai mokslininkai vertina gestacijos amžiaus poveikį BCG randelių susidarymui. Jungtinuose Arabų Emirateose neišnešioti naujagimiai (26 – 37 gestacijos savaitė), skiepyti tik gimus BCG vakcina, o 2 – 4 mėn. po BCG vakcinacijos tik 32 proc. jų buvo susidaręs BCG randelis [131]. Brazilijoje BCG vakcina skiepyti 65 išnešioti ir 40 neišnešiotų naujagimių: po 3 mėn. BCG žymės buvo atitinkamai 96,9 ir 90,0 proc. kūdikių [132]. Gvinėjoje-Bisau 2148 įvairiomis naujagimio amžiaus BCG vakcinomis

skiepytų 6 mėn. kūdikių BCG randeliai aptikti 89 proc., o jų susidarymo dažnis priklausė nuo BCG vakcinės bei vakcinavimo technikos, tačiau nebuvo nesusiję su demografiniais parametrais (lytimi, sezonu, etnine grupe, mažu gimimo svoriu ir kt.) [82]. Indijoje BCG vakcina buvo skiepyti įvairaus amžiaus naujagimiai ir kūdikiai (0 - 1 d., 2 - 30 d. ar 31 – 90d.). 6 mėn. amžiaus 90,2 proc. kūdikių BCG randeliai buvo susidarę, o pirmomis dienomis paskiepytų tarpe daugiausia kūdikių buvo be BCG randelių [147]. 576 naujagimio amžiaus BCG vakcinuoti kūdikiai tirti dėl BCG randelio: 86,9 proc. jų randeliai buvo susidarę. BCG randeliai daugiausia nesusidarę tiems, kurie buvo vakcinuoti BCG vakcina pirmosiomis dienomis [148].

285 naujagimiai skiepyti Tokijo BCG vakcina, po 3 mėn. visiems jiems (100 proc.) buvo susidaręs BCG randelis (vidurkis 4,6 mm) [127].

Lietuvoje tirti randeliai 348 2 - 6 m. vaikams, 96,26 proc. jų buvo skiepyti rusiška BCG vakcina. 2 - 8 mm dydžio randeliai susidarė 35,2 proc. vaikų; dažniau randeliai susidarė ne gimdymo skyriuose, o ambulatoriškai BCG skiepytiems, t.y. vyresniems vaikams [59].

2.4. Reakcijos į tuberkuliną ryšys su žyme po BCG vakcinacijos

Tuberkulino reakcijos ryšys su BCG randelio dydžiu nevienareikšmis, vis dėlto dauguma tyrinėtojų pastebi šių dydžių teigiamą koreliaciją.

Šveicarijoje iš 70 naujagimio amžiaus BCG vakcinuotų vaikų pirmais gyvenimo metais į tuberkuliną (Monotest) reagavo 44 proc. skiepytųjų, o BCG randeliai buvo susidarę 87 proc. vaikų [136].

Peru naujagimio amžiaus 0,1 ml BCG (Pasteur-Mérieux-Connaught, Lyon) vakcina skiepytiems 6 mėn. kūdikiams 99 proc. buvo susidarę BCG randeliai, tačiau teigiamai į tuberkuliną sureagavo tik 25 proc. kūdikių, todėl nepastebėta tiesioginio šių faktorių ryšio [130].

Indijoje BCG vakcina skiepytų įvairaus amžiaus naujagimių ir kūdikių (0-1d., 2-30 d. ar 31-90) *in vitro* leukocitų migracijos slopinimo reakcija PPD

įtakoje buvo panaši [147] tiek turinčių, tiek ir neturinčių BCG randelių 6 mėn. amžiaus kūdikių.

Vokietijoje naujagimiai skiepyti įvairiomis BCG vakcinės dozėmis; povakcininės tuberkulino reakcijos didžiausios dozės grupėje pasiekė net 95 proc. Kadangi šioje grupėje vakcinacijos komplikacijų nebuvo, dozė pasirinkta naujagimių vakcinacijai [138]. Nepastebėta tiesioginio ryšio tarp susidariusio BCG randelio ir tuberkulino reakcijos dydžio: 22 vaikams be BCG randelio tuberkulino mėginiai buvo teigiami ir atvirkščiai, 13 vaikų su neigiamomis tuberkulino reakcijomis buvo su BCG randeliais.

Jungtinuose Arabų Emiratuose 6 – 8 sav. po naujagimių BCG vakcinacijos tirti 387 kūdikiai, iš 11 kūdikių be BCG randelio tik 3 tuberkulino reakcija buvo teigiama, pastebėta koreliacija tarp BCG randelio ir teigiamo tuberkulino mėginio, $p < 0,001$ [129].

Jungtinuose Arabų Emiratuose neišnešioti naujagimiai (26 – 37 gestacijos savaitė) skiepyti BCG vakcina naujagimio amžiaus, o po 2 – 4 mėn. tik 32 proc. jų buvo susidaręs BCG randelis, o į tuberkuliną teigiamai reagavo 32 proc. kūdikių. Tų tiriamųjų, kurių buvo susidaręs BCG randelis, patikimai didesniai skaičiai buvo teigiamos reakcijos į tuberkuliną [131].

Irane tuberkulinu tirti 1576 sveiki 1 - 5 m. vaikai, kurie buvo vakcinuoti BCG pirmą gyvenimo mėnesį; gautas teigiamas linijinis ryšys tarp BCG randelio ir reakcijos į tuberkuliną dydžio [71].

Indijoje, paskiepijus BCG vakcina naujagimius, 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn. amžiaus kūdikiai tirti tuberkulino mėginiais; pastebėta ryški koreliacija tarp BCG žymės ir tuberkulino reakcijos – koreliacijos koeficientas 6 [128].

2.5. BCG vakcinacijos komplikacijos

BCG vakcina laikoma viena saugiausių pasaulyje [149].

Komplikacijomis laikomos vietinės odos pažeidimo reakcijos, regioniniai pūlingi limfadenitai. Galimi ir sunkesni vietiniai ar daugybiniai pažeidimai: raumenų ir kaulų specifiniai uždegimai bei mirtinos ir nemirtinos

komplikacijos dėl padidinto jautrumo reakcijų ar mikobakterinės diseminacijos [150, 151, 152, 153, 154, 155, 156]. Komplikacijų rizika priklauso nuo vakcinės tipo bei imuninės būklės. Apskaičiuota, kad osteomielitas išsivysto 0,01 - 50 atvejais iš 1 milijono vakcinacijų, daugybiniai ar diseminuoti pažeidimai 0,01 - 2 atvejais, o mirtini atvejai 0,01 - 1 iš milijono vakcinuotų [151]. Pietų Afrikos Respublikoje iš 10 000 Daniška BCG skiepytų naujagimių pašalinis poveikis pasitaikė 3 proc. atvejų ir buvo vietinio pobūdžio [157].

BCG vakcinės pašalinis poveikis susijęs su vakcinės doze [79, 80, 81, 158]. Apskaičiuota, kad Daniškos vakcinės 1331, kai 0,1ml praskiestos vakcinės yra 10 - 30×10⁴ kolonijas sudarančių vienetų, 5000 vakcinuotų naujagimių tenka 1 pūlingas limfadenitas [69]. Vakarų Vokietijoje skiepijant šia vakcina, kai 1 dozėje 100 000 - 200 000 gyvybingų vienetų, 10 000 vakcinuotų naujagimių teko 4,8 komplikacijos, iš jų 3,3 pūlingi limfadenitai. Sumažinus dozę iki 100 000 - 150 000 gyvybingų vienetų, komplikacijų sumažėjo kelis kartus [70, 158].

2.6. Tuberkuliozės serologija

Suaugusių TB diagnostikai gana sėkmingai naudojami imunologiniai tyrimai (antikūnų paieška ELISA metodu) - jautrumas siekia 52,5 proc., specifiškumas 93,3 proc., prognostinė teigiama vertė 95,9 proc., prognostinė neigiama vertė 39,7 proc. [159]. TB serologijai naudojamų komercinių antigenų yra labai įvairių, jų jautrumas nevienodas [160]. Kai kurie autoriai nurodo, kad šeiminiais TB kontaktams, dar nesergantiems tuberkulioze, padidėja antikūnų kiekiai [161], o antikūnų profilis yra skirtingas, esant latentinei tuberkuliozės infekcijai ar ligai [162]. Vaikų tuberkuliozės diagnostikai ELISA metodu nustatant Ag85 IgG antikūnus, testas buvo jautresnis (59,1 proc.), nei pasėlis ant kietos Lowenstein Jensen terpės (19,3 proc.), Bac Tec sistemoje (24,1 proc.) ar Ziehl Nelson mikroskopija (16,9 proc.) visiems tirtiems ligoniams [163]. Senol G, Ecevit C, Oztürk A [159] tyrė vaikų, sergančių plaučių ir ekstrapulmonine TB, bei kontrolinės grupės IgG

antikūnus 38-kDa ir 16-kDa rekombinantiniams antigenams. Jautrumas, specifiškumas, prognostinė teigiama ir neigiama vertė buvo atitinkamai 25 proc., 90 proc., 66,7 proc., ir 60 proc., taigi testas pasirodė esąs labai specifiškas, bet nejautrus, tačiau kartu su kitais tyrimų metodais galintis pagelbėti bakteriologiškai nepatvirtintai vaikų tuberkuliozei nustatyti. Kitame tyrime buvo nustatyta, kad vaikų pirminės tuberkuliozės atveju serologija būna mažiau išreikšta, nei antrinės tuberkuliozės atvejais [164]. Naudojant daugiau antigenų, pvz., Rv3425, 38-kDa ir LAM, ar CFP-10, kompleksinį Ag85 ir Ag85B, tyrimo jautrumas padidėja [165, 166].

Kadangi BCG yra susilpninta *M.bovis*, po vakcinavimo galėtų būti pastebimi specifinių Ig kiekių pėdsakai. Turkijoje BCG vakcina skiepyti 35 naujagimiai (0 - 30 d.), ir 2, 4, 6, 16 mėn. po vakcinacijos jiems ELISA būdu tirti PPD IgG ir IgM antikūnai. Pastebėta, kad IgM nuo 2 mėn. po BCG vis didėjo, $p < 0,05$, o IgG nuo 2 iki 4 mėn. mažėjo, o vėliau stabiliai augo. Paskiepijus BCG vakcina 31 - 60 d. amžiaus kūdikius, tendencija buvo panaši, tačiau vėliau skiepytų kūdikių IgM 2 ir 4 mėn. po BCG vakcinacijos reikšmės buvo didesnės, nors statistiškai patikimo skirtumo negauta [167]. Rota S ir kt. [168] tyrė antikūnus IgG, IgA, IgM 63 kūdikių, kurie buvo BCG vakcinuoti, A60 antigenui, pagamintam iš *Mycobacterium bovis* BCG citoplazmos. Po BCG vakcinacijos 6 mėn. laikotarpiu Ig M ir Ig A vidutiniai dydžiai didėjo, o IgG mažėjo. 17 proc. IgM ir 22 proc. IgA dydžiai viršijo normos ribas. 83 proc. kūdikių po 8 sav. teigiamai reagavo į tuberkuliną, pastebėta koreliacija tarp teigiamo tuberkulino mėginio ir IgG kiekių.

Bardisevičienė I tyrė naujagimių, 12 m. vaikų prieš BCG vakcinaciją ir 1 bei 2 m. po BCG vakcinacijos kraujo serumo PPD, BCG ir H₃₇R_v IgG antikūnus [169]. Rasta, kad IgG antikūnų patikimai padidėja, vaikui augant (naujagimiai – 7 m. vaikai - 12 m. vaikai) ir 1 m. po 12 m. vaikų BCG revakcinacijos. Vaikų su teigiamomis ir neigiamomis tuberkulino reakcijomis antikūnų dydžiai taip pat patikimai skyrėsi.

TM infekcijos ypatumų nustatymui tirti sergantys atvira TB ligoniai, neseniai apsikrėtę TM ir sveiki neapsikrėtę TM, bendravę su TB sergančiu,

asmenys [170]. Ištirti jų T limfocitai ir jų poklasis (CD₃, CD₄, CD₈, αβTCR, γδTCR), B ląstelės, monocitai ir kostimuliuojantys CD₂₈ ir CD₈₆ periferiniame kraujyje. Pasirodė, kad CD₄₊ T limfocitų skaičius yra geriausiai skiriamasis parametras tarp ligos ir infekcijos, o B limfocitų skaičius – tarp infekuotų ir neinfekuotų. Manoma, kad CD₄₊ T limfocitai yra svarbūs šeimininko kovoje su TM, nes jie dalyvauja antigeno atpažinime, citokinų sekrecijoje bei makrofagų NO gamybos skatinime. Sergančių TB CD₄₊ migruoja į židini, sudarydami granulomas, o gal būt, dalis patiria apoptozę, paveikti TM. B limfocitų vaidmuo TB infekcijos procese nėra visai aiškus.

2.7. BCG vakcinacija, tuberkuliozės infekcija ir alergija

2.7.1. Atopija ir BCG vakcinacija bei tuberkuliozės infekcija įvairiuose tyrimuose ir eksperimentiniuose modeliuose.

Higienos teorija, kurios pradininkas Strachan DP. [171] alerginių ligų paplitimą aiškina bakterinės infekcijos stoka. Suaugusių moksliniame tyrime Islandijoje, Estijoje ir Švedijoje tirta, ar yra ryšys tarp atopijos, alerginės astmos, alerginio rinito ir lėtinių infekcijų - *Helicobacter pylori*, *Toxoplasmosis gondii*, hepatito A viruso, *Herpes simplex* viruso 1, *Chlamydia pneumoniae*, *EBV*, ir *Cytomegalovirus* IgG [172] ir nustatyta, kad neatopiškiems žmonėms teigiama minėtų antigenų serologija yra dažnesnė, o 3 ir mažiau IgG antikūnų turėjimas yra nepriklausomas atopijos rizikos faktorius. Bronchų astma retesnė tose šalyse, kur sergamumas TB yra didesnis, ir atvirkščiai [173, 174, 175).

Suomijoje pagal kompensuojamų vaistų registro duomenis tirti 1162 suaugę, kurie sirgo aktyvia tuberkulioze, būdami jaunesni nei 20 m., ir lygintas jų alerginių ligų paplitimas su nesirgusių TB kontroline grupe. Pasirodė, kad ankstyva TM infekcija moterims sumažina astmos ir alerginių būklių atsiradimą [176].

Australijoje tirta atopija 7-12 m. amžiaus vaikams, kurie buvo naujagimio amžiaus skiepyti BCG vakcina (309) arba išvis neskiepyti (442). Pasirodė, kad BCG neturėjo įtakos alerginiam jautrinimui, tačiau esant šeimyninei predispozicijai alerginiam rinitui ir atopiniam dermatitui, BA buvo mažiau BCG vakcinuotų grupėje. Tarp BCG vakcinuotųjų 14,3 proc. tirtųjų teigiamai reagavo į tuberkuliną, o 18,3 proc. buvo teigiamas gama interferono į PPD testas; šiems vaikams atopijos nebuvo mažiau [142]. Tai tyrimas šalyje, kur mažai sergančių TB, o daug – alerginėmis ligomis.

Šalyse, kur BCG vakcinacija neatliekama, atopija (jautrinimas nors vienam inhaliaciniam alergenui) nepriklauso nuo ankstyvos vakcinacijos – vakcinų dozių kiekio pirmais dvejais gyvenimo metais 6 – 16 m. vaikams (177). Prancūzijoje, kurioje BCG vakcinacija buvo atliekama, tirta skiepų įtaka atopinių ligų (BA, AR, egzema) paplitimui paauglių tarpe. Nerasta ryšio tarp atopijos ir ligos, nuo kurios buvo skiepijama, vakcinavimo plano ar dozių skaičiaus. Didžiausią teigiamą poveikį turėjo vakcinacija gyvomis vakcinomis – peroraline poliomielite bei BCG vakcina [178]. Peroralinė poliomielite vakcinacija antrais rizikingo atopijai vaiko gyvenimo metais sumažina astmos riziką ankstyvoje vaikystėje Australijoje [179].

Gruzijoje tirtiems moksleiviams nerasta patikimo ryšio tarp BCG vakcinacijos ir BA bei kitų alerginių ligų. Autoriai suabejojo BCG vakcinacijos reikšme higienos teorijoje [180].

Išsivysčiusiose šalyse alergijos paplitimas didėja. Procesą iš dalies gali įtakoti kai kurių virusinių ir mikobakterinių infekcijų, kurios slopina Th2 imuninį atsaką, stiprindamos Th1, mažėjimas. Tačiau Alm JS ir kt. [181], nerado skirtumo tarp alerginių ligų paplitimo ir BCG vakcinacijos ir iškėlė hipotezę, kad gal ne BCG vakcinacija, o infekavimasis *M.tuberculosis* stimuliuoja Th1 imuninį atsaką. Galimi ir kiti paaiškinimai - BCG štamų skirtumai, imuninio atsako ypatumai dėl skirtingos genetinės konstitucijos [181, 182].

Nerasta ryšio tarp tuberkuliozės infekcijos anamnezėje, atsako į tuberkuliną ir suaugusių BA, AR ir atopijos. Manoma, kad įdoinė BCG

vakcinacija kūdikystėje apsaugo nuo atopijos tik ankstyvoje vaikystėje, kol dar egzistuoja išreikšta ląstelinio imuniteto moduliacija; tai patvirtina tyrimai su eksperimentiniais gyvūnėliais [183]. Olandijos ir Vokietijos vaikams pastebėta didesnė rizika sensibilizacijai namų erkutėms BCG vakcinuotųjų tarpe, tačiau nebuvo ryšio tarp vakcinacijos ir respiracinių simptomų [184].

Grenlandijos 8 – 16 m. vaikai tirti dėl atopijos bei įvertinta jų BCG vakcinacija. Teigiama, kad kūdikio amžiaus BCG vakcinacija neįtakoja mažesnės rizikos atopijai [185].

Tarptautinės vaikų astmos ir alerginių ligų studijos duomenimis, atopinių ligų simptomų (BA, AR, atopinė egzema) paplitimas šalyje nėra susijęs su vakcinacijos nuo TB apimtimi [186].

Astmą gali sukelti stiprus Th2 atsakas tiems vaikams, kurie neturėjo sąlyčio su Th1 stimuliuojančiomis infekcijomis. Ekspozicija TM pirmiausia paskatina Th1 citokinų sekreciją ir po to sekančią makrofagų reaktyvaciją [187], todėl visai įmanoma, kad BCG vakcinacija gali paskatinti Th1 citokinų gamybą ir sąlygoti nuo Th 2 priklausomos atopijos rizikos sumažėjimą. Šią hipotezę patvirtina tyrimai su laboratoriniais gyvūnais.

BCG vakcinuotų pelių jauniklių, vėliau įjautrintų kiaušinio baltymu, po 16 sav. alerginis plaučių uždegimas ir bronchų hiperjautrumas buvo silpnesnis, palyginti su kontroline įjautrintų pelių grupe [188, 189]. Eozinofilinio uždegimo plaučiuose susilpnėjimas aiškinamas CD_{4+} , CD_{25+} blužnyje padaugėjimu, o tai pasitarnauja postūmiu tolesniems imunologiniams mechanizmomams [190].

Eksperimentiniuose pelių modeliuose BCG vakcinacija 14 d. prieš įjautrinimą kiaušinio baltymu sukelia Th1 imuninį atsaką, kuris slopina alerginę sensibilizaciją bei padidėjusio BH atsiradimą [191], o vyriškos lyties pelių androgenas ar dideli jo kiekiai moteriškos lyties pelėms šį teigiamą poveikį sumažina [192]. Tiek gyva BCG vakcina, tiek ir kaitinant žuvusi BCG, bet ne PPD ryškiai sumažina eksperimentinių alergizuotų pelių kvėpavimo takų eozinofiliją. Šis slopinamasis poveikis buvo susijęs su plaučių Th2 ląstelių skaičiaus sumažėjimu [193]. Būtent naujagimių pelių BCG vakcinacija turi

ilgai trunkantį BH ir eozinofiliją mažinantį poveikį, susijusį su Th1/Th2 citokinių produkcija [194]. BCG vakcinuotų pelių plaučių alerginė reakcija yra sumažinama, kadangi slopinama IgE produkcija, bronchopulmoninis uždegimas bei BH [195]. RSV infekcija gali sumažinti astmą gydantį naujagimių pelių BCG vakcinacijos poveikį [196]. Alerginio rinito pelių modelyje BCG vakcinacija apsaugojo nuo AR, sąlygoto sensibilizacijos *D. pteronyssinus* [197].

Laboratorinės pelės vakcinuotos 4 BCG štamais: Pasteur F1173P2, Tokyo 172, Tice, ir Connaught. Po 7 d. gyvūnėliai buvo įjautrinti kiaušinio baltymu bei vėliau jiems atliktas provokacinis metacholino mėginys. Tirta jų bronchoalveolinio lavažo (BAL) bei kultivuotų splenocitų uždegiminės ląstelės bei citokinai. Visose BCG vakcinuotųjų pelių grupėse eozinofilų BAL buvo mažiau, o γ interferono ir γ interferono IL5 santykis splenocituose – didesnis, palyginti su kontroline grupe. Tačiau jautrumas metacholinui ir IL5 koncentracija buvo mažesni tik Tokyo 172 BCG vakcinuotų pelių grupėje [198].

Baltymu įjautrintom pelėm *Mycobacterium vaccae* poodiniai ar intratrachealiai kartu su alergenu turi pagerinantį histopatologinį poveikį [199].

Eksperimentiniuose BA pelėms modeliuose BCG ar užmušta *Mycobacterium vaccae* slopina sensibilizaciją, o taip pat ir bronchų uždegimą ar BH po sąlyčio su alergenu. Vaikų ir paauglių atopinio dermatito gydymas, suleidžiant po oda užmuštą *Mycobacterium vaccae*, pagerina odos būklę [200].

Hylkema MN ir kt. [201] bandė aiškinti, kaip BCG vakcinacija įtakoja genetiškai skirtingų žiurkių grupių (genetinių ir aplinkos faktorių poveikis) alergizaciją. BCG vakcinacija sumažino plaučių eozinofilų ir makrofagų skaičių žiurkėms, kurios neturėjo įgimto polinkio alergizacijai. Tų gyvūnėlių, kurios turėjo įgimtą polinkį alergizacijai, BCG sumažino bendro IgE kiekį. Negauta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių γ -interferono ir IL-4 atžvilgiu. Genotipo skirtumai aplinkinių faktorių įtakoje gali paveikti skirtingas patofiziologines grandis, ir todėl terapinių strategijų atsakas gali skirtis.

BCG, kuri yra žinoma kaip Th1 imuniteto stimulatorius, sumažina alergiškų pacientų Th2 efektorinę funkciją, stimuliuojus dažniausios namų erkės *Dermatophagoides pteronyssinus-1* antigenų. BCG pertvarko nuo dendritinių ląstelių priklausomus ir nukreipia limfocitus antialerginio Th1 profilio link [202].

Aplinkos mikobakterijų įtaka atopijai tirta Graikijoje: BCG vakcinuotiems 8 - 18 m. vaikams buvo atlikti ODM ir įodiniai mėginiai su sensitiniais *Mycobacterium Avium C, Gordoni, Cheloni ir Rani I*. BCG vakcinuotų vaikų tarpe atipinės mikobakterijos neturėjo apsauginio poveikio nuo atopijos ir alerginių ligų [203].

Japonijos moksleiviams [204] pastebėtas ryškus atvirkštinis ryšys tarp lėto tipo jautrumo tuberkulinui reakcijos ir atopijos – astmos, rinokonjungtyvito ir egzemos. Teigiamas tuberkulino mėginys susijęs su mažesniu astmos paplitimu, mažesniu serumo IgE bei Th1 citokinų lygiu. Atopijos remisija 7 - 12 m. teigiamai į tuberkuliną reaguojančių vaikų tarpe buvo 6 - 9 kartus dažnesnė. BCG imunizacijos dėka atopija slopinama per Th 1 aktyvaciją dėl padidėjusių citokinų, tokių kaip γ interferonas, kiekių.

Žinduolių evoliucijoje ekspozicija mikobakterijoms buvo neišvengiama, kadangi dauguma saprofitinių mikobakterijų vegetuoja dirvožemyje ir vandenyje, o patogeniška *M. tuberculosis complex* nuo seno paplitusi, be to, šiuo metu daugelis individų skiepijami BCG vakcina, pagaminta iš patogeniškos *M.bovis*. Tam, kad galima būtų įrodyti, kad mikobakterijos galėjo mažinti alergijos pasireiškimą, reiktų šių visų mikobakterijų poveikį atskirti, kas neįmanoma tuberkulino mėginių pagalba. Nėra abejonių, kad eksperimentiniuose modeliuose mikobakterijos gali ne tik apsaugoti nuo alergijos, bet ir ją gydyti [205].

Naujausių tyrimų duomenimis [110] BCG vakcinuotų naujagimių su BCG susijęs imuninis atsakas kontroliuoja Th atminties atsakus ir yra skirtingas įvairiose populiacijose, tai ir lemia BCG vakcinacijos poveikio atopijai įvairovę.

2.7.2. TB ir atopija

Suomijoje tirta, kokį poveikį atopijai turi persirgta TB vaikystėje ir paauglystėje [176]. Pasirodė, kad tuberkuliozė sumažina astmos bei kitų alerginių ligų riziką moterims, bet ne vyrams. Šie skirtumai aiškinti natūraliu atopinių ligų skirtumu tarp lyčių bei sergamumu TB daugiausia paauglystėje.

Aktyvios TB įtaką atopijai (ODM) tirta, lyginant TB sergančių ir persirgusių TB bei sveikų asmenų grupes [206]. Pasirodė, kad neaktyvios TB grupėje alergijos simptomai dažnesni, nei aktyvios TB grupėje. Teigiami ODM buvo retesni TB sergantiems, nei visiškai sveikiems kontroliniams asmenims. Padaryta išvada, kad TB sergantiems ligoniams ODM gali būti slopinami, ir į tai reikia atsižvelgti, juos interpretuojant.

TB sergančių ligonių atopija yra retesnė, nei persirgusių TB, vertinant atopiją pagal bendrą IgE kiekį bei teigiamus ODM [207].

2.7.3. BCG ir atopija

BCG poveikis atopijai geriausia pastebimas tyrimuose, kur lyginamos BCG vakcinuotų ir nevakcinuotų vaikų grupės.

Vokietijoje kliniškai tirti 3 – 84 mėn. BCG vakcinuoti ir nevakcinuoti vaikai. Pastebėta tendencija, kad BCG vakcinuotų vaikų grupėje atopinio dermatito ir pasikartojančio švokštimo yra mažiau bei jie vėliau prasideda jaunesniems nei 2 m. vaikams, tačiau tai nebūdinga alerginiam rinitui [208]. Kitoje studijoje vaikų iki 2 m. BCG vakcinacija (83 proc. buvo vakcinuoti iki 3 mėn.) turėjo teigiamą apsauginį poveikį nuo šienligės [209].

BCG randelio buvimas yra neabejotinas BCG vakcinacijos fakto įrodymas. Daugumoje tyrimų BCG vakcinacija apsaugo nuo atopijos. Brazilijoje tirtas BCG randelio dydis (skersinio ir išilginio matmens vidurkis) 6 – 14 m. amžiaus sergantiems BA bei kitomis ligomis vaikams. Pasirodė, kad BA sergantiems vaikams yra 3 kartus didesnė rizika mažam BCG randeliui (<5

mm) [210]. Irane tirtas BCG randelio dydžio poveikis 10 – 15 m. vaikų atopijai. Nustatyta atvirkštinis ryšys tarp BCG randelio dydžio ir BA bei AD ir atopijos, tačiau jo nerasta tarp BCG randelio dydžio ir AR [211]. Rehman A, [212] aptiko, kad astma sergančių 18 – 30 mėn. vaikų BCG randeliai yra mažesni, nei nesergančių astma. TB sergančių BCG randelio buvimas yra atvirkščiai susijęs su jų alergišku [213].

12-16 m. paaugliai, kurie buvo naujagimio amžiaus BCG vakcinuoti (teigiamas BCG randelis) ar nevakcinuoti, tirti klausimynu [214]. Rasta, kad naujagimių BCG vakcinacija nebuvo susijusi su bendru švokštimo ar BA paplitimu. Pogrupyje, kur buvo tyrimo metu BA ir AR požymiai, naujagimių BCG vakcinacija 37 proc. sumažino bendrą BA paplitimą per gyvenimą. BCG revakcinacija 7 – 14 m. amžiaus vaikams neturėjo įtakos BA ar švokštimo paplitimui.

Ispanijoje tirti 6 762 BCG vakcinuoti ir 2 828 nevakcinuoti 6 – 7 m. vaikai. Rasta, kad BCG vakcinacija turi silpną, bet statistiškai patikimą apsaugą nuo astmos ir šienligės [215].

Rizikingi atopijai BCG vakcina paskiepyti 18 mėn. vaikai tiek pat sirgo alerginėmis ligomis, kiek ir placebo grupėje, tačiau pastebėta tendencija mažesniai egzemos paplitimui ($p=0,04$) bei statistiškai mažesniai vaistų nuo egzemos vartojimui [216].

Net ir paaugliams su įgimta predispozicija alerginėms ligoms BCG vakcinacija susijusi su kliniškai gėrybiškesne alerginės ligos tėkme, kadangi BCG vakcinacija turi poveikį T ląstelių alerginiam atsakui [142]. Kitame panašiam tyrime tirti vyresni 3 - 8 m. vaikai: nors BCG vakcina skiepytų ir neskiepytų vaikų grupėse klinikiniai atopijos simptomai buvo atitinkamai 36 ir 41 proc., tačiau po alergologinio ištyrimo poveikio atopijai nenustatyta [181, 182].

BCG vakcinuotų vaikų sergamumas atopinėmis ligomis gali priklausyti nuo gimimo vietos: gimusių Švedijoje, paplitimas nesiskyrė nuo nevakcinuotų, o gimusių svetur – ryškiai mažesnis [217]. Bet kokia vakcinacija, o ypač BCG vakcinacija turi teigiamą apsauginį poveikį nuo BA,

AR, egzemos paaugliams Prancūzijoje [178], tačiau priešmokyklinio amžiaus vaikams Vokietijoje ji nesusijusi su didesniu BA, AR, egzemos ar alerginio įjautrinimo paplitimu [218]. Kai kurie autoriai konstatuoja tik tendenciją BCG vakcinuotų vaikų grupėje rečiau sirgti astma ar fizinio krūvio sukeltu švokštumu [219].

Olandijos ir Vokietijos pradinukams nepastebėta didesnė rizika klinikiniam alergijos pasireiškimui BCG vakcinuotųjų tarpe [220], o tačiau Japonijoje BCG vakcinuotiems, nė vienam, esant teigiamam tuberkulino mėginiui, nebuvo atopinės ligos [221]. Kitame tyrime net ir paaugliams BCG vakcinacija buvo statistiškai patikimai susijusi su mažesniu švokštimo paplitimu ir sumažino jo riziką 27 proc. [222], o tarp 5567 BCG vakcinuotų Japonijos moksleivių teigiamos tuberkulino reakcijos didesnės ar lygios 10 mm buvo nepriklausomai susijusios su švokštimo, astmos ir atopinės egzemos paplitimo sumažėjimu [223].

Kai kurie autoriai nepastebėjo BCG apsauginio poveikio nuo alergijos tiek vaikams [224], tiek paaugliams [225], tiek ir suaugusiems [183].

Naujagimio BCG ir hepatito B 2 mėn. amžiaus vakcinacija reikšmingai sumažino recidyvuojančio švokštimo pasireiškimą [226], palyginus su hepatito B vakcinacija naujagimio ir BCG vakcinacija 2 mėn. amžiaus kūdikiui. Nerasta ryšio tarp BCG vakcinacijos kūdikio amžiaus vaikui ir alerginių ligų paplitimo Japonijoje [223].

Yra straipsnių, kuriuose nagrinėjamas BCG vakcinacijos ir atopijos, diagnozuotos pagal ODM, ryšys.

Soysal A ir kt. [62] nerado BCG randelio buvimo ryšio su atopija, diagnozuota pagal ODM, vaikams, šeimoje bendravusiems su sergančiais aktyvia TB suaugusiais.

Vakarų Afrikoje tirti 3 – 14 m. vaikai, kurie buvo skiepyti BCG vakcina naujagimio amžiaus, atliekant jiems ODM su *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* ir tarakonų alergenais. Kai atopija buvo nustatoma

pagal ODM reakciją didesnę ar lygią 2 mm, atopiškų vaikų BCG vakcinuotųjų grupėje buvo 2 kartus mažiau, nei nevakcinuotų grupėje [227].

Olandijos ir Vokietijos vaikams pastebėta didesnė rizika sensibilizacijai namų erkutėms BCG vakcinuotųjų tarpe [184], o Australijos 7 – 14 m. vaikams grupių alerginė sensibilizacija nesiskyrė [142].

Švedijoje tirti 3 - 8 m. vaikai, turintys genetinį polinkiu atopijai. BCG vakcinuotų iki 6 mėn. vaikų tarpe teigiami ODM buvo 12 proc. vaikų, o kontrolinės grupės vaikams be BCG vakcinacijos – 10 proc., taigi grupės nesiskyrė. [181].

Eksperimentinių gyvulėlių modeliuose pastebėtas ryškus teigiamas BCG vakcinacijos poveikis į alerginį uždegimą plaučiuose [193].

Po BCG vakcinacijos jau atopiškiems vaikams matomas tam tikras Th1 dominavimas [228]. Nors BA astmos sunkumas po BCG vakcinacijos kliniškai nepasikeičia ir BCG neturi ilgalaikio poveikio į Th1 atsaką, tačiau gali padėti išvengti Th2 atsako sustiprėjimo [140].

Vaikų su BA ir AR sublingvalinė imunoterapija kartu su BCG vakcinacija, lyginant su kontroline grupe (tik sublingvalinė imunoterapija), *in vitro* paskatina IL-12 gamybą, tačiau papildomai nepagerina gydytų vaikų klinikinės būklės [229].

Arkwright PD ir David TJ [230] aptiko, kad įodinė žuvusios *Mycobacterium vaccae* vakcinacija pagerina vidutiniškai sunkiu ir sunkiu AD sergančių vaikų klinikinę būklę.

Tyrimai su vidutine ar sunkia BA sergančiais suaugusiais ligoniais teikia vilčių naudoti BCG vakciną alerginių ligų gydymui. BCG Tokyo 172 vakcinacija pagerina plaučių funkciją bei sumažina vaistų panaudojimą dėl Th1 imuninio atsako sustiprinimo [231]. Po metų dalį šių ligonių revakcinavus, šioje grupėje ligonių plaučių funkcinė būklė dar labiau pagerėjo [232].

Vertinant BCG poveikį atopijai įvairiose populiacijose, pastebimos įvairios tendencijos. Vienose šalyse visai nerasta teigiamo BCG vakcinacijos poveikio – tai Turkijoje [62], Kinijoje [183], Meksikoje [224], Gruzijoje [180], Norvegijoje [180], Danijoje [233], Grenlandijoje [185].

Kai kuriose šalyse BCG poveikis su išlygomis –Švedija [217], Australija [142] ar įvairus - Jungtinė Karalystė [219, 214], Vokietija [218, 184]

Stiprus poveikis pastebėtas Japonijoje [221, 223], Vakarų Afrikoje [102], Irane [211], Korėjoje – stiprus gydomasis poveikis [231, 232].

Multicentriniame tyrime 3 šalyse pagal vienodą protokolą tirta 2 m. vaikų, vakcinuotų naujagimio amžiaus, teigiamos ir neigiamos reakcijos į tuberkuliną 9 -12 mėn. vaikui įtaka alerginės ligos ar atopijos atsiradimui. Alergija ar atopija diagnozuota pagal odos alerginius mėginius ir klausimyną tėvams. Nustatyta, kad neigiamas tuberkulino mėginys turėjo įtaką alergijai Turkijoje, Tailande, o neturėjo – Argentinoje [234]. Šiuos skirtumus galima paaiškinti ne tik populiacijos ir rasiniais ypatumais, bet ir BCG vakcinos štamu, juo labiau, kad eksperimentiniuose gyvulėlių modeliuose su keliomis BCG vakcinomis BCG Tokyo 172 buvo efektyviausia [198].

Keliuose tyrimuose nagrinėjama, ar genetinė predispozicija įtakoja BCG vakcinacijos poveikį atopijai.

Steenhuis TJ ir kt. [216] pastebėjo, kad 18 mėn. kūdikiai, BCG vakcinuoti naujagimio amžiaus, ir turintys didelę riziką alerginėm ligom, mažiau sirgo egzema ir mažiau vartojo vaistų nuo jos, nors bendras alerginių ligų paplitimas šioje ir kontrolinėje grupėje nesiskyrė. Marks GB ir kt. [142] aptiko, kad 7 – 14 m. vaikams su įgimta predispozicija alerginėm ligom naujagimių BCG vakcinacija nulėmė kliniškai gėrybiškesnę alerginės ligos tėkmę.

Japonijoje, atvirkščiai, BCG vakcinuotų vaikų teigiamos tuberkulino reakcijos atvirkštinis ryšys su atopinių ligų paplitimu buvo ryškesnis tų vaikų, kurių tėvų alerginė anamnezė buvo neigiama, nei tų, kurių tėvai alerginėm

ligom sirgo [223]. Alm JS ir kt. [181] rizikingų atopijai vaikų grupėje BCG vakcinacijos teigiamo poveikio atopijai nerado.

Ekspimentiniuose gyvuliukų modeliuose būtent jaunų gyvuliukų BCG vakcinacija turi apsauginį poveikį nuo atopijos [194, 190]. Teigiamas poveikis atopijai dažniausiai pastebėtas po BCG vakcinacijos naujagimio amžiaus vaikams [209, 221, 222, 223, 226, 227), nors kai kurie mokslininkai teigiamo poveikio visai nepastebėjo [180, 214].

Kūdikių BCG vakcinacija dažniau nepagerino atopinio vaikų statuso (85, 181, 218] arba rasta teigiama tendencija [209, 208]. Estijoje tirta įvairiu laiku atliktos BCG vakcinacijos įtaką atopijai: pirmą mėnesį ir vėliau BCG vakcinuotų vaikų atopijos ir alerginių ligų pasireiškimas vienodas [225].

Po paauglių BCG vakcinacijos ar revakcinacijos teigiamo poveikio atopijai nepastebėta [180]. Kita vertus, suaugusiems vidutine ir sunkia BA sergančių suaugusių ligonių BCG vakcinacija ir vėlesnė revakcinacija pagerina plaučių funkciją bei sumažina vaistų panaudojimą [231, 232].

2.7.4. Teigiamo tuberkulino mėginio atvirkštinis poveikis atopijai

Mokslinius tyrimus, nagrinėjančius teigiamo tuberkulino mėginio atvirkštinį ryšį su atopija išprovokavo Shirakawa T ir kt. [204] išvados, kad teigiama RM sąlygoja mažesnę astmos paplitimą bei mažesnę specifinio IgE kiekį.

Kiti vėliau atlikti tyrimai, atlikti įvairiose šalyse, gana kontraversiški. Eifan AO ir kt. [235] nerado Turkijos BCG vakcinuotiems 5 m. vaikams teigiamos MR poveikio esamam švokštimui, gydytojo diagnozuotai astmai ar atopinei sensibilizacijai bei bet kokiems alergijos pasireiškimams, o tačiau Miyake Y ir kt. [223] aptiko, kad BCG vakcinuotų paauglių teigiamos reakcijos į tuberkuliną daugiau 10 mm nepriklausomai susijusios su švokštimo,

astmos ir atopinės egzemos paplitimo sumažėjimu, tačiau nerasta ryšio tarp tuberkulino reaktyvumo ir AR.

Palyginus BCG vakcinuotų teigiamai ir neigiamai reaguojančių į tuberkuliną vaikų grupes, pirmojoje buvo mažiau atopiško statuso vaikų, mažiau vaikų su šeimine atopijos anamneze bei sergančių AR [236]. Panašiai Estijos vaikams teigiama tuberkulino reakcija buvo atvirkščiai susijusi su astmos simptomais bei egzema, bet ne su atopija [225]. Tuberkuliozei epidemiologiškai pavojingoje šalyje 6 – 14 m. teigiamai į tuberkuliną reagavę vaikai patikimai rečiau sirgo AR, negu tie, kurie į tuberkuliną reagavo neigiamai [237]. Omiadze K ir kt. [180], nustatė, kad TM infekuotų vaikų tarpe BA ir kitų alerginių ligų paplitimas yra 2 kartus mažesnis, nei neinfekuotų, nors tai statistiškai nepavyko įrodyti dėl mažo vaikų skaičiaus.

Jang AS, Son MH [238] nerado bronchų hiperjautrumo skirtumų BCG vakcinuotiems 11 – 13 m. vaikams su teigiamomis ar neigiamomis reakcijomis. Bet kada buvusio švokštimo ar BA, dabartinio švokštimo, rinokonjungtyvito ir lenkiamųjų paviršių egzemos paplitimas nesiskyrė tarp vaikų su teigiamu ar neigiamu tuberkulino mėginiu [239]. Nerasta jokie statistiškai patikimo ryšio tarp teigiamo tuberkulino mėginio ir atopijos, vertintos pagal ODM [240]. Astmatikams MR didesnė, nei 4 mm neturėjo ryšio su ODM išraiška [224, 241].

Yilmaz M ir kt. [242.], Avila Castañón L ir kt. [224] 2003, Ota MO ir van der Sande MA [245] nerado atvirkštinio ryšio tarp teigiamos MR ir atopijos BCG vakcinuotiems vaikams, o Soysal A ir kt. [243] - tarp RM ir RD1-ELISpot bei atopinių ligų, ODM ir IgE. Tarptautinėje studijoje trijose šalyse aptiktas neigiamo tuberkulino mėginio ir atopijos ryšys Turkijoje ($p < 0,005$), Tailande ($p < 0,02$), bet ne Argentinoje ($p = 0,7$) [234].

Tiek po BCG revakcinacijos [225], tiek ir po 14 m. vaikų BCG vakcinacijos jauniems suaugusiems [244] nerasta atvirkštinio ryšio tarp teigiamos MR ir atopinių ligų, ODM išraiškos ir IgE dydžių.

Suomijoje tuberkulinu tirti 353 4 – 6 m. vaikai, kurie naujagimio amžiaus buvo vakcinuoti britiška BCG vakcina [141]. Pastebėta, kad reakcija į

tuberkuliną buvo gęstanti, o atopinis dermatitas paskutinių 6 mėn. laikotarpiu neturėjo jokios įtakos tuberkulino reakcijos dydžiui.

Meksikoje tirti 50 2-7 m. vaikų, kurie buvo skiepyti BCG vakcina naujagimio amžiaus ir visi turėjo BCG randelius; šiems vaikams diagnozuota alerginė liga (BA, AR ar abu), remiantis klinika, teigiamu ODM, padidintu seruminiu IgE bei nesant imunodeficito. Jų vidutinis tuberkulino reakcijos diametro dydis buvo 5 mm, 5 (10 proc.) ligonių reakcija buvo 10 mm, 23 (46 proc.) 5-9 mm, o 14 (28 proc.) – mažiau 4 mm. Išvada: BCG neapsaugo nuo alerginės ligos, o neigiamas tuberkulino mėginys reiškia susilpnintą ląstelinį atsaką, dėl to siūloma atlikti BCG revakcinaciją [224].

Danijoje 200 moterų, kurios BCG vakcinuotos 0 -15 m. amžiaus, tirtos dėl atopijos (serologinis atsakas į 11 dažniausių inhaliuojamų alergenų), alerginio rinito bei astmos (telefoninis klausimynas). Nustatyta, kad BCG vakcinacijos amžius nebuvo susijęs su atopijos, alerginio rinito bei astmos rizika [233].

Apibendrinant tenka pastebėti, kad mokslinių tyrimų duomenys labai įvairūs.

3. Darbo metodologija

3.1. Tiriamieji vaikai, jų grupės

Tyrimo nuo 1994 03 21 iki 2000 06 01 dalyvavo 509 vaikai suskirstyti į 4 grupes pagal vakcinos dozę, rūšį, vakcinuojamųjų amžių.

Tyrimo dalyvavo 509 vaikai, kurie tirti kliniškai : 1 kartą – 157, 2 kartus – 355, 3 – 74, 4 kartus 12 vaikų. Atlikta ir įvertinta **1092** tuberkulino mėginiai (*Mantoux technika*).

Pirmąją (kontrolinę) grupę sudarė įodiniu būdu įprasta rekomenduojama daniškos BCG (*Mycobacterium bovis* Danish 1331) vakcinos doze (0,05 ml ištirpintos vakcinos) skiepyti 152 naujagimiai. Į antrąją grupę įtraukti 93 naujagimiai, vakcinuoti pusine tos pačios vakcinos doze, trečios grupės 121

naujagimiai vakcinuoti TSP (Tokyo) BCG vakcina, o ketvirtą grupę sudarė 143 naujagimiai, numatyti vakcinuoti 3 mėn. amžiuje įprasta daniškos BCG vakcinos doze (1 lentelė).

1 lentelė. Tyrimo grupių apibūdinimas

Tyrimo grupė	Vakcinavimo ypatumai	BCG vakcinacijos amžius	Įtrauktų į tyrimą naujagimių skaičius
1 (kontrolinė)	Daniška BCG vakcina	naujagimis	152
2	Daniška BCG vakcina, pusinė dozė	naujagimis	93
3	PSO TSP BCG vakcina	naujagimis	121
4	Daniška BCG vakcina	3 mėn.	143
Viso:			509

Visi naujagimiai gimė Vilniaus m. universitetinės ligoninės Moterų klinikoje arba Vilniaus gimdymo namuose. Vakcinuoti sveiki vaikai, atitinkantys BCG vakcinavimo kriterijus, ir nesant sergančių TB šeimos ir artimųjų tarpe. Į grupes naujagimiai buvo įtraukti atsitiktinai: vieną savaitę visi vakcinuoti naujagimiai įtraukti į pirmą grupę, kitą savaitę – į antrą, ir t.t. Ketvirtos grupės, t.y. 3 mėn. kūdikiai vakcinuoti Vilniaus tuberkuliozės ligoninės vaikų poliklinikoje (šiuo metu Respublikinės tuberkuliozės ir infekcinės ligoninės Vaikų tuberkuliozės ambulatorinis skyrius), prieš tai atlikus jiems Mantoux įodinį mėginį su 2 TV PPD RT - 23 tuberkulino į dešinį dilbį, visiems kūdikiams jis buvo neigiamas (0 mm).

3.2. Tyrimo metodika

Tiriamieji vaikai buvo sekti ir tirti pagal standartizuotą schemą - vaiko tyrimo anketą (priedas Nr. 1, 2, 3, 4).

3 mėn. po BCG vakcinacijos kūdikiai buvo kliniškai ištiriami gydytojo, įvertinant BCG vakcinės suleidimo sritį (randelis, šašas, sekrecija), išmatuojant didžiausią skersmenį, o taip pat čiuopiami periferiniai limfmazgiai, ypatingą dėmesį skiriant kairei pažastinei sričiai, atliktas Mantoux įodinis mėginys su 2 TV PPD RT-23 į kairio dilbio vidinio paviršiaus vidurinę dalį, kuris vertintas po 72 val. Vienerių metų vaikams buvo atliekamos tos pačios procedūros. Kai kuriems vaikams 3 mėn. po BCG bei 1 m. buvo atlikti specifiniai imunologiniai tyrimai (PPD, BCG, H₃₇R_v Ig G klasės antikūnai kraujo serume). Vaikai, kurių reakcija į tuberkuliną buvo ryškiai teigiama, buvo pakartotinai tirti ir 2 m. amžiaus, įvertinta jų sveikatos būklė, periferinių limfmazgių dydis, atliktas ir įvertintas Mantoux mėginys.

Tiriant 6 m. vaikus, papildomai surinkta anamnezė apie persirgtas ligas, įvertintos vaiko alerginės ir kitos ligos, odos ir periferinių limfmazgių būklė, BCG randelio dydis. Šiems vaikams atliktas ir po 72 val. įvertintas Mantoux mėginys. Taip pat atliktas bendras hematologinis ištyrimas automatinio kraujo analizatoriumi CELL - DYN, ištirta vaiko humoralinio imuniteto būklė (IgG, IgA, IgM, IgE) nefelometru Dade Behring bei ląstelinis imunitetas (limfocitų, T helperių, T supresorių, natūralių kilerių, B limfocitų kiekis) tėkmės citometru Tasc Caliber.

3.3. Tyrimo struktūra

Tyrimo struktūra pavaizduota 2 lentelėje.

2 lentelė. Tyrimo struktūra.

Vaikų amžius, ištyrimas	Grupė, skaičius				
	1	2	3	4	viso
Naujagimis – įtraukta į tyrimą	152	93	121	143	509
BCG vakcinacija	152	93	121	0	366
3 mėn.					
Klinikinis ištyrimas	124	71	101	143	435
BCG suleidimo srities įvertinimas	124	71	100	0	295
RM atlikimas	124	71	100	143	438
RM įvertinimas	124	71	97	143	435
Imunologinis tyrimas	8	2	8	0	18
BCG vakcinacija	0	0	0	143	143
6 mėn.					
Klinikinis ištyrimas				128	128
BCG suleidimo srities įvertinimas				128	128
RM atlikimas				127	127
RM įvertinimas				124	124
Imunologinis tyrimas				22	22
1 m.					
Klinikinis ištyrimas	125	83	100	128	443
BCG randelio matavimas	124	83	102	128	437
RM atlikimas	125	83	100	128	436
RM įvertinimas	124	82	100	126	432
Imunologinis tyrimas	4	6	2	11	23
2 m.					
Klinikinis ištyrimas	17	5	14	10	46
BCG randelio matavimas	17	5	14	10	46
RM atlikimas	16	5	14	10	45
RM įvertinimas	16	5	14	10	45

6 m.

Klinikinis ištyrimas	24	0	0	24	48
BCG randelio įvertinimas	24	0	0	24	52
RM atlikimas	24	0	0	24	52
RM įvertinimas	24	0	0	24	52
Bendras kraujo tyrimas	24	0	0	21	49
Ląstelinio imuniteto tyrimas	24	0	0	21	49
Humoralinio imuniteto tyrimas	24	0	0	21	49

Tuberkulino mėginiai atlikti Respublikinėje tuberkuliozės ir infekcinių ligų universitetinės ligoninės vaikų poliklinikoje (tuometinė Vilniaus tuberkuliozės ligoninė), 3 mėn. po BCG ir 1 m. vaikams tirti kraujo serumo PPD, BCG, H₃₇R_v antikūnai Respublikinėje tuberkuliozės ir infekcinių ligų universitetinėje ligoninėje (tuometinė Respublikinės tuberkuliozės ir plaučių ligų ligoninės imunologinė laboratorija), tyrimus atliko medicinos biologė daktarė I. Bardisevičienė, bendras kraujo tyrimas bei imunologinis tyrimas 6 m. vaikams atliktas Lietuvos AIDS centro laboratorijoje (vedėjas gyd. A. Griškevičius, gyd. lab. V. Lipnickienė).

3.4. Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant Epi Info 3.5.1 programą (Ligų kontrolės ir profilaktikos centras, Atlanta, JAV), duomenų bazėje surašant tiriamųjų registracijos numerį, demografinius duomenis, anamnezę, tyrimų datas bei rezultatus.

Analizuojant klinikinius ir laboratorinius rodiklius, apskaičiuotos jų vidutinės, vidurinės, maksimalios ir minimalios reikšmės, o taip pat standartinis nuokrypis. Rodiklių vidurkių skirtumai tarp vertinti pagal Mann-Whitney/Wilcoxon testą (Kruskal-Wallis H testas dviems grupėms). Proporcijų skirtumai vertinti χ^2 ir Fišerio tiksluoju testu. Lyginant daugiau kaip dviejų

grupių vidurkius, naudota dispersinė analizė (ANOVA), priklausomybei tarp dviejų kintamųjų - Pearson koreliacija.

4. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

4.1. Bendra įtrauktų į tyrimą naujagimių charakteristika

Dauguma naujagimių (350 iš 509) gimė Vilniaus m. universitetinės ligoninės Moterų klinikoje. Vidutinė naujagimio masė 3566 g, ji buvo panaši visose keturiose grupėse. (3 lentelė).

3 lentelė. Naujagimių gimimo masė, Apgar balai ir lytis grupėse.

Gru- pė	Skai- čius	Vidutinis		Didžiau- -sia gimimo masė g	Apgar vidurki s gimus ±SN balais	Mažiau- -sias Apgar balais	Didžiau- -sias Apgar balais	♀ proc .	♂ proc .		
		gimimo masės vidurkis ±SN g	Mažiausi a gimimo masė g								
1	152	3564±39 7	2820	4810	9,2±0,7	6	10	46,7	53,3		
2	93	3570±38 1	2760	4690	9,3±0,7	7	10	47,3	52,7		
3	121	3529±70 1	2800	4730	9,3±0,8	6	10	51,2	48,8		
4	143	3599±33 3	2930	4500	9,2±0,7	7	10	52,8	47,2		
		509									

98,6 proc. naujagimių gimė 10 - 9 balų pagal Apgar, 10 naujagimių 8 balų, 5 – 7 balų, o 2 – 6 balų, visiems jiems, vertinant vėlesnį Apgar, asfiksija neužfiksuota, o vidutinis Apgar dydis buvo panašus visose keturiose grupėse (9,2 – 9,3 balai). 50,4 proc. naujagimių buvo berniukai, šis nuošimtis kiek skyrėsi grupėse, tačiau patikimo skirtumo nebuvo. Tiek tiriant vaikus 3 mėn.

po BCG vakcinacijos, tiek ir 1 m., o taip pat kai buvo atlikti abu šie tyrimai tam pačiam vaikui, nei gimimo masės, nei Apgar balų, nei lyties vidutiniai dydžiai nesiskyrė (4,5, 6 lentelės).

4 lentelė. Kūdikių, kurie tirti 3 mėn. po BCG vakcinacijos, charakteristika gimstant.

Gru- pė	Skai- čius	Vidutinis	Mažiau	Didžiau	Apgar	Mažiau	Didžiau	♀	♂
		gimimo masės vidurkis±S N g	- sia gimimo masė g	-sia gimimo masė g	vidurki s gimus ±SN balais	-sias Apgar balais	-sias Apgar balais	proc .	proc .
1	124	3557±391	2820	4810	9,2±0,7	6	10	44,4	55,6
2	71	3599±408	2760	4690	9,4±0,7	8	10	47,9	52,1
3	101	3517±753	2800	4730	9,3±0,8	6	10	53	47
4	127	3595±333	2930	4500	9,2±0,7	7	10	48,8	51,2
Vis	423								

5 lentelė. Kūdikių, kurie buvo tirti 1m., charakteristika gimstant.

Gru- pė	Skai- čius	Vidutinis	Mažiau-	Didžiau-	Apgar	Mažiau-	♀ proc.	♂ proc.
		gimimo masės vidurkis ±SN g	sia gimimo masė g	sia gimimo masė g	tik gimus vidurkis ±SN balais	sias Apgar balais		
1	125	3545±369	2850	4800	9,3±0,7	6	49,6	50,4
2	83	3558±384	2760	4690	9,3±0,7	7	46,3	53,7
3	100	3512±377	2800	4730	9,3±0,8	6	49	51
4	128	3596±342	2930	4500	9,2±0,7	7	49,6	50,4
Viso		436						

6 lentelė. 3 mėn. po BCG ir 1m. tirtų kūdikių charakteristika gimstant

Gru- pė	Skai- čius	Vidutinis	Mažiausia	Didžiau-	Apgar	Mažiau-	♀ proc.	♂ proc.
		gimimo masės vidurkis ±SN g	gimimo masė g	sia gimimo masė g	gimus vidurkis±SN balais	sias Apgar balais		
1	97	3534±351	2850	4810	9,3±0,7	6	47,4	52,6
2	60	3591±421	2760	4690	9,3±0,7	8	46	54
3	78	3501±386	2800	4730	9,3±0,8	6	51,3	48,7
4	108	3588±346	2930	4500	9,2±0,7	7	51,9	48,1
		343						

7 lentelė. Kūdikių amžius BCG vakcinavimo metu.

Grupė	Kūdikių skaičius	Amžiaus vidurkis ±SN paromis	Mažiausias amžius paromis	Didžiausias amžius paromis	p
1	152	3,0±1,3	0	10	-
2	93	2,7±1,4	0	8	0,178
3	121	3,5±1,6	1	10	0,007
4	143	100,5±12,5	83	191	-
Viso	509				

Vidutinis naujagimių amžius BCG atlikimo metu (7 lentelė) buvo: 1 grupės naujagimių 3,0 paros, 2 grupės - 2,7 paros, 3 grupės – 3,5 paros, t.y. 1 ir 2 grupėse buvo panašus, o 3 grupėje buvo didesnis (1 : 3, p=0,007). Iki 7 paros buvo vakcinuoti 96,7 proc. pirmos, 94,6 proc. antros ir 91,7 proc. trečios grupės vaikų, o per pirmas 2 paras vakcinuota atitinkamai 46,1 proc., 53,8 proc. ir 28,1 proc. naujagimių). Ketvirtos grupės kūdikių vidutinis skiepijimo BCG vakcina amžius buvo 100,5 dienos, dauguma vakcinuota 3, keli keturių, o 3 vaikai - 5 – 6 mėn. Atskirai analizuojant 3 mėn. po BCG bei 1 m. tirtų kūdikių amžių BCG metu, o taip pat du kartus kūdikystėje tirtų vaikų amžių BCG vakcinacijos metu, pastarasis grupėse nesiskyrė (8, 9, 10 lentelės).

8 lentelė. Kūdikių, kurie buvo tirti 3 mėn. po BCG vakcinacijos, amžius BCG vakcinacijos metu.

Grupė	Kūdikių skaičius	Amžiaus vidurkis ±SN paromis	Mažiausias amžius paromis	Didžiausias amžius paromis	p
1	124	3,0±1,4	0	9	-
2	71	2,7±1,4	0	7	0,099
3	101	3,6±1,7	0	10	0,015
4	127	98,7±7,4	83	138	-
Viso	423				

9 lentelė. Kūdikių, kurie buvo tirti 1 m., amžius BCG vakcinacijos metu

Grupė	Kūdikių skaičius	Amžiaus vidurkis \pm SN paromis	Mažiausias amžius paromis	Didžiausias amžius paromis	p
1	125	3,0 \pm 1,4	0	9	-
2	83	2,8 \pm 1,5	0	8	0,361
3	100	3,6 \pm 1,6	0	10	0,004
4	128	100,2 \pm 12,9	83	191	-
Viso	436				

10 lentelė. Kūdikių, kurie tirti kūdikystėje 2 kartus, amžius BCG vakcinacijos metu

Grupė	Kūdikių skaičius	Amžiaus vidurkis \pm SN paromis	Mažiausias amžius paromis	Didžiausias amžius paromis	p
1	97	3,1 \pm 1,5	0	9	-
2	60	2,8 \pm 1,4	0	7	0,213
3	78	3,7 \pm 1,8	0	10	0,011
4	108	98,1 \pm 6,8	83	138	-
Viso	343				

4.2. Tuberkulino reakcijos

4.2.1. Tuberkulino reakcijos 3 mėn. po BCG vakcinacijos

3 mėn. po BCG vakcinacijos tuberkulino mėginys buvo atliktas ir įvertintas 124 pirmos, 71 antros, 97 trečios ir 124 ketvirtos grupės kūdikiams, viso 416 asmenų.

Vidutinis laikas po BCG vakcinacijos buvo panašus visose grupėse, atitinkamai 99, 102, 94 ir 101 para (viduriniai dydžiai 92, 92, 91, 95) (11 lentelė).

11 lentelė. Laikas po BCG vakcinacijos Mantoux mėginio atlikimo metu 3 mėn. po BCG vakcinacijos (visi tirti vaikai)

Grupė	Vaikų skaičius	Vidutinis laikas paromis±SN	Trumpiausias laikas paromis	Vidurinis laikas paromis	Ilgiausias laikas paromis	p
1	124	98,9±27,2	80	92	160	-
2	71	101,6±34,0	85	92	161	0,544
3	97	94,5±10,9	75	91	139	0,135
4	124	101,2±30,0	60	95	185	0,527
Viso	416					

Kadangi 1 m. patikrinimui ir Mantoux mėginio atlikimui atvyko 89 vaikai, praleidę patikrinimą 3 mėn. po BCG vakcinacijos, o 73 vaikai, kurie buvo tirti 3 mėn. po BCG vakcinacijos, neatvyko į patikrinimą 1 m. amžiaus, moksliai gryniausia ir vertingiausia yra grupė vaikų, tirtų 2 kartus kūdikystėje. Šių vaikų laiko trukmė po BCG vakcinacijos 1, 2, 3, ir 4 grupėje buvo panaši (97, 98, 93 ir 99 paros, viduriniai dydžiai 91,92, 91, 95) (12 lentelė).

12 lentelė. Laikas po BCG vakcinacijos Mantoux mėginio atlikimo metu (3 mėn. po BCG, vaikai kūdikio amžiaus tirti 2 kartus)

Grupė	Vaikų skaičius	Vidutinis laikas paromis±SN	Trumpiausias laikas paromis	Vidurinis laikas paromis	Ilgiausias laikas paromis	p
1	97	96,5±13,6	80	91	155	-
2	60	98,2±14,2	85	92	160	0,576
3	78	92,9±8,3	81	91	123	0,685
4	108	98,8±15,6	60	95	154	0,498
Viso	343					

Visų 416 kūdikių, kuriems Mantoux mėginys buvo atliktas 3 mėn. po BCG skiepo, reakcijos į tuberkuliną grupėse pateiktos 13 lentelėje.

13 lentelė. Reakcijos į tuberkulino mėginį rezultatai 3 mėn. po BCG vakcinacijos (visi tirti vaikai).

Grupė	Kūdikų skaičius	Mantoux infiltrato dydis mm				p	Vidutinis infiltrato dydis±SN mm	Didžiausias infiltrato dydis	
		<2 mm proc.	2-4 mm proc.	>4 mm proc.	dydis			p	
1	124	36,3	23,4	40,3	-	3,5±3,2	11	-	
2	71	40,8	28,2	31	0,19	2,9±2,8	9	0,218	
3	97	37,1	19,6	43,3	0,65	3,7±3,5	12	0,620	
4	124	8,9	9,6	81,5	0	6,7±2,9	12	0,0001	
Viso	416								

Lyginant vidutines Mantoux infiltrato dydžio reikšmes, patikimai didesnės reakcijos į tuberkuliną yra vaikų, kurie BCG vakcinuoti 3 mėn. amžiaus (6,7 mm), nei vakcinuotų naujagimio amžiaus (kontrolinė grupė) įprasta doze (3,5 mm), pusine BCG doze (2,9 mm) ar PSO TSP BCG vakcina (3,7 mm), $p=0,0001$. Be to, žymai mažesnis neigiamos reakcijos dažnis (8,9 proc., palyginus su 36 – 41 proc.) ir ryškiai didesnis teigiamos reakcijos dažnis (81 proc. palyginus su 31 – 40 proc.), $p=0$. Dvigubai silpnesnės BCG vakcinacijos dozės grupėje (2 grupė) Mantoux reakcija buvo silpnesnė (2,9 mm), tačiau statistiškai nepatikimai, lyginant su kontroline 1 grupe, $p=0,22$. 3 grupės vaikų jautrumas tuberkulinui buvo kiek stipresnis, nei 1 grupės, bet statistiškai nepatikimai, $p=0,62$.

Nagrinėjant vaikų, kuriems Mantoux mėginiai atlikti 3 mėn. po BCG ir 1 m. amžiaus, taip pat didesnė reakcija buvo vaikams, skiepytiems BCG 3 mėn. amžiaus, nei kontrolinės 1 grupės (6,7 mm lyginant su 3,9 mm, $p=0$).

Mantoux infiltrato dydis 1 ir 3 grupėse panašus, o 2 grupėje (pusinė BCG dozė) mažesnis - 2,8 mm, lyginant su kontroline, patikimumas ribinis, $p=0,04$ (14 lentelė).

14 lentelė. Reakcijos į tuberkuliną rezultatai 3 mėn. po BCG vakcinacijos (Mantoux mėginys atliktas 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams)

Grupė	Kūdikių skaičius	Tuberkulino infiltrato dydis			p	Vidutinis infiltrato dydis ±SN mm	Didžiausias infiltrato dydis mm	p
		< 2 mm proc.	2-4 mm proc.	> 4 mm proc.				
1	97	33,0	20,6	46,4	-	3,9±3,2	11	-
2	60	43,3	26,7	30,0	0,042	2,8±2,7	8	0,04
3	78	38,5	16,6	44,9	0,840	3,7±3,5	11	0,70
4	108	8,3	13	78,7	0,0002	6,7±3,0	12	<0,0001
Viso	343							

Teigiamai į tuberkuliną reagavo 46,4 proc. pirmos kontrolinės, 30 proc. antros, 44,9 proc. trečios ir net 78,7 proc. ketvirtos grupės vaikų. Lyginant teigiamai į tuberkuliną reagavusių vaikų nuošimčius pirmoje ir antroje grupėse, patikimumas ribinis ($p=0,042$), o lyginant pirmąją su ketvirtąją patikimumas ryškus ($p=0,00002$).

Klinikinėje praktikoje svarbu diferencijuoti povakcininę ir infekcinę alergiją, todėl labai įdomus teigiamų reakcijų dydis ir dažnis tiriamosiose grupėse (15 lentelė).

15 lentelė. Teigiamai į tuberkuliną reagavę vaikai 3 mėn. po BCG vakcinacijos (visi tirti vaikai).

Grupė	Kūdikių skaičius	Mantoux infiltrato diametras mm, pasikartojimas								Vidutinis teigiamo Mantoux infiltrato dydis±SN mm	p
		5	6	7	8	9	10	11	12		
1	45	13	9	12	2	4	4	1	0	6,8±1,7	-
2	18	5	5	7	1	0	0	0	0	6,2±1,1	0,19
3	35	11	2	8	7	2	4	1	0	7,1±1,9	0,45
4	85	9	8	20	18	10	14	3	3	8,0±1,8	0,001
Viso	183										

Vidutinis teigiamos reakcijos į tuberkuliną dydis buvo: 1 grupės 6,8 mm, 2 grupės 6,2 mm (lyginant šias grupes, $p=0,19$), 3 grupės 7,1 mm, 4 grupės 7,9 mm (lyginant su kontroline grupe 1 grupe, $p=0,001$). 1, 2 ir 3 grupių vaikų tarpe daugiausia teigiamų reakcijų buvo 5 – 7 mm, o 4 grupės vaikų - 7 – 10 mm dydžio infiltratų tarpe. Mantoux infiltrato dydis daugiau 10 mm sudarė 2,2 proc., pirmos, 0 – antros, 2,8 proc. - trečios ir 7 proc. - ketvirtos grupės teigiamai į tuberkuliną reagavusių vaikų. Kadangi dėl neaiškių priežasčių 3 grupės naujagimiai buvo skiepyti vyresni (47 – 48 psl.), panagrinėjome, kiek naujagimio amžius skiepavimo BCG vakcina metu įtakojo vidutinės reakcijos į tuberkuliną dydžius 1, 2, 3 grupėse (16 lentelė).

16 lentelė. Vidutinio Mantoux infiltrato dydžio priklausomybė 3 mėn. po BCG vakcinacijos nuo skiepijamųjų amžiaus (visi tirti vaikai)

Grupė	0 - 2 parų naujagimių BCG vakcinacija		3 - 6 parų naujagimių BCG vakcinacija		p
	Kūdikių skaičius	Vidutinis Mantoux infiltrato dydis±SN mm	Kūdikių skaičius	Vidutinis Mantoux infiltrato dydis±SN mm	
1	57	3,3±3,1	64	3,7±3,2	0,456
2	37	2,8±2,8	32	3,0±2,7	0,772
3	27	3,0±3,2	64	4,0±3,5	<0,001
Viso	121		160		

Iš visų tirtų 3 mėn. po BCG vakcinacijos 1-3 grupės vaikų per pirmas 2 paras nuo tuberkuliozės skiepytas 121 kūdikis. Jų vidutinis Mantoux infiltrato dydis buvo: 1 grupės 3,3 mm, 2 grupės 2,8 mm, o 3 - 3,0 mm, lyginant šias grupes, skirtumas nepatikimas ($p=0,80$). Trečią – šeštą parą BCG vakcinuoti 160 kūdikiai, jų vidutinis Mantoux infiltrato dydis grupėse irgi patikimai nesiskyrė: 1 grupės 3,7 mm, 2 - 3,0 mm, 3 grupės 4,0 mm, $p=0,63$. Lyginant abu vidurkius grupėse matyti, kad vėliau skiepytų naujagimių vidutinis tuberkulino infiltrato dydis buvo didesnis, tačiau patikimas skirtumas gautas tik 3 grupės vaikams.

Atskirai išanalizuota 2 kartus tuberkulinu tirtų kūdikių grupė, kiek joje išreikšta vidutinio Mantoux infiltrato dydžio priklausomybė nuo skiepijamo BCG vakcina naujagimio amžiaus (17 lentelė).

17 lentelė. Vidutinio Mantoux infiltrato dydžio priklausomybė 3 mėn. po BCG nuo skiepijimo BCG vakcina naujagimių amžiaus (Mantoux mėginiai atlikti 3 mėn. po BCG ir 1 m. vaikams)

Grupė	0 - 2 parų naujagimių BCG vakcinacija		3 - 6 parų naujagimių BCG vakcinacija		p
	Kūdikių skaičius	Vidutinis Mantoux infiltrato dydis±SN mm	Kūdikių skaičius	Vidutinis Mantoux infiltrato dydis±SN mm	
1	45	3,5±3,3	49	4,1±3,3	0,356
2	32	2,7±2,7	26	2,8±2,7	0,901
3	18	2,6±3,2	54	4,1±3,4	<0,0001
Viso	95		129		

95 naujagimių grupė, kuriems BCG atlikta per pirmąsias dvi paras, vidutinis Mantoux infiltratas buvo didžiausias 1 grupės naujagimiams (2,7 mm), o 2 grupės (2,7 mm) ir 3 grupės (2,5 mm) ženkliai mažesnis, tačiau statistiškai patikimo skirtumo nebuvo ($F=1,74$, $p=0,595$, ANOVA). Tyrinėjant trečią – šeštą parą vakcinuotų BCG naujagimių vidutinį Mantoux infiltrato dydį, jis žymiai mažesnis 2 grupėje (pusinė BCG vakcinos dozė), o 1 ir 3 grupėje nesiskyrė, tačiau patikimo skirtumo tarp grupių nebuvo ($F=0,17$, $p=0,18$, ANOVA), galimai dėl mažo atvejų skaičiaus. Sulyginant per pirmąsias 2 paras ir 3 - 6 parą vakcinuotų naujagimių vidutinio Mantoux infiltrato dydžio reikšmes, jos visose grupėse buvo didesnės vėliau vakcinuotų naujagimių, tačiau statistiškai patikimas skirtumas rastas 3 grupės (PSO TSP BCG vakcina) vaikams.

Kadangi naudojamos įvairios BCG vakcinos bei tuberkulinai, gana sudėtinga surasti palyginimui visiškai adekvačias tyrimo sąlygas.

Pagrindinės tyrimo grupės vaikams (naujagimio amžiaus vakcinacija daniška BCG įprasta doze), teigiamai į tuberkuliną reagavo 40,3 proc. kūdikių, vidutinis tuberkulino infiltrato dydis buvo 3,5 mm, vidutinis teigiamo tuberkulino infiltrato dydis - 6,8 mm.

Literatūroje aprašomo jautrumo tuberkulinui pirmais mėnesiais po BCG vakcinacijos ribos gama plačios.

Jungtinuose Arabų Emiratuose 6 – 8 sav. po naujagimių BCG vakcinacijos tirti 264 kūdikiai, 63 proc. jų į tuberkuliną reagavo teigiamai [129]. Mūsų rezultatai artimesni Jungtinuose Arabų Emiratuose ištyrus neišnešiotus naujagimius (26 – 37 gestacijos savaitė), kurie skiepyti naujagimio amžiaus BCG vakcina ir tirti Mantoux mėginiu po 2 – 4 mėn. 31 proc. jų į tuberkuliną nereagavo, o 37 proc. reakcijos buvo 2 – 4 mm dydžio [132]. Faridi MM 2009 m. [246] tyrime taip pat 3 mėn. po BCG vakcinacijos 42,7 proc. kūdikių teigiamai reagavo į 1 TV PPD – RT 23.

Pastariems rezultatams prieštarautų Brazilijoje naujagimio amžiaus BCG vakcina skiepytų išnešiotų ir neišnešiotų naujagimių tuberkulino mėginių rezultatai: 3 mėn. amžiaus MM su 5 TV PPD-S teigiamos reakcijos buvo atitinkamai 87,7 ir 65,5 proc. jų, o 70,8 ir 67,5 proc. tuberkulino reakcijos buvo didesnės, nei 10 mm [131]. Mūsų tyrime tuberkulino reakcijos retesnės ir silpnesnės, nors 5 TV PPD-S atitinka mūsų naudoto tuberkulino PPD RT-23 2TV. Nustatėme didesnę jautrumą tuberkulinui nei studijos Gvinėjoje-Bisau, kai 2148 naujagimio amžiaus BCG vakcina skiepyti 6 mėn. kūdikiai buvo tirti tuberkulinu 2TV PPD RT-23; tuberkulino reakcija didesnė, nei 1 mm aptikta tik 25 proc. kūdikių [82].

Kai kurie mokslininkai aptiko labai ryškia povakcininę sensibilizaciją tuberkulinui tiek 2 - 3 mėn. po naujagimių (93 proc. kūdikių reakcijos į tuberkuliną buvo didesnės, nei 5 mm, o vidutinis infiltrato dydis 10,7 mm [128]), tiek ir moksleivių [73] BCG vakcinacijos – tik 15 proc. į tuberkuliną reakcijos buvo mažesnės 4 mm, o vidutinis tuberkulino reakcijos dydis buvo 13,2 mm.

Įdomų tyrimą, parodantį geografinės vietovės ir/ar rasės įtaką povakcininėms tuberkulino reakcijoms, atliko Lalor MK su bendraautoriais 2009 m. [111], kai buvo tirti 3 – 13 sav. amžiaus BCG vakcinuoti kūdikiai Jungtinėje Karalystėje ir Malavi. 3 mėn. po skiepo 100 proc. Jungtinės Karalystės kūdikių buvo geras γ interferono į PPD atsakas, o Malavi – 53 proc., ir pastarųjų atsakas priklausė nuo metų laiko, kai šie kūdikiai gimė.

Panašiai į mūsų 3 mėn. po naujagimių BCG vakcinacijos vidutinė MR išraiška buvo 3,5 mm [247].

Tyrimė nustatyta, kad pusine doze vakcinavus naujagimius, mažesniai jų nuošimčiai išryškėjo teigiamos tuberkulino reakcijos, o vidutinis tuberkulino infiltrato dydis mažesnis (tai pavyko įrodyti 2 kartus tirtų tuberkulinu vaikų grupėje), nors teigiamo infiltrato dydis nesiskyrė.

Laikoma, kad didinant BCG vakcinacijos dozę, jautrumas tuberkulinui išauga, tačiau nežymiai [248]. Lehmann HG ir kt. [249] įvairiomis daniškos BCG vakcinacijos dozėmis (22 000 – 250 000 kolonijas sudarančių vienetų) vos gimus skiepytus kūdikius tyrė tuberkulinu 12 sav. amžiaus, tuberkulino reakcijų konversija pastebėta atitinkamai 43 – 76 proc. kūdikių. Padidinus tuberkulino dozę iki 50 TtV, net 90 proc. 100 000 ir didesnės dozės grupėse buvo randamos teigiamos tuberkulino reakcijos (bet koks čiuopiamas infiltratas).

Kai kuriuose tyrimuose dvigubai padidinus BCG dozę, vidutinis tuberkulino infiltrato dydis padidėja maždaug 1 mm [135].

Klasikinis tyrimas, parodantis BCG dozės įtaką povakcininiam tuberkulino jautrumui atliktas Danijoje, naujagimius skiepijant 0,15 - 0,075 mg, 0,0375- 0, 0188 mg, 0,0094 - 0,0047 mg BCG vakcinacijos, paskutiniosios dvi atitiktų mūsų tiriamas pagrindinę pirmą bei antrąją pusinės vakcinacijos dozę. Tuberkulino mėginiai atlikti 12 - 17 sav. po BCG vakcinacijos su 5 tuberkulino PPD RT XIX-XX- XXI vienetais. Mantoux infiltratai buvo atitinkamai 13, 11, 10 mm grupėse [80]. Mūsų vidutiniai tuberkulino infiltrato dydžiai irgi skyrėsi maždaug 1 mm, tačiau buvo žymiai mažesni (3,8 - 2,9 mm, du kartus

tuberkulinu tirti vaikai, 14 lentelė). Tokius rezultatų skirtumus galėjo nulemti kitas tuberkulinas, 2,5 karto daugiau jo vienetų.

Senegale 548 8-10 m. vaikams atlikta BCG Merieux ir Tokijo 172 pilna doze ir 1/10 dozės; atlikus RM po 8 -12 sav., ji buvo teigiama didesniai vaikų skaičiui (daugiau, nei 96 proc., palyginti su 81,5 proc.), o susidaręs infiltratas buvo patikimai didesnis grupėje su pilna BCG doze [133]. Šioje studijoje BCG vakcinuoti mokyklinio amžiaus vaikai, jiems paprastai povakcininės reakcijos būna ryškesnės ir ilgiau išlieka [144], be to, naudotos kitos vakcinos.

Indijoje vakcinuoti 0,05 ml ir 0,1 ml BCG (daniškas 1331 štamas su 69 milijonų kultūrą sudarančių vienetų) naujagimiai. Po 10-12 sav. kūdikiai buvo tirti tuberkulinu 1TV PPD RT 23. Pusine doze vakcinuotųjų tuberkulino reakcijos buvo statistiškai patikimai mažesnės [134], kaip ir mūsų tyrime. Miškinis K tyrime su pusinės BCG dozės vakcinacija aptiko tik nedidelius povakcininės tuberkulino reakcijos skirtumus [123].

Teulieres L ir kt. [79] 0-365 d. amžiaus vakcinuotus BCG Pasteur Mereux vakcina 0,05 ml bei 0,025 ml dozėmis tyrė tuberkulinu (10 vienetų tuberkulino IP 48) 3 mėn. po BCG vakcinacijos. Atitinkamai 92,4 proc. ir 87 proc. kūdikių reakcijos buvo didesnės nei 6 mm, taigi nesiskyrė, tačiau pirmą mėnesį skiepytų naujagimių vidutinis tuberkulino infiltrato dydis buvo statistiškai patikimai mažesnis, nei vėliau skiepytų vaikų.

Kai kurie mokslininkai BCG dozės įtakos povakcininei tuberkulino sensibilizacijai nepastebėjo, atliekant tuberkulino mėginį 6 sav. po naujagimių BCG vakcinacijos [250].

Oehme J ir kt. [138] tuberkulinu tyrė naujagimio amžiaus vakcinuotus daniška BCG 4 skirtingom dozėm (22 000, 50 000, 110 000, ir 160 000 kolonijas sudarančių vienetų dozėje) kūdikius; daugiausia tuberkulino reakcijų konversijų (95 proc.) buvo vakcinuotų didžiausia doze kūdikiams.

Gestacinio skiepijamų naujagimių amžiaus įtaka tuberkulino reakcijoms nagrinėta keliose studijose. Meksikoje išnešiotų ir neišnešiotų kūdikių tiek teigiamos tuberkulino reakcijos vidutinis dydis (atitinkamai 6,8 ir

6,7 mm), tiek ir ir dažnis (86 ir 81 proc.) nesiskyrė [139]. Turkijoje tirtas jautrumas tuberkulinui 8 – 16 sav. po BCG vakcinacijos, kai neišnešioti vaikai BCG skiepyti 2 – 4 mėn. po gimimo [251], Mantoux mėginiai (PPD 5TV) buvo teigiami 57 proc. kūdikių, o ten pat atliktuose tyrimuose su išnešiotais kūdikiais - 95 proc. [252]. Mes lyginome tik išnešiotų naujagimių ir 3 mėn. BCG skiepytų kūdikių, kurie gimė išnešioti, tuberkulino mėginius 3 mėn. po BCG vakcinacijos.

Graikijoje Pasteur Merieux BCG vakcina skiepyti 6, 12 ir 15 m. vaikai, jiems po 3 mėn. atliktas tuberkulino įodinis mėginys 10 TtV, reakcija grupėse nesiskyrė, infiltrato vidurkis buvo 11,13 mm [253]. Didesnis nei mūsų tuberkulino infiltratas susijęs su kita BCG vakcina, vyresniu vaikų amžiumi, dvigubai didesne tuberkulino doze [67].

Turkijoje BCG vakcina skiepyti naujagimiai ir 3 mėn. kūdikiai, pastarųjų reakcija į tuberkuliną buvo ryškesnė [252]; įvertinant naujagimių imuninės sistemos nesubrendimą, BCG vakcinacijai šalyje pasirinktas 2 – 3 mėn. kūdikių amžius.

Nuostabą kelia tyrimas Indijoje: 0,1 ml doze daniška BCG vakcina skiepytų naujagimių ir 4 – 6 sav. kūdikių [134] reakcijos į 1 TV tuberkulino PPD – RT po 10 – 12 sav. nesiskyrė. Šiuos rezultatus nebent galėtų paaiškinti tai, kad tuberkulino mėginiui naudotas tik 1 TV. Mes gi reakcijos į tuberkuliną skirtumus aptikome net 0 - 2 ir 3 – 6 parų naujagimiams, tačiau patikimas skirtumas rastas tik PSO TSP BCG grupės 3 mėn. kūdikiams.

Turkijoje tirti kūdikiai 2 mėn. po BCG vakcinacijos: vienos grupės kūdikiai buvo vakcinuoti naujagimio, kitos – 2 mėn. amžiaus. Į tuberkuliną teigiamai abiejų grupių kūdikiai reagavo vienodai (atitinkamai 61 ir 66 proc.), o jų T ląstelių subpopuliacijų pakitimai BCG vakcinacijos įtakoje taipogi nesiskyrė [254]. Rani SH ir kt. [147] tyrė 6 mėn. kūdikių, kurie buvo vakcinuoti BCG vakcina 0-90 d. amžiaus leukocitų migracijos slopinimą PPD įtakoje. Suskirsčius kūdikius į grupes pagal BCG vakcinacijos laiką (0 – 1 d., 2 – 30 d., 31 -90 d.), grupėse gauti panašūs rezultatai. Kathipari K ir kt. [255] atliko tuberkulino mėginius ir leukocitų migracijos slopinimo testus kūdikiams,

kurie buvo BCG vakcinuoti naujagimio ir 3 mėn. amžiaus. Pasirodė, jog abu testai buvo teigiami 14 proc. pirmųjų ir 33 proc. vėliau vakcinuotųjų.

Pabs HF ir kt. [256] tyrė tris skirtingu laiku BCG vakcinuotų vaikų grupes: naujagimio (iki 7 d.), 7 d. - 9 mėn., 9 mėn. - 2 metų amžiaus. Kaip tuberkulino mėginio atitikmuo buvo naudojamas *in vitro* limfocitų įjautrinimo tuberkulinui (PPD) testas. Nustatyta, kad vėliausiai vakcinuotų vaikų šis imunologinis atsakas yra ryškesnis. Manyta, jog tai susiję su vyresnių vaikų imuninės sistemos subrendimu, dėl to apsauginis BCG vakcinacijos efektas turėtų būti geresnis ir ilgiau trukti.

Naujagimio imuninė sistema yra nesubrendusi. Randamizuotoje studijoje naujagimiai ar 10 sav. kūdikiai buvo skiepyti BCG vakcina; po 10 sav. ir ypač 1 m. amžiaus vaikams BCG vakcinai specifiški CD₄ T ląstelių atsakai (γ interferonas, α -NF, IL - 2) vėliau skiepytiems kūdikiams buvo didesni [46].

Teulieres L ir kt. [79] 0 - 30 bei 31 - 365 d. amžiaus vakcinuotus BCG Pasteur Mereux vakcina 0,05 ml bei 0,025 ml dozėmis tyrė tuberkulinu (10 vienetų tuberkulino IP 48) 3 mėn. po BCG vakcinacijos. Teigiamos tuberkulino reakcijos daugiau 6 mm buvo atitinkamai 85,1 ir 94,7 proc. respondentų, vidutinis infiltrato dydis taipogi buvo didesnis vyresnių vakcinuojamųjų grupėje su abejomis dozėmis.

Kadangi BCG vakcina yra dirbtinai sukurta iš *M.bovis* jau beveik prieš 90 m. [3] ir vėliau imta kultivuoti įvairiose laboratorijose, atsirado įvairūs BCG vakcinos štamai, kurių savybės kiek skiriasi [4].

285 naujagimiai skiepyti Tokijo BCG vakcina, po 3 mėn. 74 proc. jų teigiamai reagavo į tuberkuliną (vidurkis 7,2 mm) [127]. Nepastebėta ryškesnio poveikio į tuberkulino mėginio išraišką priklausomai nuo to, ar kūdikis buvo maitintas krūtimi ar ne, ir kokia buvo motinos reakcija į tuberkuliną. Mūsų PSO TSP BCG grupės kūdikiai rečiau reagavo į tuberkuliną (44,3 proc.), o vidutinis teigiamos tuberkulino reakcijos dydis – 7,1 mm buvo kiek mažesnis, nei pateikė Vijayalakshmi V ir kt.[87], kai 6 sav. kūdikių, kurie Tokijo BCG vakcinuoti naujagimio amžiaus, teigiamos tuberkulino reakcijos

vidurkis buvo 9,1 mm. Meksikoje japoniška BCG 0,1 ml doze vakcinuoti naujagimiai tirti tuberkulinu 5 mėn. amžiaus, jiems reakcija į tuberkuliną buvo 4,4 mm [257]. Mūsų tyrime dozė buvo 2 kartus mažesnė, tačiau vidutinė tuberkulino reakcija panaši – 3,7 mm.

Vallishayee RS ir kt. [258] tyrė 11 įvairiomis BCG vakcinomis skiepytų asmenų reakcijas į 2 TtV. Po BCG vakcinacijos praėjus 9 – 11 sav., jautrumas tuberkulinui buvo panašus. Dauguma mokslininkų laiko, kad tiek Tokijo 172, tiek ir Danish 1331 BCG, sukelia gana ryškią povakcininę tuberkulino sensibilizaciją [248, 137]. Davids V ir kt. [89] tyrė naujagimio amžiaus daniška ar japoniška BCG vakcinuotų 10 sav. kūdikių *in vitro* imunologinius rodiklius, labiausiai imunogeniška pasirodė esanti poodiniu būdu taikyta japoniška BCG vakcina.

Lenkijoje 12 m. vaikai buvo revakcinuoti Daniška ir Japoniška vakcina, po 10 sav. atlikti tuberkulino mėginiai su 2TV PPD RT-23. Vidutinis tuberkulino reakcijos diametras buvo statistiškai didesnis skiepytiems Japoniška vakcina (14,9 mm sulyginus su 13,7 mm) [259]. Nors šis tyrimas mums artimesnis tiek populiacijos, tiek ir klimatinių sąlygų prasme, tiesiogiai lyginti šių tyrimų negalime, kadangi vyresnių BCG vakcinuotų (ir ypač revakcinuotų) asmenų povakcininės reakcijos yra ryškesnės.

Brazilijoje 150 naujagimių grupės skiepytos BCG Tokyo ir Merieux vakcinomis 0,1 ml ir 0,05 ml dozėmis. Gauti statistiškai patikimi skirtumai tarp vakcinų tiek didesnės, tiek ir mažesnės BCG dozės grupėje, vertinant po 90-125 d. nuošimtį kūdikių, kurių reakcija į tuberkuliną buvo didesnė 0 mm; skiepytų BCG Tokyo 172 šis nuošimtis buvo didesnis [135].

Mūsų tyrime tuberkulino reakcijos 3 mėn. po vakcinacijos Daniška 1331 BCG ir PSO TSP BCG vakcinomis nesiskyrė. Įvertinus tai, kad PSO TSP BCG vakcinuoti naujagimiai buvo jaunesni (7 – 10 lentelės, psl. 49 - 50), o 0 – 2 parų skiepytų naujagimių tuberkulino reakcijos buvo patikimai didesnės, nei 3 – 6 parų skiepytų, visų PSO TSP BCG skiepytų kūdikių reakcijos buvo net kiek mažesnės, nei Daniška 1331 BCG skiepytų 3 mėn. kūdikių.

4.2.2. Tuberkulino reakcijos 1 m. vaikams

443 vaikai tirti vienerių metų, iš jų tuberkulino mėginiai atlikti ir įvertinti 432 vaikams. Vidutinis visų tirtų vaikų laikas po BCG vakcinacijos pateiktas 18 lentelėje: 1 grupės – 375 paros, 2 grupės 369 paros, 3 grupės -380 parų, 4 grupės 277 paros. 4 grupės vaikai tikrinti 1 m. amžiaus, kad būtų galima būtų „aklai“ juos vertinti.

18 lentelė. Laikas po BCG vakcinacijos (paromis), atliekant Mantoux mėginį 1m. vaikams (visi vaikai)

Grupė	Skaičius	Vidutinis laikas po BCG skiepo (paromis ±SN)	Trumpiausias laikas po BCG skiepo (paromis)	Vidurinis laikas po BCG skiepo (paromis)	Ilgiausias laikas po BCG (paromis)	p
1	124	376,8 ±29,0	349	364	524	-
2	82	368,5±19,2	322	363	440	0,084
3	100	380,4±37,1	262	363	534	0,416
4	126	276,6±31,7	267	270	424	-
Viso	432					

Skaičiuojant laiką po BCG skiepo, tik tiems vaikams, kurie kūdikystėje tirti 2 kartus, vidutinė laiko trukmė panaši, atitinkamai, 370, 367, 377 paros, o vidurinis laikas po BCG net vienodas – 364 paros (19 lentelė).

19 lentelė. Laikas po BCG Mantoux mėginio atlikimo metu 1 m. vaikams (vaikai tirti 2 kartus kūdikystėje).

Grupė	Vaikų skaičius	Vidutinis	Trumpiausias	Vidurinis laikas	Ilgiausias laikas
		laikas paromis ±SN	laikas paromis	paromis	paromis
1	97	370,2±4,0	349	364	482
2	60	368,6±17,8	322	364	445
3	78	376,5±33,6	357	364	534
4	108	277,6±30,4	209	270	276
Viso	343				

4 grupės vaikų vidutinis laikas po BCG vakcinacijos 278 paros, nes jie buvo skiepyti BCG vakcina 3 mėn. amžiaus. Tiek visų 1 m. amžiaus tirtų vaikų, tiek ir tos grupės vaikų, kurie buvo tirti kūdikystėje 2 kartus, laikas po BCG nesiskyrė.

Visų 432 1 m. amžiaus tirtų vaikų reakcijos į tuberkulinių rezultatai pateikti 20 lentelėje.

20 lentelė. Reakcijos į tuberkulino mėginį rezultatai 1m. vaikams (visi tirti vaikai)

Grupė	Kūdikių skaičius	Mantoux infiltrato dydis			p	Vidutinis	p
		< 2	2-4 mm	> 4		Mantoux	
		mm	proc.	mm		infiltrato dydis	
		proc.	proc.	proc.		mm ±SN	
1	124	46,0	10,5	43,5	-	4,2±4,6	-
2	82	50,0	15,9	34,1	0,18	3,5±4,1	0,26
3	100	29,0	11,0	60,0	0,014	6,9±5,7	<0,0001
4	126	15,9	12,7	71,4	>0,0001	7,4±4,6	<0,0001
Viso	432						

Vidutinis Mantoux infiltrato dydis 2 grupės vaikams, lyginant su kontroline 1 grupe, yra mažesnis (3,5 mm palyginus su 4,2 mm), tačiau

statistinio patikimumo negauta ($p=0,26$). 3 grupės vaikų šis dydis yra žymiai patikimai didesnis (6,9 mm lyginant su 4,2 mm, $p=0,026$), o 4 grupės visų didžiausias (7,4 mm lyginant su 4,2 mm, $p=0$).

Antroje grupėje teigiamų reakcijų buvo mažiau, t.y. 34,1 proc., lyginant su kontrolinės grupės 43,5 proc., bet šio skirtumo statistiškai patvirtinti nepavyko ($p=0,177$). Trečioje grupėje teigiamai į tuberkuliną reagavo 60 proc. vaikų, o tai patikimai daugiau, nei kontrolinėje grupėje ($p=0,01$), tačiau 4 grupės vaikų šis nuošimtis visų didžiausias ($p=0,000008$).

21 lentelė. Teigiamų reakcijų į tuberkuliną 1 m. vaikams rezultatai grupėse (visi vaikai).

Grupė	Vaikų skaičius	Vidutinis teigiamo Mantoux infiltrato dydis mm±SN	Vidurinis teigiamo Mantoux infiltrato dydis mm	p
1	54	8,9±2,8	9	-
2	28	8,6±2,2	9	0,56
3	60	10,7±3,7	10	0,005
4	90	9,9±2,7	10	0,50
Viso	232			

Tiriant grupę vaikų, kuriems Mantoux mėginys buvo teigiamas 1 m. amžiaus (visi tirti vaikai), išaiškėjo, kad vidurinis teigiamo infiltrato dydis buvo panašus, atitinkamai 9 – 9 – 10 - 10 mm grupėse (21 lentelė), o vidurinis dydis buvo mažesnis 2 grupės (8,6 mm), nei 1 grupės vaikų (8,9 mm), bet skirtumas nepatikimas ($p=0,56$). 4 grupės vaikų šis dydis (9,9 mm) taipogi nesiskiria nuo kontrolinės grupės ($p = 0,50$). 3 grupės vaikų teigiamo infiltrato dydis yra žymiai patikimai didesnis (7,0 mm lyginant su 4,7 mm, $p=0,003$). 3 grupės vaikų teigiama Mantoux reakcija buvo labiausiai išreikšta (10,7 mm), ir gautas patikimas skirtumas nuo kontrolinės grupės ($p=0,005$).

1 m. amžiaus vaikų, tirtų tuberkulinu 2 kartus, reakcijos į tuberkuliną rezultatai pateikti 22 lentelėje.

22 lentelė. Reakcijos į tuberkuliną rezultatai 1 m. vaikams (tuberkulino mėginiai atlikti 3 mėn. po BCG skiepo ir 1 m. vaikams).

Grupė	Kūdikių skaičius	Mantoux infiltrato dydis			P	Vidutinis Mantoux infiltrato dydis mm±SN	P
		< 2 mm proc.	2-4 mm proc.	> 4 mm proc.			
1	97	41,2	9,3	49,5	-	4,7±4,7	-
2	60	48,3	18,3	33,3	0,047	3,5±3,9	0,10
3	78	26,9	9,0	64,1	0,053	7,0±5,5	0,003
4	108	15,7	8,3	75,9	>0,0001	7,7±4,5	>0,0001
Viso	343						

Vidutinis Mantoux infiltrato dydis 2 grupės vaikams, lyginant su kontroline 1 grupe, yra mažesnis (3,5 mm palyginus su 4,7 mm), tačiau statistinio patikimumo negauta, $p=0,097$. 3 grupės vaikų vidutinio tuberkulino infiltrato dydis yra žymiai patikimai didesnis (7,0 mm lyginant su 4,7 mm, $p=0,003$), o 4 grupės visų didžiausias (7,6 mm lyginant su 4,7 mm, $p=0$).

Antroje grupėje teigiamų reakcijų buvo mažiau, t.y. 33,3 proc., lyginant su kontrolinės grupės 49,5 proc., ir šis skirtumas statistiškai ribiniai patikimas ($p=0,047$). Trečioje grupėje teigiamai į tuberkuliną reagavo 64,1 proc. vaikų, o tai ribiniai nepatikimas skirtumas, lyginant su kontroline grupe ($p=0,053$). 4 grupės vaikų šis nuošimtis visų didžiausias ir neabejotinai skiriasi nuo 1 grupės ($p=0,00009$).

23 lentelė. Teigiamų reakcijų į tuberkuliną 1 m. vaikams rezultatai (vaikai tirti 2 kartus kūdikystėje).

Grupė	Vaikų skaičius	Vidutinis teigiamos reakcijos infiltrato dydis mm±SN	Vidurinis teigiamos reakcijos infiltrato dydis mm	p
1	48	9,0±2,9	9,5	-
2	20	8,5±1,9	9	0,48
3	50	10,5±3,4	10	0,016
4	82	9,8±2,7	10	0,95
Viso	200			

Vidutinis teigiamos reakcijos infiltrato dydis (23 lentelė) 2 grupės vaikams (8,5 mm) buvo mažesnis, nei 1 grupės, tačiau statistiškai nepatikimas ($p=0,48$) ir patikimai didesnis 3 grupės vaikų (10,5 mm) – $p=0,016$. 4 grupės vaikų šis dydis buvo 9,8 mm (patikimo skirtumo negauta, $p=0,94$). Vidurinis infiltrato dydis panašus visose grupėse (9,5 - 9 – 10 -10mm).

1 m. vaikams atliktų tuberkulino mėginių rezultatai išnagrinėti, suskirsčius tiriamuosius vaikus pagal skiepijimo BCG vakcina amžių (24 lentelė – visi tirti vaikai).

24 lentelė. Vidutinė Mantoux reakcijos dydžio priklausomybė nuo skiepavimo BCG vakcina anžiaus 1 m. vaikams (visi vaikai).

Grupė	BCG vakcinacijos laikas					
	0-2 paros			3-6 paros		
	Kūdikių skaičius	Vidutinis Mantoux reakcijos dydis mm±SN	p	Kūdikių skaičius	Vidutinis Mantoux reakcijos dydis mm±SN	p
1	58	3,6±4,6	-	63	4,5±4,5	-
2	45	2,7±3,3	0,26	34	4,7±4,8	0,85
3	23	3,2±4,0	0,74	71	7,8±5,6	<0,001
Viso1	26	1		68		

Analizuojant skiepytų pirmomis dvejomis dienomis vaikų grupę, išaiškėjo, kad antros grupės vaikų tuberkulino mėginiai buvo silpniau išreikšti (2,7 mm), nei pirmosios kontrolinės (3,6 mm), tačiau šis skirtumas statistiškai nepatikimas ($p = 0,26$). 1 ir 3 grupių tuberkulino infiltratų vidurkiai panašūs. 3 – 6 parą skiepytų BCG vakcina vaikų Mantoux infiltratų vidurkiai 1 ir 2 grupės vaikams panašūs (atitinkamai 4,5 ir 4,7 mm), o 3 grupės žymiai didesnis (7,8 mm), nei pirmos kontrolinės, ir šis skirtumas statistiškai patikimas ($p=0,0003$). Analizuojant šių skirtingu laiku vakcinuotų vaikų Mantoux infiltratų dydžius grupėse matyti, kad 1 grupės ir antros grupės vėliau skiepytų vaikų yra didesnis, tačiau patikimo skirtumo negauta ($p=0,30$). 3 grupės 3 – 6 parą vakcinuotų jų šis dydis didesnis daugiau, nei 2 kartus (3,2 mm lyginant su 7,8 mm), ir šis skirtumas statistiškai patikimas: $p=0,0005$.

25 lentelė. Vidutinė Mantoux reakcijos dydžio priklausomybė nuo skiepijimo BCG vakcina amžiaus 1 m. vaikams (tuberkulinu tirtų 3 mėn. po BCG ir 1 m. vaikų grupė)

Grupė	BCG vakcinacijos laikas					
	0-2 paros			3-6 paros		
	Kūdikių skaičius	Vidutinis Mantoux reakcijos dydis mm±SN	p	Kūdikių skaičius	Vidutinis Mantoux reakcijos dydis mm±SN	p
1	45	4,6±4,8	-	49	4,5±4,6	-
2	32	2,7±3,2	0,06	26	4,5±4,6	0,95
3	18	3,5±4,0	0,42	54	8,1±5,3	<0,001
Viso	95			129		

Analizuojant tos dalies vaikų, kuriems tuberkulino mėginiai buvo atlikti 2 kartus kūdikystėje, reakciją į tuberkuliną priklausomai nuo vakcinavimo BCG amžiaus, gauti panašūs rezultatai (25 lentelė): nors 0 – 2 parą vakcinuotų vaikų vidutinis Mantoux infiltrato dydis 2 ir 3 grupėse vizualiai mažesnis, nei kontrolinėje pirmoje, patikimai jie nesiskyrė ($p=0,26$, ANOVA), o 3 – 6 parą vakcinuotų 3 grupės vaikų ryškiai buvo didesnis (8,1mm sulyginus su 4,5 mm pirmosios kontrolinės, $p=0,0005$). Lyginant jaunesnių ir vyresnių vakcinuotų vaikų reakcijas į tuberkuliną tiriamosiose grupėse, patikimas skirtumas gautas PSO TSP grupės vaikams (8,1 mm sulyginus su 3,5 mm, $p=0,001$).

Kadangi tyrimai atliekami su įvairiomis BCG vakcinomis ir skirtingais tuberkulinais, identiškų studijų nepavyko rasti.

Nustatėme, kad 49,5 proc. 1 m. vaikų, paskiepytų įprasta daniškos BCG vakcinosis doze, teigiamai reaguoja į tuberkuliną; panašūs rezultatai gauti Šveicarijoje, ten pirmais gyvenimo metais į tuberkuliną (Monotest) reagavo 44 proc. skiepytųjų [136]. Reid JK su bendr. 2007 [58], aptiko, kad 35 proc. 1 m. vaikų, naujagimio amžiaus skiepytų BCG vakcina, reakcijos į tuberkuliną (5

tTV PPD) buvo teigiamos. Šri Lankoje 18 mėn. po BCG vakcinacijos vidutinis Mantoux reakcijos dydis buvo 3,5 mm, tačiau ten tuberkulino mėginiai buvo atlikti su 1 TV PPD RT – 23 [247]. Negrete-Esqueda L ir Vargas-Origel A [139] Brazilijoje aptiko teigiamas tuberkulino reakcijas 86 proc. 16 mėn. BCG vakcinuotų naujagimio amžiaus vaikų, o jų vidutinis tuberkulino infiltrato dydis buvo 6,8 mm. Pastarieji duomenys yra ženkliai įtakojami TB epidemiologinės situacijos šalyje.

Įdomius pastebėjimus aprašė Lyon AJ [260]. Jis Nepale tyrė BCG vakcinuotų naujagimio amžiaus europiečių, kinų ir nepaliečių 6 mėn. vaikų jautrumą tuberkulinui ir nustatė, kad atitinkamai tuberkulino reakcija didesnė nei 5 mm buvo atitinkamai 90, 64 ir 23 proc. grupėse. Kadangi nereagavusių į tuberkuliną vaikų gimimo svoris bei odos raukšlės storis mažesni, galima manyti, kad silpnesnę reakciją galėjo įtakoti ne vien tautybė, bet ir hipotrofija.

BCG dozės, vakcinacijos laiko bei įvairių BCG vakcinų įtaka plačiai išnagrinėta 3 mėn. po BCG vakcinacijos, tačiau 1 m. vaikų tokių tyrimų neaptikome. Mūsų tyrime 3 mėn. po BCG vakcinacijos teigiamos reakcijos į tuberkuliną dažnesnės, kai skiepijami 3 mėn. kūdikiai, tačiau vidutinis tuberkulino infiltratas grupėse skyrėsi nedaug. Panašūs rezultatai gauti ir 1 m. vaikams. Dvigubai mažesnės BCG dozės grupėje 1 m. vaikams pastebėta tik tendencija retesnėm ir silpniau išreikštomis reakcijoms į tuberkuliną, nors 3 mėn. po BCG vakcinacijos šis išskirtinumas buvo patikimas statistiškai. PSO TSP BCG vakcinuotų vaikų grupėje tik 1 m. vaikams išryškėjo dažnesnės ir stipresnės tuberkulino reakcijos, nors tam turėjo įtakos faktas, kad šie naujagimiai vakcinacijos metu buvo vyresni. Jungtinėje karalystėje pradėjus naudoti moksleivių skiepijimui Danish-SSI 1331 BCG vakciną vietoj anksčiau naudotos Glaxo-Evans 1077 BCG vakcinos, reakcijos į tuberkuliną nepakito [261].

4.2.3. Reakcijos į tuberkulino mėginį palyginimas 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams

Tiriant grupę vaikų, kuriems Mantoux mėginiai atlikti 2 kartus, teigiamų reakcijų (tuberkulino infiltratas didesnis ar lygus 5 mm) nuošimtis 1 m. amžiaus vaikams, lyginant su 3 mėn. po BCG, buvo didesnis 1-3 grupių vaikams, tačiau statistiškai patikimas skirtumas buvo tik 3 grupei ($p=0,016$); 4 grupės vaikai kiek labiau reagavo į tuberkuliną 3 mėn. po BCG vakcinacijos (26 lentelė). Vertinant vidutinį Mantoux reakcijos dydį, visose keturiose grupėse jis buvo didesnis 1 m. vaikams, tačiau patikimai galima buvo įrodyti tik 3 grupės vaikams (7,0 mm lyginant 3,7 mm, $p=0,00001$). Tų pačių kūdikių teigiamos reakcijos į tuberkuliną vidurkis buvo didesnis visose grupėse, nors to nepavyko įrodyti 2 grupės (vakcinacija dvigubai silpnesne BCG vakcina) kūdikiams.

26 lentelė. Reakcijų į tuberkuliną 3 mėn. po BCG skiepo ir 1 m. kūdikiams palyginimas (2 kartus atlikti Mantoux mėginiai).

Grupė	Vaikų skaičius	Teigiamų Mantoux reakcijų dažnis proc.			Vidutinis Mantoux reakcijos dydis mm±SN		
		3 mėn. po BCG proc.	1m. vaikams proc.	p	3 mėn. po BCG mm±SN	1m. vaikams mm±SN	p
1	97	46,4	49,5	0,666	3,9±3,2	4,7±4,7	0,140
2	60	30	33,3	0,695	2,8±2,7	3,5±3,9	0,378
3	78	44,9	64,1	0,016	3,7±3,5	7,0±5,5	<0,0001
4	108	78,7	75,9	0,626	6,7±3,0	7,7±4,5	0,055
Viso	348						

Vertinant to paties vaiko tuberkulino mėginius 3 mėn. po BCG vakcinacijos, matyti, kad dažniau MR 1 m. amžiuje buvo padidėjusi (27 lentelė). Skaičiuojant visus vaikus, antroji Mantoux reakcija 29 proc. kūdikiams buvo mažesnė, 30 proc. liko tokia pati, 41 proc. padidėjo.

27 lentelė. Reakcijos į tuberkuliną pokytis tam pačiam vaikui, lyginant infiltrato dydį 3 mėn. po BCG vakcinacijos su 1 m. vaiko infiltratu.

RM pokytis	Vaikų skaičius	1 grupė	2 grupė	3 grupė	4 grupė
		vaikų skaičius (proc.)	vaikų skaičius (proc.)	vaikų skaičius (proc.)	vaikų skaičius (proc.)
Sumažėjo	85	28 (28,9)	13 (21)	11 (14)	33 (30,6)
Nepakito	85	29 (29,9)	24 (40)	16 (21)	16 (14,8)
Padidėjo	174	40 (41,2)	23 (39)	51 (65)	59 (54,6)
Viso	343	97 (100)	60 (100)	78 (100)	108 (100)

Teigiamų tuberkulno reakcijų vidutiniai dydžiai visų grupių vaikams buvo didesni 1 m. vaikams, tačiau patikimo skirtumo negauta (28 lentelė).

28 lentelė. Teigiamų reakcijų į tuberkuliną 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams palyginimas (2 kartus tuberkulinu tirti vaikai).

Grupė	Vaikų skaičius	Vidutinis teigiamos Mantoux reakcijos dydis \pm SN mm		p
		3 mėn. po BCG	1m. vaikams	
1	97	6,8 \pm 1,7	9,0 \pm 2,9	0,145
2	60	6,2 \pm 0,9	8,5 \pm 1,9	0,136
3	78	7,1 \pm 1,8	10,6 \pm 3,4	0,517
4	108	8,0 \pm 1,8	9,9 \pm 2,7	0,121
Viso	343			

Lyginant 0-2 parą skiepytų kūdikių Mantoux infiltratų dydžius (3 mėn. po BCG su 1 m. vaikais), skirtumo negauta tiek visų tirtų vaikų grupėje (29 lentelė), tiek ir du kartus tirtų tuberkulinu vaikų grupėje (30 lentelė).

29 lentelė. 0 – 2 p. skiepytų vaikų Mantoux infiltratų dydžių palyginimas 3 mėn. po BCG vakcinacijos su 1 m. kūdikiais (visi tirti vaikai).

Grupė	3 mėn., po BCG vakcinacijos		1 m. kūdikiai		p
	Vaikų skaičius	Mantoux reakcijos vidurkis	Vaikų skaičius	Mantoux reakcijos vidurkis	
		mm±SN		mm±SN	
1	57	3,3±3,1	58	3,6±4,6	0,67
2	37	2,8±2,8	45	2,7±3,3	0,81
3	27	3,0±3,2	23	3,2±4,0	0,83
	121		126		

30 lentelė. 0 - 2 parą skiepytų kūdikių Mantoux infiltrato dydis 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams (2 kartus tuberkulinu tirti vaikai).

Grupė	3 mėn. po BCG vakcinacijos		1 m. kūdikiai		p
	Vaikų skaičius	Mantoux reakcijos vidurkis	Vaikų skaičius	Mantoux reakcijos vidurkis	
		mm±SN		mm±SN	
1	45	3,5±3,3	45	4,6±4,8	0,23
2	32	2,7±2,7	32	2,7±3,2	0,97
3	18	2,6±3,2	18	3,5±4,0	0,44
	95		95		

Lyginant 3-6 parą skiepytų kūdikių Mantoux infiltratų dydžius (3 mėn. po BCG su 1 m. vaikų), 1 m. vaikams šie dydžiai buvo labiau išreikšti, nei 3 mėn. po BCG vakcinacijos, tačiau statistiškai patikimas skirtumas gautas tik trečioje grupėje, tiek visų tirtų vaikų grupėje (31 lentelė), tiek ir du kartus tirtų tuberkulinu vaikų grupėje (32 lentelės).

31 lentelė. 3 – 6 p. skiepytų vaikų Mantoux infiltratų dydžių palyginimas 3 mėn. po BCG vakcinacijos su 1 m. vaikų (visi tirti vaikai).

Grupė	3 mėn. po BCG vakcinacijos		1 m. kūdikiai		p
	Vaikų skaičius	Mantoux reakcijos vidurkis	Vaikų skaičius	Mantoux reakcijos vidurkis	
		mm±SN		mm±SN	
1	64	3,7±3,2	63	4,5±4,5	0,241
2	32	3,0±2,7	34	4,7±4,8	0,091
3	64	4,0±3,5	71	7,8±5,6	<0,0001
	160		168		

32 lentelė. 3-6 parą skiepytų kūdikių Mantoux infiltrato dydis 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. kūdikiams (2 kartus tuberkulinu tirti vaikai)

Grupė	3 mėn. po BCG vakcinacijos		1 m. kūdikiai		p
	Vaikų skaičius	Mantoux reakcijos vidurkis	Vaikų skaičius	Mantoux reakcijos vidurkis	
		mm±SN		mm±SN	
1	49	4,1±3,3	49	4,5±4,6	0,64
2	26	2,8±2,7	26	4,5±4,6	0,21
3	54	4,1±3,4	54	8,1±5,3	<0,0001
	129		129		

Aptikome, kad 1 m. vaikams, lyginant su 3 mėn. po BCG vakcinacijos, reakcija į tuberkuliną buvo didesniai nuošimčiui vaikų bei yra labiau išreikštas Mantoux infiltrato dydis, nors statistiškai patikimai tai pavyko įrodyti tik PSO TSP BCG vakcina skiepytiems vaikams. Šie rezultatai panašūs Indijoje atliktam tyrimui: naujagimio amžiaus BCG vakcinuotiems vaikams atliktos tuberkulino reakcijos 3, 6, 12, 24, 36 mėn.; teigiamai į tuberkuliną

reagavo nuo 93 proc. 3 mėn. kūdikių iki 19 proc. 3 metų vaikų. 6 ir 12 mėn. kūdikiams pastebėtos ryškesnės reakcijos, nei 3 mėn. [128]. Faridi MM ir kt. [246] taip pat nustatė, kad 6 mėn. kūdikiams dažniau reaguojama į 1 TV PPD – RT 23, nei 3 mėn. kūdikiams. Kitame tyrime pastebėtos didžiausios reakcijos 6 mėn. kūdikių, o 12 ir 21 mėn. vaikams jos buvo mažesnės [262]. Olakowski T, Mardon K [263] priėjo išvados, kad BCG vakcina skiepytų moksleivių tuberkulino reakcijos 12 mėn. po skiepavimo yra didesnės, nei 3 ar 6 mėn.

Niekur neaptikome literatūros šaltinių, kad anksti (0 – 2 parų) ir kiek vėliau (3 - 6 parų) BCG vakcina skiepyti naujagimiai skirtingai reaguoja į tuberkuliną sulaukę 1 m.: pirmųjų tuberkulino reakcijos panašios su reakcija 3 mėn. po BCG vakcinacijos, o antrųjų - reakcija padidėja. Šitokius skirtumus galima būtų sieti tik su pirmų parų naujagimio imuninės sistemos nebrandumu.

4.2.4. Tuberkulino reakcijos 2 m. vaikams

2 m. amžiaus tirti 45 vaikai. Jų vidutinių tuberkulino reakcijų rezultatai pateikti 33 lentelėje: 1 grupės 5,3 mm, 2 grupės 5,8 mm, 3 grupės 8,5 mm, 4 grupės 6,2 mm; patikimas skirtumas nuo pirmos kontrolinės grupės negautas.

33 lentelė. Jautrumas tuberkulinui 2 metų vaikams

Grupė	Vaikų skaičius	Mantoux infiltrato dydžiai vaikams			Vidutinis Mantoux infiltrato dydis±SN	Didžiausias Mantoux infiltrato dydis mm	p
		< 2 mm n	2 – 4 mm n	> 4 mm n (proc.)			
1	16	6	1	9 (56,3)	5,3±4,5	12	-
2	5	2	0	3 (60,0)	5,8±5,0	11	0,837
3	14	1	2	11(78,6)	8,5±4,2	15	0,053
4	10	1	3	6 (60,0)	6,2±3,5	10	0,597
Viso	45						

34 lentelė. Mantoux mėginio rezultatai 3 mėn. po BCG, 1 m. ir 2 m. vaikams (vidurkių sulyginimas).

Grupė	Vaikų skaičius	MR ₁ mm	MR ₂ mm	MR ₃ mm	MR ₁ :MR ₂ , p	MR ₂ :MR ₃ , p	MR ₁ :MR ₃ , p
1	13	5,1	7,3	5,7	s.n.	s.n.	s.n.
2	4	3,5	9,0	5,8	s.n.	s.n.	s.n.
3	10	5,7	13,1	8,5	0,00006	0,005	0,094
4	10	8,7	12,5	6,2	0,0009	0,00007	0,072
Viso	37						

MR₁ – Mantoux reakcija kūdikiams 3 mėn. po BCG vakcinacijos

MR₂ – Mantoux reakcija 1 m. vaikams

MR₃ – Mantoux 2 m. vaikams

Šių vaikų Mantoux infiltrato vidutiniai dydžiai (34 lentelė) visose grupėse labiau išreikšti 1 m. vaikams, nei 3 mėn. po BCG vakcinacijos ar 2 m. vaikams, tačiau tai statistiškai patikimai pavyko įrodyti tik 3 ir 4 grupių vaikams. 81 proc. visų 2 m. vaikų vidutinis tuberkulino reakcijos dydis buvo mažesnis, 10,8 proc. liko toks pat, o 8,1 proc. padidėjo 1 mm, palyginus su 1 m. vaikais.

Aptikome, kad 56,3 proc. 2 m. vaikų, naujagimio amžiaus skiepytų įprasta daniškos BCG vakcinacijos doze, teigiamai reagavo į tuberkuliną, vidutinis tuberkulino reakcijos dydis 6,3 mm. Tai daugiau, nei rado Mallol J [264] Ispanijos vaikams (8,2 proc.) ar nustatė Chhatwal J ir kt. [128] – 19 proc. 36 mėn. vaikų teigiamai reagavo į tuberkuliną, o vidutinis tuberkulino reakcijos dydis buvo 3,86 mm.

Grindulis H. ir kt. [265] tyrė 2 m. kūdikius, kurie buvo BCG vakcinuoti naujagimio amžiaus. 52 proc. vaikų, turinčių BCG randelius, teigiamai reagavo į 5 TV tuberkulino, o neigiamai į tuberkuliną reagavusiems vaikams atlikus mėginį su 50 TV tuberkulino, dar 30 (75 proc.) vaikų Mantoux reakcija tapo teigiama. Taigi, povakcininę tuberkulino reakciją gali išprovokuoti didesnis, nei įprasta tuberkulino kiekis.

Tuberkulino reakcijų nykimą, lyginant 3 ir 2 m. vaikus, pastebėjo ir kiti Chhatwal J ir kt. [128].

Tuberkulino reakcijų palyginimo, priklausomai nuo BCG dozės, BCG laiko ar vakcinos štamo nepavyko rasti. Nors PSO TSP BCG vakcinuotų naujagimio bei 3 mėn. amžiaus BCG vakcinuotų 2 m. vaikų teigiamos tuberkulino reakcijos vizualiai buvo dažnesnės, o vidutinis tuberkulino infiltrato dydis didesnis, nei 1 m. vaikams, to nepavyko įrodyti, galimai dėl mažo vaikų skaičiaus.

4.2.5. Tuberkulino reakcijos 6 m. vaikams.

Kontrolinės pirmos grupės 24, pusinės BCG dozės 2, PSO TSP BCG grupės 2 ir 24 BCG skiepytiems 3 mėn. amžiaus (viso 24 vaikai) tuberkulino mėginiai atlikti 6 m. 19 vaikų mėginiai buvo teigiami: 7 (29,2 proc.) pirmos, 0 (0 proc.) antros, 2 (100 proc.) trečios ir 10 (41,7 proc.) ketvirtos grupės vaikų. Tų pačių vaikų tuberkulino reakcijos, atliktos 3 mėn. po BCG vakcinacijos, 1 m. ir 6 m. vaikams pateiktos 35 lentelėje. Lyginant įprastine doze naujagimio amžiaus BCG vakcinuotų ir 3 mėn. amžiaus BCG vakcinuotų tuberkulino reakcijų vidutinius dydžius pastebėta, kad jos buvo didesnės pastarosios grupės vaikams tiek 3 mėn. po BCG vakcinacijos, tiek ir 1 m. vaikams, o tačiau nesiskyrė šešiamečiams. Kiekvienos grupės vaikų didžiausios reakcijos buvo 1 m. vaikams.

35. lentelė. Tų pačių vaikų tuberkulino reakcijos skirtingu laiku.

Grupė	3 mėn. po BCG vakcinacijos		1 m. vaikai			6 m. vaikai		
	1		2			3		
	N	MR	N	MR	p 1:2	N	MR vidurkis	2:3
	vidurkis mm±SN		vidurkis mm±SN			mm±SN		
1	24	4,4±3,6	21	5,1±4,6	0,06	24	3,5±5,0	0,33
4	23	6,8±3,4	24	8,6±4,2	0,22	24	4,2±4,5	0,03
p	0,02		0,01			0,45		

Su sergančiais tuberkulioze šeimoje bendravo 5 vaikai, jų tuberkulino reakcijos pateiktos 36 lentelėje. Nors bendravusių su TB daugiau buvo 3 mėn. amžiaus BCG vakcinuotų vaikų grupėje, tačiau grupės vaikų vidutinis tuberkulino reakcijos dydis nustoja skirtis nuo įprasta doze naujagimio amžiaus skiepytų vaikų ($p=0,45$).

36 lentelė. Vaikų, bendravusių su sergančiais tuberkulioze, tuberkulino reakcijos

Grupė	Tuberkulino	Tuberkulino	Tuberkulino	Tuberkulino
	reakcija 3 mėn.	reakcija 1 m.	reakcija 2 m.	reakcija 6 m.
	kūdikui	vaikui	vaikui	vaikui
	mm	mm	mm	mm
1	5	5	-	0
1	9	10	9	15
4	9	12	-	12
4	12	4	-	9
4	9	14	-	10

Pastebėjome, kad vaikams augant, tuberkulino reakcijos retėjo, o vidutinis tuberkulino reakcijos dydis mažėjo. Panašios tendencijos išryškėjo Kroger L ir kt. [141], Young TK ir kt. [266], Hasanabadi ir kt. [71] tyrimuose.

Suomijoje tuberkulinu tirti 353 4 – 6 m. vaikai, kurie buvo vakcinuoti britiška BCG vakcina naujagimio amžiaus [141]. Pastebėta, kad reakcija į tuberkuliną buvo gėstanti: 4 m. ir jaunesnių vaikų grupės vidutinis tuberkulino reakcijos dydis buvo 6,6 mm, 4,5 - 5,5 m. – 5,2 mm, o vyresnių nei 5,5 m. grupėje – 3,5 mm, $p < 0,05$. Teigiamai į tuberkuliną reagavo 40 proc. vaikų, o 14 proc. reakcija buvo didesnė, nei 10 mm.

Young TK ir kt. [266] tuberkulinu tyrė 1-15 m. 701 indėnų vaiką, iki 3 m. vaikų 5 – 9 mm tuberkulino reakcijos buvo 6 proc. vaikų, gauta ryški tuberkulino reakcijų koreliacija su laiku po BCG vakcinacijos (iki 7 m. amžiaus reakcijų nuošimtis mažėjo).

Hasanabadi ir kt. [71] tyrė jaunesnių nei 6 m. vaikų odos reakciją į tuberkuliną. 68 proc. 4 m. vaikų reakcijos į tuberkuliną buvo mažesnės 10 mm, 3-4 m. vaikų tuberkulino reakcijos buvo mažiausios. Šie radiniai tiesiogiai atspindi TB epidemiologinę situaciją šalyje.

Mūsų tyrime 29,2 proc. įprasta BCG doze naujagimio amžiaus vakcinuotų šešiamečių teigiamai reagavo į tuberkuliną, o tai daugiau, nei aptiko Uyan AP ir kt. [267] Turkijoje (15 proc., o vidutinis tuberkulino reakcijos dydis 1,2 mm). Australijoje, šalyje su mažai TB ir daug alergijos, atliktoje studijoje 14,3 proc. BCG vakcinuotų 7-12 m. vaikų teigiamai reagavo į tuberkuliną [142].

Kai kurie mokslininkai laiko, kad vyresnių nei 10 m. vaikų, naujagimio amžiaus skiepytų BCG vakcina, tuberkulino mėginių išraiška nesiskiria nuo nevakcinuotų vaikų [74]. Atvirkščiai, Bener A su bendraautoriais [268] tuberkulinu tyrė 5-11 m. moksleivius ir nustatė, kad nevakcinuotų BCG vakcina grupėje 5-9 mm reakcijos buvo 5,5 proc. vaikų, o BCG vakcinuotų – 10,4 proc., $p < 0,0001$; 10 mm ir didesnių reakcijų nuošimtis grupėse nesiskyrė (atitinkamai 6,5 proc. ir 8,6 proc.). Lockman S ir kt. [269] aptiko, kad 3 - 50 mėn. kūdikių, kurie buvo vakcinuoti BCG naujagimio

amžiaus, didesnė nei 10 mm tuberkulino reakcija yra dėl bendravimo su sergančiu tuberkulioze asmeniu, o 5 – 9 mm nėra susijusi su BCG randeliu dydžiu, laiku po BCG vakcinacijos, klinika ar TB simptomais, nepakankama mityba, ankštomis gyvenimo sąlygomis.

4.3. Vietinė reakcija BCG vakcinės suleidimo vietoje

3 mėn. po BCG skiepo vakcinacijos sritis vertinta, matuojant didžiausią susidariusio darinio skersmenį bei atžymint reakcijos pobūdį (randelis, šašas, infiltratas, sekrecija). Povakcininė žymė susidarė 93,5 proc. pirmos, 91,5 proc. antros, 95 proc. trečios bei 100 proc. ketvirtos (BCG atlikta 3 mėn. amžiaus) grupės kūdikiams (37 lentelė), t.y. ketvirtos grupės nuošimtis buvo patikimai didesnis, nei pirmosios, $p=0,01$). Antrosios grupės kūdikiams susidariusi vidutinė BCG žymė ribiniai mažesnė, nei pirmos kontrolinės grupės kūdikiams (3,8 mm ir 4,4 mm, $p=0,028$), o ketvirtos grupės neabejotinai statistiškai patikimai didesnė (5,2 mm palyginus su 4,4 mm, $p=0,00006$).

37 lentelė. Povakcininės žymės susidarymo dažnis ir dydis praėjus 3 mėn. po BCG vakcinacijos.

Grupė	Kūdikių skaičius	Povakcininės		Vidutinis		Didžiausias dydis mm	p
		žymės susidarymas N (proc.)	p	pozityvios žymės dydis mm± SN	Mažiausias žymės dydis mm		
1	124	116 (93,5)	-	4,1±2,1	1	10	-
2	71	65 (91,5)	0,60	3,5±2,0	1	9	0,048
3	100	95 (95,0)	0,64	3,9±1,9	1	8	0,31
4	128	128 (100)	0,010	5,2±1,4	1	12	0,00006

423

38 lentelėje matyti, kad pasibaigęs procesas, t.y. susidaręs randelis be infiltracijos, sekrecijos ar šašo BCG suleidimo vietoje yra tuo dažnesnis, kuo

mažesnis žymės dydis. Tiek paskiepijus pusinės dozės BCG vakcina, tiek ir TSP BCG vakcinos grupėje, 3 mėn. po vakcinacijos randelis jau buvo susidaręs 73,85 proc. ir 72,63 proc. kūdikių, o tai daugiau nei kontrolinėje grupėje - 62,07 proc., tačiau statistiškai to įrodyti nepavyko. Ketvirtos grupės kūdikiams randelio formavimosi procesas buvo pasibaigęs tik 49,1 proc., ir šis skirtumas nuo kontrolinės grupės yra statistiškai patikimas, $\chi^2=4,07$, $p=0,044$ (39 lentelė).

38 lentelė. BCG vakcinos suleidimo sritis 3 mėn. po BCG: pasibaigusio proceso ryšys su žymės po BCG dydžiu.

BCG žymė mm	Grupė							
	1		2		3		4	
	+	-	+	-	+	-	+	-
1	4(100)	0(0)	5(100)	0(0)	8(100)	0(0)	1(100)	0(0)
2	17(94,4)	1(5,6)	9(100)	0(0)	6(100)	0(0)	-	-
3	10(90,9)	1(9,1)	13(92,9)	1(7,1)	15(83,3)	3(16,7)	8(88,9)	1(11,1)
4	20(74,1)	7(25,9)	12(80)	3(20)	20(87,0)	3(13)	21(87,5)	3(12,5)
5	17(50)	17(50)	6(42,9)	8(57,1)	16(64)	9(36)	22(45)	27(55)
6	3(27)	8(72,7)	2(50)	2(50)	2(28,6)	5(71,4)	7(26)	20(74)
7	0(0)	3(100)	1(50)	1(50)	1(25)	3(75)	2(15,4)	11(84,6)
8	1(20)	4(80)	0(0)	1(100)	1(25)	3(75)	1(50)	1(50)
9	-	-	0(0)	1(100)	-	-	-	-
10	0(0)	3(100)	-	-	-	-	1(50)	1(50)
11	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	0(0)	1(100)
Viso	72(62)	44(38)	48(74)	17(26)	69(73)	26(27)	63(49)	65(51)

“+” procesas pasibaigęs randeliu (N, procentais)

“-“ procesas nepasibaigęs (infiltracija, sekrecija, šašas; N, procentais)

39 lentelė. BCG vakcinosis suleidimo sritis 3 mėn. po BCG: pasibaigusio proceso ryšys su grupe.

Grupė	Kūdikų skaičius N	BCG žymės nėra N ₁	BCG žymė matoma N ₂	Randeliu pasibaigęs procesas N ₃ (proc.)	p
1	124	8	116	72 (62,07)	-
2	71	6	65	48 (73,85)	0,11
3	100	5	95	69 (72,63)	0,11
4	128	0	128	65 (49,29)	0,044
Viso	423				

BCG vakcinacijos sritis tikrinta 430 1 m. vaikų, randelio dydis svyravo nuo 0 iki 15 mm (40 lentelė). Mažiausiai randelių (80,7 proc.) susidarė antros grupės vaikams, daugiausiai (99,2 proc.) – ketvirtos grupės vaikams (randelis nesudarė tik 1 šios grupės vaikui), lyginant pastarosios randelių dažnį su kontrolinės grupės, gautas patikimumas ($\chi^2=13,3$, $p=0,0003$). Vizualiai didžiausi randeliai buvo ketvirtoje grupėje, tačiau skirtumas statistiškai nepatikimas ($p=0,075$).

40 lentelė. BCG randeliai 1 m. vaikams.

Grupė	Vaikų skaičius	Vaikų su BCG randeliu skaičius (proc.)	p	Vidutinis pozityvaus randelio dydis mm±SN	BCG randelio dydžio ribos mm	p
1	130	103(88,0)	-	5,0±2,2	1 - 15	-
2	83	67(80,7)	0,27	4,5±1,7	1 - 9	0,11
3	102	93(91,2)	0,77	4,8±1,8	1 - 9	0,53
4	128	127(99,2)	<0,001	5,4±1,5	2 - 10	0,08
Viso	443					

Lyginant BCG vakcinacijos srities reakcijos dydžius 3 mėn. po BCG ir 1 m. vaikams (iš 37 ir 40 lentelių sudaryta 41 lentelė), matyti, kad 1 m. amžiaus vaikų randelių visose grupėse buvo mažiau (1 grupėje 5,8 proc., 2 grupėje 10,8 proc., 3 grupėje 3,8 proc., 4 grupėje 0,8 proc.), o vidutinis teigiamo randelio dydis padidėjo (1 grupėje 0,6 mm, 2 grupėje 0,7 mm, 3 grupėje 0,7 mm, 4 grupėje 0,2 mm), tačiau patikimumo skirtumo negauta.

41 lentelė. BCG vakcinacijos žymės palyginimas 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams.

Grupė	3 mėn. po BCG vakcinacijos			1 m. vaikai				
	Kūdikių skaičius	BCG vietinės žymės skaičius proc.	Vidutinis BCG žymės dydis ±SN mm	Kūdikių skaičius	BCG randelių skaičius proc.	p	Vidutinis BCG randelio dydis ±SN mm	p
1	124	93,5	4,1±2,1	130	88,0	0,14	4,4±2,7	0,26
2	71	91,5	3,5±2,0	83	80,7	0,06	3,6±2,4	0,42
3	100	95,0	3,9±1,9	102	91,2	0,29	4,4±2,2	0,59
4	128	100	5,2±1,4	128	99,2	0,52	5,4±1,6	0,35
Viso	423			443				

42 lentelė. 2 kartus tikrintų BCG randelių dinamika.

Grupė	Vaikų skaičius	A	B
1	97	6 (6,2)	6 (6,2)
2	61	5 (8,2)	6 (9,8)
3	79	2 (2,5)	4 (5,1)
4	111	0 (0)	1 (0,9)
	348	13	17

A – BCG žymės nebuvo 3 mėn. po BCG ir 1 m. vaikams (vaikų skaičius, nuošimtis)

B – BCG žymė buvo 3 mėn. po BCG, bet nebesimatė 1 m. vaikams (vaikų skaičius, nuošimtis)

2 kartus BCG vakcinacijos sritis vertinta 348 vaikams (42 lentelė), iš jų 13 vaikų randelių nebuvo abu kartus (6, t.y. 6,2 proc. pirmos; 5, t.y. 9,8 proc., antros; 2, t.y. 2,5 proc. trečios grupės vaikams), o 17 vaikų iš neigiamos žymės atsirado teigiama (1 - 4 mm), o 1 vaikui iš teigiamos tapo neigytvia. Šis skirtumas (17 sulyginus su 1) yra statistiškai patikimas, $p=0,0002$.

43 lentelė. BCG vakcinacijos srities sulyginimas 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams, kai vaikai tikrinti abu kartus.

Gru pė	Vai kų skai čius	3 mėn. po BCG vakcinacijos			1 m. vaikai					
		Vietinė BCG žymė (proc.)	p	BCG žymės vidutini s dydis mm ±SN	BCG randelis (proc.)	p	BCG randelio vidutini s dydis mm ±SN			
1	97	91 (93,8)	-	4,1±2,1	-	85 (87,6)	-	4,4±2,7	-	
2	61	55 (90,2)	0,49	3,4±1,7	0,036	50 (82)	0,33	3,6±2,4	0,039	
3	97	95 (97,9)	0,27	4,0±1,9	0,74	91 (93,8)	0,14	4,4±2,2	0,93	
4	111	111 (100)	0,02	5,3±1,5	0,001	110 (99)	0,001	5,3±1,6	0,002	
		348								

2 kartus matuotos BCG vakcinacijos srities sulyginime 43 lentelėje taip pat matyti, jog 1 m. vaikams yra susidaręs mažesnis nuošimtis BCG randelių,

nei 3 mėn. po BCG, o vidutinis BCG randelio dydis padidėjęs, tačiau patikimo skirtumo negauta. Šio vaikų kontingento gauti statistiškai patikimi skirtumai tik 4 grupėje (abiem atvejais tiek didesniai vaikų nuošimčiai susidarė BCG žymė, tiek ir vidutinis randelio skersmuo didesnis).

6 m. vaikams BCG randelių dydžiai buvo panašūs, kaip ir 1m. vaikams, ir juos galima traktuoti kaip BCG vakcinacijos žymenį (44 lentelė).

44 lentelė. BCG randelių dydžiai 1m. ir 6 m. vaikams

Gru pė	BCG randeliai 1 m. vaikams				BCG randeliai 6 m. vaikams			
	Vai kų skai čius	Vidutinis BCG randelio dydis mm±SN	Mažiau sias BCG randelio dydis mm	Didžiau sias BCG randelio dydis mm	Vai kų skai čius	Vidutinis BCG randelio dydis mm ±SN	Mažiau sias BCG randelio dydis mm	Didžiau sias BCG randelio dydis mm
1	24	5,1±3,2	0	15	24	5,0±2,5	0	12
4	24	5,7±1,3	5	7	24	5,1±1,3	5	7
Viso	48				48			

Manoma, kad BCG randelio dydis atspindi visų suleistų bakterijų kiekį (tiek gyvas, tiek ir žuvusias) [21]. Jis laikomas BCG vakcinacijos žymeniu [21, 85], nors kai kurie autoriai nurodo BCG randelių nykimą po 2 m. [250], ypač jei naudojama susilpninta BCG vakcina. Jei BCG vakcinuojami vyresni, nei 3 mėn. kūdikiai, BCG randelio specifiskumas ir jautrumas yra labai geri, jei BCG vakcinuojami naujagimiai – randeliai susidaro rečiau [84].

BCG randelio dydis priklauso nuo BCG vakcinacijos dozės [80, 134] bei vakcinuojamųjų amžiaus [148]: pirmomis valandomis po gimimo BCG skiepytiems vaikams randeliai nesusidarė. Kai kurie mokslininkai dozės įtakos povakcininių randelių dydžiui nepastebėjo [250].

Savo tyrime aptikome, kad vietinė BCG žymė susidarė 93,5 proc. 3 mėn. kūdikių, kurie buvo skiepyti įprasta BCG doze naujagimio amžiaus. Faridi MM su bendraautoriais [246] atliktame tyrime taip pat 3 mėn. po BCG

vakcinacijos vietinė žymė buvo matoma 95,5 proc. kūdikių, ir 47,2 proc. vietinė reakcija pasibaigusi randeliu (mūsų tyrime – 62 proc.). Panašius rezultatus aprašė Sedaghatian MR ir kt. [129], Santiago EM ir kt. [130]. Pastebėta, kad didžiausias susidariusių randelių nuošimtis bei mažiausia vietinių reakcijų buvo trečio lygio universitetinėse klinikose skiepytiems naujagimiams, kur gera vakcinavimo kokybė [157].

Mūsų tirti visi kūdikiai buvo normalios gimimo masės; literatūroje aptikome, kad po 4 sav. mažiau 2,5 kg masės svėrusiems naujagimiams BCG vietinė reakcija buvo silpniau išreikšta, nei didesnės masės, tačiau visai nesiskyrė po 12 sav. (BCG randeliai buvo susidarę 50 proc. normalios masės ir 45,4 proc. mažos kūno masės naujagimiams, o BCG vietinis procesas buvo nepasibaigęs atitinkamai 36,9 ir 42,3 proc. kūdikių) [146]. Roth A ir kt. [82] taipogi pastebėjo BCG randelio susidarymo dažnio priklausomybę nuo naujagimio gimimo masės 6 mėn. kūdikiams. Neišnešiotų naujagimių BCG randeliai, vienų mokslininkų duomenimis, susidaro rečiau (2 – 4 mėn. po BCG vakcinacijos tik 32 proc. jų buvo susidaręs BCG randelis [132], tačiau pastaraisiais metais atliktuose tyrimuose skirtumo tarp išnešiotų ir neišnešiotų naujagimių nepastebėta [139], [131].

1 m. vaikams BCG randelis jau būna susiformavęs. Povakcinių BCG randelių susidarymo dažnis tirtiems vaikams buvo didelis (88 proc.) ir prilygo Šveicarijos vaikams [136]. Panašius rezultatus aprašo Karalliedde S ir kt. [247] - 97 proc., Young TK ir kt. [266] - 78 proc., Mallol J ir kt., [264] - 84 proc. Lietuvoje 1993 m. BCG randeliai aptikti tik 35 proc. 2 – 6 m. vaikų [59].

Savo tyrime nustatėme, kad skiepijant pusine BCG doze, 3 mėn. po vakcinacijos BCG žymė buvo mažesnė, nei pirmos kontrolinės grupės, tačiau 1 m. amžiaus vaikams šio skirtumo nebegauta.

Mūsų duomenys analogiški tiek naujagimio amžiaus 0,05 ml ir 0,1 ml BCG (daniškas 1331 štamai su 69 milijonų kultūrą sudarančių vienetų, BCG Tokyo 172 ir Merieux) [134, 135], skiepytų kūdikių, tiek ir 8-10 m. vaikų, skiepytų BCG TSP vakcina pilna doze ir 1/10 dozės [133].

Nepastebėjome BCG vakcinos štamo (daniška ar PSO TSP BCG) įtakos vietinei reakcijai 3 mėn. kūdikiams ir 1 vaikams. Literatūroje aptikome, kad Jungtinėje karalystėje pradėjus naudoti moksleivių skiepijimui Danish 1331 BCG vakciną vietoj anksčiau naudotos Glaxo-Evans 1077 BCG vakcinos, BCG randeliai susidarė rečiau [261]. Didelėje studijoje Gvinėjoje-Bisau 2148 6 mėn. kūdikių, kurie įvairiomis BCG vakcinomis buvo skiepyti naujagimio amžiaus, BCG randelio susidarymo dažnis priklausė nuo BCG vakcinos bei vakcinavimo technikos [82]. Vidutinių BCG randelių dydžių skirtumas rastas sulyginus naujagimio amžiaus BCG Tokyo 172 ir Merieux vakcinomis skiepytus 90-125 d. kūdikius [135].

Mūsų gauti rezultatai PSO BCG skiepytiems 3 mėn. kūdikiams (BCG žymės dažnis 95 proc., vidutinis BCG žymės dydis 4,1 mm) panašūs į pateiktus Goh Te ir kt. [127] (atitinkamai 100 proc. ir 4,6 mm).

Savo tyrime nustatėme, kad 3 mėn. BCG skiepytų kūdikių 3 mėn. po skiepo vietinė BCG žymė, palyginus su naujagimio amžiaus skiepytais buvo dažnesnė ir didesnė, tačiau randelio formavimosi procesas buvo ilgesnis. 1 m. vaikams BCG randelis buvo susidaręs dažniau, tačiau jo vidutinis dydis patikimai nesiskyrė.

Sivarajah N ir kt. [148] tyrė BCG randelio susidarymą gimdymo stacionare ar vėliau sveikatos centre (iš jų 51,4 proc. buvo skiepyti pirmą mėnesį) BCG vakcinuotiems vaikams. Vakcinavus iškart po gimimo, BCG randeliai nesusidarė 17, 1 proc. vaikų, o vakcinavus vėliau – 5,1 proc., skirtumas statistiškai patikimas. Lietuvoje 348 2 - 6 m. vaikams tirti BCG randeliai, 96,26 proc. jų buvo skiepyti rusiška BCG vakcina. Iš jų 2 - 8 mm randeliai susidarė 35,2 proc.; didesniai vaikų nuošimčiui randeliai susidarė, skiepijant juos ne gimdymo skyriuje, o vėliau ambulatoriškai [59]. Floyd S ir kt. [84] pastebėjo, kad 1 mėn. ir jaunesnių BCG vakcinuotų kūdikių randeliai, vertinant juos 4 m. amžiuje, buvo mažesni ir susidarė rečiau, nei vakcinuojant vyresnius. Indijoje atliktame tyrime BCG vakcina buvo skiepyti įvairaus amžiaus naujagimiai ir kūdikiai (0 - 1 d., 2 - 30 d. ar 31 – 90 d.). 6 mėn. kūdikiams nustatyta, kad 90,2 proc. kūdikių BCG randeliai susidarė, o

pirmomis dienomis paskiepytų tarpe buvo daugiausia be BCG randelių [147]. Neišnešiotų 2 – 4 mėn. kūdikių BCG vakcinacija taip pat gali sąlygoti labai didelį – 97 proc. - BCG žymės susidarymo dažnį [251].

Aggarwal A ir kt. [134] tyrė BCG randelius kūdikiams, kurie buvo 0,1 ml BCG (daniškas 1331 štamas su 69 milijonų kultūrą sudarančių vienetų) vakcina skiepyti naujagimio arba 4 - 6 savaičių amžiaus. Šios dvi grupės nesiskyrė BCG randelio dydžio bei susidarymo dažnio atžvilgiu. Tokius rezultatus galėjo įtakoti dvigubai stipresnė vakcina.

Mūsų tyrime BCG žymės buvo matomos visiems 3 mėn. amžiaus BCG vakcinuotiems kūdikiams 3 mėn. po skiepavimo, ir tik vienam 1 m. vaikui iš 128 BCG randelio nebuvo.

4.4. Reakcijos į tuberkuliną ryšys su vietine povakcinine žyme 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams

3 mėn. po BCG vakcinacijos kūdikių Mantoux reakcijos grupėse, priklausomai nuo BCG žymės, pateiktos 45 lentelėje. Iš 19 kūdikių be BCG žymės tik vienam buvo teigiama Mantoux reakcija (3 grupė). Susidarius BCG žyme, teigiami Mantoux infiltratai buvo 38,3 proc. pirmos, 27,1 proc. antros, 40,1 proc. trečios kūdikiams. Net 82,1 proc., ketvirtos (BCG vakcinacija 3 mėn. amžiuje) grupės kūdikiams registruoti teigiami Mantoux mėginiai, t.y. neabejotinas statistinis skirtumas, lyginant su kontroline 1 grupe ($\chi^2=46,46$, $p=0,0004$).

45 lentelė. Įdininės tuberkulino reakcijos stiprumo priklausomybė nuo vietinės BCG žymės 3 mėn. po vakcinacijos.

Grupė (vaikų skaičius)	Nėra BCG žymės				Yra BCG žymė			
	N	Tuberkulino infiltrato dydis			N	Tuberkulino infiltrato dydis		
		< 2 mm, n	2-4 mm, n	> 4 mm, n		< 2 mm, n	2-4 mm, n	> 4 mm, n
1 (115)	8	8	0	0	107	37	29	41 (38,3)
2 (65)	6	6	0	0	59	23	20	16 (27,1)
3 (91)	5	4	0	1	86	32	19	35 (40,1)
4 (123)	0	0	0	0	123	8	14	101(82,1)

1 m. vaikams, nesant BCG žymės, Mantoux reakcija buvo teigiama tik vienam pirmos ir vienam trečios grupės vaikui (46 lentelė).

46 lentelė. Mantoux reakcijos 1 m. vaikams priklausomybė nuo BCG randelio.

Grupė (vaikų skaičius)	Nėra BCG randelio				Yra BCG randelis			
	N	Mantoux infiltrato dydis			N	Mantoux infiltrato dydis		
		<2 mm, n	2-4 mm, n	>4 mm, n		< 2 mm, n	2-4 mm, n	> 4 mm, n(proc.)
1(124)	15	14	0	1	109	43	13	53 (48,6)
2(81)	15	14	1	0	66	26	12	28 (42,4)
3(101)	9	7	1	1	92	23	10	59 (64,1)
4(126)	1	1	0	0	125	19	16	90 (72)
Viso(432)	40	36	2	2	392	111	51	230

Iš 392 vaikų su teigiama BCG žyme Mantoux mėginys buvo teigiamas 230 vaikų, t.y. 58,7 proc., daugiausia ketvirtos (72 proc.), o mažiausia antros (pusinė BCG dozė) - tik 42,2 proc. vaikų, Statistine išraiška tiek trečios

($p=0,027$), tiek ir ketvirtos ($p<0,001$) grupių vaikams teigiamų Mantoux mėginių buvo daugiau, nei pirmos kontrolinės grupės.

Nagrinėjant tik tą grupę 1 m. vaikų, kuriems Mantoux mėginiai buvo atlikti 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. (47 lentelė), nustatyta, jog nesant BCG randelio, Mantoux mėginys teigiamas buvo tik 2 vaikams.

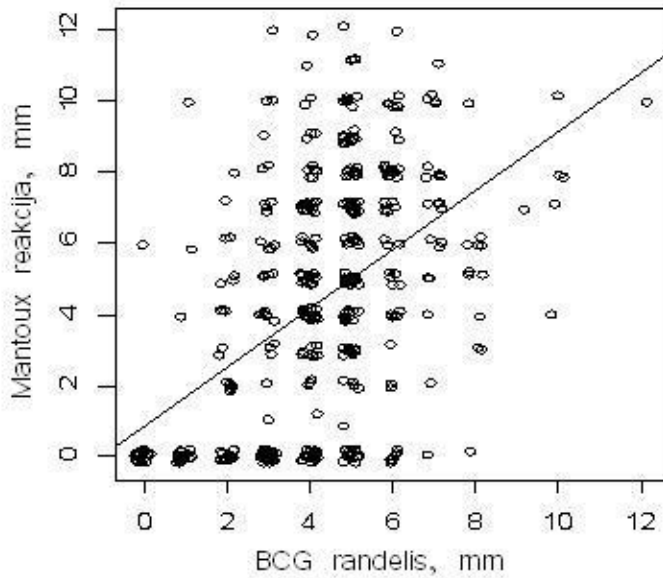
47 lentelė. Mantoux reakcijos 1 m. vaikams ryšys su povakcininiu randeliu (grupė vaikų, kuriems Mantoux mėginys atliktas 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams).

Grupė (vaikų skaičius)	Nėra BCG randelio			Yra BCG randelis				
	N	Mantoux infiltrato dydis			N	Mantoux infiltrato dydis		
		<2 mm, n	2-4 mm, n	>4 mm, n		<2 mm, n	2-4 mm, n	> 4 mm, n (proc.)
1(97)	11	10	0	1	86	30	11	45(52,3)
2 (60)	10	9	1	0	50	20	10	20(40)
3 (81)	6	4	1	1	75	18	6	51(68)
4 (111)	1	1	0	0	110	17	10	83(76)
Viso (349)	28	24	2	2	321	85	37	199

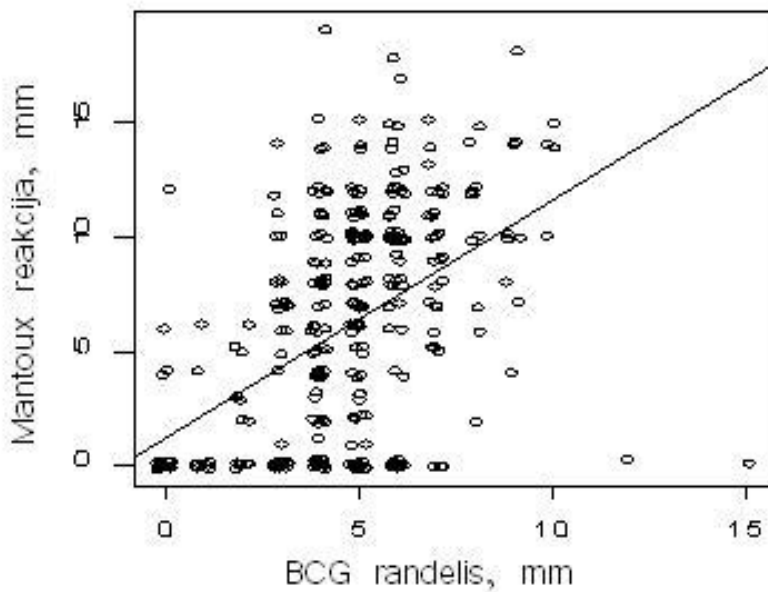
Susidarius randeliui, teigiamai į tuberkuliną reagavo 52,3 proc. pirmos, 40 proc. antros, 68 proc. trečios ir 76 proc. ketvirtos grupės vaikai, statistiškai ribiniai patikimas skirtumas yra trečią (PSO TSP BCG) grupę lyginant su kontroline ($p=0,043$) ir neabejotinai patikimas ketvirtą (BCG vakcinacija 3 mėn. amžiaus) lyginant su kontroline ($p=0,0004$).

1 ir 2 pav. parodyta Mantoux reakcijų 3 mėn. po BCG vakcinacijos (1 pav.) bei 1 m. amžiaus vaikų (2 pav.) atitikmuo BCG randelio dydžiui.

1 pav. Tuberkulino reakcijos priklausomybė nuo BCG žymės dydžio 3 mėn. po BCG vakcinacijos ($r=0,47$, $p=0,017$).



2 pav. Mantoux reakcijos priklausomybė nuo BCG randelio dydžio 1 m. amžiaus vaikams ($r=0,48$, $p<0,001$)



Nesusidarius BCG randeliui, tik keli vaikai teigiamai reagavo į tuberkuliną. Randelio susidarymo atveju gauta tiesinė priklausomybė tarp BCG randelio bei Mantoux reakcijos dydžio.

Nustatėme, kad tiek 3 mėn. po BCG vakcinacijos, tiek ir 1 m. kūdikiui reakcijos į tuberkuliną dydis tiesiogiai priklauso nuo BCG randelio dydžio.

Panašiai, kaip ir mūsų tyrime, Chhatwal J ir kt. [128] pastebėjo, kad naujagimio amžiaus BCG vakcina skiepytų vaikų, kai jiems sukako 3, 6 ar 12 mėn., tuberkulino reakcija tiesiogiai koreliuoja su BCG žymės dydžiu. Panaši tendencija buvo stebėta ir neišnešiotiems naujagimiams (26 – 37 gestacijos savaitė), kurie tik gimus buvo paskiepyti BCG vakcina. Po 2 – 4 mėn. 32 proc. jų buvo be BCG randelio, o į tuberkuliną teigiamai reagavo 37 proc. kūdikių. Tų tiriamųjų, kurių buvo susidaręs BCG randelis, patikimai didesniai skaičiai buvo teigiamos reakcijos į tuberkuliną [132].

Jungtinuose Arabų Emiratuose 6 – 8 sav. po naujagimių BCG vakcinacijos tirti 387 kūdikiai, iš 11 kūdikių be BCG randelio tik 3 tuberkulino reakcija buvo teigiama, pastebėta koreliacija tarp BCG randelio ir teigiamo tuberkulino mėginio, $p < 0,001$ [129]. Mūsų tirtų 3 mėn. po BCG vakcinacijos 19 kūdikių be BCG žymės tik vienam buvo teigiama Mantoux reakcija. Atvirkščiai, Oehme J ir kt. [138] nepastebėjo tiesioginio ryšio tarp susidariusio BCG randelio ir tuberkulino reakcijos dydžio: 22 vaikams be BCG randelio tuberkulino mėginiai buvo teigiami ir atvirkščiai, 13 vaikų su neigiamomis tuberkulino reakcijomis buvo su BCG randeliais.

3 mėn. po BCG vakcinacijos teigiamas linijinis ryšys pastebėtas ir po vyresnių vaikų BCG vakcinacijos. Briassoulis G ir kt. [253] 2005 m. tyrė Pasteur Merieux BCG vakcina skiepytų 6, 12 ir 15 m. vaikų jautrumą tuberkulinui po 3 mėn. Atlikus tuberkulino įodinį mėginį su 10 TtV, pastebėta koreliacija tarp reakcijos BCG vakcinai suleidimo vietoje bei tuberkulino mėginio. Šio tyrimo rezultatams galėjo turėti reikšmės ne tik vaikų amžius, bet ir didesnis naudojamo tuberkulino vienetų kiekis.

Horwitz O ir kt. [73] tyrė tuberkulino reakcijas su 2 TV PPD RT-23 bei vietinę odos žymę po moksleivių BCG vakcinacijos su įvairiomis BCG

vakcinomis; su visomis BCG vakcinomis gauta tiesioginė linijinė priklausomybė tiek 2 mėn., tiek ir 5 m. po BCG vakcinacijos. Panašiai Hasanabadi ir kt. [71] tyrė jaunesnių nei 6 m. vaikų reakciją į tuberkuliną ir nustatė teigiamą linijinį ryšį tarp BCG randelio dydžio ir tuberkulino infiltrato dydžio. Mūsų tyrime 6 m. vaikams tuberkulino reakcijos buvo silpnesnės, nei 1 m. vaikams, be to, kai kuriems vaikams dėl apsikrėtimo TM tuberkulino reakcijos padidėjo, ir ryšio tarp BCG randelio ir RM nebepavyko nustatyti.

Mažiems vaikams pastebėtas tiesioginis ryšys tarp BCG žymės dydžio ir tuberkulino įdinės reakcijos reikšmingas klinikinėje praktikoje.

4.5. BCG vakcinacijos pašalinis poveikis

Galimam BCG vakcinacijos šalutiniam poveikiui įvertinti, 3 mėn. po BCG bei 1 m. amžiaus tiriamiems vaikams buvo čiuopiami limfmazgiai; tik vienam 4 grupės (vakcinacija 3 mėn.) kūdikiui 3 mėn. po BCG apčiuoptas padidėjęs limfmazgis (12 mm) kairėje pažastyje, kuris 1 m. vaikui jau buvo rezorbavęsis.

Klasikiniuose tyrimuose nustatytas aiškus ryšys tarp BCG dozės ir limfadenito [80, 81].

Apskaičiuota, kad Daniškos vakcinos 1331, kai 1ml praskiestos vakcinos yra $10-30 \times 10^4$ kolonijas sudarančių vienetų, 5000 vakcinuotų naujagimių tenka 1 pūlingas limfadenitas [159].

Pietų Afrikos Respublikoje iš 10 000 Daniška BCG 0,05 ml doze skiepytų naujagimių vakcinos pašalinis poveikis pasitaikė 3 proc. atvejų ir buvo daugiau vietinio pobūdžio (18 proc. pašalinių reakcijų sudarė regioninė limfadenopatija daugiau 15 mm), kai BCG suleidimo sritis vertinta po 6 sav. ar anksčiau [157]. Mes tyrėme vietinę reakciją 3 mėn. po BCG vakcinacijos, dar nesusiformavusio BCG randelio nelaikydami pašaliniu vakcinos poveikiu. Mūsų tyrime rimtesnio vakcinos pašalinio poveikio nebuvo, nors atskiri atvejai Lietuvoje pasitaiko [270].

4.6. H₃₇R_v, PPD, PSO TSP BCG, daniškos BCG IgG antikūnai tiriamųjų kraujo serume

Tyrėme kraujo serumo H₃₇R_v, PPD, PSO TSP BCG, daniškos BCG IgG klasės antikūnus 3 mėn. po BCG vakcinacijos 8 kūdikiams 1 grupės, 1 kūdikiui 2 grupės, 8 kūdikiams 3 grupės, 22 kūdikiams 4 grupės; 1 m. vaikams 4 pirmos, 6 antros, 2 trečios, 11 ketvirtos grupės vaikams.

4.6.1. Antikūnai kraujo serume 3 mėn. po BCG vakcinacijos

Kraujo serumo antikūnų prieš įvairius antigenus (H₃₇R_v, PPD, PSO TSP BCG, Daniška BCG) reikšmės pateiktos 48 lentelėje.

48 lentelė. H₃₇R_v, PPD, PSO TSP BCG, daniškos BCG IgG antikūnai tiriamųjų kraujo serume 3 mėn. po BCG vakcinacijos (OT₄₅₀)

Antigenai	Grupė			
	1 N=8	2 N=1	3 N=8	4 N=22
H ₃₇ R _v	0,208±0,079	0,300±0,00	0,214±0,064	0,150±0,041
PPD	0,212±0,035	0,180±0,00	0,215±0,042	0,224±0,044
TSP BCG	0,145±0,032	0,160±0,00	0,201±0,065	0,159±0,051
Daniška BCG	0,176±0,041	0,170±0,00	0,206±0,041	0,191±0,048

Atskirų antikūnų statistiškai patikimas skirtumas rastas tik tarp 3 grupės kūdikių bei įprasta BCG vakcinacijos doze vakcinuotų kūdikių PSO TSP BCG antikūnų (H=5,2, p=0,023).

Lyginant antikūnų vidutines reikšmes grupėje, didžiausi vidutiniai dydžiai (išskyrus 2 grupės, bet tai tik 1 stebėjimas), buvo PPD antikūnų; tai statistiškai patikimai įrodyta 4 grupės kūdikiams, palyginus su H₃₇R_v antikūnais (H=30,1, p=0,018).

Koreliacijos su Mantoux infiltrato dydžiu ar BCG randelio dydžiu nenustatyta.

4.6.2. Antikūnai kraujo serume 1 m. vaikams

Kraujo serumo H₃₇R_v, PPD, PSO TSP BCG, Daniška BCG antikūnai 1 m. vaikams pateikti 49 lentelėje.

49 lentelė. Antikūnai (OT₄₅₀) kraujo serume 1 m. vaikams

Antigenai	Grupė			
	1 N=4	2 N=6	3 N=2	4 N=11
H ₃₇ R _v	0,263±0,061	0,217±0,063	0,210±0,08	0,240±0,061
PPD	0,203±0,010	0,222±0,115	0,160±0,071	0,169±0,050
PSO TSP BCG	0,240±0,100	0,267±0,070	0,265±0,078	0,180±0,060
Daniška BCG	0,245±0,105	0,285±0,041	0,275±0,078	0,187±0,067

Lyginant antikūnų prieš atskirą minėtą antigeną vidutines reikšmes grupėse, skirtumų nepastebėta.

Vidutinės antikūnų dydžio reikšmės grupėje buvo panašios.

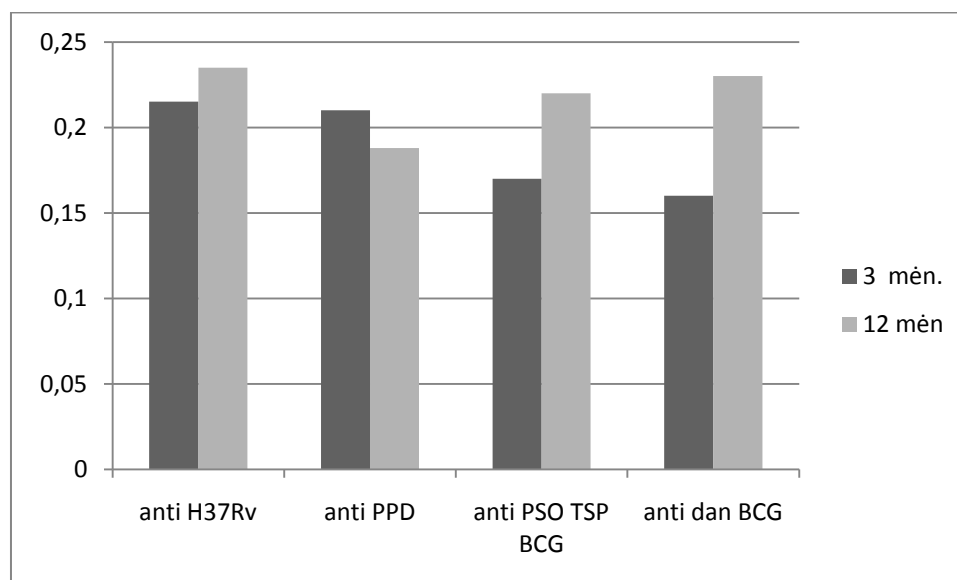
4.6.3. Naujagimio amžiaus BCG vakcina skiepytų vaikų antikūnų kraujo serume palyginimas 3 mėn. ir 1 m. vaikams

Kraujo serumo antikūnų dinamika 3 mėn. po BCG vakcinacijos bei 1 m. vaikams grupėse (48 ir 49 lentelės) įvairi.

Kadangi visi šie kūdikiai vakcinuoti naujagimio amžiaus, teorine prasme jų atsakas turėtų būti artimas, o grupėse esant mažam imunologiškai tirtų asmenų skaičiui, paskaičiuota visų 1 – 3 grupių kūdikių antikūnų dydžių

reikšmių vidurkiai). Matyti, kad $H_{37}R_v$, PSO TSP BCG, daniškos BCG antikūnų 1 m. vaikams buvo daugiau, PPD antikūnų – mažiau.

3 pav. Naujagimio amžiaus BCG vakcina skiepytų vaikų antikūnų (OT_{450}) kraujo serume dinamika 3 mėn. ir 1 m. vaikams



4.6.4. BCG vakcina skiepytų 3 mėn. amžiaus kūdikių antikūnų kraujo serume palyginimas 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. vaikams

Kaip ir 1 – 3 grupių vaikų, taip ir 4 grupės vaikų, gauti panašūs duomenys (48 ir 49 lentelės). Analizuojant tų pačių 11 kūdikių, kuriems imunologiniai tyrimai atlikti 2 kartus, gauti netgi tokie patys duomenys: $H_{37}R_v$, PSO TSP BCG, danišką BCG antikūnų 1 m. vaikams buvo daugiau, o PPD antikūnų – mažiau (50 lentelė), nors statistiškai patikimai įrodyti tai pavyko tik $H_{37}R_v$ antikūnų vidutiniams dydžiams ($F=7,3$, $p=0,038$). Koreliacijos su Mantoux infiltrato dydžiu ar BCG randelio dydžiu nustatyti nepavyko.

50 lentelė. 3 mėn. amžiaus BCG vakcina skiepytų vaikų antikūnai (OT₄₅₀) kraujo serume 3 mėn. po BCG vakcinacijos. ir 1 m. vaikams

Antikūnai	3 mėn. po BCG vakcinacijos, N =11			9 mėn. po BCG vakcinacijos, N =11		
	Min	Max	Vidurkis	Min	Max	Vidurkis
	reikšmė	reikšmė	±SN	reikšmė	reikšmė	±SN
H ₃₇ R _v	0,09	0,25	0,137±0,04	0,15	0,333	0,24±0,06
PPD	0,17	0,25	0,206±0,02	0,11	0,27	0,17±0,05
PSO TSP BCG	0,12	0,18	0,14±0,02	0,12	0,28	0,18±0,06
daniška BCG	0,14	0,23	0,170±0,030	0,13	0,31	0,193±0,07

Tyrimų, nagrinėjančių antikūnus po BCG vakcinacijos, nėra daug.

3 mėn. po BCG vakcinacijos atskirų antikūnų skirtumų tarp tiriamųjų grupių nebuvo rasta, išskyrus PSO TSP BCG antikūnus trečiosios grupės (naujagimio vakcinacija PSO TSP BCG vakcina), lyginant su kūdikiais, naujagimio amžiaus vakcinuotais įprasta daniškos BCG vakcinacijos doze. Gal būt, tuo pasireiškė dviejų BCG vakcinų skirtumai. Analogiškų tyrimų literatūroje nepavyko aptikti.

PPD antikūnų vidutiniai dydžiai grupėse 3 mėn. po BCG vakcinacijos buvo didžiausi (statistinis patikimumas 3 mėn. BCG vakcinuotųjų tarpe), kadangi šie antikūnai turėtų atspindėti tiek transplacentarinius, tiek ir su BCG vakcinacija susijusius antikūnus. 3 mėn. kūdikiui transplacentarinių IgG antikūnų dar aptinkama, jei nėščioji sirgo tuberkulioze [271]. Beyazova U ir kt. [167] nustatė, kad IgG PPD antikūnų po naujagimių BCG vakcinacijos mažėjo 2 mėn. po vakcinacijos, o nuo 4 mėn. stabiliai augo iki 16 mėn.; IgM nuo 2 mėn. po BCG vis didėjo. Rota S ir kt. [271] pastebėjo, kad po BCG vakcinacijos 6 mėn. laikotarpiu IgM ir IgA klasės A60 antikūnų vidutiniai dydžiai didėjo, o IgG mažėjo. Net 17 proc. Ig M ir 22 proc. Ig A dydžiai viršijo

normos ribas. Mūsų tyrime $H_{37}R_v$ ir PPD antikūnų optiniai tankiai neviršijo normos rodiklių.

8 sav. po paauglių BCG vakcinacijos daniška vakcina antikūnų titrai prieš BCG, $H_{37}R_v$ ir PPD S nepasikeitė [272]. Praėjus 3 mėnesiams po 12 m. vaikų revakcinacijos rusiška BCG vakcina, BCG, $H_{37}R_v$ ir PPD L antikūnų kiekiai padidėjo, tačiau po metų ėmė mažėti [169]. Šiuose tyrimuose buvo vyresni vaikai, jiems gali būti kiti dėsniumai, be to, mes neatlikome imunologinių tyrimų prieš BCG vakcinaciją.

Naujagimio ir 3 mėn. amžiaus BCG skiepytų kūdikių kraujo serumo PPD IgG antikūnai 3 mėn. po vakcinacijos nesiskyrė. Panašiai ir Beyazova U ir kt. [167] nerado skirtumo naujagimio ir 3 mėn. amžiaus BCG vakcinuotų vaikų PPD IgG klasės antikūnų, tačiau pastebėjo tendenciją, kad vėliau skiepyto kūdikio IgM 2 ir 4 mėn. po BCG buvo didesnės reikšmės, nors 6 ir 15 mėn. po BCG vakcinacijos nebesiskyrė.

1 m. vaikams atskiro minėto antigeno antikūnų vidutinių reikšmių skirtumų grupėse nepastebėta, o vidutinės antikūnų dydžio reikšmės grupėje buvo panašios.

Suminės $H_{37}R_v$, PSO TSP BCG, daniškos BCG antikūnų reikšmės 1 m. vaikams, skiepytiems naujagimio amžiaus, buvo didesnės, anti PPD antikūnų – mažesnės, palyginus su reikšmėmis 3 mėn. po BCG vakcinacijos, nors patikimo skirtumo negavome, galimai dėl mažos imties. Analogiškus duomenis gavome ir 3 mėn. amžiaus BCG vakcinuotiems kūdikiams. Tai aiškintina transplacentarinių antikūnų sumažėjimu. Čia mūsų duomenys skiriasi nuo Beyazova U ir kt., [167], kur buvo stebimas antikūnų prieš PPD didėjimas nuo 4 mėn. iki 16 mėn. po BCG vakcinacijos. Panašiai, kaip ir mūsų tyrime, Rota S ir kt. [271] nepastebėjo A60 IgG antikūnų padidėjimo iki 6 mėn. po BCG, tačiau mes tyrėme 12 (arba 9) mėn. po BCG vakcinacijos ir naudojome PPD antigeną.

Nepastebėjome ryšio tarp antikūnų dydžių ir tuberkulino reakcijos, nors Rota S ir kt. [271] šią koreliaciją po naujagimių BCG vakcinacijos konstatavo. Bardisevičienė I [169] po 12 m. vaikų revakcinacijos nustatė

linijinę koreliaciją tarp tuberkulino reakcijos dydžio ir antikūnų dydžių, o Das S ir kt. [272] po paauglių BCG vakcinacijos skirtumų neaptiko. Tokius prieštarigus duomenis galėjo lemti skirtingos populiacijos, BCG vakcinos bei pasirinkti antigenai.

4.7. Šešiamečių vaikų, skiepytų BCG vakcina naujagimio ar 3 mėn. amžiaus, alergologinių anamnestinių duomenų ir imunologinių rodiklių palyginimas

Prospektyviniame tyrime iki 6 m. stebėti 48 vaikai. Tiriamąją grupę sudarė 24 vaikai, 3 mėn. amžiaus skiepyti įprasta daniškos BCG (*Mycobacterium bovis* Danish 1331) vakcinosis doze (0,05 ml ištirpintos vakcinosis). Kontrolinėje grupėje buvo 24 vaikai, skiepyti naujagimio amžiaus ta pačia BCG vakcinosis doze. Visiems 6 m. amžiaus vaikams atlikti tuberkulino įodiniai mėginiai *Mantoux* technika su 2 TV PPD RT-23 bei užpildytas standartizuotas klausimynas, atlikti humoralinio ir ląstelinio imuniteto tyrimai bei automatizuotas kraujo tyrimas.

Anamnezėje (51 lentelė) nė vienas vaikas nebuvo persirgęs kokliušu; tymais ir raudonuke sirgo po du kiekvienos grupės vaikus. Sergamumas skarlatina, plaučių uždegimu, bronchitu, sinusitu, laringitu, limfadenitu, ūmiais viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis grupėse nesiskyrė, tačiau vėjaraupiais statistiškai patikimai daugiau sirgo tiriamosios grupės vaikai (16 palyginti su 9, $\chi^2=4,1$, $p=0,043$).

51 lentelė. Šešiamečių vaikų persirgtos ligos

	Tiriamoji grupė N (proc.)	Kontrolinė grupė N (proc.)	Statistinis skirtumas
Vaikų skaičius	24	24	
Tymai	2 (8,3)	2 (8,3)	$\chi^2=0$, p=1
Vėjaraupiai	16 (66,7)	9 (37,5)	$\chi^2=4,09$, p=0,04
Raudonukė	2 (8,3)	2 (8,3)	$\chi^2=0$, p=1
Kokliušas	0	0	$\chi^2=0$, p=1
Skarlatina	0	1(4,2)	$\chi^2=1,02$, p=0,31
Pneumonija	4 (16,7)	5 (20,8)	$\chi^2=0,14$, p=0,71
Bronchitas	9 (37,5)	11 (45,8)	$\chi^2=0,34$, p=0,56
Sinusitas	5 (20,8)	3 (12,5)	$\chi^2=0,60$, p=0,44
Laringitas	9 (37,5)	7 (29,2)	$\chi^2=0,38$, p=0,54
Limfadenitas	2 (8,3)	1 (4,2)	$\chi^2=0,36$, p=0,55
ŪVKTI 3 – 5 k. per metus	12 (50,0)	11 (41,7)	$\chi^2=0,25$, p=0,59

Tiriamajoje grupėje buvo 12 berniukų ir 12 mergaičių, o kontrolinėje grupėje (52 lentelė) buvo 17 berniukų ir 5 mergaitės, skirtumas vizualiai matomas, tačiau statistiškai nepatikimas. Abiejų grupių vaikai buvo maitinami krūtimi panašų laikotarpį. Tėvai atžymėjo, kad tiriamosios grupės 5 (20,8 proc.), o kontrolinės grupės 9 (37,5 proc.) vaikams buvo obstrukcinio bronchito, alerginio rinito ar su maistu siejamo odos bėrimo epizodai (p=0,171). Šiems vaikams dažniausi buvo su pavartotu maistu susiję alerginio bėrimo epizodai (9 kontrolinės grupės, 4 tiriamosios grupės vaikams), F=2,64, p=0,097 tiksliau Fišerio testu, šansų santykis 2,36, 95 proc. pasikliautinumo intervalas (0,95-2,74); turint mažą imtį, yra tendencija, kad BCG vakcinacija 3 mėn. kūdikiui, palyginti su naujagimio amžiaus BCG vakcinacija, gali sumažinti riziką su maistu sietiniams alerginiams odos bėrimams vaikui iki 6 m.

Grupės išgryninus, t.y. palikus tik tuos atvejus, kur išvardintas „alergizavęs“ maistas labiausiai būdingas su atopija susijusiam dermatitui

(kiaušinis, pienas, medus, žuvis), tiriamojoje grupėje liko 1 (4,2 proc.), o kontrolinėje grupėje – 8 (33,3 proc.) vaikai, skirtumas statistiškai patikimas, $\chi^2=6,7$, $p=0,01$. IgE vidutinis rodiklis buvo didesnis kontrolinės grupės vaikams, tačiau statistiškai patikimo skirtumo negauta.

52 lentelė. Šešiamėčių vaikų lytis, su alergija sietinos būklės

	Tiriamoji grupė	Kontrolinė grupė	Statistinis skirtumas
Vaikų skaičius N	24	24	
Vyriška lytis N (proc.)	12(50,0)	17 (70,8)	$\chi^2=2,18$, $p= 0,14$
Maitinimas motinos pienu (mėn. \pm SN)	4,49 \pm 5,12	4,14 \pm 4,03	H=0,01, $p=0,93$
Vaikai, kuriems yra buvusios su alergija sietinos būklės N (proc.)	5(20,8)	9 (37,5)	F=1,61, $p=0,17$
Vaikai, kuriems yra buvę su maistu sietini odos bėrimai N proc.)	4 (16,7)	9 (37,5)	F=2,6, $p=0,097$, OR=2,3, 95 proc. CI (0,95-2,74)
Vaikai, kuriems odos bėrimus sukėlė dažniausi alergenai N (proc.)	1 (4,2),	8 (33,3)	F=6,7, $p=0,010$
IgE TV/l	102,0 \pm 207,5	112,3 \pm 174,2	H=0,71, $p=0,40$

Kadangi kontrolinėje grupėje berniukų buvo daugiau, nei mergaičių, panagrinėjome, kokią įtaką lytis galėjo turėti anamnestiniams su alergija sietų epizodų dažnumams (53 lentelė).

53 lentelė. Šešiamečių vaikų lytis ir su alergija susiję epizodai

Lytis (skaičius)	Grupė (skaičius)	A	Statistinis skirtumas	B	Statistinis skirtumas
Berniukai (29)	Tiriamoji (12)	4 (33,3)	F=0,01,	4 (33,3)	F=0,01,
	Kontrolinė (17)	6 (35,3)	p=0,62,	6 (35,3)	p=0,62,
Mergaitės (19)	Tiriamoji (12)	1 (8,3)	F=3,17,	0	F=6,10,
	Kontrolinė (7)	3 (42,9)	p=0,12 ,	3 (42,9)	p=0,036

A- Vaikai, kuriems yra buvusios su alergija sietinos būklės (proc.)

B- Vaikai, kuriems yra buvę su maistu sietini odos alerginiai bėrimai (proc.)

Tiek tiriamosios, tiek ir kontrolinės grupės berniukų, kuriems tėvai atžymėjo su alergija sietinus epizodus, buvo panašus nuošimtis; pastebėta tendencija, kad mažiau mergaičių buvo tiriamajoje grupėje, ($F=3,170$, $p=0,117$), o su maistu susijusių bėrimo epizodų grupėje jų tarpe visai nebuvo ($F=6,11$, $p=0,036$). Galime teigti, jog 3 mėn. amžiaus BCG vakcinacija galėjo apsaugoti mergaites nuo su maistu sietinų odos alerginių bėrimų.

Vėjaraupiais dažniau sirgo tiriamosios grupės vaikai, tačiau alerginių būklių atsiradimui sirgimas vėjaraupiais įtakos neturėjo (54 lentelė). Kontrolinės grupės vaikai, kuriems buvo su alergija sietinų būklių, patikimai rečiau sirgo vėjaraupiais, nei be alergijos požymių, $F=4,28$, $p=0,048$.

54 lentelė. Vaikams iki 6 m. buvusių su alergija sietinų būklių ryšys su vėjaraupiais

Grupė, vaikų skaičius	Su alergija sietinos būklės N(proc.)	Persirgę vėjaraupiais vaikai (proc.)	Statistinis skirtumas
Tiriamoji (24)	Yra (5)	3 (60,0)	F=0,13, p=0,56
	Nėra (19)	13 (68,4)	
Kontrolinė (24)	Yra (9)	1 (11,1)	F=4,28, p=0,048
	Nėra (15)	8 (53,3)	

55 lentelė. Šešiamėčių vaikų tuberkulino mėginių rezultatai

	Tiriamoji grupė	Kontrolinė grupė	Statistinis skirtumas
Vaikų skaičius N	24	24	
BCG randelio dydis \pm SN mm	5,1 \pm 1,3	5,0 \pm 2,5	H=0,52, p=0,47
Bendravę su sergančiais tuberkulioze vaikai	3 (12,5)	2 (8,3)	$\chi^2=0,22$, p= 0,50
Vidutinis tuberkulino infiltrato dydis \pm SN mm	4,2 \pm 4,5	3,5 \pm 5,0	H=0,45, p=0,50
Teigiamai reaguojančių į tuberkuliną vaikų skaičius (proc.)	11 (45,8)	8 (33,3)	H=0,78, p=0,28
Vidutinis teigiamo tuberkulino infiltrato dydis \pm SN mm	8,5 \pm 2,7	9,8 \pm 3,7	H=0,56, p=0,45
Vaikų, kurių RM \geq 10mm, skaičius (proc.)	4 (16,7)	5 (20,8)	$\chi^2=0,14$, p=0,71
Vaikų, kurių RM \geq 15mm, skaičius (proc.)	0	1 (4,2)	$\chi^2=1,02$, p=0,31

BCG randelių dydžių, jautrumo tuberkulinui skirtumų tiriamosios ir kontrolinės grupių vaikams nebuvo (55 lentelė).

Vaikų, kuriems yra buvę su maistu sietini odos bėrimai, palyginus su tais vaikais, kuriems tokių bėrimų nėra buvę, vidutinis tuberkulino reakcijos dydis, teigiamos tuberkulino reakcijos dažnis bei dydis, BCG randelio dydis grupėse buvo panašūs (56 lentelė).

56 lentelė. Vaikų, kuriems yra buvusios su alergija sietinos būklės, ir kuriems nebuvusios, jautrumo tuberkulinui ir BCG randelių palyginimas tiriamojoje bei kontrolinėje grupėje

	Tiriamoji (24)			Kontrolinė (24)		
	Yra	Nėra	Statistinis skirtumas	Yra	Nėra	Statistinis skirtumas
Su alergija sietinos būklės	5 (20,8)	19 (79,2)		9 (37,5)	15 (62,5)	
Vidutinis RM dydis mm±SN	4,4±4,2	4,2±4,7	H=0,02, p=0,88	4,3±5,6	3,1±4,8	H=0,64, p=0,42
Teigiamų RM skaičius (proc.)	3 (60,0)	8 (42,1)	H=0,51, p= 0,41	3(33,3)	5(33,3)	H=0, p=1
Vidutinis teigiamos RM dydis mm±SN	7,3±1,5	9,0±2,9	H=0,86, p=0,36	10,7±5,1	9,2±3,1	H=0,38, p=0,54
BCG randelio dydis mm±SN	5,8± 2,0	5,0± 1,1	H=0,60, p =0,44	4,2±2,5	5,4±2,6	H=0,67, p=0,41

Grupių ląstelinio ir humoralinio imuniteto rodikliai, bendro kraujo tyrimo rezultatai nesiskyrė (57, 58 lentelės).

57 lentelė. Šešiamečių vaikų humoralinio bei ląstelinio imuniteto rodikliai

	Tiriamoji grupė 24	Kontrolinė grupė 24	Statistinis skirtumas
IgA g/l	1,354±0,461	1,190±0,441	p=0,31
IgG g/l	10,62±1,748	10,47±2,04	p=0,28
IgM g/l	1,202±0,389	1,023±0,392	p=0,09
T limfocitai	2021±522	2048±671	p=0,96
B limfocitai	501,0±501,0	432,3±116,2	p=0,41
T supresoriai	810,0±250,2	838,4±353,0	p=0,93
T helperiai	1091±340	1032±506	p=0,65
Natūralūs kileriai	402,4±92,6	383,7±208,2	p=0,74

58 lentelė. Šešiamečių vaikų bendro kraujo tyrimo rezultatai

	Tiriamoji grupė 24	Kontrolinė grupė 24	Statistinis skirtumas
WBC G/L	7,8±2,1	7,8±1,6	p=0,80
LYM G/L	3,0±0,7	3,0±0,8	p=0,92
MID G/L	1,2±0,7	1,1±0,3	p=0,21
GRAN G/L	3,6±1,4	3,6±1,3	p=0,67
RBC T/L	4,6±0,3	4,6±0,3	p=0,59
HGB g/L	131±9	128±9	p=0,12
HCT L/L	0,38±0,02	0,38±0,02	p=0,52
MCV fL	83,01±2,54	82,73±4,28	p=0,67
MCH pg	28,50±1,51	27,89±2,66	p=0,73
MCHC g/L	343,5±15,1	337,1±28,1	p=0,72
RDW proc.	14,6±0,9	14,8±0,9	p=0,61
PLT G/L	318,5±58,4	325,3±46,7	p=0,9

Imunologinių rodiklių ryšio su tuberkulino reakcijos dydžiu, BCG randelio dydžiu ar su alergija sietinomis būklėmis nebuvo.

Aktyvia tuberkulioze sergančių alergijos simptomai yra retesni, o alerginė sensibilizacija silpnesnė, nei persirgusių ar tuberkulioze nesirgusių suaugusių [177, 206]. BCG vakcina yra gyva susilpninta *M.bovis*, todėl jos poveikis galėtų būti panašus. Lyginant BCG vakcinuotų ir nevakcinuotų vaikų grupes, pastebėta, kad BCG vakcinacija sumažina tam tikrą atopinio dermatito [208], pasikartojančio švokštimo ar BA [208, 214, 222, 226, 227], šienligės [209], visų atopinių ligų (AD, BA, AR) [221, 222] riziką ar turi teigiamą poveikį įjautrinimui pagal ODM, bendrą ir specifinį IgE [227]. Kai autoriai teigiamo BCG poveikio nepastebi [180, 181, 218, 223], daugiau sieja poveikį su apsikrėtimu TM. Mūsų tyrime nebuvo tiesiogiai nagrinėta BCG vakcinacijos įtaka atopinėms ligoms, tačiau su maistu sietini kartotiniai bėrimai ir ypač dažniausi bėrimus sukėlę maisto produktai labiausiai būdingi būtent atopijai.

Tai, kad BCG vakcinacija gali apsaugoti nuo atopijos, gerai apspindi eksperimentiniai gyvuliukų modeliai, dažniausiai nagrinėję kvėpavimo takų alerginį įjautrinimą [190, 194, 273]. Kita vertus, eksperimentinių gyvuliukų modeliai nėra tikslus žmogaus reakcijų atitikmuo. Po paauglių BCG vakcinacijos ar revakcinacijos teigiamo poveikio atopijai nepastebėta [225, 274]. Suaugusiems vidutine ir sunkia BA sergančių suaugusių ligonių BCG vakcinacija ir vėlesnė revakcinacija pagerino plaučių funkciją bei sumažino vaistų panaudojimą [231, 232]. Teigiamą BCG vakcinacijos poveikį alergiškų žmonių serologinei būklei aprašė Cavallo GP ir kt. [275]: sergančių alerginiu rinitu savanorių bendro IgE kiekiai 4 mėn. po BCG vakcinacijos statistiškai patikimai sumažėjo.

Pavyko rasti tik kelis tyrimus, nagrinėjančius skiepijamųjų BCG vakcina amžiaus įtaką alergijai. Krause TG ir kt. [185] bandė aiškintis, ar BCG vakcinacijos amžius turi įtakos 8 – 16 m. vaikų alerginei sensibilizacijai (teigiamiems specifiniams IgE inhaliaciniais alergenams) ir nerado tokio poveikio. Mes tyrime klinikinę išraišką kiek jaunesniems vaikams, o bendro IgE dydžiai statistiškai nesiskyrė, nors vizualiai buvo didesni naujagimio amžiaus BCG skiepijamiems vaikams.

Tyrime, atliktame Estijoje, tirta įvairiu laiku atliktos BCG vakcinacijos įtaką atopijai: pirmą mėnesį ar vėliau BCG vakcinuotų vaikų teigiamų ODM ir alerginių ligų (BA simptomų, egzemos) dažnumas buvo vienodas [225]. Mes lyginome 3 mėn. amžiaus kūdikių su jaunesnių nei 6 d. naujagimių BCG vakcinacija ir galimą ryšį, ypač mergaitėms, aptikome.

Mūsų tyrimo rezultatus galima būtų aiškinti tuo, kad pirmų mėnesių kūdikių imuninė sistema yra brandesnė, imunologinės reakcijos gyvesnės ir pastovesnės, nei pirmų dienų naujagimių.

Neturėjome anamnestinių duomenų apie sirgimo vėjaraupiais laiką bei su alergija sietinų būklių atsiradimo laiką, todėl apie ryšį spręsti sunku. Literatūroje teko aptikti duomenų, kad nėščių moterų alerginiam įjautrinimui net ir labai anksti persirgtos vaikiškos infekcijos, tame tarpe ir vėjaraupiai, neturėjo įtakos, o kelios ligos reikšmingai padidino riziką atopijai [276]. Iki 7-8 m. amžiaus persirgti vėjaraupiai tik padidino alerginę sensibilizaciją [184]. Vėjaraupių vakcinacija tokios įtakos neturėjo [277]. Mūsų atveju, turint labai mažą imtį ir tik anamnestinius duomenis, apibendrinti gautus rezultatus būtų per drąsu.

Straipsnių, tyrusių lyties įtaką BCG vakcinacijos poveikiui vaikams, neteko rasti. Pastebėta, kad iki 20 m. amžiaus TB sergusių moterų mažiau vartojo vaistų nuo astmos ir kitų alerginių būklių [176], nei nesirgusios TB moterys, tačiau tokių dėsningumų nerasta vyrams. Šie skirtumai aiškinti natūraliu atopinių ligų skirtumu tarp lyčių. Eksperimentiniuose pelių modeliuose vyriškos lyties pelių androgenas ar dideli jo kiekiai moteriškos lyties pelėms teigiamą BCG vakcinacijos poveikį bronchų hiperjautrumui sumažina [192].

BCG randelio buvimas yra neabejotinas BCG vakcinacijos fakto įrodymas. Aptikome tyrimų, kuriuose 6 – 14 m. BA sergantiems vaikams yra 3 kartus didesnė rizika mažam BCG randeliui (<5 mm) [210], o astma sergančių 18 – 30 mėn. vaikų BCG randeliai yra mažesni, nei nesergančių astma [212] arba pastebėtas atvirkštinis ryšys tarp BCG randelio dydžio ir BA bei AD ir atopijos [211]. TB sergančių BCG randelio buvimas yra atvirkščiai

susijęs su jų alergiškumu [213]. Tiriamosios grupės vaikų, kurie BCG vakcina skiepyti 3 mėn. amžiaus, BCG randelis buvo statistiškai patikimai didesnis, nei kontrolinės įprasta BCG vakcinės doze naujagimio amžiaus skiepytų vaikų 3 mėn. po BCG vakcinacijos ir 1 m. amžiaus, o teigiamas randelis didesnis (pastebėta tendencija, $p=0,08$), todėl šiems vaikams BCG vakcina galėtų turėti apsaugantį nuo alergijos poveikį. 6 m. vaikams BCG randelio dydžio dėsningumą neįrodėme. Yra straipsnių, kuriuose BCG randelio dydžio poveikio alerginei sensibilizacijai nepastebėta [243].

Japonijos moksleiviams [204] aptiktas ryškus atvirkštinis ryšys tarp lėto tipo jautrumo tuberkulinui reakcijos ir atopijos bei egzemos. Japonijoje atliktame tyrime nė vienas BCG vakcinuotas vaikas, kuriam tuberkulino mėginys buvo teigiamas, nesirgo atopine liga, [221], o kitame tyrime teigiamos tuberkulino reakcijos didesnės ar lygios 10 mm buvo nepriklausomai susijusios su švokštimo, astmos ir atopinės egzemos paplitimo sumažėjimu [223]. Tenka pastebėti, kad tuberkulino reakcija Japonijoje vertinama ne pagal susidariusios infiltracijos dydį, o pagal paraudimą [278]. Be to, šioje šalyje naudojama Tokijo 172 BCG vakcina; ja paskiepyti laboratoriniai gyvūnai labiau apsaugomi nuo atopijos, nei vakcinuoti kitais BCG vakcinės štamais [198].

Alyasin S ir kt. 2009 m. [279] aptiko, kad astma sergančių vaikų tuberkulino reakcijos, yra silpnesnės, nei sveikų vaikų. Omiadze K ir kt. [180], pastebėjo, kad TM infekuotų vaikų tarpe BA ir kitų alerginių ligų paplitimas yra 2 kartus mažesnis, nei neinfekuotų, nors tai statistiškai nepavyko įrodyti dėl mažo vaikų skaičiaus. Panašiai Estijos vaikams teigiama tuberkulino reakcija > 4 mm buvo atvirkščiais susijusi su sergamumu egzema, [225]. Kiti autoriai nepastebėjo lenkiamųjų paviršių egzemos paplitimo skirtumų tarp vaikų su teigiamu ar neigiamu tuberkulino mėginiu [239]. Mes savo tyrime neradome ryšio tarp teigiamo tuberkulino mėginio, BCG randelio dydžio ir buvusių alerginių bėrimų 6 m. vaikams.

Įdomus pastarųjų metų vaikų, hiperergiška sureagavusių į tuberkuliną, tyrimas [280]. Suformuotos grupės vaikų, kuriems tuberkulino

reakcijos buvo 15-24 mm ar didesnės, nei 25 mm. Grupės tarpusavyje nesiskyrė bendro ir specifinių IgE kiekiais, lytimi, eozinofilų skaičiumi, ODM rezultatais, tačiau labiau į tuberkuliną reaguojančios grupės vaikų klinikinė atopijos išraiška buvo švelnesnė. Šalyje su dideliu sergamumu TB apsikrėtimas TM sumažina vaikų sergamumą AR bei teigiamų ODM dažnį sergantiems AR vaikams [281].

Apžvalginių straipsnių autoriai [282], aiškindamiesi mikobakteriologinės infekcijos ir vaikų atopijos ryšius, pažymi didelius įvairių tyrimų metodologinius skirtumus tiek vertinant tuberkulino mėginius, tiek ir atopijos apibrėžimus; reikalingi prospektyviniai tyrimai, kuriais remiantis, gal būt, būtų galima rekomenduoti mikobakterijų pagrindu kurti vakcinas atopinėms ligoms gydyti. Mūsų atliktas tyrimas parodė, kad BCG vakcinacija 3 mėn. kūdikiui, palyginti su naujagimio BCG vakcinacija, turi tam tikrą teigiamą poveikį – gali sumažinti su maistu siejamų alerginių odos bėrimų riziką ikimokykliniu laikotarpiu.

5. Išvados

1. 3 mėn. po BCG vakcinacijos įodinės reakcijos į tuberkuliną, lyginant su naujagimio amžiaus įprasta daniškos BCG vakcinacijos doze skiepytaisiais, buvo silpnesnės ir retesnės skiepytiems naujagimio amžiaus pusine šios vakcinacijos doze, o stipresnės ir dažnesnės - skiepytiems įprasta daniškos BCG vakcinacijos doze 3 mėn. amžiaus kūdikiams.
2. 1 m. vaikams tuberkulino įodinės reakcijos, lyginant su įprasta daniškos BCG vakcinacijos doze vos gimus skiepytaisiais, buvo silpnesnės pusine BCG doze naujagimio amžiaus skiepytiems vaikams, o stipresnės ir dažnesnės skiepytiems įprasta daniškos BCG vakcinacijos doze 3 mėn. amžiaus.
3. 3 mėn. po vakcinacijos BCG vietinė žymė, lyginant su įprasta daniškos BCG vakcinacijos doze vos gimus skiepytaisiais, buvo mažesnė pusine

BCG doze naujagimio amžiaus skiepytiems, o dažnesnė ir didesnė 3 mėn. amžiaus BCG vakcinuotiems kūdikiams. Vienerių metų vaikams BCG randelis dažniau susidarė 3 mėn. amžiaus BCG vakcinuotiems kūdikiams.

4. Kūdikiams 3 mėn. po BCG vakcinacijos bei 1 m. vaikams *Mantoux* reakcijos dydis priklausė nuo povakcininio randelio dydžio .
5. 3 mėn. po BCG vakcinacijos PPD antikūnų vidutiniai kiekiai (OT_{450}) buvo didžiausi, tačiau patikimai tai pavyko įrodyti tik 3 mėn. amžiaus BCG skiepytiems kūdikiams. 1 m. vaikams, palyginti su 3 mėn. po BCG vakcinacijos, 3 mėn. amžiaus BCG vakcinuotų vaikų grupėje padidėjo $H_{37}R_v$ antikūnų.
6. 3 mėn. amžiaus kūdikių BCG vakcinacija, lyginant su BCG vakcinacija tuoj po gimimo, galimai sumažino su maistu sietinų alerginių odos bėrimų riziką, o mergaites patikimai nuo jų apsaugojo ikimokykliniu laikotarpiu.

6. Praktiniai pasiūlymai

1. Epidemiologiškai tuberkuliozei palankių šeimų kūdikius reikėtų BCG vakcina skiepyti 3 mėn. amžiaus, kadangi tai:

- užtikrina geresnio dydžio ir dažnio BCG randelio susidarymą;
- sudaro galimybę optimaliai povakcininei tuberkulino reakcijai atsirasti;
- sumažina su maistu siejamo odos alerginio bėrimo riziką ikimokykliniu laikotarpiu.

2. Epidemiologiškai tuberkuliozei nepalankių šeimų naujagimius BCG vakcina skiepyti 3-6 gyvenimo dieną.

7. Literatūros sąrašas

1. Sakula A. BCG: who was Calmette and Guerin? *Thorax* 1983 Nov; 38(11):806-12.
2. Bonah C. The 'experimental stable' of the BCG vaccine: safety, efficacy, proof, and standards, 1921-1933. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2005 Dec; 36(4):696-721.
3. Hawgood BJ. Albert Calmette (1863-1933) and Camille Guérin (1872-1961): the C and G of BCG vaccine. *J Med Biogr.* 2007 Aug;15(3):139-46.
4. Oettinger T., Jorgensen M., Ladefoged A., Haslov K., Andersen P. Development of *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Int J Tuberc Lung Dis, Tuber Lung Dis.* 1999; 79(4):243-50.
5. WHO. BCG Vaccine. *Weekly Epidemiological Report.* 2004, 79:27-38.
[/www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)
6. Infuso A, Falzon D; EuroTB network. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Euro Surveill.* 2006; 11(3):6-11.
7. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2006 global summary. WHO, Geneva, p. 366.
8. WHO Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *WHO Weekly Epid rec* 1995; 70: 229-31.
9. WHO News and Activities: WHO Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 805-806.
10. Tala-Heikkila MM, Tuominen JE, Tala EO. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Apr; 157(4 Pt 1):1324-7.
11. Hersh AL, Tala-Heikkila M, Tala E, Tosteson AN, Fordham von Reyn C. A cost-effectiveness analysis of universal versus selective immunization

- with *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin in Finland. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 Jan; 7(1):22-9.
12. Bakshi D, Sharief N. Selective neonatal BCG vaccination. *Acta Paediatr*. 2004 Sep;93(9):1207-9.
 13. Wroe AL, McKeever C, Thackray S, Bhan A. Improving the selective neonatal BCG program. *Public Health Nurs*. 2007 Jan-Feb;24(1):60-5.
 14. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programs using bacilli Calmette-Guérin (BCG) in countries with low prevalence of tuberculosis. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75: 179–180.
 15. Zhang Y, Wallace RJ Jr, Mazurek GH. Genetic differences between BCG substrains. *Tuber Lung Dis*. 1995 Feb; 76(1):43-50.
 16. Rieder HL, Interventions for Tuberculosis Control and Elimination 2002, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris:2002, p.97-126.
 17. Fine P. BCG vaccines and vaccination. In: Reichman L, Hershfield E, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 2000:503–24.
 18. Ohara N, Yamada T. Recombinant BCG vaccines. *Vaccine*. 2001 Jul 20; 19(30):4089-98.
 19. Abou-Zeid C, Smith I, Grange J, Steele J, Rook G. Subdivision of daughter strains of bacille Calmette-Guérin (BCG) according to secreted protein patterns. *J Gen Microbiol*. 1986 Nov; 132(11):3047-53.
 20. Fomukong NG, Dale JW, Osborn TW, Grange JM. Use of gene probes based on the insertion sequence IS986 to differentiate between BCG vaccine strains. *J Appl Bacteriol*. 1992 Feb; 72(2):126-33.
 21. Milstien J B, Module5 : tuberculosis.1993. WHO/EPI/GEN/93.15.
 22. Lagranderie MR, Balazuc AM, Deriaud E, Leclerc CD, Gheorghiu M. Comparison of immune responses of mice immunized with five different *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strains. *Infect Immun*. 1996 Jan; 64(1):1-9.

23. Castillo-Rodal AI, Castanon-Arreola M, Hernandez-Pando R, Calva JJ, Sada-Diaz E, Lopez-Vidal Y. Mycobacterium bovis BCG substrains confer different levels of protection against Mycobacterium tuberculosis infection in a BALB/c model of progressive pulmonary tuberculosis. *Infect Immun.* 2006 Mar; 74(3):1718-24.
24. Wu B, Huang C, Garcia L, Ponce de Leon A, Osornio JS, Bobadilla-del-Valle M, Ferreira L, Canizales S, Small P, Kato-Maeda M, Krensky AM, Clayberger C. Unique gene expression profiles in infants vaccinated with different strains of Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin. *Infect Immun.* 2007 Jul; 75(7):3658-64.
25. Corbel MJ, Fruth U, Griffiths E, Knezevic I. Report on a WHO consultation on the characterisation of BCG strains, Imperial College, London 15–16 December 2003. *Vaccine* 2004; 22:2675–80.
26. Bunch-Christensen K. Evaluation of BCG vaccines in children, the effect of strain and dose. *J Biol Stand.* 1977; 5(2):159-64.
27. Aronson J. D., Aronson C. F., Tylor H C., A twenty – year appraisal of BCG vaccination in the control of tuberculosis *Archive Internal Medicine* 1958, N 101: 881-893.
28. . D’Arcy Hart P., Sutherland I., BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *BMJ*, 1977, 2:293-5.
29. Tverdal A, Funnemark E. Protective effect of BCG vaccination in Norway 1956-73. *Tubercle.* 1988 Jun; 69(2):119-23.
30. Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai. *Indian J Med Res.* 1999 Aug; 110:56-69 [No authors listed].
31. Brandt L, Feino Cunha J, Weinreich Olsen A, Chilima B, Hirsch P, Appelberg R, Andersen P. Failure of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. *Infect Immun.* 2002 Feb; 70(2):672-8.

32. Narayanan PR. Influence of sex, age & nontuberculous infection at intake on the efficacy of BCG: re-analysis of 15-year data from a double-blind randomized control trial in South India. *Indian J Med Res.* 2006 Feb; 123(2):119-24.
33. Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish – born children between 1969 and 1989. *Tubercul Lung Disease.* 1992; 73:150-61.
34. Al-Kassimi FA, al-Hajjaj MS, al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Nov; 152 (5 Pt 1):1575-8.
35. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, Harrison LH. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA.* 2004 May 5; 291(17):2086-91.
36. Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, Genser B, Hijjar MA, Yury Ichihara M, de Brito SC, Dourado I, Cruz A, Santa'Ana C, Rodrigues LC. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Oct; 9(10):1171-3.
37. Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998 Mar; 2(3):200-7.
38. Fourth Report to the Medical Research Council by its Tuberculosis Vaccines Clinical Trials Committee. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Bull World Health Org,* 1972; 46:371-85.
39. Griffin JF, Mackintosh CG, Slobbe L, Thomson AJ, Buchan GS. Vaccine protocols to optimise the protective efficacy of BCG. *Tuber Lung Dis.* 1999; 79(3):135-43.
40. Sepulveda RL, Arredondo S, Rodriguez E, Gonzalez B, Leiva LE, Sorensen RU. Effect of human newborn BCG immunization on monocyte viability and function at 3 months of age. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997 Apr; 1(2):122-7.

41. Hoft DF, Kemp EB, Marinaro M, Cruz O, Kiyono H, McGhee JR, Belisle JT, Milligan TW, Miller JP, Belshe RB. A double-blind, placebo-controlled study of Mycobacterium-specific human immune responses induced by intradermal bacille Calmette-Guerin vaccination. *J Lab Clin Med* 1999 Sep; 134(3):244-52.
42. Hoft DF, Leonardi C, Milligan T, Nahass GT, Kemp B, Cook S, Tennant J, Carey M. Clinical reactogenicity of intradermal bacille Calmette-Guerin vaccination. *Clin Infect Dis*. 1999 Apr; 28(4):785-90.
43. Murray RA, Mansoor N, Harbacheuski R, Soler J, Davids V, Soares A, Hawkrigde A, Hussey GD, Maecker H, Kaplan G, Hanekom WA. Bacillus Calmette Guerin vaccination of human newborns induces a specific, functional CD8+ T cell response. *J Immunol*. 2006 Oct 15; 177(8):5647-51.
44. Watanabe Y, Watari E, Matsunaga I, Hiromatsu K, Dascher CC, Kawashima T, Norose Y, Shimizu K, Takahashi H, Yano I, Sugita M. BCG vaccine elicits both T-cell mediated and humoral immune responses directed against mycobacterial lipid components. *Vaccine*. 2006 Jul 17; 24(29-30):5700-7.
45. Grover A, Taylor J, Troudt J, Keyser A, Arnett K, Izzo L, Rholl D, Izzo A. Kinetics of the immune response profile in guinea pigs after vaccination with BCG and infection with Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun*. 2009 Nov; 77(11):4837-46.
46. Kagina BM, Abel B, Bowmaker M, Scriba TJ, Gelderbloem S, Smit E, Erasmus M, Nene N, Walzl G, Black G, Hussey GD, Hesselning AC, Hanekom WA. Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response. *Vaccine*. 2009 Sep 4; 27(40):5488-95.
47. Hanekom WA. The immune response to BCG vaccination of newborns. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Dec; 1062:69-78.
48. Curtis HM, Leck I, Bamford FN. Incidence of childhood tuberculosis after neonatal BCG vaccination. *Lancet*. 1984 Jan 21; 1(8369):145-8.

49. Clarke A, Rudd P. Neonatal BCG immunization. *Arch. Dis. Child.* 1992 Apr; 67(4):473-4.
50. Lanckriet C, Levy-Bruhl D, Bingono E, Siopathis RM, Guerin N. Efficacy of BCG vaccination of the newborn: evaluation by a follow-up study of contacts in Bangui. *Int J Epidemiol.* 1995 Oct; 24(5):1042-9.
51. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 1993 Dec; 22(6):1154-8.
52. Long R, Whittaker D, Russell K, Kunimoto D, Reid R, Fanning A, Nobert E, Melenka L, Yacoub W, Bhargava R. Pediatric tuberculosis in Alberta First Nations (1991-2000): outbreaks and the protective effect of bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccine. *Can J Public Health.* 2004 Jul-Aug; 95(4):249-55.
53. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics.* 1995 Jul;96(1 Pt 1):29-35.
54. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA.* 1994 Mar; 271(9):698-702.
55. Brewer TF, Colditz GA. Relationship between bacille Calmette-Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1995 Jan; 20(1):126-35.
56. Brewer TF, Wilson ME, Nardell EA. BCG immunization: review of past experience, current use, and future prospects. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1995; 15:253-70.
57. Brewer TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis.* 2000 Sep; 31(3):S64-7.

58. Reid JK, Ward H, Marciniuk D, Hudson S, Smith P, Hoepfner V. The effect of neonatal bacille Calmette-Guerin vaccination on purified protein derivative skin test results in Canadian aboriginal children. *Chest*. 2007 Jun; 131(6):1806-10.
59. Steponavičienė D, Šlapkauskaitė D, BCŽ vakcinacijos kokybė, Tuberkuliozės ir plaučių ligų aktualūs klausimai, Kaunas, 1993, p. 12-13.
60. Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, Kazembe PN, Chatt JA, Norton E, Dobbie H, Jarvis WR. Clinical and immune impact of *Mycobacterium bovis* BCG vaccination scarring. *Infect Immun*. 2002 Nov; 70(11):6188-95.
61. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006 Apr 8; 367(9517):1173-80.
62. Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, Efe S, Staveley I, Ewer K, Lalvani A. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet*. 2005 Oct 22-28; 366(9495):1443-51.
63. Eisenhut M, Paranjothy S, Abubakar I, Bracebridge S, Lilley M, Mulla R, Lack K, Chalkley D, McEvoy M. BCG vaccination reduces risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* as detected by gamma interferon release assay. *Vaccine*. 2009 Oct 19; 27(44):6116-20.
64. Gaensbauer JT, Vandaleur M, O'Neil M, Altaf A, Ní Chróinín M. BCG protects toddlers during a tuberculosis outbreak. *Arch Dis Child*. 2009 May; 94(5):392-3.
65. Comstock GW. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Aug; 138(2):479-80.
66. Fine PEM, Carneiro IAM, Mislten JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. PSO, 1999, P. 45.

67. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guerin vaccination tell us? *Clin Infect Dis.* 2000 Sep; 31 Suppl 3:S71-4.
68. Beck JS. Skin changes in the tuberculin test. *Tubercle.* 1991 Jun;72(2):81-7.
69. Enarson DA. Use of the tuberculin skin test in children. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5 Suppl A:S135-7
70. Lehmann HG, Engelhardt H, Freudenstein H, Hennessen W, Widmark R. BCG vaccination of neonates, infants, schoolchildren and adolescents. Part I: Dose finding studies with BCG strain 1331 Copenhagen. *Dev Biol Stand.* 1979; 43:127-32.
71. Hasanabadi AS, Hadi N, Yaghoot M. Tuberculin reaction and BCG scar in children vaccinated at birth. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 1998, V 4 (1), 1, 1998, P 21-26.
72. Johnson H, Lee B, Doherty E, Kelly E, McDonnell T. Tuberculin sensitivity and the BCG scar in tuberculosis contacts. *Tuber. Lung Dis.* 1995 Apr; 76(2):122-5.
73. Horwitz O, Bunch-Christensen K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. *Bull World Health Organ.* 1972; 47(1):49-58.
74. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Mar; 145(3):621-5.
75. Ormerod LP, Garnett JM. Tuberculin skin reactivity four years after neonatal BCG vaccination. *Arch Dis Child.* 1992 Apr; 67(4):530-1.
76. Bozaykut A, Ipek IO, Ozkars MY, Seren LP, Atay E, Atay Z. Effect of BCG vaccine on tuberculin skin tests in 1-6-year-old children. *Acta Paediatr.* 2002 ;91(2):235-8.
77. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 Nov; 10(11):1192-204.

78. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis*. 2005 Jan 15; 40(2):211-7.
79. Teulieres L, Diouf MA, Chaud P, Saint-Cyr A, Saliou P. Comparative trial of administration of half (0.05 mg) and quarter (0.025 mg) dose of intradermal Pasteur BCG on 291 infants from birth to 1 year in French Guyana. *Vaccine*. 1991 Jul; 9(7):521-4.
80. Guld J, Magnus K, Tolderlund K, Biering-Sorensen K, Edwards PQ. Suppurative lymphadenitis following intradermal B.C.G. vaccination of the newborn; a preliminary report. *Br Med J*. 1955 Oct 29; 2(4947):1048-54.
81. Ashley MJ, Siebenmann CO. Tuberculin skin sensitivity following BCG vaccination with vaccines of high and low viable counts. *Can Med Assoc J*. 1967 Nov 25; 97(22):1335-9.
82. Roth A, Jensen H, Garly ML, Djana Q, Martins CL, Sodemann M, Rodrigues A, Aaby P. Low birth weight infants and Calmette-Guerin bacillus vaccination at birth: community study from Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Jun; 23(6):544-50.
83. Hengster P, Schnapka J, Fille M, Menardi G. Occurrence of suppurative lymphadenitis after a change of BCG vaccine. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67: 952-955.
84. Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, Warndorff DK, Kasunga A, Mogha P, Fine PE. BCG scars in northern Malawi: sensitivity and repeatability of scar reading, and factors affecting scar size. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Dec; 4(12):1133-42.
85. Pereira SM, Bierrenbach AL, Dourado I, Barreto ML, Ichihara KY, Hijjar MA, Rodrigues LC. Sensibilidade e especificidade da leitura da cicatriz vacinal do BCG, *Rev. Saúde Pública*,. 2003 Apr; 37(2):.254-259.
86. Vijayalakshmi V, Kumar S, Kiran AL, Rani HS, Murthy KJ. Optimum age of a child for BCG vaccination. *Indian Pediatr*. 1994 Dec; 31(12):1497-501.

87. Vijayalakshmi V, Murthy KJ, Kumar S, Kiran AL. Comparison of the immune responses in children vaccinated with three strains of BCG vaccine. *Indian Pediatr.* 1995 Sep; 32(9):979-82.
88. Marchant A, Goetghebuer T, Ota MO, Wolfe I, Ceesay SJ, De Groot D, Corrah T, Bennett S, Wheeler J, Huygen K, Aaby P, McAdam KP, Newport MJ. Newborns develop a Th1-type immune response to *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin vaccination. *J Immunol.* 1999 Aug 15; 163(4):2249-55.
89. Davids V, Hanekom WA, Mansoor N, Gamielien H, Gelderbloem SJ, Hawkridge A, Hussey GD, Hughes EJ, Soler J, Murray RA, Ress SR, Kaplan G. The effect of bacille Calmette-Guérin vaccine strain and route of administration on induced immune responses in vaccinated infants. *J Infect Dis.* 2006 Feb 15; 193(4):531-6.
90. Romanus V, Hallander HO, Wahlen P, Olinder-Nielsen AM, Magnusson PH, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis.* 1995 Aug; 76(4):300-10.
91. Katila M L, Brander E, Backman A. Neonatal BCG vaccination and mycobacterial cervical adenitis in childhood. *Tubercle* 1987; 68: 291–296.
92. Trnka L, Dankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 4. Protective effect of BCG vaccination against the *Mycobacterium avium* intracellulare complex. *Tuber Lung Dis.* 1994 Oct; 75(5):348-52.
93. Kulkarni HR, Zodpey SP. Differential protective effect of bacillus Calmette-Guérin vaccine against multibacillary and paucibacillary leprosy in Nagpur, India. *Public Health.* 1999 Nov; 113(6):311-3.
94. Zodpey SP, Ambadekar NN, Thakur A. Effectiveness of Bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccination in the prevention of leprosy: a population-based case-control study in Yavatmal District, India. *Public Health.* 2005 Mar; 119(3):209-16.

95. Altet Gomez MN, Alcaide Megias J, Canela Soler J, Serra Majen L, Salleras Sanmarti L. Retrospective evaluation of the efficacy of the BCG vaccination campaign of newborns in Barcelona, Spain. *Tuber Lung Dis.* 1993 Apr; 74(2):100-5.
96. Villumsen M, Sørup S, Jess T, Ravn H, Relander T, Baker JL, Benn CS, Sørensen TI, Aaby P, Roth A. Risk of lymphoma and leukaemia after bacille Calmette-Guérin and smallpox vaccination: a Danish case-cohort study. *Vaccine.* 2009 Nov 16; 27(49):6950-8.
97. Shintani Y, Sawada Y, Inagaki T, Kohjimoto Y, Uekado Y, Shinka T. Intravesical instillation therapy with bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer: study of the mechanism of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Int J Urol.* 2007 Feb; 14(2):140-6.
98. Herr HW. Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacilli Calmette-Guerin therapy. *Urology.* 2007 Jul; 70(1):65-8.
99. Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ.* 2000 Dec 9; 321(7274):1435-8.
100. Garly ML, Martins CL, Bale C, Balde MA, Hedegaard KL, Gustafson P, Lisse IM, Whittle HC, Aaby P. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa. A non-specific beneficial effect of BCG? *Vaccine.* 2003 Jun 20; 21(21-22):2782-90.
101. Roth A, Sodemann M, Jensen H, Poulsen A, Gustafson P, Weise C, Gomes J, Djana Q, Jakobsen M, Garly ML, Rodrigues A, Aaby P. Tuberculin reaction, BCG scar, and lower female mortality. *Epidemiology.* 2006 Sep; 17(5):562-8.
102. Aaby P, Gustafson P, Roth A, Rodrigues A, Fernandes M, Sodemann M, Holmgren B, Benn CS, Garly ML, Lisse IM, Jensen H. Vaccinia scars associated with better survival for adults. An observational study from Guinea-Bissau. *Vaccine.* 2006 Jul 17; 24 (29-30):5718-25.

103. Baik SH, Park IB, Choi KM, Kim YH, Kim NH, Kim SJ, Song GG, Choi DS. BCG vaccine prevents insulinitis in low dose streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999 Nov; 46(2):91-7.
104. Lakey JR, Singh B, Warnock GL, Elliott JF, Rajotte RV. Dose dependence of bacillus Calmette-Guerin on the prevention of autoimmune diabetes in syngeneic islet transplantation. *Transplant Proc.* 1995 Dec; 27(6):3413.
105. Dahlquist G, Gothefors L. The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG-vaccination. *Diabetologia.* 1995 Jul; 38(7):873-4.
106. Shehadeh N, Calcinaro F, Bradley BJ, Bruchim I, Vardi P, Lafferty KJ. Effect of adjuvant therapy on development of diabetes in mouse and man. *Lancet.* 1994 Mar 19; 343(8899):706-7.
107. Parent ME, Siemiatycki J, Menzies R, Fritschi L, Colle E. Bacille Calmette-Guerin vaccination and incidence of IDDM in Montreal, Canada. *Diabetes Care.* 1997 May; 20(5):767-72.
108. Allen HF, Klingensmith GJ, Jensen P, Simoes E, Hayward A, Chase HP. Effect of Bacillus Calmette-Guerin vaccination on new-onset type 1 diabetes. A randomized clinical study. *Diabetes Care* 1999 Oct; 22(10):1703-7.
109. Hiltunen M, Lonrot M, Hyoty H, Immunisation and type 1 diabetes mellitus: is there a link? *Drug Saf.* 1999 Mar; 20(3):207-12.
110. van den Biggelaar AH, Prescott SL, Roponen M, Nadal-Sims MA, Devitt CJ, Phuanukoonnon S, Pomat W, Tulic MK, Lehmann D, Siba PM, Richmond PC, Holt PG. Neonatal innate cytokine responses to BCG controlling T-cell development vary between populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep; 124(3):544-50.
111. Lalor MK, Ben-Smith A, Gorak-Stolinska P, Weir RE, Floyd S, Blitz R, Mvula H, Newport MJ, Branson K, McGrath N, Crampin AC, Fine PE, Dockrell HM. Population differences in immune responses to Bacille

- Calmette-Guérin vaccination in infancy. *J Infect Dis.* 2009 Mar 15; 199(6):795-800.
112. Miežutavičiūtė V. Vilniaus medicinos draugija ir jos kova su infekcinėmis ligomis (1805 – 1939 m.), UAB VUL, Vilnius, 2001, p. 31-32.
113. Koganas L. Kova su tuberkulioze Vokietijoje ir Prancūzijoje. Kova su džiova 1924 – 1934. Vienkartinis draugijos kovai su tuberkulioze pirmajam dešimtmečiui paminėti leidinys. Kaunas, 1934, p. 41 – 42.
114. Jasaitis D. Calmette'o – Guérin'o prieštuberkuliozinė vakcina. Kova su džiova 1924 – 1934. Vienkartinis draugijos kovai su tuberkulioze pirmajam dešimtmečiui paminėti leidinys. Kaunas, 1934, p. 48 – 50.
115. Tercijonas V. Vaikų apsaugojimas nuo džiovos. Kova su džiova, 1940, Nr.15. Varpo spaustuvė, 1941, p. 34 – 40.
116. Alseika D. Džiova. Kaip jos išsisaugoti ir su ja kovoti. Lietuvių Sanitarinės pagalbos Draugijos leidinys Nr.7, Leidykla Zorza, Vilnius, 1936, p. 24.
117. Grinius K. Kovai su mažyčių džiova reikalingos įstaigos. Kova su džiova, 1940, Nr.15, Varpo spaustuvė, 1941, p. 40 – 42.
118. Runkevičius J. BCŽ skiepai kovoje prieš tuberkuliozę. Valstybinė politinės ir mokslinės literatūros leidykla, Vilnius, 1967, p.26.
119. Спанинене П, Шилерене М. Наблюдение за поствакцинальной аллергией в городах Вильнюс и Каунас. В кн.: III съезд фтизиатров Литовской ССР. Тез докладов, Вильнюс, 1966, стр. 32-37.
120. Сосновская А В. Некоторые особенности реактивности детей раннего возраста в период внутрикожной вакцинации БЦЖ. Диссертация на соискание учебной степени доктора мед наук, Вильнюс, 1971, 209 ст.
121. Маслаускене Т Т, Буткене П П. Опыт измененной методики ревакцинации БЦЖ у школьников, IX всесоюзный съезд фтизиатров, Кишинев, Штинаца, 1979, стр. 60-61.

122. Шлапкаускайте Д-А П. Эпидемиология туберкулёза среди детей и подростков при разных методах организации профилактической работы. Диссертация на соискание учебной степени доктора мед наук, Вильнюс, 1979, 181 с.
123. Мишкинис К К. Противотуберкулёзная вакцинация новорожденных дифференциальными дозами вакцины БЦЖ. Диссертация на соискание учебной степени доктора мед наук, Вильнюс, 1985, с. 124.
124. Пятраускайте А Ю. Инфицированность туберкулёзом и совершенствование некоторых профилактических мероприятий среди подростков. Диссертация на соискание учебной степени доктора мед наук. Вильнюс, 1990, 145 с.
125. Roth A, Sodemann M, Jensen H, Poulsen A, Gustafson P, Gomes J, Djana Q, Jakobsen M, Garly ML, Rodrigues A, Aaby P. Vaccination technique, PPD reaction and BCG scarring in a cohort of children born in Guinea-Bissau 2000-2002. *Vaccine*. 2005 Jun 10; 23(30):3991-8.
126. Ormerod LP, Garnett JM. Tuberculin response after neonatal BCG vaccination. *Arch Dis Child*. 1988 Dec; 63(12):1491-2.
127. Goh TE, Low M, Chen CH, Tan TH. A comparative study of Japanese and British BCG vaccine strains in newborn infants. *Asia Pac J Public Health*. 1989; 3(1):32-40.
128. Chhatwal J, Verma M, Thaper N, Aneja R. Waning of post vaccinal allergy after neonatal BCG vaccination. *Indian Pediatr*. 1994 Dec; 31(12):1529-33.
129. Sedaghatian MR, Shana'a IA. Evaluation of BCG at birth in the United Arab Emirates. *Tubercle*. 1990 Sep; 71(3):177-80.
130. Santiago EM, Lawson E, Gillenwater K, Kalangi S, Lescano AG, Du Quella G, Cummings K, Cabrera L, Torres C, Gilman RH. A prospective study of bacillus Calmette-Guerin scar formation and tuberculin skin test reactivity in infants in Lima, Peru. *Pediatrics*. 2003 Oct; 112(4):e298.

131. Camargos P, Ribeiro Y, Teixeira A, Menezes L. Tuberculin skin reactivity after neonatal BCG vaccination in preterm infants in Minas Gerais, Brazil, 2001-2002. *Rev Panam Salud Publica*. 2006 Jun; 19(6):403-7.
132. Sedaghatian MR, Kardouni K. Tuberculin response in preterm infants after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child*. 1993 Sep; 69(3 Spec No):309-11.
133. Guerin N, Teulieres L, Noba A, Schlumberger M, Bregere P, Chauvin P. Comparison of the safety and immunogenicity of the lyophilized Merieux seed and the World Health Organization working reference BCG vaccines in school-aged children in Senegal. *Vaccine*. 1999 Jan; 17(2):105-9.
134. Aggarwal A, Dutta AK. Timing and dose of BCG vaccination in infants as assessed by postvaccination tuberculin sensitivity. *Indian Pediatr*. 1995 Jun; 32(6):635-9.
135. Valenzuela MT, Ferrer X, Leal I, Pacheco M, Castillo N, Cumsille F. Estudio comparativo de la eficacia de dos tipos de vacunas BCG administradas en dosis diferentes. *Rev Med Chil*. 1998 Sep; 126(9):1126-31.
136. Bollag U, Bollag-Albrecht E. [Tuberculin reaction and the extent of the vaccination scar following BCG vaccination in newborn infants] *Schweiz Med Wochenschr*. 1988 Jul 2; 118(26):1001-3.
137. Bijok U, Quast U. Clinical trials with low dose BCG vaccine strain Copenhagen 1331. *Dev Biol Stand*. 1986; 58 (Pt A):237-42.
138. Oehme J, Siegle-Joos H. Dosis-Wirkungs-Beziehung des BCG-Impfstoffes für Neugeborene. Untersuchungen über den Stamm 1331 Kopenhagen. *Dtsch Med Wochenschr*. 1976 Oct 1; 101(40):1447-50.
139. Negrete-Esqueda L, Vargas-Origel A. Response to Bacillus Calmette-Guerin vaccine in full-term and preterm infants. *Am J Perinatol*. 2007 Mar; 24(3):183-9.

140. Vargas MH, Bernal-Alcántara DA, Vaca MA, Franco-Marina F, Lascurain R. Effect of BCG vaccination in asthmatic schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Oct; 15(5):415-20.
141. Kröger L, Katila ML, Korppi M, Brander E, Pietikainen M. Rapid decrease in tuberculin skin test reactivity at preschool age after newborn vaccination. *Acta Paediatr.* 1992 Sep; 81(9):678-81.
142. Marks GB, Ng K, Zhou J, Toelle BG, Xuan W, Belousova EG, Britton WJ. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Mar ;111(3):541-9.
143. Al-Kassimi FA, Abdullah AK, al-Orainey IO, Benar AB, al-Hajjaj MS, al-Majed S, al-Wazzan A. The significance of positive Mantoux reactions in BCG-vaccinated children. *Tubercle.* 1991 Jun; 72 (2):101-4.
144. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* 2002 Sep; 57(9):804-9.
145. Joos TJ, Miller WC, Murdoch DM. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guerin vaccinated populations: a compilation of international data. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 Aug; 10(8):883-91.
146. Kaur S, Faridi MM, Agarwal KN. BCG vaccination reaction in low birth weight infants. *Indian J Med Res.* 2002 Aug; 116:64-9.
147. Rani SH, Vijayalakshmi V, Sunil K, Lakshmi KA, Suman LG, Murthy KJ. Cell mediated immunity in children with scar-failure following BCG vaccination. *Indian Pediatr.* 1998, Feb; 35(2):123-7.
148. Sivarajah N, Sivayogan S, Jegatheesan J, Gnananathan V. BCG vaccination and development of a scar. *Ceylon Med J.* 1990 Jun; 35(2):75-7.
149. Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. A bibliography of the complications of BCG vaccination. A comprehensive list of the World Literature since the introduction of BCG

- up to July 1982, supplemented by over 100 personal communications. *Adv Tuberc Res* 1984; 21: 194-245.
150. FitzGerald JM. Management of adverse reactions to Bacille Calmette-Guérin vaccine. *Clin Infect Dis* 2000; 31(suppl): S75-S76.
151. Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984; 21: 107-93.
152. Lotte A, Wasz-Höckert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U, Andrasofszky B, Lugosi L, Vadasz I, Mihailescu P, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.* 1988 Jun; 63(2):47-59.
153. Böttiger M, Romanus V, De Verdier C, Boman G. Osteitis and other complications caused by generalized BCG-itis. Experiences in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 471-8.
154. Kröger L, Korppi M, Brander E, Kröger H, Wasz-Höckert O, Bacman A, Rapola J, Launiala K, Katila ML. Osteitis caused by Bacille Calmette-Guérin vaccination: a retrospective analysis of 222 cases. *J Infect Dis* 1995; 172: 574-6.
155. Casanova JL, Blanche S, Emile JF, Jouanguy E, Lamhamedi S, Altare F, Stéphan JL, Bernaudin F, Bordignon P, Turck D, Lachaux A, Albertini M, Bourrillon A, Dommergues JP, Pocard MA, Le Deist F, Gaillard JL, Griscelli C, Fischer A. Idiopathic disseminated Bacillus Calmette-Guérin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics* 1996; 98: 774-8.
156. Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr.* 1993 Dec; 82(12):1043-52.

157. Jeena PM, Chhagan MK, Topley J, Coovadia HM. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ.* 2001; 79(4):337-43.
158. Quast U, Merkle W, Bijok U. Side effects of BCG vaccination with strain Copenhagen 1331. *Dev Biol Stand.* 1986; 58 (Pt A):321-9.
159. Senol G, Erer OF, Yalcin YA, Coskun M, Gündüz AT, Biçmen C, Ertas M, Ozkan SA. Humoral immune response against 38-kDa and 16-kDa mycobacterial antigens in tuberculosis. *Eur Respir J.* 2007 Jan;29(1):143-8.
160. Steingart KR, Henry M, Laal S, Hopewell PC, Ramsay A, Menzies D, Cunningham J, Weldingh K, Pai M. A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J.* 2007 Nov; 83(985):705-12.
161. Aziz N, Hasan S, Munir M, Tayyab M, Chaudrhy NA. Risk to household contacts of tuberculous patients based on Mantoux test and antibody titre. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008 Apr-Jun; 20(2):47-50.
162. Davidow A, Kanaujia GV, Shi L, Kaviar J, Guo X, Sung N, Kaplan G, Menzies D, Gennaro ML. Antibody profiles characteristic of Mycobacterium tuberculosis infection state. *Infect Immun.* 2005 Oct; 73(10):6846-51.
163. Dayal R, Singh A, Katoch VM, Joshi B, Chauhan DS, Singh P, Kumar G, Sharma VD. Serological diagnosis of tuberculosis. *Indian J Pediatr.* 2008 Dec; 75(12):1219-21.
164. Demkow U, Ziołkowski J, Białas-Chromiec B, Filewska M, Zielonka T, Wasik M, Rowińska-Zakrzewska E. Humoral immune response against mycobacterial antigens in children with tuberculosis. *J Physiol Pharmacol.* 2006 Sep; 57 Suppl 4:63-73.
165. Zhang SL, Zhao JW, Sun ZQ, Yang EZ, Yan JH, Zhao Q, Zhang GL, Zhang HM, Qi YM, Wang HH, Sun QW. Development and evaluation of a novel multiple-antigen ELISA for serodiagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2009 Jul; 89(4):278-84.

166. Kumar G, Dagur PK, Singh M, Yadav VS, Dayal R, Singh HB, Katoch VM, Sengupta U, Joshi B. Diagnostic potential of Ag85C in comparison to various secretory antigens for childhood tuberculosis. *Scand J Immunol.* 2008 Aug;68(2):177-83.
167. Beyazova U, Rota S, Cevheroglu C, Karsligil T. Humoral immune response in infants after BCG vaccination. *Tuber Lung Dis.* 1995 Jun; 76(3):248-53.
168. Rota S, Beyazova U, Karsligil T, Cevheroglu C. Humoral immune response against antigen 60 in BCG-vaccinated infants. *Eur J Epidemiol.* 1994 Dec; 10(6):713-8.
169. Бардиявичене И М. Противотуберкулёзные антитела и туберкулиновая чувствительность у вакцинированных BCG и инфицированных детей. Автореферат диссертации на соискание учебной степени доктора наук. Алма-Ата, 1991, 23 стр.
170. Corominas M, Cardona V, Gonzalez L, Cayla JA, Rufi G, Mestre M, Buendia E. B-lymphocytes and co-stimulatory molecules in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004 Jan; 8(1):98-105.
171. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989 Nov 18; 299(6710):1259-60.
172. Janson C, Asbjornsdottir H, Birgisdottir A, Sigurjonsdottir RB, Gunnbjornsdottir M, Gislason D, Olafsson I, Cook E, Jögi R, Gislason T, Thjodleifsson B. The effect of infectious burden on the prevalence of atopy and respiratory allergies in Iceland, Estonia, and Sweden. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep; 120(3):673-9.
173. von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Björkstén B, Weiland S. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax.* 2000 Jun; 55(6):449-53.

174. Shirtcliffe P, Weatherall, M., Beasley, R. An inverse correlation between estimated tuberculosis notification rates and asthma symptoms. *Respirology* 2002; 7:153-155.
175. Jones PD, Gibson PG, Henry RL. The prevalence of asthma appears to be inversely related to the incidence of typhoid and tuberculosis: hypothesis to explain the variation in asthma prevalence around the world. *Med Hypotheses*. 2000 Jul; 55(1):40-2.
176. von Hertzen LC, Haahtela T. Immunization and atopy: possible implications of ethnicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar;113(3):401-6.
177. Mullooly JP, Schuler R, Barrett M, Maher JE. Vaccines, antibiotics, and atopy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Mar; 16(3):275-88.
178. Martignon G, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 May; 16(3):193-200.
179. Thomson JA, Widjaja C, Darmaputra AA, Lowe A, Matheson MC, Bennett CM, Allen K, Abramson MJ, Hosking C, Hill D, Dharmage SC. Early childhood infections and immunisation and the development of allergic disease in particular asthma in a high-risk cohort: A prospective study of allergy-prone children from birth to six years. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Mar 23.
180. Omiadze K, Telia A, Khechinashvili G. Efforts of identifying the place of tb infection and bcg vaccination in the hygiene hypothesis of allergy. *Georgian Med News*. 2006 Jul; (136):61-5.
181. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet*. 1997 Aug 9; 350(9075):400-3.
182. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. BCG vaccination does not seem to prevent atopy in children with atopic heredity. *Allergy*. 1998 May; 53(5):537.
183. Li J, Zhou Z, An J, Zhang C, Sun B, Zhong N. Absence of relationships between tuberculin responses and development of adult asthma with rhinitis and atopy. *Chest*. 2008 Jan; 133(1):100-6.

184. Mommers M, Weishoff-Houben M, Swaen GM, Creemers H, Freund H, Dott W, van Schayck CP. Infant immunization and the occurrence of atopic disease in Dutch and German children: a nested case-control study. *Pediatr Pulmonol.* 2004 Oct 3; 8(4):329-34.
185. Krause TG, Hviid A, Koch A, Friberg J, Hjuler T, Wohlfahrt J, Olsen OR, Kristensen B, Melbye M. BCG vaccination and risk of atopy. *JAMA.* 2003 Feb 26; 289(8):1012-5.
186. Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Björkstén B, Asher MI; ISAAC Phase 1 Study Group. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health.* 2001 Jul; 91(7):1126-9.
187. Del Prete GF, De Carli M, Mastromauro C, Biagiotti R, Macchia D, Falagiani P, Ricci M, Romagnani S. Purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis* and excretory-secretory antigen(s) of *Toxocara canis* expand in vitro human T cells with stable and opposite (type 1 T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production. *J Clin Invest.* 1991 Jul; 88(1):346-50.
188. Nahori MA, Lagranderie M, Lefort J, Thouron F, Joseph D, Winter N, Gicquel B, Lapa e Silva JR, Vargaftig BB. Effects of *Mycobacterium bovis* BCG on the development of allergic inflammation and bronchial hyperresponsiveness in hyper-IgE BP2 mice vaccinated as newborns. *Vaccine.* 2001 Jan 8; 19(11-12):1484-95.
189. Erb KJ, Holloway JW, Sobeck A, Moll H, Le Gros G. Infection of mice with *Mycobacterium bovis*-*Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med.* 1998 Feb 16; 187(4):561-9.
190. Li Q, Shen HH. Neonatal bacillus Calmette-Guérin vaccination inhibits de novo allergic inflammatory response in mice via alteration of CD4(+)CD25(+) T-regulatory cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2009 Jan; 30(1):125-33.

191. Herz U, Gerhold K, Grüber C, Braun A, Wahn U, Renz H, Paul K. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Nov;102(5):867-74.
192. Cui Y, Choi IS, Koh YA, Lin XH, Cho YB, Won YH. Effects of combined BCG and DHEA treatment in preventing the development of asthma. *Immunol Invest.* 2008; 37(3):191-202.
193. Major T Jr, Szilvásy B, Wohlleben G, Erb KJ. [Heat-killed *Mycobacterium bovis*-Bacillus Calmette-Guerin prevents experimental respiratory tract eosinophilia in mice] *Orv Hetil.* 2002 Jun 2; 143(22):1361-6.
194. Shen H, Huang H, Wang J, Ye S, Li W, Wang K, Zhang G, Wang P. Neonatal vaccination with *Bacillus Calmette-Guérin* elicits long-term protection in mouse-allergic responses. *Allergy.* 2008 May; 63(5):555-63.
195. Barros MT, Acencio MM, Garcia ML, Macedo Soares MF, Ibañez OM, Martins MA, Ribeiro OG, Kalil J, Perini A. BCG modulation of anaphylactic antibody response, airway inflammation and lung hyperreactivity in genetically selected mouse strains (Selection IV-A). *Life Sci.* 2005 Aug 12; 77(13):1480-92.
196. Li J, Luo DF, Li SY, Sun BQ, Zhong NS. Efficacy of intramuscular BCG polysaccharide nucleotide on mild to moderate bronchial asthma accompanied with allergic rhinitis: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Chin Med J (Engl).* 2005 Oct 5; 118(19):1595-603.
197. Kim SW, Yeo SW. The effect of *Bacillus Calmette-Guerin* in a mouse model of allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 May; 136(5):720-5.
198. Choi IS, Lin XH, Koh YA, Koh YI, Lee HC. Strain-dependent suppressive effects of BCG vaccination on asthmatic reactions in BALB/c mice. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005 Dec; 95(6):571-8.
199. Yazı D, Akkoc T, Yesil O, Ozdemir C, Aydoğan M, Koksalan K, Bahceciler NN, Barlan IB. Treatment with *Mycobacterium vaccae*

- ameliorates airway histopathology in a murine model of asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2008 Jan-Feb; 29(1):67-73.
200. Louis R. [Vaccination with Mycobacterium: can it cure allergies?] *Rev Med Liege.* 2003 Jun; 58(6):392-5.
201. Hylkema MN, Timens W, Luinge M, Van Der Werf N, Hoekstra MO. The effect of bacillus Calmette-Guérin immunization depends on the genetic predisposition to Th2-type responsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002 Aug; 27(2):244-9.
202. Kowalewicz-Kulbat M, Pestel J, Biet F, Loch C, Tonnel AB, Druszczyńska M, Rudnicka W. Mycobacterium bovis BCG mycobacteria--new application. *Pol J Microbiol.* 2006; 55(1):13-7.
203. Bibakis I, Zekveld C, Dimitroulis I, Pedioti A, Gerakianaki T, Fanourgiaki S, Kokiadi I, Iliakou-Bibakis V, Newman Taylor AJ, Stanford CA, Stanford JL, Cullinan P. Childhood atopy and allergic disease and skin test responses to environmental mycobacteria in rural Crete: a cross-sectional survey. *Clin Exp Allergy.* 2005 May; 35(5):624-9.
204. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science.* 1997 Jan 3; 275(5296):77-9.
205. Rook GA, Hamelmann E, Brunet LR. Mycobacteria and allergies. *Immunobiology.* 2007; 212(6):461-73.
206. Anlar FY, Kabasakal E, Karşı R. Tuberculosis and atopy: a study in an endemic area. *Respir Med.* 2006 Sep ;100(9):1647-50.
207. Mungan D, Sin BA, Celik G, Gürkan OU, Acican T, Misirligil Z. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. *Allergy Asthma Proc.* 2001 Mar-Apr; 22(2):87-91.
208. Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Group. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guérin-vaccinated and nonvaccinated children.

Pediatrics. 2001 Mar; 107(3):E36.

<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/107/3/e36>

209. Bremner SA, Carey IM, DeWilde S, Richards N, Maier WC, Hilton SR, Strachan DP, Cook DG. Timing of routine immunisations and subsequent hay fever risk. *Arch Dis Child*. 2005 Jun; 90(6):567-73.
210. Queiroz Rde M, Sarinho SW, Sarinho ES, Ximenes RA. Relationship between BCG scar size and asthma in children? *Indian Pediatr*. 2004 Sep; 41(9):916-21.
211. Ahmadiafshar A, Parchegani MR, Moosavinasab N, Koosha A. A Study of Relation between BCG Scar and Atopy in Schoolchildren of Zanjan City. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2005 Dec;4(4):185-8.
212. Rehman A, Ullah I. The BCG scar size in asthmatic and non-asthmatic children. *J Pak Med Assoc*. 2009 Sep;59(9):625-8.
213. Ellertsen LK, Storla DG, Diep LM, Brokstad KA, Wiker HG, Hetland G. Allergic sensitisation in tuberculosis patients at the time of diagnosis and following chemotherapy. *BMC Infect Dis*. 2009 Jun 26;9:100.
214. da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, Barreto ML, Ferreira LD, Rodrigues LC. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy*. 2004 Aug; 59(8):857-62
215. García-Marcos L, Suárez-Varela MM, Canflanca IM, Garrido JB, Quirós AB, López-Silvarrey Varela A, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, González IH, Pena AA, Monge RB. BCG immunization at birth and atopic diseases in a homogeneous population of Spanish schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005 Aug; 137(4):303-9.
216. Steenhuis TJ, van Aalderen WM, Bloksma N, Nijkamp FP, van der Laag J, van Loveren H, Rijkers GT, Kuis W, Hoekstra MO. Bacille-Calmette-Guerin vaccination and the development of allergic disease in children: a randomized, prospective, single-blind study. *Clin Exp Allergy*. 2008 Jan; 38(1):79-85.

217. Strannegård IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegård O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy*. 1998 Mar; 53(3):249-54.
218. Möhrenschrager M, Haberl VM, Krämer U, Behrendt H, Ring J. Early BCG and pertussis vaccination and atopic diseases in 5- to 7-year-old preschool children from Augsburg, Germany: results from the MIRIAM study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Feb; 18(1):5-9.
219. Pahari A, Welch S, Lingam S. BCG, tuberculin skin-test results and asthma prevalence in school children in North London. *Indian Pediatr*. 2002 Mar; 39(3):254-8.
220. Mommers M, Swaen GM, Weishoff-Houben M, Creemers H, Freund H, Dott W, van Schayck CP. Childhood infections and risk of wheezing and allergic sensitisation at age 7-8 years. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19(10):945-51.
221. Yoneyama H, Suzuki M, Fujii K, Odajima Y. [The effect of DPT and BCG vaccinations on atopic disorders] *Arerugi*. 2000 Jul; 49(7):585-92.
222. Linehan MF, Frank TL, Hazell ML, Francis HC, Morris JA, Baxter DN, Niven RM. Is the prevalence of wheeze in children altered by neonatal BCG vaccination? *J Allergy Clin Immunol*. 2007 May; 119(5):1079-85.
223. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan. *Clin Exp Allergy*. 2008 Mar; 38(3):486-92.
224. Avila Castanon L, Perez Lopez J, Rosas Vargas MA, del Rio Navarro BE, Sienna Monge JJ. [The response to PPD and its relation to allergic diseases in children vaccinated at birth with BCG] *Rev Alerg Mex*. 2003 Mar-Apr; 50(2):48-53.
225. Annus T, Montgomery SM, Riikjäärv MA, Björkstén B. Atopic disorders among Estonian schoolchildren in relation to tuberculin reactivity and the age at BCG vaccination. *Allergy*. 2004 Oct; 59(10):1068-73.

226. Dilli D, Bostanci I, Dallar Y. Do different vaccination regimens for BCG and hepatitis B affect the development of allergic disorders in early childhood? *J Asthma*. 2008 Mar; 45(2):155-9.
227. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, Jensen H, Marchant A. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy*. 2000 May; 30(5):644-50.
228. Ozer A, Tükenmez F, Biricik A, Barlan IB, Cirakoglu B, Başaran MM. Effect of BCG vaccination on cytokine mRNA expression in atopic children with asthma. *Immunol Lett*. 2003 Mar 3; 86(1):29-35.
229. Arikan C, Bahceciler NN, Deniz G, Akdis M, Akkoc T, Akdis CA, Barlan IB. Bacillus Calmette-Guérin-induced interleukin-12 did not additionally improve clinical and immunologic parameters in asthmatic children treated with sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2004 Mar; 34(3):398-405.
230. Arkwright PD, David TJ. Intradermal administration of a killed *Mycobacterium vaccae* suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to-severe disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Mar; 107(3):531-4.
231. Choi IS, Koh YI. Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Jun; 88(6):584-91.
232. Choi IS, Koh YI. Effects of BCG revaccination on asthma. *Allergy*. 2003 Nov; 58(11):1114-6.
233. Bager P, Rostgaard K, Nielsen NM, Melbye M, Westergaard T. Age at bacille Calmette-Guérin vaccination and risk of allergy and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2003 Nov; 33(11):1512-7.
234. Townley RG, Barlan IB, Patino C, Vichyanond P, Minervini MC, Simasathien T, Nettagul R, Bahceciler NN, Basdemir D, Akkoc T, Pongprueksa S, Hopp RJ. The effect of BCG vaccine at birth on the development of atopy or allergic disease in young children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Mar; 92(3):350-5.

235. Eifan AO, Akkoc T, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. No association between tuberculin skin test and atopy in a bacillus Calmette-Guérin vaccinated birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Sep; 20(6):545-50.
236. Csoma Z, Kemeny L, Boda K, Dobozy A. A késői típusú túlérzékenység vizsgálata atópiás egyéneknél [Investigation of the delayed type hypersensitivity reaction in atopic patients] *Orv Hetil.* 2002 Sep 29;143(39):2235-9.
237. Obihara CC, Beyers N, Gie RP, Hoekstra MO, Fincham JE, Marais BJ, Lombard CJ, Dini LA, Kimpen JL. Respiratory atopic disease, Ascaris-immunoglobulin E and tuberculin testing in urban South African children. *Clin Exp Allergy.* 2006 May; 36(5):640-8.
238. Jang AS, Son MH. The association of airway hyperresponsiveness and tuberculin responses. *Allergy.* 2002 Apr; 57(4):341-5.
239. Wong GW, Hui DS, Tam CM, Chan HH, Fok TF, Chan-Yeung M, Lai CK. Asthma, atopy and tuberculin responses in Chinese schoolchildren in Hong Kong. *Thorax.* 2001 Oct; 56(10):770-3.
240. Omar MT, Ahmed SH, Sarkis NN. A study of the association between delayed type hypersensitivity reaction to mycobacterium tuberculosis and atopy in asthmatic children. *J Egypt Public Health Assoc.* 2005; 80(3-4):463-74.
241. Nuhoglu Y, Nuhoglu C, Ozcay S. The association between delayed type hypersensitivity reaction to Mycobacterium tuberculosis and atopy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2003 Jan-Feb; 31(1):14-7.
242. Yilmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy.* 2000 Jul; 55(7):664-7.
243. Soysal A, Bahçeciler N, Barlan I, Bakir M. Lack of an inverse association between tuberculosis infection and atopy: by T-cell-based immune assay (RD1-ELISpot). *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Dec;19(8):709-15

244. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax*. 2000 Jun; 55(6):454-8.
245. Ota MO, van der Sande MA, Walraven GE, Jeffries D, Nyan OA, Marchant A, McAdam KP. Absence of association between delayed type hypersensitivity to tuberculin and atopy in children in The Gambia. *Clin Exp Allergy*. 2003 Jun; 33(6):731-6.
246. Faridi MM, Kaur S, Krishnamurthy S, Kumari P. Tuberculin conversion and leukocyte migration inhibition test after BCG vaccination in newborn infants. *Hum Vaccin*. 2009 Oct 22;5(10).
247. Karalliedde S, Katugaha LP, Uragoda CG. Tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth. *Tubercle*. 1987 Mar;68(1):33-8.
248. Milstien J B, Gibson JJ, Quality control of BCG vaccines by the World Health Organization : a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. WHO/EPI/GEN/89.3,p.30.
http://whqlibdoc.who.int/hq/1989/WHO_EPI_GEN_89.3.pdf
249. Lehmann HG, Hennessen W, Engelhardt H, Freudenstein H, Widmark R, Weber-Oldecop H, Oehme J, Siegle-Joos H, Sinios A, Schmidt-Dohna W, Nevermann L, Beutnagel H, Schumann K, Schulz R, Kuhl H, Schmogger R. Untersuchungen zur Ermittlung der Dosis-Wirkungsbeziehung eines BCG-Impfstoffes, Stamm 1331 Kopenhagen, bei der Neugeborenen-und Sauglingsimpfung Zentralbl Bakteriolog [Orig B]. 1978 Mar; 166(2-3):250-63.
250. Orefici G, Scopetti F, Grandolfo ME, Annesi I, Kissopoulos A. Study of a BCG vaccine. Influence of dose and time. *Boll Ist Sieroter Milan*. 1982 Mar; 61(1):24-8.
251. Okan F, Karagoz S, Nuhoglu A, Bacillus Calmette-Guerin vaccination in preterm infants. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006 Dec; 10(12):1337-41.
252. Ildirim I, Sapan N, Cavusoglu B. Comparison of BCG vaccination at birth and at third month of life. *Arch Dis Child*. 1992 Jan; 67(1):80-2.

253. Briassoulis G, Karabatsou I, Gogoglou V, Tsorva A. BCG vaccination at three different age groups: response and effectiveness. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2005 Apr 1;3(1):1.
254. Tastan Y, Arvas A, Demir G, Alikasifoglu M, Gur E, Kiray E. Influence of Bacillus Calmette-Guerin vaccination at birth and 2 months old age on the peripheral blood T-cell subpopulations [gamma/delta and alpha-beta T cell]. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Dec; 16(8):624-9.
255. Kathipari K, Seth V, Sinclair S, Arora NK, Kukreja N. Cell mediated immune response after BCG as a determinant of optimum age of vaccination. *Indian J Med Res*. 1982 Oct; 76:508-11.
256. Pabst HF, Godel JC, Spady DW, McKechnie J, Grace M. Prospective trial of timing of bacillus Calmette-Guerin vaccination in Canadian Cree infants. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Oct;140(4):1007-11.
257. Castro-Rodriguez JA, Mallol J, Andrade R, Munoz M, Azzini I. Comparison of tuberculin skin test response after three modalities of neonatal BCG vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007 May; 101(5):493-6.
258. Vallishayee RS, Shashidhara AN, Bunch-Christensen K, Guld J. Tuberculin sensitivity and skin lesions in children after vaccination with 11 different BCG strains. *Bull World Health Organ*. 1974; 51(5):489-94.
259. Szczuka I, Leowski J, Miller M, Piasecki Z. Badanie porownawcze szczepionek BCG produkcji polskiej, dunskiej i japonskiej. *Przegl Epidemiol*. 1994; 48(3):273-83.
260. Lyon AJ. Sensitivity of neonates to tuberculin after BCG vaccination. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Jun 7; 292(6534):1526-7.
261. Gorak-Stolinska P, Weir RE, Floyd S, Lalor MK, Stenson S, Branson K, Blitz R, Luke S, Nazareth B, Ben-Smith A, Fine PE, Dockrell HM. Immunogenicity of Danish-SSI 1331 BCG vaccine in the UK: comparison with Glaxo-Evans 1077 BCG vaccine. *Vaccine*. 2006 Jul 17;24(29-30):5726-33.

262. Bleiker MA, Pal D, Misljenovic O. Report of a study into skin sensitivity and into scar diameter after vaccination with BCG in 5,000 newborns in Cakovec, Yugoslavia. *Dev Biol Stand.* 1986; 58 (Pt B):725-30.
263. Mardoň K, Olakowski T. [BCG vaccination using intradermal Akra injector. III. Results of measurements of post-vaccination scars 12 months after vaccination and comparison of results after 6 and 12 months]. *Gruzlica.* 1971 Nov; 39(11):1063-71
264. Mallol J, Girardi G, Quezada A, Montenegro C, Espinoza P. Reaccion tuberculínica en lactantes sanos vacunados con BCG al nacer. *Rev Chil Pediatr.* 1990 Sep-Oct; 61(5):252-7.
265. Grindulis H, Baynham MI, Scott PH, Thompson RA, Wharton BA. Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child.* 1984 Jul; 59(7):614-9.
266. Young TK, Mirdad S. Determinants of tuberculin sensitivity in a child population covered by mass BCG vaccination. *Tuber Lung Dis.* 1992 Apr; 73(2):94-100.
267. Uyan AP, Baskin E, Büyükbese E, Gökalp AS. Evaluating Bacillus-Calmette-Guerin vaccination by tuberculin skin test response. *Indian Pediatr.* 2000 Oct; 37(10):1106-10.
268. Bener A, Uduman S, Bin-Othman SA. Factors associated with tuberculin reactivity among children in United Arab Emirates. *Respir Med* 1996 Feb;90(2):89-94.
269. Lockman S, Tappero JW, Kenyon TA, Rumisha D, Huebner RE, Binkin NJ. Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999 Jan; 3(1):23-30.
270. Sučilienė E, Sidaravičiūtė I, Budgenienė D, Valiulis A. Komplikacijos įskiepijus BCG vakciną. *Vaikų pulmonologija ir alergologija.* 2008, 11(1): 3794-3804.
271. Sučilienė E, Budgenienė D, Valiulis A, Bardisevičiėne I, Drazdienė N, Našliūnienė A, Vaitkevičiėnė R, Žurauskas E, Generalizuota tuberkulioze

- sergančios motinos naujagimis. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2005, 8(2):3019 – 3022.
272. Das S, Cheng SH, Lowrie DB, Walker KB, Mitchison DA, Vallishayee RS, Narayanan PR. The pattern of mycobacterial antigen recognition in sera from Mantoux-negative individuals is essentially unaffected by bacille Calmette-Guerin (BCG)vaccination in either south India or London. *Clin Exp Immunol.* 1992 Sep; 89(3):402-6.
273. Zhang GS, Wang PL, Huang HQ, Shen HH. New insights into the effects of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin on asthma. *Chin Med J (Engl).* 2009 Mar 5; 122(5):577-83.
274. Jentoft HF, Omenaas E, Eide GE, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and asthmatic symptoms, level of FEV1 and bronchial hyperresponsiveness in BCG vaccinated young adults. *Allergy.* 2002 Apr; 57(4):336-40.
275. Cavallo GP, Elia M, Giordano D, Baldi C, Cammarota R. Decrease of specific and total IgE levels in allergic patients after BCG vaccination: preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Sep; 128(9):1058-60.
276. Bager P, Westergaard T, Rostgaard K, Hjalgrim H, Melbye M. Age at childhood infections and risk of atopy. *Thorax.* 2002 May; 57(5):379-82.
277. Bager P, Westergaard T, Rostgaard K, Nielsen NM, Melbye M, Aaby P. Smallpox vaccination and risk of allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jun; 111(6):1227-31.
278. Kimura M, Comstock GW, Mori T. Comparison of erythema and induration as results of tuberculin tests. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Aug;9(8):853-7.
279. Alyasin S, Katibeh P, Asadi S. The Relationship between Tuberculin Response, BCG Vaccine Scar and Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2009 Dec; 8(4):205-10.
280. Maćesić M, Turkalj M, Jelčić Z, Dodig S, Kristić-Kirin B, Nogalo B, Plavec D. Decreased risk for atopic disorder associated with highly

hyperreactive tuberculin skin test reaction in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2009 Jul; 44(7):701-5.

281. Obihara CC, Beyers N, Gie RP, Potter PC, Marais BJ, Lombard CJ, Enarson DA, Kimpen JL. Inverse association between Mycobacterium tuberculosis infection and atopic rhinitis in children. *Allergy.* 2005 Sep; 60(9):1121-5.

282. Obihara CC, Bollen CW, Beyers N, Kimpen JL. Mycobacterial infection and atopy in childhood: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007 Nov; 18(7):551-9.

8. Disertacijos tema paskelbtų darbų sąrašas

Straipsniai

- 1.Šlapkauskaitė D, Sučilienė E, Paliokaitė R, Tvarionavičienė R, Drazdienė N, Chienas V, Semėnaitė B. Naujagimių, turinčių rizikos faktorių, vakcinavimas BCG vakcina. Tuberkuliozės ir kitų plaučių ligų šiuolaikinės problemos, Vilnius 1995, P.34-36.
- 2.Sučilienė E, Šlapkauskaitė D, Semėnaitė B. Susirgę tuberkulioze vaikai ir BCG revakcinacija. Medicinos teorija ir praktika; 1996, 1(5):114.
3. Sučilienė E, Šlapkauskaitė D, Semėnaitė B. BCG vakcinacija ir tuberkulino diagnostika. Medicina, 1997, 33(5):17-19.
- 4.Sučilienė E, Ronne T, Plesner AM, Semėnaitė B, Šlapkauskaitė D, Larsen SO, Haslov K. Infant BCG vaccination study in Lithuania. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 1999, 3(11):956-961.
- 5.E.Sučilienė, A.Valiulis. BCG vakcina: dabartis, ateitis, perspektyvos. Vaikų pulmonologija ir alergologija 2000, T.3(2), P.67.
- 6.E.Sučilienė. Daniškos BCG vakcinės įvertinimas pagal tuberkulino reakciją, povakcininio randelio susidarymą, vakcinuojamųjų amžiaus bei vakcinės dozės faktorių. Vaikų pulmonologija ir alergologija; 2001, 4(4):1517.
7. Sučilienė E, Valiulis A, Lapinskas A. Ikimokyklinio amžiaus vaikų, skiepytų BCG vakcina naujagimystėje arba 3 mėnesių amžiuje, jautrumo tuberkulinui ir atopijos ypatumai. Vaikų pulmonologija ir alergologija; 2009,12(1):4131- 4139.
8. Sučilienė E, Valiulis A. Įvairiomis BCG vakcinomis skiepytų naujagimių ir 3 mėnesių kūdikių jautrumo tuberkulinui ir vietinės povakcininės žymės ypatybės praėjus 3 mėnesiams po skiepijimo. Medicinos teorija ir praktika, 2009, 15 (1): 39 – 44.
9. Sučilienė E, Valiulis A. Skirtingų BCG vakcinų, dozių ir skiepijimo laiko įtaka povakcininio randelio dydžiui ir reakcijos į tuberkuliną stiprumui vienerių metų vaikams. Vaikų pulmonologija ir alergologija, 2009, 12 (2):4211–21.

Pranešimai disertacijos tema

1. E.Sučilienė, D.Šlapkauskaitė, B.Semėnaitė BCG vaccine trial in Lithuania. 1996, Danija, Imunologų konferencija.
2. E.Sučilienė, D.Šlapkauskaitė, B.Semėnaitė. Early results of Newborns BCG vaccination, 1996, Stokholmas, Kasmetinis Europos respiratologų draugijos kongresas.
3. Sučilienė D, Šlapkauskaitė D, Semėnaitė B. BCG vakcinės tyrimai Lietuvoje 1997, Vilnius, I Lietuvos vaikų pulmonologų kongresas.
4. Sučilienė E, Bardisevičienė I, Šlapkauskaitė D, Semėnaitė B. BCG vaccination induced antibodies when babies are vaccinated with different dilutions of BCG vaccine. 1998 3rd Nordic- Baltic Congress on infectious diseases. Vilnius.
5. Sučilienė E, Bardisevičienė I, Semėnaitė B, Šlapkauskaitė D. BCG vaccination's induced antibodies when babies are vaccinated at birth and at 3 months of age. 1998. Berlynas, Kasmetinis Europos respiratologų draugijos kongresas.
6. E.Sučilienė, B.Semėnaitė, D.Šlapkauskaitė, A. Valiulis. The sensitivity to tuberculin after BCG vaccination. 2002, North American Region 7th Annual Conference „TB cure for all “ North American region challenges & contributions. Vancouver, British Columbia, Canada.
7. Sucilienne E, Semenaite B, Slapkauskaite D, Valiulis A. The effect of the BCG dose and age of the vaccinee on the formation of the BCG scar. 2004. Kopenhaga, Kasmetinis Europos respiratologų draugijos kongresas.

Priedas. Vaiko tyrimo anketa

a. Pradinė forma

Vaiko Nr. _____

Vardas, pavardė _____

Motinos pavardė _____

Adresas _____

Telefono nr _____

Gimimo data _____

Gimimo vieta _____

Kūno masė gimus _____ g

Apgar balai _____

Lytis:

Moteris _____ Vyras _____

**Vaikas yra sveikas, išnešiotas, jo artimųjų tarpe nėra sergančių
tuberkulioze**

_____ **TAIP**

_____ **NE***

*Jei ne, vaikas į tyrimą neįtraukiamas.

Pastabos, kodėl vaikas į tyrimą
neįtrauktas _____

BCG vakcinacija

Data _____

Vakcinavusio asmens pavardė _____

Serijos Nr. _____

Susidariusio infiltrato dydis _____ mm

Kiti pastebėjimai _____

Data _____

Parašas _____

Vaiko tyrimo anketa

b. Antroji forma – 3 mėn. po BCG vakcinacijos

Vaiko Nr. _____

Vardas, pavardė _____

Ar buvo užpildyta pradinė forma?

_____ Taip Ne _____

Jei ne,

kodėl _____

Mantoux mėginys 3 mėn. po BCG vakcinacijos

Data _____

Atlikusio mėginį asmens pavardė _____

Tuberkulino PPD RT 23 “SSI” 2TV, serijos

Nr. _____

Pastabos _____

Mėginio įvertinimas po 3 parų

Data _____

Įvertinusio asmens pavardė _____

Mėginio įvertinimas, susidariusio infiltrato dydis _____ mm

Reakcija BCG vakcinės suleidimo vietoje _____ mm

BCG suleidimo vietos apibūdinimas

Randelis _____ TAIP _____ NE

Šašas _____ TAIP _____ NE

Sekrecija _____ TAIP _____ NE

Dėmė _____ TAIP _____ NE

Pastabos _____

Kairės pažasties limfmazgių ištyrimas

Čiuopiamas limfmazgis _____ TAIP _____ NE

Jei taip, dydis _____ mm

Fistulė _____ TAIP _____ NE

Supūliavimas _____ TAIP _____ NE

Pastabos _____

Kiti pastebėjimai / persirgtos

ligos _____

Data _____ Parašas _____

Vaiko tyrimo anketa

c. Trečioji forma – 1 m. vaikams

Vaiko Nr. _____

Vardas, pavardė _____

Ar buvo užpildyta pradinė ir antroji formos? _____ Taip

Ne _____

Jei ne,

kodėl _____

Mantoux mėginys 1 m. vaikui

Data _____

Atlikusio mėginį asmens pavardė _____

Tuberkulino PPD RT 23 “SSI” 2TV, serijos

Nr. _____

Pastabos _____

Mėginio įvertinimas po 3 parų

Data _____

Įvertinusio asmens pavardė _____

Mėginio įvertinimas, susidariusio infiltrato dydis _____ mm

Reakcija BCG vakcinios suleidimo vetoje _____ mm

BCG suleidimo vietos apibūdinimas

Randelis _____ TAIP _____ NE

Šašas _____TAIP _____NE

Sekrecija _____TAIP _____NE

Dėmė _____TAIP _____NE

Pastabos _____

Kairės pažasties limfmazgių ištyrimas

Čiuopiamas limfmazgis _____TAIP _____NE

Jei taip, dydis _____mm

Fistulė _____TAIP _____NE

Supūliavimas _____TAIP _____NE

Pastabos _____

Data _____

Parašas _____

Vaiko tyrimo anketa

d. Ketvirtoji forma – 2 m. vaikams

Vaiko Nr. _____

Vardas, pavardė _____

Ar buvo užpildyta pradinė ir antroji formos?

_____ Taip Ne _____

Jei ne,

kodėl _____

—

Mantoux mėginys 2 m. vaikui

Data _____

Atlikusio mėginį asmens pavardė _____

Tuberkulino PPD RT 23 “SSI” 2TV, serijos

Nr. _____

Pastabos _____

—

Mėginio įvertinimas po 3 parų

Data _____

Įvertinusio asmens pavardė _____

Mėginio įvertinimas, susidariusio infiltrato dydis _____ mm

BCG randelis _____ mm

Pastabos _____

Data _____ Parašas _____

Vaiko tyrimo anketa

e. Penktoji forma – 6 m. vaikams

Numeris_____

Vardas,

pavardė_____ **Poliklinika**_____

Kontaktas su sergančiu tuberkulioze nėra yra

Jei yra, kas serga

TB_____

Persirgtos ligos: vėjaraupiai raudoniukė tymai kokliušas

skarlatina

pneumonija bronchitas sinusitas

limfadenitas

laringitas ŪVRI : retai vid dažnai

1-2 3-5 .>6k./metus

kt_____

Lydinčios ligos: nėra yra

jei yra-išvardinti:

1_____

2_____

3 _____

4 _____

Alergija nėra yra

Jei yra- atopinis dermatitas
alerginis rinitas
obstrukcinis bronchitas
bronchinė astma
kt. _____

Maitinimas motinos pienu _____ mėn

Alergiškas(išvardinti) _____

Nusiskundimai nėra yra

Jei yra, išvardinti _____

Oda bėrimo nėra yra

Periferiniai limfmazgiai

nečiuopiami

čiuopiami

Numeris _____

Jei čiuopiami, pažymėti: pažandžio ___ mm

kaklo gilieji ___ mm

kaklo paviršiniai ___ mm

pakaušio ___ mm

pasmakrio ___ mm

viršraktikauliniai ___ mm

poraktikauliniai ___ mm

kairės pažasties ___ mm, dešinės

pažasties ___ mm

kirkšnių ___ mm

konsistencija : minkšti elastingi kieti

įvairūs

kiekis : pavieniai daugybiniai kt

BCG randelis _____ mm

Mantoux mėginio atlikimo data 2000 _____

Tuberkulino serija _____

Mantoux mėginio atlikėjas: A.Lapinskienė A.Blaževičienė kt

Kraujo tyrimui paėmimo data 2000 _____

Data 2000 _____

parašas _____

RM įvertinimo data 2000 _____

RM rezultatas _____ **mm**

Pastabos:

Data 2000 _____ parašas _____

Humoralinis imunitetas

Ląstelinis imunitetas

Ig A _____

T limf.bendr. _____

Ig M _____

B limf. bendr. _____

Ig G _____

T supres. _____

Ig E _____

T help. _____

PriešTB AT _____

NR natūralūs kileriai _____

Data 2000 _____

Parašas _____

Tyrimo numeris _____