

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Agnė
JAGELAVIČIENĖ

Ikimokyklinio amžiaus vaikų skiepavimo ir alerginių ligų sąsajos kasdienėje ambulatorinėje praktikoje

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina M 001

VILNIUS 2019

Disertacija rengta 2013–2018 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakultete.

Mokslinis vadovas – prof. habil. dr. Vytautas Usonis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001)

TURINYS

SANTRUMPOS	6
1. ĮVADAS.....	9
1.1 Alergijų ir skiepijimo problema	9
1.2 Skiepijimo ir alerginių susirgimų sąsajų analizės aktualumas ir naujumas	11
1.3 Teorinė ir taikomoji tyrimo reikšmė	12
2. DARBO TIKSLAS, UŽDAVINIAI, GINAMIEJI TEIGINIAI.....	14
2.1 Tikslas	14
2.2 Uždaviniai	14
2.3 Ginamieji teiginiai.....	14
3. LITERATŪROS APŽVALGA	15
3.1 Istorija. Kada ir kodėl vakcinavimas imtas sieti su alerginėmis ligomis?.....	15
3.2 Imuninio atsako pagrindai.....	16
3.2.1 Imuninis atsakas į infekciją	17
3.2.2 Imuninis atsakas į vakciną	17
3.3 Imuninis atsakas ir alergija	18
3.3.1 Alergijos termino istorija.....	18
3.3.2 T_H1/T_H2 limfocitų balanso svarba	19
3.3.3 TH2 imuninio atsako dominavimas.....	20
3.3.4 Dažniausios alerginės ligos vaikystėje	21
3.4 Alerginių ligų ir astmos apsauginiai ir rizikos veiksniai.....	22
3.5 Vakcinavimo ryšys su alerginėmis ligomis.....	24
3.5.1 Imunomoduliuojamasis vakcinų poveikis	25
3.5.2 Atskirų vakcinų sąsajų su alerginėmis ligomis tyrimai	28
3.5.3 Įskiepytų vakcinų dozių skaičius ir alerginės ligos	31
3.5.4 Vakcinavimo laiko įtaka alerginių ligų raidai.....	33
3.6 Alergiškų vaikų skiepijimas	34
3.7 Nepageidaujami povakcininiai įvykiai.....	36
3.7.1 Nepageidaujamų povakcininių įvykių klasifikacija.....	36
3.7.2 Nepageidaujamų reakcijų į skiepus klasifikacija.....	36
3.7.3 Nepageidaujamų reakcijų į skiepus registravimas ir tyrimas	37
3.8 Vakcinavimo sąsajų su alerginėmis ligomis tyrimai Lietuvoje	39
3.9 Žinios ir informacija apie alergiškų vaikų vakcinavimą	39
3.9.1 Tėvų žinios bei sprendimai	39
3.9.2 Gydytojų žinios apie alergiškų vaikų skiepijimą.....	40
3.10 Trumpas literatūros apžvalgos apibendrinimas.....	40

4. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI	55
4.1 Tyrimo medžiaga: vieta, laikas ir tiriamųjų išrinkimas	56
4.1.1 I tyrimo etapas: Poliklinikos elektroninės statistinių duomenų bazės analizė	56
4.1.2 II tyrimo etapas: ambulatorinių kortelių analizė. Atvejo ir kontrolės tyrimas	57
4.1.3 Apibrėžimai	58
4.2 Tyrimo metodai	60
4.2.1 I tyrimo etapo eiga: Pirminės sveikatos priežiūros įstaigos statistinių duomenų bazės analizė	60
4.2.1.1 Alergiškų ir nealergiškų vaikų skiepijimo apimtys iki 2 metų skirtumai	60
4.2.1.2 Alerginių ligų diagnozių sąsajos su atskirų vakcinų skiepijimo pradžios laiku ir kiekvienos vakcinės įskiepytų dozių skaičiumi (skiepijimo plano sutrikimais)	61
4.2.2 II tyrimo etapo eiga: ambulatorinių kortelių analizė. Atvejo ir kontrolės tyrimas	61
4.2.2.1 Povakcininių reakcijų analizė: dažnis ir pobūdis	62
4.2.2.2 Skiepijimas, kaip alerginių ligų rizikos veiksnys	62
4.3 Bendra tyrimo schema	64
4.4 Statistinė analizė	64
4.5 Bioetikos komiteto leidimas	65
5. REZULTATAI	66
5.1 I tyrimo etapo rezultatai: Pirminės sveikatos priežiūros įstaigos statistinių duomenų bazės analizė	66
5.1.1 Bendroji tiriamųjų charakteristika	66
5.1.1.1 Diagnozuotų alerginių ligų dažnis tiriamųjų grupėje	67
5.1.1.2 Diagnozuotų alerginių ligų dinamika	68
5.1.1.3 Skiepijimo apimtys: visiškai paskiepyti, neskiepyti ir dalinai skiepyti	72
5.1.1.4 Atskirų vakcinų įskiepijimas	73
5.1.2 Pirminės grandies gydytojų ir specialistų diagnozuotų alerginių ligų dažnis tarp visiškai paskiepytų, dalinai skiepytų ir neskiepytų vaikų	75
5.1.2.1 Skiepiai pagal planą iki 2 metų	75
5.1.2.2 Skiepiai pagal planą iki 6 metų	78
5.1.3 Skiepijimas pagal Nacionalinį imunoprofilaktikos kalendorių iki 7 mėnesių ir diagnozuotos alerginės ligos iki 6 metų	78
5.1.3.1 Diagnozuotų alerginių ligų sąsajos su vakcinų įskiepijimo laiku ir įskiepytų dozių skaičiumi	81

5.2 II tyrimo etapo rezultatai: ambulatorinių kortelių analizė. Atvejo ir kontrolės tyrimas.....	88
5.2.1 Nepageidaujamos reakcijos į skiepus.....	88
5.2.1.1 Nepageidaujamų reakcijų į skiepus, fiksuotų ambulatorinėse kortelėse, dažnis ir pobūdis vaikams iki 24 mėnesių.....	88
5.2.1.2 Alergija kiaušiniui ir vakcinavimas	92
5.2.2 Vakcinavimo ir ankstyvųjų gyvenimo veiksnių sąsajos su alerginėmis ligomis	92
5.2.2.1 Ankstyvųjų rizikos veiksnių sąsajos su alerginėmis ligomis ...	98
5.2.2.2 Atopinio dermatito diagnozavimo rizikos veiksniai	103
5.2.2.3 Bronchų astmos diagnozavimo rizikos veiksniai.....	105
5.2.2.4 Alerginio rinito diagnozavimo rizikos veiksniai	107
6. REZULTATŲ APTARIMAS	110
6.1 I tyrimo etapo rezultatų aptarimas.....	110
6.1.1 Alerginių ligų dažnis tarp visiškai paskiepytų, dalinai skiepytų ir neskiepytų vaikų	110
6.1.2 Pirminės grandies gydytojų ir specialistų diagnozuotų alerginių ligų dažnis ir vakcinavimo plano sutrikimai.....	111
6.1.3 Vakcinų įskiepijimo laiko sąsajos su alerginių ligų diagnozėmis	114
6.2 II tyrimo etapo rezultatų aptarimas	118
6.2.1 Nepageidaujamos reakcijos į skiepus	118
6.2.2 Vakcinavimo ir ankstyvųjų gyvenimo veiksnių sąsajos su alerginėmis ligomis.....	122
6.2.2.1 Skiepijimas	122
6.2.2.2 Nepriklausomi alerginių ligų rizikos veiksniai	124
6.2.2.3 Vakcinavimas ir sensibilizacija	128
6.3 Tyrimo privalumai ir trūkumai	128
6.3.1 Privalumai.....	128
6.3.2 Trūkumai	130
7. IŠVADOS.....	132
8. REKOMENDACIJOS.....	133
9. DISERTACIJOS AUTORIAUS PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI .	134
9.1 Publikacijos.....	134
9.2 Pranešimai.....	134
9.2.1 Pranešimai tarptautiniuose moksliniuose renginiuose	134
9.2.2 Pranešimai Lietuvos konferencijose	135
LITERATŪRA	137
PRIEDAI	161

SANTRUMPOS

AB	antibiotikai
AD	atopinis dermatitas
adŠS	pakoreguotas šansų santykis (atsižvelgiant į kofaktorius)
ALRIGEN	Lietuvos vaikų alergijų tyrimo gimties kohorta
AR	alerginis rinitas
B	berniukai
BA	bronchų astma, astma
BCG	vakcina nuo tuberkuliozės: <i>Bacillus Calmette–Guérin</i>
BPG	bendrosios praktikos gydytojas
CP	Centro poliklinika
DTaP	difterijos, stabligės, neląstelinė kokliušo vakcina
DTaP-IPV-Hib	difterijos, stabligės, kokliušo, inaktyvinto poliomielite, <i>Haemophilus influenzae b</i> vakcina
DTPP	difterijos, stabligės, kokliušo, poliomielite vakcina
EAACI	Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademija (angl. <i>The European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>)
gr.	grupė
HB, He	hepatito b vakcina
HB1	hepatito b vakcinės pirma dozė
HB2	hepatito b vakcinės antra dozė
HB3	hepatito b vakcinės trečia dozė
His	histaminas
IgG	imunoglobulinas G
IL	interleukinas
INF- γ	interferonas gama
IPV	inaktyvinta poliomielite vakcina
IQR	kvartilų skirtumas

KiGGS	Vokietijos vaikų ir paauglių sveikatos tyrimas (vok. <i>Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland</i>)
KOALA	olandų kalbos akronimas: Tėvai, vaikai ir sveikata: gyvenimo būdas ir genetinė konstitucija (Nyderlandai)
M	mergaitės
MANCAS	Mančesterio bendruomenės astmos tyrimas (angl. <i>Manchester Community Asthma Study</i>)
Mdn	mediana
MIRIAM	Multicentrinis tarptautinis vidaus ir išorės oro taršos poveikio alergijos ir egzemos sergamumui tyrimas
MMR	tymų, parotito, raudonukės vakcina
NIPK	Nacionalinis imunoprofilaktikos kalendorius
NK ląstelės	ląstelės natūralios žudikės
ODM	odos dūrio mėginys
OPV	per burną skiepijama oralinė poliomieliito vakcina
p	reikšmingumo lygmuo
Pa	neląstelinis kokliušo vakcinos komponentas
PGG	pirminės grandies gydytojai
PI	pasiklovimo intervalas
Polio	poliomieliito vakcina
POM	provokacinis oralinis mėginys
PSPC	pirminės sveikatos priežiūros centras
SC	cezario pjūvis
SCORAD	atopinio dermatito sunkumo vertinimo indeksas
SR	santykinė rizika
ŠS	šansų santykis
T _H	T limfocitai pagalbininkai (angl. <i>helpers</i>)
TLK-10-AM	tarptautiniai ligų kodai, dešimtasias pataisytas australų leidimas
Treg	T reguliaciniai limfocitai

ULAC	Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras
VAERS	Pranešimų apie nepageidaujamus įvykius po vakcinavimo sistema (angl. <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>)
VUVL	Vilniaus universiteto vaikų ligoninė, dabar – Vaikų ligoninė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas
ŽPV	žmogaus papilomos virusas

1. ĮVADAS

1.1 Alergijų ir skiepijimo problema

Vakcinų efektyvumas, kontroliuojant sergamumą užkrečiamosiomis infekcinėmis ligomis, nekelia abejonių. Nepaisant to, visuomenėje egzistuoja baimės ir netikrumas, sutrikdantys nustatytą skiepijimo sistemą. Nerimą kelia alerginės reakcijos į vakcinų komponentus, taip pat baimė, kad skiepijimas gali paskatinti alerginių ligų raidą. Tvirtų įrodymų, kad profilaktinis skiepijimas veikia alerginių ligų raidą, nėra, tačiau šia tema vis dar diskutuojama (1).

Alerginių susirgimų dažnis industrinėse valstybėse per pastaruosius tris dešimtmečius ženkliai išaugo ir to priežastys nėra išsamiai atskleistos. Sergamumas alerginėmis ligomis, tokiomis kaip atopinis dermatitas, alerginis rinitas, bronchų astma, bei padidėjęs jautrumas aplinkos alergenams (pvz., namų dulkių erkėms, žiedadulkėms, gyvūnų plaukams) vaikystėje yra nulemiami daugelio veiksnių. Šeiminė atopijos anamnezė ir rūkymas vaiko aplinkoje yra pripažinti atopinių ligų rizikos veiksniai (2). Pagrindiniai ir gretutiniai rizikos veiksniai, tokie kaip per didelė aplinkos drėgmė, bloga ventiliacija, naminiai gyvūnai, dažnas antibiotikų vartojimas, išsamiai nepaaiškina alerginių ligų protrūkio, ypač „vakarietiško“ gyvenimo būdo šalyse (3, 4).

Pirmieji skiepai patenka į alerginių ligų prevencijos „galimybių lango“ laikotarpį, kuris tęsiasi nuo pastojimo iki šešto gyvenimo mėnesio (5–7). Todėl vakcinavimas, kaip suplanuotas tikslinis poveikis tam tikram imuninės sistemos atsakui kūdikystėje, kelia mokslininkų bei visuomenės susidomėjimą. Atopinio dermatito manifestacija neretai sutampa su vakcinavimo pradžia, todėl tokie sutapimai laike sulaukia tiek visuomenės, tiek mokslininkų dėmesio.

Problema yra ta, kad mokslinių tyrimų, analizuojančių vakcinavimo ir alerginių ligų ryšį, metodikos yra įvairios ir sunkiai palyginamos, o išvados kontroversiškos. Epidemiologiniai tyrimai atskleidžia galimą visuotinės imunizacijos ryšį su alerginių ligų paplitimu (8, 9). Pastebėta, kad regionuose, kuriuose yra didesnis paskiepytųjų skaičius, alerginių ligų paplitimas mažesnis (10). Keliuose moksliniuose tyrimuose buvo nustatyta, kad ankstyvas skiepijimas yra galimai alergines ligas provokuojantis veiksnys (11–13). Analizuojant vakcinavimo ryšį su alerginių ligų raida, buvo iškelta hipotezė, jog vakcinavimas gali sutrikdyti citokinų pusiausvyrą ir nukreipti imuninės sistemos atsaką T_H2 linkme, o drauge paskatinti imunoglobulino E

(IgE) išsiskyrimą bei su juo susijusių reakcijų į įprastai nekenksmingus aplinkos dirgiklius (alergenų) raidą (14, 15). Vėliau ši hipotezė buvo paneigta ir pateikta įrodymų, jog vakcinavimas veikia specifinę imuninės sistemos grandį bei lemia tik su konkrečia vakcina susijusių citokinų gamybą, neturinčią reikšmingos įtakos atopijos vystymuisi (16).

Neretai vakcinų pavadinamos savo sėkmės įkaitėmis. Išsivysčiusiose šalyse išaugus vakcinavimo apimtims ir ryškiai sumažėjus sergamumui ligomis, valdomomis vakcinomis, padidėjo susirūpinimas vakcinų saugumu. Be abejonės, vakcinų turėtų būti vienodai saugios visiems asmenims: ir sveikiems, ir sergantiems alerginėmis ligomis. Tačiau, skiepijant pakitusio imuninio atsako vaikus, kaskart iš naujo keliamas vakcinų saugumo klausimas. Diskutuojama, ar alergiški bei linkę sirgti atopinėmis ligomis vaikai dažniau patiria nepageidaujamas reakcijas po vakcinavimo, ar gali paūmėti alerginė liga bei būti didesnė su vakcinavimu nesusijusio įvykio tikimybė (17). Tėvai gali nerimauti dėl to, kad jų alergiškam vaikui vakcinų komponentai gali sukelti sunkias alergines reakcijas (18). Tokie nuogastavimai kyla dėl tėvų (o kartais – ir medikų) nepakankamų žinių apie vakcinavimą, o klaidingi įsitikinimai gali tapti skiepų atidėjimo ar atsisakymo skiepyti vaiką priežastimi (19, 20). Praktikoje tenka stebėti, kad tėvai gydymo įstaigose anaipol ne visada gauna užtikrintą atsakymą į klausimą, ar galima skiepyti alergišką vaiką. Todėl tikėtina, jog dalis tėvų, kurių vaikai turi riziką susirgti alerginėmis ligomis, tendencingai neskiepija vaikų dėl galimo alergijos paūmėjimo ar ligos progresavimo baimės.

PSO duomenimis, skiepijimo apimtimi, kurią pasiekus galima valdyti užkrečiamąsias ligas, laikoma, kai paskiepijama ne mažiau kaip 90–95 % vaikų. Pagal LR vaikų profilaktinių skiepijimų kalendorių iki 2009 metų buvo paskiepijama 92–99 % asmenų įvairiose amžiaus grupėse. Tik apie 2 % tėvų atsisakė skiepyti savo vaikus, apie 3 % vaikų negalėjo būti paskiepyti dėl sveikatos būklės (sunkių imuninių susirgimų, kai kurių lėtinių ligų). Lietuvoje 2010–2012 m., o kai kuriose Europos valstybėse dar anksčiau, pastebėtas skiepijimo apimčių mažėjimas visomis vakcinomis (21). Nuo 2013 metų situacija Lietuvoje stabilizavosi, tačiau 2017 metais vakcinavimas MMR ir DTaP-IPV-Hib vakcinomis daugelyje Lietuvos apskričių nesiekė PSO numatytos 95 % ribos, kad būtų galima tikėtis sėkmingo infekcinių ligų, nuo kurių skiepijama, valdymo. Ypač žemi skiepijimo MMR vakcina rodikliai 2016 metais buvo Vilniaus, Kauno, Utenos ir Klaipėdos apskrityse, o DTaP-IPV-Hib pirma doze iki vienu metų buvo paskiepyta ne daugiau nei 92 % Panevėžio ir Klaipėdos vaikų (22).

Alergiški ar į alergines ligas polinkį turintys vaikai turi teisę būti paskiepyti taip pat kaip ir sveiki, tačiau atsargumas skiepijant alergiškus vaikus dėl nepageidaujamų reakcijų baimės ir nerimo būna didesnis. Nors alerginės reakcijos į vakciną registruojamos ypač retai, jos kelia didelę problemą.

Skiepijimo apimčių mažėjimas nėra susijęs vien su alerginių reakcijų ar ligų baime, tačiau visuomenės ir medikų tvirtas žinojimas, kad skiepijimas yra saugus alergiškiems ar į alergines ligas linkusiems vaikams, padėtų sėkmingiau vykdyti imunoprofilaktikos programas.

1.2 Skiepijimo ir alerginių susirgimų sąsajų analizės aktualumas ir naujumas

Naujame (2017 m.) Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos sutarime teigiama, jog tebetruksta duomenų iš perspektyvinių ir retrospektyvinių tyrimų apie galimą vakcinų įtaką alergijų radai, taip pat validuotų tyrimų ar testų, padedančių numatyti ir apibrėžti nepageidaujamų reakcijų į vakciną klinikinę išraišką (1, 8, 23). Be to, trūksta tyrimų apie vakcinavimo laiko sąsajas su alerginių ligų raida. Kintanti vakcinų sudėtis, tobulinami jų gamybos procesai skatina tyrėjus vis iš naujo peržiūrėti jų saugumą, efektyvumą, o kartu ir sąsajas su įvairiomis ligomis, tarp jų – alerginėmis (24).

Kelių per pastaruosius dvejus metus publikuotų šios srities tyrimų, atliktų Vokietijoje, Australijoje ir Danijoje, rezultatai rodo, kad tema anaiptol neišsemta ir svarbi (3, 25, 26). Skiepijimas kūdikystėje įvardijamas kaip apsauginis atopijos veiksnys (26). Atsiranda itin naujų duomenų apie skiepijimo pradžios laiko įtaką alerginių ligų eigai ir sunkumui (25). Savo darbe mes taip pat analizavome pirmųjų vakcinų įskiepijimo laiko sąsajas su alerginių ligų diagnozėmis.

Lietuvoje šiuolaikinė nacionalinė imunoprofilaktikos programa įgyvendinama nuo 1992 metų. Nuo to laiko keletą kartų keitėsi Lietuvos Respublikos vaikų profilaktinių skiepijimų kalendorius, įtraukti nauji skiepai, naudojamos vis tobulesnės ir saugesnės vakcinos (inaktyvinta poliomieliito vakcina, vakcinos su neląsteliniu kokliušo komponentu, kombinuotos vakcinos), gerėjo užkrečiamųjų ligų epidemiologinė priežiūra. Nepaisant to, ryšys tarp vakcinavimo ir alerginių ligų Lietuvoje nagrinėtas tik viename nedidelės imties perspektyviniame tyrime ir viename retrospektyviniame statistinių duomenų tyrime (27, 28). Lietuvoje nėra tirta, ar povakcinių reakcijų dažnis ir sunkumas yra vienodas tarp alerginėmis ligomis sergančių ir alerginėmis ligomis nesergančių vaikų. Tokių tyrimų nėra daug ir pasaulyje.

Tačiau jie labai reikalingi ir aktualūs siekiant įvertinti ir apibrėžti alergišku vaikų skiepijimo saugumą.

Įvairiose šalyse alerginių ligų pobūdis ir dažnis skiriasi. Daugiau šiomis ligomis sergančiųjų yra išsivysčiusiose industrinėse valstybėse (29, 30). Kadangi alerginių ligų, o ypač atopijos, paplitimas priklauso nuo daugelio veiksnių, pradedant genetiniais, baigiant ekonominiais, skirtingų šalių duomenys apie alerginių ligų ir vakcinavimo ryšį gali skirtis. Mūsų darbas – tai „realaus gyvenimo“ tyrimas, atskleidžiantis sąsajas tarp skiepijimo ir alerginių ligų, diagnozuotų pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje. Realaus gyvenimo tyrimai svarbūs, nes atspindi kasdienės klinikinės praktikos aktualijas, leidžia įsigilinti į problemas ir ieškoti sprendimų. Savo darbe nustatėme, kad bendrosios praktikos gydytojo ar pediatro pirmaisiais vaiko gyvenimo metais diagnozuotas atopinis dermatitas susijęs su skiepijimo plano sutrikimais. Šis tyrimas – pirmoji Lietuvoje vakcinavimo ir alergijų sąsajų analizė, atlikta naudojantis pirminės sveikatos priežiūros įstaigos elektronine statistinių duomenų baze. Pasaulyje elektroninės duomenų bazės įvardijamos kaip potencialus įrankis, skirtas nepageidaujamiems įvykiams po vakcinavimo registruoti ir analizuoti.

Netrukus po skiepijimo pasireiškę į alerginių ligų simptomus panašūs požymiai gali būti siejami tiesiogiai su skiepijimu, todėl itin svarbus yra tikslus šių įvykių apibrėžimas, registravimas ir ištyrimas. Mokslinio tyrimo laikotarpiu su „Brighton Collaboration“ ekspertų grupe sudarytas vieno iš galimų nepageidaujamų įvykių po vakcinavimo – švokštimo – apibrėžimo, duomenų rinkimo ir analizės protokolas (31). Tai atskleidžia nagrinėjamos temos aktualumą bei naujausias šios srities tyrimų tendencijas ir bendradarbiavimo poreikį tarptautiniu mastu. Protokolai svarbūs ne tik vykdant mokslinius tyrimus, bet ir praktikoje, siekiant tiksliau apibrėžti galimas įvykio po vakcinavimo priežastis ir ryšio su skiepijimu galimybę.

1.3 Teorinė ir taikomoji tyrimo reikšmė

Mūsų tyrimas – tai pirmas tokios apimties (imtis – 1 294 vaikai) darbas Lietuvoje, kuriame detalai analizuojamos vakcinavimo kūdikystėje ir pirminėje sveikatos grandyje diagnozuotų alerginių ligų sąsajos, atsižvelgiant į gautų vakcinų dozių skaičių bei skiepijimo laiką. Atsižvelgę į dažnesnį paciento kontaktą su pirminės grandies gydytojais bei jų vaidmenį vakcinavimui, analizavome ne tik alergologų (atopinis dermatitas, alerginis rinitas) ir vaikų pulmonologų (bronchų astma), bet ir bendrosios praktikos gydytojų bei vaikų ligų gydytojų (atopinis dermatitas) diagnozes.

Nustatėme, kad vaikams, kuriems buvo diagnozuotas atopinis dermatitas, nepageidaujamų reakcijų dažnis nesiskyrė nuo alerginėmis ligomis nesirgusių vaikų. Tuo atliktas tyrimas aktualus pirminės sveikatos priežiūros grandies gydytojams, kurie susiduria su įvairiais povakcininiais reiškiniais ir turi paaiškinti pacientų tėvams apie galimą jų prigimtį ir pasekmes vaiko sveikatai. Siekiant įgyvendinti nacionalines skiepavimo programas, poreikis plėsti bei gerinti sveikatos mokymą, išskirtinį dėmesį skiriant sveikatos priežiūros darbuotojams, yra reikšmingas tiek globaliai, tiek kiekvienoje šalyje individualiai. Greitai ir lengvai gaunamos informacijos amžiuje sveikatos specialistai turi gebėti kokybiškai, tiksliai ir suprantamai paaiškinti apie skiepavimo naudą, povakcinių reakcijų dažnį ir riziką, rasti optimalius sprendimo būdus kartu su tėvais, kad būtų išsklaidytos gandais paremtos nuostatos ir paskiepyta kuo daugiau vaikų (32–34). Mūsų tyrimo rezultatai – tai papildomas įrankis praktikuojantiems gydytojams suteikti pacientams patikimą ir naujausią informaciją apie alergiškų vaikų skiepimą.

Trūksta nacionalinių sutarimų, reglamentuojančių alergiškų vaikų vakcinavimą, skiepavimo temai per mažai dėmesio skiriama ir medicinos studijų metais (35). Vakcinavimo ir alerginių ligų sąsajų analizė šiame kontekste yra aktuali vykdant šviečiamąją veiklą visuomenės sveikatos profilaktikos klausimais. Prevencinės priemonės yra būtinos, kad būtų išlaikyta aukšta vakcinomis valdomų užkrečiamųjų ligų kontrolė. Prieš porą metų kai kuriose Europos šalyse (pvz., Italijoje), žymiai sumažėjus vakcinavimo apimtims, išaugo sergamumas tokiomis vakcinomis kontroliuojamomis ligomis kaip tymai (36). Ši situacija dėl nepakankamos skiepavimo apimties neaplenkė ir Lietuvos. 2019-ieji mūsų šalyje prasidėjo tymų protrūkiu.

Analizuodami nepageidaujamas reakcijas į vakcinas, pasigedome jų registravimo elektroninėje poliklinikos duomenų bazėje. Manome, kad nepageidaujamų reakcijų į skiepimą registravimas elektroninėse pirminės sveikatos priežiūros įstaigų duomenų bazėse suteiktą galimybę lengviau fiksuoti įvykius po vakcinavimo, perduoti juos atsakingoms institucijoms ir tirti, analizuoti moksliniuose darbuose, o ateityje pateikti dar tikslesnes skiepavimo saugumą patvirtinančias išvadas.

2. DARBO TIKSLAS, UŽDAVINIAI, GINAMIEJI TEIGINIAI

2.1 Tikslas

Atlikti išsamią skiepavimo sąsajų su alerginėmis ligomis, diagnozuotomis realaus pirminės sveikatos priežiūros įstaigos darbo sąlygomis, analizę ikimokykliniame amžiuje ir įvertinti vaikų, kuriems diagnozuotas atopinis dermatitas, skiepavimo saugumą.

2.2 Uždaviniai

1. Įvertinti bendrą pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje diagnozuotų alerginių ligų dažnį tarp pagal profilaktinį skiepų kalendorių visiškai paskiepytų, dalinai skiepytų ir neskiepytų vaikų.
2. Išnagrinėti pirminės grandies gydytojų ir specialistų diagnozuotų atopinio dermatito, alerginio rinito ir bronchų astmos sąsajas su skiepų kalendoriaus plano sutrikimais.
3. Išnagrinėti vakcinavimo pradžios laiko pirmaisiais 6 gyvenimo mėnesiais sąsajas su diagnozuotomis alerginėmis ligomis iki 6 metų amžiaus.
4. Palyginti nepageidaujamų reakcijų į vakcinavimą pagal Nacionalinį imunoprofilaktikos kalendorių dažnį tarp vaikų, kuriems diagnozuotas atopinis dermatitas, ir vaikų, kuriems nebuvo diagnozuotos jokios alerginės ligos.
5. Nustatyti, ar vakcinavimas yra galimas nepriklausomas su alerginių ligų raida reikšmingai susijęs veiksnys.
6. Nustatyti, kokie kiti veiksniai, veikiantys greta skiepavimo, yra susiję su alerginių ligų raida.

2.3 Ginamieji teiginiai

1. Visiškai paskiepytiems vaikams alerginės ligos diagnozuojamos ne dažniau nei neskiepytiems ar dalinai skiepytiems vaikams.
2. Vaikus, kuriems diagnozuotas atopinis dermatitas, skiepyti yra saugu.
3. Vakcinavimas kasdienėje pirminės sveikatos priežiūros praktikoje nėra savarankiškas nepriklausomas veiksnys, susijęs su alerginių ligų diagnozavimo dažniu.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1 Istorija. Kada ir kodėl vakcinavimas imtas sieti su alerginėmis ligomis?

Jau daugiau nei tris dešimtmečius stebima sergamumo atopinėmis ligomis didėjimo tendencija (37, 38). Apie 20 % pasaulio populiacijos kenčia nuo alerginių ligų (39). Alerginės ligos labiau paplitusios industrinėse Vakarų šalyse (30). Išsivysčiusiose valstybėse daugiau nei pusė suaugusių žmonių yra įsijautrinę bent vienam aplinkos alergenui ir net 40 % vaikų iki 6 metų amžiaus turi su T_H2 atsaku susijusią imuninės sistemos atmintį bent vienam įkvepiamajam alergenui (40, 41). Iki šiol nėra tikslaus paaiškinimo apie alergijų protrūkį ir skirtumus tarp regionų bei šalių (10, 42), todėl keliamos ir analizuojamos įvairios hipotezės, kas galėtų turėti tam įtakos. Viena jų – visuotinio vakcinavimo, kaip ankstyvo rizikos veiksnio kūdikystėje ir vaikystėje, įtaka alerginių ligų raidai (43). Šiai ir panašioms teorijoms atsirasti įtakos turėjo dar 1989 metais D. Strachano suformuluota higienos hipotezė. Joje teigiama, kad vaikai, kurie vaikystėje rečiau kontaktavo su natūraliais mikroorganizmais, yra labiau linkę sirgti alerginėmis ligomis (44). Po šio pareiškimo, be abejo, atsirado mokslininkų, tikrinančių šią hipotezę (45, 46). Per tyrimų metus požiūris į higienos hipotezę išsiplėtė: buvo rasta įrodymų, kad hipotezė nevienodai pritaikoma skirtingoms populiacijoms, o imuniteto formavimuisi daug įtakos turi žarnyno mikrobiota ir invaziniai mikroorganizmai (47, 48). Šiame kontekste vakcinavimas, kaip ankstyvas įsikišimas į imuninės sistemos veiklą, patraukė ne tik mokslininkų (49), bet ir visuomenės dėmesį. Imta teigti, kad paskiepytų vaikų organizmas praranda galimybę natūraliai kovoti su kai kuriais aplinkos mikroorganizmais ir todėl didėja alerginių ligų rizika. Nors alergiškų vaikų vakcinavimo imunologiniai ir klinikiniai ypatumai aprašomi nuo XX a. šeštojo dešimtmečio (50, 51), pirmasis asociacijos tarp skiepijimo (nelašteline kokliušo vakcina) ir alerginių ligų (astmos) idėją išklė M. Odentas su bendraautorais 1994 m. (52). Iki šiol tebeverda aktyvios diskusijos dėl šių dviejų būklių sąsajų. Mokslinių tyrimų, siekusių patvirtinti arba paneigti vakcinavimo svarbą alerginių ligų vystymuisi higienos hipotezės požiūriu, rezultatai varijuoja. Kompleksiškiau padidėjusį sergamumą alerginėmis ligomis mėginama paaiškinti „Senų draugų“ arba, kitaip, „Biologinės įvairovės praradimo“ teorija (53). Vis dėlto šios teorijos vienareikšmiškai negali paaiškinti sergamumo alerginėmis ligomis augimo (54, 55).

3.2 Imuninio atsako pagrindai

Imunitetas – tai visuma sistemų ir mechanizmų, užtikrinančių organizmo gebėjimą išsaugoti genetinį vientisumą. Imuninės sistemos dalis – priešinfekcinis imunitetas – skirstomas į įgimtą ir įgytą. Įgimtos imuninės sistemos ląstelės – monocitai, makrofagai, neutrofilai, dendritinės ląstelės, ląstelės natūralios žudikės (NK ląstelės) bei ląsteliniai efektoriai atpažįsta patogenus per specialius receptorius. Įgimtas imunitetas užtikrina greitą imuninio atsako aktyvaciją: chemokinių ir citokinių gamybą, fagocitozę, antigeno pristatymą įgytos imuninės sistemos struktūroms. Įgimtos imuninės sistemos reakcijos nespecifiškos patogeniui, o imuninė atmintis nesusiformuoja. Šis procesas lemia įgyto imuninio atsako aktyvaciją (56). Indukuojamas atminties ląstelių susidarymas, užtikrinantis imuninį atsaką į pakartotinį susidūrimą su patogenu (57).

Įgytas imunitetas skirstomas į dvi kategorijas: humoralinį ir ląstelinį. Humoralinis imuninis atsakas priklauso nuo B limfocitų, gaminančių antikūnus, aktyvumo. Įgytos imuninės sistemos ląstelės reaguoja į specifines infekcinių objektų vietas – epitopus, kurie išsidėstę ant didesnės molekulės – antigeno. Subrendusių B limfocitų – plazminių ląstelių – išskiriami epitopui specifiniai antikūnai nulemia specifinę apsaugą nuo konkrečios infekcijos.

Ląstelinis imunitetas paremtas T ląstelių funkcionavimu. Antigeną pateikiančios ląstelės, tokios kaip dendritinės, makrofagai ir B ląstelės, geba fagocituoti, apdoroti ir savo paviršiuje išskirti CD4+ epitopus, kurie stimuliuoja CD4+ T ląstelių brendimą į T pagalbininkus (angl. *helpers*). Aktyvios T_H ląstelės, išskirdamos citokinus, geba stimuliuoti abi imuninės sistemos grandis: įgimtą ir įgytą. Priklausomai nuo sekretuojamų citokinių profilio, T limfocitai pagalbininkai skirstomi į T_H1 arba T_H2. Su ląstelinio atsako aktyvavimu susiję T_H1, o su humoralinio – T_H2 limfocitai.

Tiek imuninė atmintis, tiek imuninis toleravimas yra reguliuojamas T limfocitų, atpažįstančių imunogenines struktūras specialiais (TCR) receptoriais. T ląstelių įvairovė reguliuojama genetiniu lygmeniu. T limfocitai pritaikyti praktiškai visiems aplinkos veiksniams (determinantams). T ląstelių aktyvacijai taip pat svarbūs įvairūs integruoti audinių, imuninės sistemos ir išorinės aplinkos signalai, alergoną ar antigeną pateikiančios ląstelės (APL), didieji audinių suderinamumo kompleksai (MHC). Sėkmingai aktyvuoti T limfocitai pasidalina ir priklausomai nuo imuninio atsako krypties (T_H1 ar T_H2 link) lieka dalis (atminties) ląstelių, kurios prireikus geba greitai atkurti prieš tai sėkmingai suveikusį imuninį atsaką (56).

3.2.1 Imuninis atsakas į infekciją

Po mikroorganizmų antigenų sukeltos imuninės aktyvacijos proliferuoja T limfocitai pagalbininkai ir T citotoksiniai limfocitai. Išskiriami mediatoriai, kurie skatina B limfocitų proliferaciją į plazmines ląsteles, o šios sintetina antikūnus. Dalis priešinfekcinės gynybos mechanizmų po pirminės imuninės reakcijos išlieka kaip atminties ląstelės ir sudaro imuninės atminties pagrindą. Antigenui specifinės atminties ląstelės, organizmui pakartotinai susidūrus su infekciniu veiksniu, greičiau aktyvuojamos ir proliferuoja, pradeda gaminti antikūnus ir taip lemia greitą infekcinio veiksnio pašalinimą bei silpnėnę ligos eigą (58). Atminties ląstelių susidarymas – sėkmingos imunizacijos pagrindas.

3.2.2 Imuninis atsakas į vakciną

Skiepijimo tikslas – sužadinti organizmo imuninį atsaką, priverčiant recipientą imuninę sistemą sureaguoti į vakciną, nesukeliant žymesnių klinikinių reiškinių. Vakcinavimas yra paremtas efektyviu įgyto imuninio atsako formavimusi. Tiek užsikrėtus patogenų, tiek pasiskiepijus, limfocitų aktyvacija ir atminties ląstelių gamyba yra lėtas procesas, užtrunkantis nuo kelių dienų iki kelių savaičių. Vakcinavimas sukelia saugų ir kontroliuojamą pirmąjį imuninės sistemos aktyvinimą, suformuoja specifinę atmintį ir apsaugo paskiepytą individą nuo infekcijos (59).

Vienos svarbiausių ląstelių imuninio atsako į vakciną mechanizme yra T limfocitai pagalbininkai (T_H). Tradiciškai vakcinų veikimo principas sietas su stipriu T_H2 atsaku, tačiau šiuolaikinės vakcinoms laikomos optimaliomis, jei T_H1/T_H2 imuninis atsakas yra subalansuotas (60).

Kiekvieno asmens imuninis atsakas į infekcinius veiksnis, kaip, beje, ir į vakcinavimą, yra individualus ir priklauso nuo imuninės sistemos funkcionalumo, fenotipo, paveldėjimo, aplinkos poveikio ir kitų veiksnių. Tai, kad vienuose tyrimuose stebimas ryškus teigiamas, kituose – neigiamas vakcinavimo ir alergijos ryšys, o dar kituose – jokio ryšio, gali būti nulemta genų polimorfizmo (61–63). Dėl tam tikrų imuninės sistemos komponentų trūkumo arba funkcijos sutrikimo galime gauti nenumatytą, bet tikėtiną organizmo reakciją į skiepą. Tokiais atvejais skiepijamojo tėvai gali pagalvoti, jog pati vakcina išprovokavo vieną ar kitą ligą arba reakciją. Retai kada susimąstoma, jog vakcina, kaip tam tikras imuninės sistemos atsaką sužadinantysis veiksnys, galėjo būti tik individo imuniteto sutrikimą anksčiau ar

vėliau atskleidęs įvykis, lygiai kaip tai, o gal dar ryškiau, būtų atskleidusi bet kokia infekcija ar kitas patirtas stresas.

Vakcinacija svarbi ne tik asmeniui, bet ir visuomenei. Pasiekus pakankamą visuomenės imuniteto lygį, tampa įmanoma užkrečiamųjų ligų kontrolė ar net eradikacija. Labai svarbu tai, kad esant aukštam visuomenės imuniteto lygiui (konkretūs rodikliai skaičiuojami kiekvienai ligai) užkrečiamųjų ligų plitimas labai apribojamas. Taip užtikrinamas ne tik paskiepytųjų, bet ir dėl įvairių priežasčių nevakcinuotų asmenų imunologinis saugumas (64).

3.3 Imuninis atsakas ir alergija

Tinkamai funkcionuojančio imuninio atsako esmė – individo apsauga nuo patogenų ir kitų aplinkos veiksnių, išlaikant organų ir audinių vientisumą. Tam tikro laipsnio uždegimas yra svarbi imuninio atsako dalis. Paprastai neįmanoma eliminuoti infekcijos padarinių nepašalinus sužalotų (infekuotų) ląstelių (apoptozės būdu) tam, kad būtų apsaugotos likusios sveikosios ląstelės. Tačiau yra tam tikros būklės, kurių metu išsivysto uždegimas be infekcinio ar kito pavojingo aplinkos veiksnio (pvz., autoimuninės ligos) arba organizmui per stipriai reaguojant į tam tikrus išorinius veiksnius (alerginės ligos ir atopija) (58).

3.3.1 Alergijos termino istorija

Nors alergijos simptomai, kaip neįprasto stipraus organizmo atsako į aplinkos veiksnius pasireiškimas, buvo aprašomi nuo Hipokrato laikų, pats terminas atsirado 1906 metais. Klemensas Johanas Pirkė (*Clemens Johan von Pirquet*) pastebėjo, kad antigenai antikūnų gamybą ir pakitusį organizmo reaktyvumą į reakciją sukėlusį veiksnį lemia tiek organizmo apsauginių, tiek hiperjautrumo reakcijų metu (65). Iki J. Pirkė įžvalgų nieko nebuvo žinoma apie hiperjautrumą, o imuninė sistema laikyta apsaugančia tik nuo „svetimų“ organizmų ir veiksnių. J. Pirkė pasiūlytas terminas šiandien yra nutolęs nuo savo originalios kilmės. Mokslininkas aprašė nepriklausomą biologinį atsaką, kuris gali būti tiek naudingas (susidarys imuninė apsauga, o individas į veiksnį nereaguos), tiek žalingas (hiperjautrumo reakcija). Abu šiuos procesus J. Pirkė apgaubė po vienu „skėčiu“ ir pavadino alergija. Hiperjautrumo reakcijos formai J. Pirkė priskyrė iki tol idiosinkrazinėmis būklėmis laikytas astmą, dilgėlinę, šienligę bei nenormalias kai kurių asmenų reakcijas į vakcinas ar antiserumus. Dar ir šiandien yra manančių, kad vakcinos sukelia alergijas tokiu principu, kurį beveik prieš 100 metų aprašė J. Pirkė. 1906 m. tai skambėjo kaip revoliucinės idėjos, kad ligos pasireiškimą lemia ne tik ją

sukėlęs infekcinis veiksnys – mikroorganizmai ar toksinai, bet ir paties organizmo atsakas į jį (antikūnų susidarymas). Taip mąstyti privertė faktas, kad tiek natūraliai, tiek eksperimentiniu būdu kilusios ligos turi vienodą inkubacinį periodą ir ligos eigą. Nors J. Pirkė apibrėžimas gana tiksliai apibūdino alergiją, tačiau, kalbant apie alergijų vakcinoms istoriją ar vakcinų sąsajas su alerginių ligų raida, susidarė kontroversiška situacija, leidžianti manipuliuoti mokslininko išvalgomis.

Šiuolaikinis alergijos terminas tapatinamas su imuninių mechanizmų nulemta alergenui specifinio hiperjautrumo (hipersensibilizacijos) reakcija (66). Hiperjautrumo reakcijas lemia specifinis imuninės sistemos atsakas į aplinkos veiksnius (alergenų): chemines medžiagas, mikrobus bei jų veiklos produktus, maisto produktus ir kt., į kuriuos sveikas individas paprastai nereaguoja.

Hiperjautrumo reakcijos arba nenormaliai stiprus atsakas į dirgiklius yra susiję su skirtingų ligų raida, skirtingais patofiziologiniais mechanizmais, todėl skiriasi šių ligų diagnostika, gydymas ir prevencija. Aplinkos veiksniai, stimuliuojantys ar keičiantys (moduliuojantys) alergines reakcijas, yra labai svarbūs alerginių ligų vystymuisi ir paplitimui (67). Alerginės ligos – tai žalingo imuninės sistemos atsako sukeltos ligos (68). Nors alerginė liga gali būti praktiškai bet kuriame organe, oda ir gleivinės yra dažniausios alergijos pasireiškimo vietos, nes būtent jos yra individualaus organizmo ir aplinkos barjerai.

3.3.2 T_H1/T_H2 limfocitų balanso svarba

T limfocitai vaidina esminį vaidmenį ne tik infekcinio imuniteto, bet ir atopinių ligų patogenezėje. T_H1 arba T_H17 tipo ląstelės lemia gamybą tokių citokininų, kaip interferonas gama ($INF-\gamma$), tumoro nekrozės faktorius alfa ($TNF-\alpha$) bei interleukinas antrasis IL-2, kurie yra esminiai susidarant imunitetui prieš infekcinius veiksnius (69). Pagrindiniai T_H2 ląstelių citokinai, IL-4, IL-5 ir IL-10, yra svarbūs humoralinio imuninio atsako reakcijose bei yra susiję su I tipo hiperjautrumo (alerginiu) atsaku. IL-4 yra esminis imunoglobulino E (IgE) išsiskyrimui. IgE – vienas pagrindinių I tipo hiperjautrumo reakcijų diagnostinių parametrų (70). Tačiau svarbu pažymėti, kad ne visiems atopiškiems asmenims pasireiškia tik IgE nulemtos alerginės reakcijos. Pavyzdžiui, alerginis rinitas skirstomas į nuo IgE priklausantį ir nuo IgE nepriklausantį (71). Vaikams, turintiems didelę genetinę atopinių ligų predispoziciją, būdingas lėtas T_H1 ląstelių funkcijos brendimas, o T_H2 atsakui būdingos reakcijos prasideda anksti kūdikystėje (72, 73). Imuninės sistemos

„sprendimą“ atspindi T limfocitų aktyvumas, išskiriant interleukinus ir mediatorius. T limfocitai į alergenų reaguoja ir žmonių, kuriems nepasireiškia alergijos simptomai, organizme, tačiau veikdami per T reguliacines (Treg) ląsteles jie supresuoja tam tikrą imuninės sistemos grandį (T_H2) ir lemia alergeno toleranciją. Alergiškų individų organizme šis reguliacinis mechanizmas yra sutrikęs. Tam didelę įtaką daro genetiniai veiksniai (74).

Kūdikiai gimus dominuoja T_H2 imuninės (dar kitaip žinomos kaip alerginėms reakcijoms būdingo citokinų profilio) sistemos reakcijos (75). Palaipsniui nuo pat gimimo vaikui kontaktuojant su įvairiais mikroorganizmais, ima vystytis, stiprėti T_H1 tipo imuninis atsakas.

3.3.3 T_H2 imuninio atsako dominavimas

Alergija vystosi dėl pakitusio imuninio atsako, nulemto imuninės tolerancijos balanso sutrikimo. Kyla klausimas, ar vaikai, kuriems diagnozuojamos alerginės ligos, yra vienodai apsaugoti nuo vakcinomis kontroliuojamų ligų, kaip ir nealergiški. Ar jų imuninis atsakas į vakcinas skiriasi dėl alerginės ligos nulemto dominuojančio imuninio (į T_H2 linkusio) organizmo statuso?

Nustatyta, jog vaikams, turintiems padidėjusią atopijos riziką, lėtas T_H1 funkcijos brendimas ar galimai nuslopinta funkcija ir dominuojantis T_H2 atsakas yra susiję su tam tikromis pasekmėmis kūdikystėje ir vaikystėje (76). Padidėjusią riziką alerginių simptomų pasireiškimui pirmaisiais gyvenimo mėnesiais lydi sumažėjęs humoralinis atsakas į kai kurias vakcinas (77) bei padidėjęs imlumas ūmioms respiracinėms infekcijoms (78). Į atopiją linkusiems vaikams iki 2 metų amžiaus dėl imuninės sistemos ypatumų užsikrėtimas vakcinomis valdomomis infekcijomis ne tik neveikia kaip apsauginis alerginių susirgimų veiksnys, bet dar ir padidina atopinių ligų riziką (79, 80). Todėl svarbu žinoti, kad laikino, su atopija susijusio T_H1 funkcijos deficito gali būti išvengta tinkamai vakcinuojant ir laiku revakcinuojant polinkį į atopiją turinčius vaikus (81). Moksliniai tyrimai atskleidė, kad vaikai, turintys didelę genetinę riziką sirgti alerginėmis ligomis, maksimalų polinkį T_H2 reakcijoms turi iki 12 mėn. Vėliau, apie 18-tą mėnesį, šis skirtumas kompensuojamas stipresniu T_H1 atsaku, o šeštaisiais gyvenimo metais atopiškų vaikų specifinis imunitetas kai kurioms vakcinoms būna net geresnis nei neatopiškų. Tai buvo patvirtinta nagrinėjant imuniteto kokliuši susidarymą skiepijant atopiškus vaikus difterijos, stabligės, kokliušo vakcinomis (82, 83).

Normalus (įprastas) imuninis atsakas į vakciną gali būti sutrikdytas ne tik atopinio genotipo, bet ir vaiką veikiančių kenksmingų aplinkos veiksnių. Artimoje aplinkoje rūkomų cigarečių dūmai sąveikauja su genais, susijusiais su atopija, o tai lemia mažesnę IgG koncentraciją bei T_{H2} ląstelių atsaką į difterijos, stabligės vakcinos antigenus (84).

3.3.4 Dažniausios alerginės ligos vaikystėje

Atopinis dermatitas – tai lėtinė uždegiminė odos liga, kuriai būdingi paūmėjimai, susijusi su genetinė predispozicija ir pasireiškianti niežtinčiais bėrimais. Dažnai atopinis dermatitas būna pirmoji „alerginio maršo“ liga, po kurios eina astma ir alerginis rinitas. Atopinis dermatitas skirstomas į IgE nulemtą ir nuo IgE nepriklausomą, todėl ne visiems tiriamiems vaikams nustatomas įsijautrinimas alergenams (85). Atopinio dermatito klinikinė išraiška kinta priklausomai nuo amžiaus. Išskiriamos trys stadijos (formos). Kūdikystėje (nuo gimimo iki 1 metų) atopiniam dermatitui būdingi bėrimai pirmiausia apima skruostus ir galvą, vėliau – tiesiamuosius galūnių paviršius. Bėrimus lydi stiprus niežėjimas. Vaikystėje odos bėrimai lokalizuojasi galūnių linkiuose. Paauglystėje ir suaugusiųjų amžiuje beria galvą, galūnių linkius, kaklą. Bėrimai dažnai lichenifikuoti (86). AD yra klinikinė diagnozė, daugelyje pasaulio valstybių nustatoma remiantis didžiaisiais ir mažaisiais Hanifino ir Rajkos kriterijais (87). Klinikinis AD fenotipas priklauso nuo genetinio fono ir jautrumo aplinkos alergenams, odos barjerinės funkcijos sutrikimo (filagrino ir epidermio diferenciacijos komplekso baltymų disfunkcijos) ir pradinio (įgimto) bei adaptacinio (įgyto) imuniteto funkcijos sutrikimo (88). Sergamumas atopiniu dermatitu vaikų populiacijoje svyruoja tarp 15–20 % (30). Net 80 % atopinio dermatito diagnozuojama vaikystėje, pusė jų – per pirmuosius šešis mėnesius.

Astma. Visuotiniame astmos sutarime (GINA) astma apibūdinama kaip heterogeninė liga, kuriai būdingas lėtinis kvėpavimo takų uždegimas, pasireiškiantis kvėpavimo simptomais, tokiais kaip švokštimas, oro trūkumas, spaudimas krūtinėje, kosulys, pasunkėjęs iškvėpimas, kurių intensyvumas ir trukmė kinta laike (89). Sergant bronchų ligomis randami IgE ir IgG izotipai (85). Astmos simptomus gali provokuoti fizinis krūvis, alergenų ekspozicija, oro permainingos ar virusinės kvėpavimo takų infekcijos. Kvėpavimo simptomai, o kartu ir pasunkėjęs oro iškvėpimas ar švokštimas gali praeiti savaime arba po gydymo. Išnykę simptomai gali nesikartoti ilgą laiką. Pacientai gali patirti epizodinius paūmėjimus arba astma gali būti sunkiai kontroliuojama. Diagnozuoti astmą vaikams iki 2 metų itin sudėtinga (90). Dėl anatominių

kvėpavimo takų ir imuninės sistemos atsako ypatumų šiame amžiuje itin dažnos virusinės kvėpavimo takų infekcijos. Jos pasireiškia švokštimu, kuris vaikui paaugus gali nebesikartoti. Dažniausiai švokščia vaikai iki vienu metų (91). Švokšti gali ir vyresni ikimokyklinio amžiaus vaikai, tačiau tik iki 50 % jų patvirtinama astma (92).

Alerginis rinitas – simptominis nosies gleivinės uždegimas, nulemtas imuninio atsako: nuo IgE priklausomas arba nuo IgE nepriklausomas (71). Klinikinė alerginio rinito diagnozė nustatoma remiantis ligos anamneze, rinoskopijos išvadomis, esant būdingiems gleivinės pokyčiams. Nuo IgE priklausomą alerginį rinitą patvirtina teigiami odos dūrio mėginiai ar specifinių IgE įkvepiamiems alergenams rezultatai. Tai alergenai specifinių IgE ir eozinofilinis nosies gleivinės uždegimas (93). Alerginė reakcija dažnai išplinta už nosies ertmės ribų, pasireiškdamas alerginiu konjunktyvitu ar astma. Alerginiam rinitui būdingame imuninės sistemos atsake CD4+T limfocitai vaidina pagrindinį vaidmenį, veikiant tokiems citokinams kaip IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. CD4+CD25+ reguliacinės T ląstelės ir / arba IL-10 išskiriančios T_H1 ląstelės paprastai supresuoja (slopina) T_H2 limfocitų atsaką į alergenų sveikų individų organizme, tačiau ši natūrali (prigimtinė) inhibicija yra nuslopinta atopiškų asmenų organizme (94).

Alergija maistui dažnai yra pirmoji alergijos klinikinė raiška, pirmoji vadinamojo atopijos žygio grandis. Alergija maistui gali reikštis įvairiais klinikiniais požymiais odoje ar virškinamajame trakte. Dauguma jų nėra specifiniai, todėl alergiją maistui būtina skirti nuo nealerginės kilmės jautrumo maistui, infekcinių ir somatinių ligų (95). Pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje alergijos maistui diagnostika nepakankamai tiksli, pacientai, kuriems pasireiškia virškinamojo trakto simptomai be odos požymių, retai siunčiami pas specialistus (vaikų gastroenterologą, alergologą). Maisto alergijos diagnozė galutinai patvirtinama provokaciniais oraliniais mėginiais (POM). Analizuodami ambulatorines korteles, neradome nė vieno vaiko, sensibilizuoto maisto alergenams, kuriam būtų skirta atlikti POM.

3.4 Alerginių ligų ir astmos apsauginiai ir rizikos veiksniai

Sergamumo alerginėmis ligomis augimas – svarbi visuomenės sveikatos, ypač modernioje valstybėje, problema. Skirtingą alerginių ligų paplitimą įvairiose šalyse bandoma aiškinti įvairių išorinių ir vidinių veiksnių įtaka: klimato kaita, ekonomine santvarka, mitybos įpročių skirtumais prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu ir kt. (96–98). Atopinio dermatito, alerginio rinito

ir astmos paplitimas skiriasi priklausomai nuo šalies, jos ekonomikos išsivystymo lygio bei individualių aplinkos veiksnių, tokių kaip vaikų kolektyvo lankymas, vyresni broliai ir seserys, rūkymas vaiko aplinkoje, žindymo trukmė ir faktas (99, 100). Alergiškų vaikų santykis skiriasi tarp miesto ir kaimo vietovių: nustatyta apsauginė fermų aplinkos įtaka (101). Alergijos vystymuisi didelę įtaką turi žarnyno kolonizacija mikrobiomu ir jos sudėtis, kurią lemia daug prenatalinių ir postnatalinių veiksnių (102, 103). Įrodyta, kad subalansuotam T_H1/T_H2 brendimui svarbus gimdymo kelias ar gimimo būdas bei aplinka, kurioje praleidžiamos pirmosios valandos po gimimo (102).

Kūdikių skiepijimas buvo aprašomas ir kaip atopiją skatinantis veiksnys (104), ir kaip infekcinių ligų „pakaitalas“ (surogatas), mažinantis atopijos ir astmos riziką, turintis ilgalaikį teigiamą priešalerginį poveikį vaikui augant (105). Teoriškai vakcinavimas galėtų veikti alergijos vystymąsi dviem būdais. Pirmasis – tiesiogiai per alergines reakcijas indukuojančius imuninius mechanizmus (106), antrasis – netiesiogiai, mažinant alerginiams susirgimams priešingą natūralios infekcijos poveikį. Skiepijimas, apsaugantis nuo sirgimo infekcine liga, įvardijamas kaip papildomas veiksnys, nusveriantis svarstyklės į švaresnės gyvenamosios aplinkos pusę, būdingą industrinėms valstybėms, kur alerginiai susirgimai diagnozuojami dažniau (107). Sugrupuoti aplinkos veiksniai ir jų poveikis alerginių ligų vystymuisi yra pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė. Kai kurių aplinkos veiksnių poveikis alerginių ligų vystymuisi

	Alergijos riziką mažinantys / apsauginiai veiksniai	Alergijos riziką didinantys / rizikos veiksniai
Šeima	Vyresni, daugiau brolių ar seserų (108)	Mažos šeimos
Dieta nėštumo metu	Viduržemio jūros dieta, polinesočiosios riebiosios rūgštys, vit. D (109–111)	
Žindymas	Žindymas (112)	Vėlyva papildomo maitinimo pradžia, ilga žindymo trukmė (100)
Oras, aplinka / gyvenamoji vietovė	Prenatalinis ir postnatalinis laikotarpiai fermose (kaimo vietovėse) (101, 113)	Rūkymas / oro tarša (mieste) (114–116)
Klimatas	UV spinduliai (117)	Žema temperatūra, drėgmė (118)
Gyvūnai	Ankstyvas kontaktas su naminiiais gyvūnais (119)	
Antibiotikai	Retas AB vartojimas / nevertojimas	Ankstyvas antibiotikų skyrimas (120)
Sanitarija	Helmintozės (48)	Aukštas sanitarijos lygis
Žarnyno mikrobiomas	Įvairus (121)	Skurdus

3.5 Vakcinavimo ryšys su alerginėmis ligomis

Atliekant skiepijimo ir alerginių ligų sąsajų mokslinių publikacijų analizę išryškėjo kelios tyrimų temos. Jas toliau aptarsime. Kadangi alerginių ligų, o ypač atopinio dermatito, manifestacija sutampa su vakcinavimo pradžia (pirmaisiais gyvenimo metais), tikslingai daugiausiai dėmesio skyrėme pirmaisiais metais įskiepijamų vakcinų sąsajų su alerginėmis ligomis literatūros analizei.

3.5.1 Imunomoduliuojamasis vakcinų poveikis

BCG imunomoduliuojamasis poveikis

Nustatyta, kad mikobakterijų lipoproteinai sukelia itin stiprų T_{H1} krypties imuninį atsaką, todėl BCG vakcina ne tik apsaugo nuo sunkių tuberkuliozės formų kūdikystėje, bet ir pasižymi nespecifiniu poveikiu imuninės sistemos formavimuisi (122, 123). BCG indukuoja epigenetinius pokyčius, kurie perprogramuoja monocitus ir sukuria nespecifinę apsaugą nuo kitų, ne *Mycobacterium tuberculosis* sukeliamų, infekcijų (124). Buvo iškelta idėja, kad T_{H1} imuninės sistemos stimuliavimas teoriškai galėtų būti apsauginis atopinių ligų, kylančių dėl T_{H2} imuninio atsako dominavimo, veiksnys (125, 126). Buvo nustatyta, kad atopiškiems vaikams *in vivo* paskirta BCG vakcina ženkliai sumažina specifinių IgE sekreciją iš periferinių kraujo mononuklearų *in vitro* (127). BCG skiepas ir toliau analizuojamas kaip ankstyvas svarbus imuninę sistemą galintis moduluoti veiksnys, tačiau reikšmingo poveikio atopijos vystymuisi iki šiol nenustatyta (128, 129).

Difterijos, stabligės, kokliušo ir S. pneumoniae vakcinės

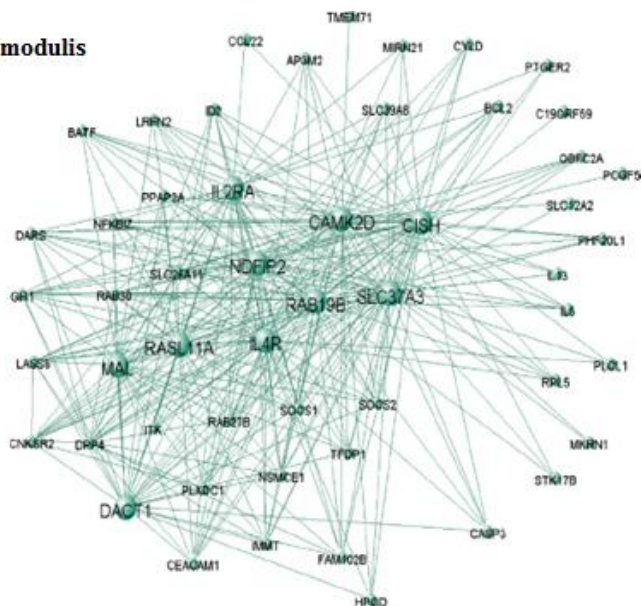
Užsikrėtus kokliušu, kaip ir paskiepijus visos ląstelės kokliušo vakcina, indukuojamas T_{H1} ląstelių imuninis atsakas. Neląstelinė kokliušo vakcina aktyviai indukuoja tiek T_{H1} , tiek T_{H2} imuninio atsako komponentus ir skatina IgE gamybą, todėl iki šiol keliama ir analizuojama hipotezė, ar skiepijimas šiomis vakcinomis nedidina atopijos rizikos (130). Įrodyta, kad bendro IgE ir specifinių IgE vakcinės komponentams padidėjimas po DTaP vakcinės sustiprinamųjų dozių įskiepijimo nėra susijęs su specifinių IgE aplinkos alergenams kiekio pokyčiais ar klinikiniais alerginių ligų požymiais (16).

Reikia paminėti, kad užsikrėtus *Bordetella pertussis* infekcija, taip pat gali padidėti bendro IgE koncentracija, ypač atopiškiems individams (106). Lyginant visos ląstelės kokliušo komponentą turinčios DTPw-IPV vakcinės veikimą su neląstelinį kokliušo komponentą turinčios DTaP-IPV vakcinės citokinų atsaku po pirminio kūdikių vakcinavimo (2, 3 ir 4 mėn. amžiuje), nustatytas geras T_{H1} imuninis atsakas į kokliušo antigenus abiejose tirtų kūdikių grupėse 6 mėnesių amžiuje. Bendras citokinų profilis tarp vaikų, paskiepytų neląstelinį kokliušo komponentą turinčia vakcina, buvo pasislinkęs į T_{H2} pusę. Šioje grupėje išsiskyrė T_{H2} citokinai prieš *Bordetella pertussis* antigenus, taip pat buvo indukuoti T_{H2} citokinai prieš stabligės toksoidą bei maisto antigeną – beta laktoglobuliną (131).

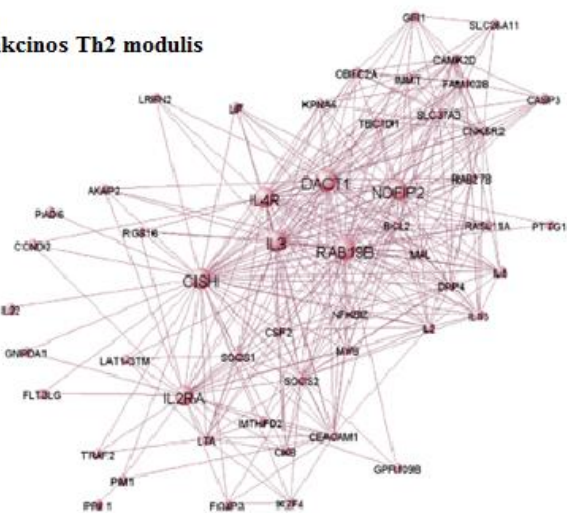
Nustatyta, kad kokliušo toksinui specifinių IgE antikūnų koncentracija žymiai padidėja po sustiprinamosios neląstelinės kokliušo vakcinos dozės 4–6 gyvenimo metais tiek atopiškiems, tiek neatopiškiems asmenims, tačiau tai neturi įtakos odos dūrio mėginių rezultatams ar sensibilizacijai aplinkos alergenams (16).

Siekdami išsiaiškinti T_H2 imuninio atsako į kai kurias vakcinas ir alergenus panašumą bei įvertinti vakcinų saugumą ir imunogeniškumą, O. Vaitas (*O. White*) su bendraautorais atliko genų ekspresijos tinklų analizę, kuri suteikė galimybę palyginti subtilius imuninės sistemos reakcijų į vakcinas ir alergenus skirtumus (132). Tyrime išanalizuoti ir palyginti kūdikystėje DTaP vakcina paskiepytų sveikų vaikų ir namų dulkių erkių alergenams sensibilizuotų vaikų genų tinklai, pasireiškiantys per $T_H CD4^+$ T atminties ląstelių reaktyvumą. Buvo nustatyta, kad sveikų asmenų organizme potencialiai antagonistiniai genų tinklai, reguliuojantys T_H1/INF ir T_H2 imuninį atsaką į DTaP vakciną, išlaiko dinaminę pusiausvyrą. Atopiškų asmenų organizme, dominuojant alergenai specifiniam T_H2 imuninės sistemos atsakui, T_H1/INF imuninio atsako genų tinklai yra mažai veiksnūs, o jų aktyvumas sutrikęs. Nors kokliušui specifinis T_H2 atsako tinklo modulis labiau priminė atsaką į namų dulkių erkes modulį, dėl daugelio centrinių (pagrindinių) genų sutapimo vis dėlto atopiškų asmenų genomo tinkluose nebuvo rasta T_H1 atsakui būdingų genų modulių. Todėl, kuriant naujas vakcinas ir galvojant apie vis didėjančią alergiškų individų populiaciją, būtinas optimalus naujų vakcinų imunogeniškumo bei reaktogeniškumo balanso išlaikymas (133) (ilustracija iš straipsnio pateikta 1 paveiksle).

Atopijos Th2 modulis



Kokliušo vakcinos Th2 modulis



1 pav. Tarpmodulinių ryšių ir pagrindinių genų sąsajos, pavaizduotos atopijos ir kokliušo T_H2 tinklų moduliuose (132).

Padidinti mazgai vaizduoja pagrindinius genus, turinčius daugiau nei 28 jungtis. Kiekvienos linijos pozicija ir mazgo padėtis nustatyta tam tikru algoritmu.

3.5.2 Atskirų vakcinų sąsajų su alerginėmis ligomis tyrimai

BCG vakcina

Atopinių ligų raidos kontekste BCG vakcina kelia susidomėjimą dėl tikėtino moduluojamojo poveikio imuninės sistemos brendimui. Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės parodė, kad BCG vakcina nėra efektyvi alerginės sensibilizacijos ir atopinio dermatito prevencijai, tačiau gali būti papildomas apsauginis BA veiksnys šeimose, kurios turi teigiamą alerginio rinito ar atopinio dermatito anamnezę (134–136). 2010 metais atliktos sisteminės epidemiologinių tyrimų analizės ir metaanalizės, į kurias buvo įtraukti 23 tyrimai (10 kohortų, 5 atvejo ir kontrolės, 8 skerspjūvio momentiniai), nagrinėję BCG įtaką astmos raidai, išvados skelbia, kad BCG skiepijimas kūdikystėje yra apsauginis astmos veiksnys (ŠS 0,86 (95 % PI: 0,79–0,93)) (136).

Australijoje atlikto tęstinio kohortinio tyrimo duomenimis, palyginus 309 paskiepytus naujagimius su 442 nepaskiepytais, prieita išvada, kad BCG skiepas neturėjo įtakos sensibilizacijai aplinkos alergenams 7–14 metų amžiuje. Vaikų, turinčių šeiminių atopinio dermatito ir alerginio rinito anamnezę, pogrupyje BCG skiepijimas buvo susijęs su mažesniu sergamumu astma (SR 0,46; 95 % PI: 0,22–0,95) (105). Tačiau pastebėta, kad atopinių ligų raidai, skiepijant vaikus BCG vakcina, gali būti svarbi ir vaiko rasė. Epidemiologinio tyrimo, atlikto 1994 metais Vokietijoje, metu, apklausus 38 808 vaikų iki 6 metų tėvus, nustatyta, kad apsauginis BCG skiepijimo poveikis astmos ir atopinio dermatito raidai reikšmingesnis ne vokiečių kilmės vaikams. BCG vakcina paskiepyti vokiečių kilmės vaikai, gyvenę Rytų Berlyne, turėjo didesnę AD riziką (ŠS 1,19 (1,04–1,36)), palyginti su BCG paskiepytais ne vokiečių kilmės vaikais (137). Nors nežymus, tačiau reikšmingas nuo atopinių ligų apsaugantis poveikis stebėtas ne tik žemesnio ekonominio lygio šalyse, bet ir Ispanijoje, Jungtinėje Karalystėje (138, 139).

D. Arnoldusen (*D. Arnoldussen*) ir bendraautorių atlikta sisteminė analizė įvertino 17 įtraukimo kriterijus atitikusių tyrimų, iš kurių tik vienas buvo randomizuotas ir kontroliuojamas, 6 retrospektyviniai, 1 perspektyvinis kohortinis, 2 atvejo ir kontrolės, 7 – skerspjūvio (135). Remiantis gautais rezultatais jų išvados neprieštaravo M. El-Zein sistemei analizei, kuria nustatyta, jog BCG vakcinavimas gali turėti nuo astmos išsivystymo apsaugantį poveikį (136). Papildomai išnagrinėtos BCG sąsajos su sensibilizacija ir atopiniu dermatitu, alerginiu rinokonjunktyvitu bei bendru sergamumu atopinėmis ligomis, tačiau reikšmingų sąsajų nerasta. Ryšys su

maisto alergija neanalizuotas dėl dviejų atrinktų tyrimų heterogeniškumo. Stebėjimo tyrimų metaanalizėje, į kurią įtraukti penki BCG tyrimai (iš viso 41 579 tiriamieji), nustatyta, kad BCG nėra efektyvi alerginės sensibilizacijos ir atopinio dermatito prevencijai, tačiau gali būti papildomas nuo astmos apsaugantis veiksnys (134).

Papildyti ir atnaujinami tyrimai pateikia naujų įžvalgų apie skiepijimo BCG vakcina ir atopinių ligų sąsajas.

Pratęšę MANCAS tyrimą, vykdytą Jungtinėje Karalystėje, M. Linehan su bendraautoriais nustatė, kad apsauginis BCG vakcinės poveikis astmai su amžiumi mažėja ir galiausiai yra prarandamas. Atlikę metaanalizę, iš kurios buvo pašalinti žemo patikimumo lygmens tyrimai, mokslininkai nenustatė apsauginio BCG poveikio astmai (ŠS 0,90 (95 % PI: 0,78–1,03), skirtingai nei palikę visus tyrimus (ŠS 0,95 (95 % PI: 0,89–1,00)) (140). Naujausiame randomizuotame kontroliuojamame BCG tyrime „Calmette“, kuris buvo vykdomas 2012–2015 metais Danijoje, tirtas nespecifinis BCG vakcinės poveikis sveikatai (141). Skiepijimas BCG vakcina neturėjo įtakos vaikų hospitalizacijos dažniui kūdikystėje (142). Nenustatyta reikšmingo poveikio atopinio dermatito raidai, tačiau pogrupyje, kuriam būdinga atopijos predispozicija, BCG vakcinavimas buvo susijęs su AD diagnozavimo dažnio sumažėjimu apie 16 % (5–26 %) (26). Panašios išvados gautos ir prieš dešimtmetį Nyderlanduose atlikto tyrimo duomenimis: tarp didelę atopijos riziką turėjusių, šeštą savaitę paskiepytų BCG ir neskiepytų vaikų 18 mėnesių amžiuje sergamumas alerginėmis ligomis nesiskyrė, išskyrus sumažėjusią egzemos riziką (143). Naujausių tyrimų duomenimis, BCG skiepijimas sąsajų su švokštimu neturi (144). Taip pat nerasta sąsajų su maisto alergija ar sensibilizacija 13 mėnesių amžiuje (145). Detalesni tyrimų duomenys pateikiami 2 lentelėje, BCG vakcinės skiltyje (p. 49–54).

Hepatito B vakcina

HB vakcina yra rekombinantinė hepatito B viruso paviršinio antigeno (HBsAg) vakcina. Nors imuninės sistemos atsakas į HBsAg yra susijęs su T_H1 sistemos aktyvavimu, jis nėra toks stiprus kaip gyvų susilpnintų vakcinų (146).

Darbų, analizuojančių hepatito B vakcinės poveikį atopijos raidai ir sąsajas su alerginėmis ligomis, nedaug (147). Tai galima būtų paaiškinti ne visose šalyse visuotiniu, o pasirinktiniu – tik rizikos grupių vaikų, skiepijimu bei itin dideliu šios vakcinės saugumu. Galimai mažesnę susidomėjimą ši vakcina

kelia ir dėl silpnesnio T_H1 imuninio atsako stimuliavimo ir skiepijimo kitomis vakcinomis laiko sutapimo.

Skerspjuvio tyrimo Korėjoje, atlikto 2010 m., metu, apklausus bei ištyrus 3 167 iš 4 112 atsitiktinės atrankos būdu parinktų dvylikamečių (atlikti ODM su 18 įkvepiamų alergenų ir anti-HBs), nustatyta statistiškai reikšminga teigiama asociacija tarp anti-HBs buvimo ir AR (adŠS 1,25; 95 % PI: 1,05–1,49), astmos (adŠS 1,45; 95 % PI: 1,08–1,95) bei sensibilizacijos alergenams (adŠS 1,23; 95 % PI: 1,04–1,45), bet nerasta sąsajų tarp anti-HBs buvimo ir AD (adŠS 1,01; 95 % PI: 0,75–1,29). Šie rezultatai tik patvirtino gerą vakcinės imunogeniškumą alerginėmis ligomis sergantiems paaugliams (148).

Difterijos, stabligės, kokliušo, poliomiélito, Haemophilus influenzae b vakcinós

Vieni pirmųjų skiepijimo vakcinomis su kokliušo komponentu įtaką alerginių ligų raidai ikimokykliniame amžiuje išanalizavo ir aprašė L. Nilsonas (*L. Nilsson*) ir K. L. MakDonaldas (*K. L. McDonald*) (149, 150). Šiuose tyrimuose buvo analizuojamos ir lyginamos tiek neląstelinių, tiek visos ląstelės kokliušo komponentą turinčios vakcinós vienu metu. Vienuose DTP vakcinų tyrimuose amžiaus ribos plačios, kituose itin siauros, o rezultatai pateikiami tik konkrečiam apibrėžtam vaikų amžiaus tarpsniui (151–153). Todėl gaunami įvairūs rezultatai ir išvados gali skirtis priklausomai nuo tyrimo metodų. Randomizuotame klinikiame tyrime, tiriant vaikus, paskiepytus visos ląstelės ir neląsteline kokliušo vakcinomis, nenustatyta jokių skiepijimo sąsajų su atopijos manifestacija 7 metų amžiuje (149) (smulkiau šio tyrimo duomenys aprašyti 2 lentelėje, p. 44).

Tarptautiniame astmos ir alergijų tyrime (ISAAC), 1995–2005 m. vykdytame 29 pasaulio šalyse, 21 centre, atsitiktinai atrinkta ir ištirta 54 943 moksleiviai nuo 8 iki 12 metų amžiaus. Tiek pasiturinčiuose, tiek neturtingose valstybėse nebuvo rasta sąsajų tarp vakcinavimo kokliušo, tymų, raudonukės vakcinomis ar šių infekcijų ir atopinių ligų, tokių kaip astma, alerginis rinokonjunktyvitas, atopinis dermatitas, išsivystymo (154). Tačiau kokliušo infekcija buvo susijusi su didesne astmos (adŠS 1,68 (PI 95 %: 1,44–1,97)) ir alerginio rinokonjunktyvito paūmėjimų rizika (adŠS 1,63 (PI 95 %: 1,33–2,00)). Nei infekciniai susirgimai, nei vakcinavimas nebuvo susiję su sensibilizacija (155).

T. M. MakKeveris (*T. M. McKeever*) su bendraautoriais retrospektyviniame tyrime, kurio rezultatai publikuoti 2004 m., ištyrę 29 238

vaikus nuo 0 iki 11 metų amžiaus, nustatė, kad astmos rizikos santykis, lyginant paskiepytuosius DPPT (difterijos, poliomieliito, kokliušo ir stabligės) ir MMR vakcinomis su neskiepytaisiais, buvo 14 kartų, o atopinio dermatito – 9 kartus didesnis (156). Rezultatai tiesiogiai priklausė nuo vaikų lankymosi sveikatos priežiūros įstaigoje ir gydytojų konsultacijų dažnio: neskiepyti vaikai gydymo įstaigoje lankėsi itin retai, nebuvo žinoma tiksliai jų ligų istorija, o paskiepyti vaikai, kuriems buvo diagnozuotos atopinės ligos, gydymo įstaigoje lankėsi dažnai. Reikšminga asociacija tarp skiepų ir astmos nustatyta tik mažo lankymosi dažnio (apatiniam) kvartilyje, kuriame buvo daugiausia neskiepytų vaikų. Ryšio tarp vakcinų įskiepijimo laiko ar gautų vakcinų dozių skaičiaus ir atopinių ligų minėtame tyrime nenustatyta.

Vokietijoje 1985–1991 metais skiepijimas nuo tuberkuliozės ir kokliušo (visos ląstelės vakcina) nebuvo visuotinis. Palyginus paskiepytuosius su gan didele neskiepytų vaikų proporcija MIRIAM tyrime, kuriame buvo tiriami 5–7 metų vaikai (n = 1 673), tarp paskiepytųjų visos ląstelės kokliušo vakcina nustatyta sumažėjusi astmos rizika abiem lytims, o egzemos rizika – berniukams (157).

Rytų Vokietijos 5–14 metų amžiaus moksleivių tyrime, paremtame klausimynu, rasta teigiama asociacija tarp astmos ir skiepijimo Hib vakcina (ŠS = 1,86; PI 95 %: 1,05–3,32) (158). Tačiau nacionalinėje Švedijos kohortoje nerasta jokių sąsajų tarp vakcinavimo kokliušo vakcina ir vaistų nuo astmos vartojimo paauglystėje. Ikimokyklinio amžiaus vaikų gydymas vaistais nuo astmos šiame tyrime nebuvo analizuojamas (159).

Stebėjimo tyrimų metaanalizė, į kurią įtraukti septyni kriterijus atitikę visos ląstelės kokliušo vakcinų tyrimai, atopijos sąsajų su šia vakcina nenustatė (134). Tyrimuose palyginti skiepyti vaikai su neskiepytais bei vertinta atopinių ligų išsivystymo rizika (iš viso 186 663 tiriamieji).

Smulkesnė difterijos, kokliušo, poliomieliito, *Haemofilus influenzae* vakcinų įskiepijimo ir alerginių ligų sąsajų chronologinė tyrimų suvestinė pateikiama 2 lentelėje (p. 42–49).

Įskiepytų vakcinų dozių skaičius ir alerginės ligos

Per pastaruosius dešimt metų publikuotų perspektyvinių, kohortų, multicentrinų bei metaanalitinių tyrimų, į kuriuos buvo įtraukta daug neskiepytų vaikų, rezultatai visame pasaulyje parodė, jog vakcinavimo aprėptys kūdikystėje nėra susijusios su atopinių ligų ir astmos raida nuo pirmųjų gyvenimo metų iki vidutinio amžiaus (44 metų) (9, 134). Kai kurie tyrėjai pateikia rezultatus, jog skiepijimas gali netgi šiek tiek sumažinti atopinių ligų riziką (160, 161).

KOALA naujagimių kohortos tyrimo metu Nyderlanduose (įtrauktos 2 764 šeimos) nustatyta, kad iki 6 mėnesių dalinai skiepyti ar neskiepyti pagal skiepų kalendorių kūdikiai pagal diagnozuotą egzemos ir švokštimo dažnį statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo profilaktinėmis vakcinomis laiku ir visiškai (DTP, IPV, Hib) paskiepytų vaikų (153).

Remiantis Vokietijoje atlikto tyrimo išvadomis būtų galima teigti, kad visiškai paskiepyti ikimokyklinio amžiaus vaikai rečiau sirgo atopinėmis ligomis nei neskiepyti ar dalinai skiepyti jų bendraamžiai (162). Tačiau šios išvados gali būti ne visai tikslios, kadangi nebuvo rinkta informacija apie vakcinavimo atsisakymo priežastis – nežinoma, ar neskiepyti vaikai neturėjo polinkio sirgti alerginėmis ligomis. Išliko klaidos tikimybė, kad alergiški vaikai tiesiog buvo rečiau skiepijami. Šios klaidos neišvengia daugelis tyrėjų.

Didesnės skiepavimo apimtys DTP vakcina su visos ląstelės kokliušo komponentu ISAAC tyrimo centruose buvo susijusios su mažesne švokštimo, alerginio rinokonjunktyvito ir atopinio dermatito 13–14 metų amžiaus vaikų grupėse rizika, bet nerasta jokių sąsajų tarp vakcinavimo apimties ir atopinių ligų 6–7 metų amžiaus grupėje (154). Remiantis ISAAC klausimynu atliktoje mažesnės apimties paauglių apklausoje Prancūzijoje nustatyta, jog visiškas vakcinavimas iki 6 mėnesių susijęs su mažesne visų atopinių ligų rizika (161). Reprezentatyvios imties 17 641 vaiko ir paauglio sveikatos apklausos ir ištyrimo tyrimo Vokietijoje (KIGGS), kuriame vertinta skiepavimo režimo įtaka sveikatai, nustatyta, jog statistiškai reikšmingai skyrėsi tik vakcinomis valdomų infekcijų rizika, lyginant paskiepytuosius su neskiepytais, tačiau tarp grupių nebuvo skirtumo, lyginant sergamumą kitomis dažnomis, vaikystėje įprastomis, infekcinėmis bei alerginėmis ligomis. Rizika susirgti infekcijomis, nuo kurių apsaugo skiepai, žymiai mažesnė buvo paskiepytų vaikų grupėje (151). ISAAC tyrimo metu Etiopijoje nustatyta, kad vakcinavimas DTP (DPT) ir poliomielito vakcinomis vaikams nuo vienių iki penkerių metų buvo susijęs su mažesne atopinio dermatito rizika (63).

K. Gruberis (*C. Grüber*) su bendraautoriais multicentriniam randomizuotame tyrimo 97-ioose Europos, Pietų Afrikos ir Australijos centruose ištyrę aktyviu atopiniu dermatitu sergančius vaikus (11,5–25,5 mėn. amžiaus) nustatė, kad kumuliacinis vakcinų dozių skaičius buvo atvirkščiai susijęs su egzemos sunkumu ($p = 0,0107$), tačiau nenustatė sąsajų tarp skiepavimo ir sensibilizacijos 1–2 metų vaikams, turintiems didesnę atopijos riziką (163).

Perspektyviniame kohortiniame tyrimo, kuris buvo pradėtas 1986 metais Australijoje ir papildytas 2004 metais, nenustatyta jokių sąsajų tarp

profilaktinio kūdikių vakcinavimo ir astmos bei kitų atopinių ligų progresavimo suaugusiųjų (44 metų) amžiuje (9).

Akivaizdu, kad skirtingose amžiaus ar etninėse grupėse, skirtingose šalyse atliekamuose tyrimuose gaunami netapatūs rezultatai. Dėl tėvų įsitikinimų ar asmeninės patirties dalis vaikų lieka nepaskiepyti arba skiepijimo planas sutrinka, nesant jokių objektyvių priežasčių atidėti ar nutraukti skiepijimą. Anketinių apklausų duomenimis, net 18 % tėvų yra įsitikinę, kad vakcinavimas sukelia alergiją ir astmą (20). Ispanijoje atlikto tyrimo metu nustatyta, kad vaikai, patyrę švokštimo epizodus iki 3 metų, turėjo 10 kartų didesnę šansą būti tik dalinai skiepyti, palyginti su nešvokštusiais vaikais (164).

Vakcinavimo laiko įtaka alerginių ligų raidai

Tyrimų, nagrinėjančių vakcinų įskiepijimo laiko įtaką alergijos vystymuisi, iki šiol nedaug. Epidemiologinių tyrimų rezultatai rodo, kad DTP vakcinos įskiepijimo laiko sąsajos su astma vaikystėje ar atopijos raida nėra vienareikšmės. Yra duomenų, kad skiepijimas kūdikystėje apsaugo nuo alerginių ligų išsivystymo vėlesniame amžiuje (161).

Naujausio reprezentatyvios imties (n = 4 433) kohortinio tyrimo Australijoje metu nustatyta, kad vaikams, kuriems DTaP-IPV-Hib vakcina buvo įskiepyta 1 mėnesiu vėliau, nei numatyta tos šalies Nacionalinės imunoprofilaktikos kalendoriuje, t. y. ne 2, o 3 mėn. amžiuje, buvo rečiau diagnozuojama egzema, palyginti su laiku paskiepytaisiais: ŠS 0,55 (95 % PI: 0,33–0,91), p = 0,02. Vėliau paskiepytiems vaikams, kuriems jau buvo diagnozuotas atopinis dermatitas, jo gydymui buvo sunaudojama mažiau medikamentų: ŠS 0,41 (0,22–0,76), p = 0,004 (25). Rezultatų tendencijos mažai kito įtraukus visus vaikus, kuriems bet kokiam amžiuje (ne tik iki 1 metų) buvo diagnozuota egzema. Asociacijos tarp gydytojo diagnozuotos egzemos ir dėl šios priežasties atidėtos pirmos DTPa dozės nenustatyta, todėl atvirkštinis priežastingumas šiame tyrime mažai tikėtinas. Sąsajų su bronchiolitu ir švokštimu nenustatyta. Maisto alergijos išsivystymui ar sensibilizacijai vakcinavimo laikas įtakos neturėjo.

Yra nustatyta, kad ankstyvas DTaP vakcinos pirmos dozės įskiepijimas kartu su BCG vakcina kūdikių mirtingumą sumažina ženkliau nei PSO rekomenduojamas vakcinavimo planas – pirma BCG, o DTaP nuo dviejų mėnesių (165). Tiriant BCG įskiepijimo laiko (ar naujagimystėje, ar 7 metų amžiuje) poveikį suaugusių asmenų alerginių susirgimų ir astmos eigai, ryšio nenustatyta (166).

Kanados provincijoje, Manitoboje, ištyrus 11 531 vaiką, paskiepytą bent keturiomis DTP vakcinomis, nustatyta, kad vakcinavimo pradžia

vėlyvesniame, nei rekomenduojama (2 mėnesių), amžiuje sumažina astmos riziką 7 metų amžiuje (150). S. Bremneris ir bendraautorai, išanalizavę dvi nepriklausomas vieną nuo kitos ambulatorinių sveikatos įrašų bazes (n = 7 098) nustatė, kad vėluojantis trečios DTP dozės ir MMR įskiepijimas yra susiję su mažesne šienligės rizika. Tačiau paskiepytų ir nepaskiepytų DTP vakcina ar MMR vakcina vaikų rizika sirgti alerginiu rinitu nesiskyrė (167).

3.6 Alergiškų vaikų skiepijimas

Alergiškų, ypač sergančių atopiniu dermatitu, vaikų tėvai dažnai baiminasi, kad skiepijimas gali pabloginti alerginės ligos eigą, paūminti atopinį uždegimą. Taip pat baiminamasi, kad vakcinose, be mikrobinių, yra ir kitų komponentų, kurie gali sukelti hiperjautrumo reakcijas ne tik alergiškiems, bet ir iki tol sveikiems buvusiems asmenims.

XX a. pabaigoje buvo nustatyta, kad po skiepijimo specifinių IgE reakcija, nulemiama T_H2 imuninio atsako, į vakcinos antigenus ryškiau pasireiškia atopiškiems individams (168). Todėl manyta, kad ankstyvas, ypač į atopiją linkusių vaikų, vakcinavimas gali būti susijęs su alergijos vakcinoms rizika ar atopinių ligų progresavimu. Dabar žinoma, jog atopiškų asmenų organizme yra genetiškai determinuotos T_H2 nulemtos imuninio atsako reakcijos, o T_H1/INF grandis yra užslopinta ar silpniau funkcionuoja. Toks poslinkis lemia tik specifinio imuninio atsako į vakcinos komponentus stiprumą vaiką paskiepijus, bet neturi įtakos alergijos eigai (132). Remiantis Kinijoje atliktos tėvų apklausos išvadomis teigiama, kad apie 20 % atopiniu dermatitu sergančių vaikų po skiepijimo paūmėjo egzema, tačiau buvo nustatyta, kad daugiau nei 50 % respondentų nepakankamai vartojo emolientus ir prižiūrėjo odą (169).

Iki šiol nepatvirtinta, kad atopiškiems vaikams būtų didesnė rizika patirti povakcinines reakcijas (170). Specifinio IgE kokliušo toksinui pakilimas po vakcinavimo susijęs su vietinėmis povakcininėmis reakcijomis (171), tačiau jos nėra dažnesnės atopiškiems individams (172). Specifinių IgE gamyba kokliušo toksinui yra intensyvesnė atopiškų vaikų ir vaikų, turinčių šeiminę alergijos anamnezę, organizme (106), tačiau tai neturi jokios įtakos įsijautrinimui aplinkos alergenams (16).

Pacientams, sergantiems atopinėmis ligomis, pseudoalerginės reakcijos neturėtų būti painiojamos su staigaus paraudimo (angl. *flash*) fenomenu, kylančiu dėl alerginio reaktyvumo slenksčio sumažėjimo, susijusio su vakcinos įskiepijimu (173).

Alerginės reakcijos į komponentus, įeinančius į vakcinų sudėtį, po skiepijimo būna dažnesnės tik konkreitiems komponentams įsijautrinusiems asmenims (174).

Pagrindiniai alerginių reakcijų į vakcinas komponentai – želatina ir kiaušinio baltymas (175). Reakcijų į želatiną rizika pirmiausia buvo nustatyta skiepijant DTaP vakcina. Viename tyrime išnagrinėti 87 vaikų, paskiepytų neląsteline DTP vakcina su ir be želatinos ir patyrusių ūmias I tipo alergines reakcijas po vakcinavimo, kraujo serumo pavyzdžiai. Specifiniai IgE želatinai buvo rasti 91 % vaikų (n = 81). Išanalizavus 55 vaikų skiepijimo istoriją nustatyta, jog visi patyrę šias reakcijas buvo paskiepyti vakcinomis, kurių sudėtyje buvo želatinos (176). M. Sakaguči (*M. Sakaguchi*) 1998 metais rado ryšį tarp DTaP skiepijimo ir dilgėlinės (177). Tačiau nuo 2001 metų mokslinių straipsnių apie ūmines reakcijas po vakcinavimo, sukeltas vakcinų sudėtyje esančios želatinos, nebėra. Tai greičiausiai susiję su želatinos pašalinimu iš modernių vakcinų sudėties.

Istoriškai MMR vakcina dėl tymų viruso kultivavimo ant vištos embrionų fibroblastų buvo siejama su potencialiu alergijos pavojumi kiaušiniui alergiškiems asmenims. Ovalbumino likučių gali būti geltonosios karštinės, gripo, MMR, erkinio encefalito vakcinose. Anafilaksinės reakcijos, susijusios su MMR vakcina, literatūroje aprašytos prieš daugiau nei 20 metų (178). Nors kiaušinio baltymo šiuolaikinėse vakcinose nėra arba yra tik nereikšmingi likučiai, vaikų, alergiškų kiaušiniui, skiepijimas iki šiol kelia susirūpinimą.

Rekombinantinės žmogaus HB vakcinas paprastai gaminamos naudojant mielių ląsteles, todėl teoriškai galėtų kelti potencialų pavojų mielėms alergiškiems asmenims (179). Sensibilizacija mielėms – itin reta ir reakcijos į HB vakciną pasitaiko retai (180).

Kasmet kūdikiams ir mažiems vaikams visame pasaulyje įskiepijama milijardai difterijos, stabligės, kokliušo vakcinas dozių. Praeinanti eritema ar skausminga infiltracija dūrio vietoje – palyginti dažnai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos, tačiau alerginės reakcijos į toksoidus yra itin retos. Itin švairių (išvalytų) toksoidų naudojimas labai sumažino tokių reakcijų skaičių (181). Galimos retos greitojo tipo alerginės reakcijos, tačiau anafilaksinės, gyvybei grėsmingos reakcijos aprašomos itin retai (182). Po sustiprinamosios difterijos ir stabligės vakcinas, kurios sudėtyje buvo aliuminio, dozės nustatytas padidėjęs specifinių IgE kiekis toksoidams yra siejamas su vietinėmis povakcininėmis reakcijomis (183).

3.7 Nepageidaujami povakcininiai įvykiai

Tėvai jautriai reaguoja į klinikinius paskiepyto vaiko būklės pokyčius, atsirandančius netrukus po vakcinavimo, kurie gali būti susiję tiek su pačiu vakcinavimu, tiek su priežastimis, nesusijusiomis su skiepijimu (184). Kartais vakcinos įskiepijimas susiejamas ir su kitais sveikatos įvykiais, pasireiškusiais netrukus po skiepijimo (pavyzdžiui, išryškėjusiu bėrimu ar pablogėjusia odos būkle sergant atopiniu dermatitu, švokštimu ar pan.).

Bet kokie po skiepijimo įvykę įvykiai vadinami nepageidaujamaisiais povakcininiais įvykiais arba reiškiniais. Tai plati sąvoka, apimanti visus nepageidaujamus įvykius, atsitikusius netrukus po skiepijimo, bet nebūtinai tiesiogiai su juo susijusius. Teisingas šių įvykių registravimas, ištyrimas ir išaiškinimas yra svarbūs sėkmingai tiek alergiškų, tiek sveikų vaikų vakcinacijai.

3.7.1 Nepageidaujamų povakcininių įvykių klasifikacija

PSO siūlomas reakcijos į skiepus apibrėžimas: tai individualus organizmo atsakas į vakcinos savybes, net jei vakcina buvo tinkamai paruošta, laikoma ir paskirta. ULAC pateikiamas toks apibrėžimas, sudarytas remiantis LR farmacijos įstatymu (2006 m. birželio 22 d. Nr. X-709, Vilnius): nepageidaujamos reakcijos į skiepą – bet kokie laikinus ar pastovius sveikatos būklės sutrikimus sukeltantys subjekto fizinių požymių, simptomų ir (arba) laboratorinių rodiklių pokyčiai, kurie prasideda po imunizacijos ir, manoma, yra jos nulemti. Šios reakcijos turi būti nedelsiant tiriamos.

Nepageidaujami povakcininiai įvykiai skirstomi į: a) reakcijas, susijusias su pačiomis vakcinomis; b) reakcijas, susijusias su skiepijimo klaidomis; c) nerimo dėl skiepijimo sukeltas reakcijas ir kitų būklių sutapimą su skiepijimu (185).

Savo ruožtu, su vakcina susijusios reakcijos skirstomos į dvi grupes: a) su vakcinos komponentais susijusias reakcijas; b) su vakcinos kokybės defektais susijusias reakcijas.

3.7.2 Nepageidaujamų reakcijų į skiepus klasifikacija

Nepageidaujamos reakcijos į skiepus pagal PSO skirstomos į vietines ir sisteminės, lengvas ir sunkias arba sunkias, pasireiškusias kartu su lengvomis reakcijomis (186). Lengvos vietinės reakcijos, tokios kaip paraudimas aplink dūrio vietą, ir sisteminės, kaip silpnumas ar karščiavimas, yra imuninio atsako dalis, todėl gana įprastos ir santykinai dažnos po daugelio vakcinų įskiepijimo.

Jų pasireiškimas nėra kontraindikacija tolesniam skiepjimui (187). Taisyklingai skiriant vakciną, povakcinių reakcijų tikimybė žymiai sumažėja. ULAC duomenimis, Lietuvoje kasmet atliekama iki 800 tūkst. skiepimo įvairiomis vakcinomis epizodų ir užregistruojama nuo 30 iki 80 nepageidaujamų reakcijų į vakcinas (188). Vietinės reakcijos, ULAC duomenimis, kasmet sudaro apie 70 % visų užregistruojamų reakcijų. Galimai jų įvyksta daugiau, tačiau kadangi yra lengvos, apie jas nepranešama.

Nepageidaujamos reakcijos į skiepus taip pat skirstomos į: a) specifines – susijusias su antigenais (gyvo susilpninto ar inaktyvinto mikroorganizmo, jo dalies, komponentų, bakterijų toksoidų), esančiais vakcinoje, ir b) nespecifines – susijusias su kitais, į vakciną sudėti įeinančiais, komponentais: antibiotikais, konservantais, stabilizatoriais, adjuvantais, terpių likučiais.

Nepageidaujamos reakcijos į vakcinavimą, susijusios su padidėjusiu imuniniu jautrumu, skirstomos į greitojo tipo – pasireiškia per 1 valandą nuo vakciną įskiepijimo, ir lėtojo tipo reakcijas, pasireiškiančias praėjus daugiau nei valandai nuo vakciną įskiepijimo. Tam, kad padidėjusio jautrumo reakcija į vakciną būtų pavadinta alergine, turi būti įrodytas jos imunologinis mechanizmas (nulemtas IgE ar T limfocitų). Patvirtinti, kad alerginė reakcija yra sukelta vakciną komponentų, iš tiesų yra labai sudėtinga, nebent tai yra netrukus po vakciną įskiepijimo pasireiškusi vietinė reakcija ar ūmiai pasireiškusi reakcija (189). Sunkiausia, nors itin reta greitojo tipo hiperjautrumo reakcija į vakciną – anafilaksija (18).

Alerginė reakcija į vakciną adjuvantus ar kitus komponentus yra galima, tačiau itin reta vietinės povakcinių reakcijos priežastis (190). Kai kurie vakcinų komponentai, tokie kaip tiomersalis, aliuminis, fenoksiletanolis, gali sukelti lėtojo tipo hiperjautrumo reakcijas, pasireiškiančias vietiniais pakitimais: mazgeliais, persistuojančiu odos niežuliu. Net trečdalis tėvų, kurių vaikai patiria šias reakcijas, nors jos nėra kontraindikacija vakcinavimui, atsisako toliau skiepyti savo vaikus (191).

3.7.3 Nepageidaujamų reakcijų į skiepus registravimas ir tyrimas

Vakcinų saugumą atspindi nepageidaujamų reakcijų į skiepus dažnis. Remiantis literatūros ir povakcinių reakcijų duomenų bazių registrais galima teigti, kad nepageidaujamų reakcijų į skiepus dažnis visame pasaulyje panašus. Šių reakcijų dažnis bendrojoje populiacijoje, pasaulio literatūros ir duomenų bazių, registruojančių nepageidaujamus povakcinius reiškinius (pvz., VAERS), duomenimis, svyruoja nuo 4,8 iki 83 šimtui tūkstančių įskiepytų vakcinų dozių per metus (192, 193). Vyrauja vietinės, savaime

praeinančios reakcijos. Daugumai vaikų skiepijimas nesukelia žymesnių nepageidaujamų povakcinių reiškinių. Sunkios povakcinės reakcijos, tokios kaip anafilaksija, yra itin retos: 1 : 500 000–1 000 000 įskiepytų vakcinų dozių (194). Lietuvoje per metus registruojama nuo 36 (2009 m.) – 42 (2010 m.) iki 73 (2016 m.) povakcinių reakcijų po vaikų ir suaugusiųjų skiepijimo (188). Tai sudaro 4,5–9 atvejus šimtui tūkstančių įskiepytų vakcinų dozių. Daugiausia nepageidaujamų reakcijų kasmet užregistruojama po BCG vakcinės įskiepijimo.

Nepageidaujamų reakcijų į skiepus registravimo ir informacijos apie jas tvarką reglamentuoja Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. gruodžio 24 d. įsakymas Nr. 673 „Dėl Privalomojo epidemiologinio registravimo, privalomojo informacijos apie epidemiologinio registravimo objektus turinio ir informacijos privalomojo perdavimo tvarkos patvirtinimo“. Lietuvoje apie po vakcinavimo kilusias reakcijas ar sveikatos įvykius pranešti gali ne tik vaiką paskiepijęs gydytojas ar slaugytojas, farmacininkas, bet ir šeimos narys ar globėjas. Apie po vakcinavimo įvykusius reiškinius galima pranešti Užkrečiamųjų ligų ir AIDS kontrolės centrui bei Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai, siunčiant skubų pranešimą. Visi užregistruoti nepageidaujami reiškiniai po vakcinavimo yra tiriami ULAC. Vis dėlto nepageidaujamas reakcijas patyrę ar stebėję asmenys atsakingoms institucijoms tiek Lietuvoje, tiek pasaulyje apie jas praneša per retai (22, 195). Susidaro dviprasmė situacija: skelbiama, kad nepageidaujamų reakcijų po vakcinavimo registruojama nedaug, tačiau toks teiginys neįtikina skeptikų vakcinų saugumu.

Platesne nepageidaujamų įvykių po vakcinavimo sąvoka apibrėžiami visi vakcinuojant nenumatyti įvykiai, atsitikę netrukus po vakcinavimo. Tokie įvykiai gali būti susiję su skiepijimu arba tik sutapę laike.

Siekiant nustatyti, ar šalutinis nepageidaujamas reiškinys po vakcinavimo susijęs su pačiu vakcinavimu, kaip ir analizuojant, ar ligų raidą gali lemti vakcinavimas, susiduriama su daug sunkumų. Vakcinos skiriamos tokio amžiaus vaikams, kuomet jiems būdinga sirgti daugeliu ligų. O alergiškų, ypač atopiniu dermatitu sergančių, vaikų būklė ypatinga tuo, kad ji gali pablogėti dėl įvairių dirgiklių, maisto, oro alergenų, infekcinių ir kitų veiksnių. Vakcinų įskiepijimas tokiu laikotarpiu ir aplinkybėmis apsunkina sprendimą, ar vakcinavimas gali būti įvykio, atsitikusio netrukus po skiepijimo, priežastis, ar tik sutapo laike. Patikimi įrodymai, kad vakcinavimas yra specifinio įvykio priežastis, gaunami iš epidemiologinių tyrimų, kurie remiasi moksliniais metodais ir kuriuose stengiamasi maksimaliai išvengti klaidų bei gretutinių veiksnių poveikio tikimybės.

Tiriant su skiepėjimu susijusius įvykius, svarbu įvertinti visas galimas aplinkybes. Prieš įvykį priskiriant nepageidaujamai reakcijai į skiepą (dėl skiepo sudedamųjų dalių ar vakcinės kokybės defekto) būtina patikrinti, ar negalėjo įvykti skiepėjimo proceso klaida, ar reakcija nesusijusi su nerimu dėl skiepėjimo, ar tuo pačiu metu nebuvo kitų galėjusių lemti reakciją aplinkybių.

3.8 Vakcinavimo sąsają su alerginėmis ligomis tyrimai Lietuvoje

Lietuvoje ryšys tarp vakcinavimo ir alerginių ligų nagrinėtas tik viename perspektyviniame tyrime ir vienoje retrospektyvinėje statistinių duomenų analizėje (27, 28). Tiriant vaikus nuo naujagimystės iki 6 metų amžiaus pastebėta tendencija, jog 3 mėnesių amžiuje vakcinuotiems BCG ($n = 24$), palyginti su vakcinuotais per pirmąsias 24 valandas po gimimo ($n = 24$), alerginės ligos (atopinis dermatitas) retesnės ($n = 4$, palyginti su $n = 9$), tačiau rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,104$) (27). Retrospektyviai išnagrinėjus vienos Vilniaus pirminės sveikatos priežiūros centro ambulatorinių kortelių duomenis, nustatyta, jog vaikų, iki 6 mėnesių paskiepytų pagal Vaikų profilaktinį skiepėjimų kalendorių, sergamumas atopinėmis bei infekcinėmis ligomis 2 metų amžiuje statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo neskiepytų tokio paties amžiaus vaikų. Išsamesnė statistinė analizė nebuvo atliekama (28). „Alergemol“ naujagimių maisto alergijos tyrimas Lietuvoje („EuroPrevall“ naujagimių kohortos dalis) apima ir vakcinavimo duomenis, tačiau šio ryšys su alergija nenagrinėtas (196).

3.9 Žinios ir informacija apie alergiškų vaikų vakcinavimą

3.9.1 Tėvų žinios bei sprendimai

Tėvams sunku apibendrinti gausią, lengvai gaunamą ir prieštaringai pateikiamą informaciją. Įvairių žiniasklaidos šaltinių skleidžiama nuomonė ne visada sutampa su moksliniais įrodymais, o vien jų ne visuomet pakanka nuraminti kilusias abejones (197). Didelį susirūpinimą kelia auganti melagingų naujienų (angl. *fake news*) problema, neaplenkianti ir Lietuvos. Pacientai riziką supranta kitaip nei gydytojai ar kiti medicinos sistemos profesionalai. Sprendimas neskiepyti vaiko dažniausiai būna nulemtas tėvų ar globėjų įsitikinimų, kad vakcinavimas trukdo natūraliam imuninės sistemos vystymuisi, nepageidaujamų šalutinių reakcijų baimės ir religinių arba gyvenimo filosofijos įsitikinimų (198–200). Įsitikinimas, kad vakcinavimas sukelia alergines ligas bei astmą, taip pat tampa atsisakymo skiepyti vaikus priežastimi (20, 164, 201). Olandijoje kohortinio tyrimo metu naudodami

klausimyną I. Kumelingas (*I. Kummeling*) su bendraautoriais nustatė, kad 88,5 % iš 182 vaikų, neskiepytų DTPw-IPV, tėvų atsisakė vakcinavimo dėl tikėjimo natūralia imuninės sistemos vystymosi eiga, 58,2 % tėvų – dėl povakcininių reakcijų baimės, 54,4 % – dėl religinių ar kitokių filosofinių įsitikinimų. Net 34,6 % tėvų sprendimą neskiepyti vaikų nulėmė gydytojo nurodyti apribojimai. Tik 4,4 % vaikų buvo nepaskiepyti dėl ligos (153). Pagrindinis informacijos apie skiepus šaltinis yra medicinos įstaigos, todėl jose teikiama informacija turi būti užtikrinta ir nekelianti abejonių (202).

3.9.2 Gydytojų žinios apie alergiškų vaikų skiepimą

Gydytojų žinios apie alergiškų vaikų vakcinavimą nėra pakankamos (35). Tai lemia nacionalinių sutarimų nebuvimas, per mažas bendrosios praktikos gydytojų informavimas šia tema ir šiems temoms skiriamas nepakankamas dėmesys medicinos studijų metais. Nustatyta, kad sveikatos priežiūros specialistai, turintys daugiau žinių apie imunoprofilaktiką, dažniau rekomenduoja pacientams skiepytis (203).

3.10 Trumpas literatūros apžvalgos apibendrinimas

Pastaraisiais dešimtmečiais didėjantis alerginių susirgimų dažnis moderniose valstybėse kelia susirūpinimą. Genetinių veiksnių įtaka alerginių ligų (bronchų astmos, alerginio rinito ir konjunktyvito, atopinio dermatito bei alergijos maistui) išsivystymui yra neabejotina, tačiau alerginės sensibilizacijos ir sergamumo alerginėmis ligomis augimas visuomenėje pastaraisiais metais aktyviai analizuojamas aplinkos veiksnių kontekste (204). Visuotinis kūdikių skiepimas sutapo su augančiu sergamumu alerginėmis ligomis, todėl kelia mokslininkų susidomėjimą kaip galimas papildomas rizikos veiksnys, turintis įtakos alerginių ligų raidai.

Vakcinavimas, veikdamas T limfocitų proliferaciją ir nulemdamas T_{H1}/T_{H2} santykio svyravimą, galėtų turėti įtakos alergijos eigai. Vienos vakcinos žinomos kaip I tipo T ląstelių pagalbininkų (T_{H1}) atsako stimulatoriai (pvz., BCG), kitos (pvz., kokliušo) stipriau veikia II tipo T ląstelių (T_{H2}) imuninio atsako grandį, kuri dominuoja ir atopijos patogenezėje.

Daugelyje per pastaruosius 10 metų publikuotų epidemiologinių, perspektyvinių, multicentrinų mokslinių darbų pateikiamos išvados, kad kūdikių vakcinavimas nedidina alerginių ligų išsivystymo rizikos nuo pirmųjų gyvenimo metų iki pat vidutinio amžiaus. Keliuose moksliniuose tyrimuose nurodoma, kad vakcinavimas kai kuriomis vakcinomis (BCG, tymų), taip pat

visiška imunizacija pagal valstybines skiepijimo programas ne tik neskatina atopinių ligų vystymosi bei paūmėjimų, bet priešingai – gali sumažinti. Vis dėlto yra darbų, randančių sąsajų tarp vakcinavimo ir didesnės kai kurių alerginių ligų rizikos įvairiais amžiaus tarpsniais.

Šiuolaikinių vakcinų tyrimai įrodo, kad skiepyti vaikus, turinčius didesnę (teigiama atopijos anamnezė tarp pirmos eilės giminaičių) alergijos riziką, yra saugu. Todėl alerginėmis ligomis sergantys vaikai, taip pat kaip ir sveiki, turi būti skiepijami siekiant apsaugoti nuo sveikatai ir gyvybei grėsmingų, virusų ir bakterijų sukeltų ligų. Infekcijos rizika, vengiant vakcinacijos, viršija galimą skiepijimo riziką. Be to, gydymas antimikrobiniais vaistais arba natūrali infekcija (pvz., kokliušas) gali reikšmingai padidinti alerginių susirgimų riziką.

Nors pasaulio mokslinėje literatūroje pastaraisiais metais padidėjęs dėmesys alergiškų vaikų skiepijimui, Lietuvoje šiai problemai iki šiol nėra skiriama pakankamai dėmesio. Gydytojams praktikams ir tėvams dar vis kyla abejonių, ar alerginiai susirgimai, pasireiškę netrukus po skiepijimo ar sutapę laike, nėra susiję su vakcinavimu. Nepageidaujamos reakcijos po skiepijimo Lietuvoje oficialiai registruojamos ne dažniau nei kitose šalyse, tačiau baiminamasi, kad alergiški vaikai turi didesnę riziką patirti šalutinius įvykius po skiepijimo ir todėl gali būti ne laiku ir nevisiškai paskiepijami. Aleriškų vaikų skiepijimui kontraindikacijų nėra, tačiau aiškių nacionalinio lygmens rekomendacijų nebuvimas leidžia klestėti neuztikrintumui ir moksliniais įrodymais nepagrįstiems įsitikinimams, plisti melagingoms naujienoms.

2 lentelė. Vakcinų ryšio su alerginėmis ligomis tyrimų suvestinė

Metai	Tyrėjas	Tyrimo tipas	Tiriamųjų sk.	Tirtos vakcinos	Amžius	Rezultatai				Išvada
						AD	BA / švokštimas	AR	Atopija – apskritai, alergija maistui, sensibilizacija	
				Kokliušo vakcinos						
2000	Holt (81)	Atvejo ir kontrolės	N = 25 sensibilizuoti namų dulkių erkėms ir 25 nealergiški vaikai	Imuninis T _H atsakas atopiškiems ir neatopiškiems vaikams į vakcinos specifinius antigenus	6 m.				Atopiškiems vaikams stebėtas ryškesnis T _H 1 (INF γ) citokinų atsakas nei neatopiškiems	Laikinas su atopija susijęs T _H 1 funkcijos deficitas vaikystėje gali būti koreguojamas / moduluojamas parinktu vakcinavimo režimu.
2000	Hurwitz (15)	Nacionalinis sveikatos ir mitybos klausimynas (Sveikatos statistikos centro 1988–1994 m.)	N = 13 612 Mažas neskiepytų skaičius – 1 % (284), skiepyti n = 13 328, iš kurių tik 5 930 patikrinti	DTP arba Tetanus (niekur nenurodyta, kiek dozių, kokiam amžiuje gavo)	2 mėn. – 16 m.		adŠS 2,0 (95 % PI: 0,59–6,74). Bet alerginis kvėpavimo simptomas per 12 mėn. adŠS 1,63 (1,05 2,54)	ODM reaktyvumas tarp skiepytų ir neskiepytų 6–16 m. amžiuje nesiskyrė – vakcinavimo ryšio	Vakcinavimas nesusijęs su sensibilizacija.	

		(NHANES III) JAV	skiepijimo duomenys						su atopija nerasta	
2000	Ryan (16)	Klinikinis tyrimas Švedija	N = 84 Citokinių koncentracijos palyginimas prieš ir po sustiprinamosios dozės atopiškiems ir sveikiems vaikams	Penkiakomponentė Pa vakcina (2–4–6 mėn. ir sustiprinamoji dozė – 4–6 m.	T ląstelių atsakas į Pa prieš ir po sustiprinamosios dozės				Specifiniai IgE po stiprinamosios dozės aplinkos alergenams nepadidėjo	Nors imuninis atsakas į pirminį vakcinavimą išlieka bent 4 metus (IgG), stiprinamoji imunizacija stipriau veikia per Th2 grandį: ↑ specif. IgE; IL4, IL5 – nepadidėja, INFγ gali net ↓.
2001	Gruber (205)	Kohortinis tyrimas Vokietija	N = 422	DT su Pw (103) ar DT be Pw (319) vakcinuoti vaikai Imunomoduliuojamas poveikis	Nuogimimo iki 36 mėn.				Sensibilizacija aplinkos ir maisto alergenams tarp grupių nesiskyrė	Bendro IgE koncentracija pirmais 2 gyv. metais buvo mažesnė DTP nei DT grupėje dėl Pw poveikio IgE ir IgG susidarymui prieš D ir T toksoidus.
2003	Bernsen (160)	Retrospektyvinis tyrimas Nyderlandai	1 724 vaikai iš 700 šeimų: skiepyti ir neskiepyti (44 vaikai – 2,6 %)	DTPw-Polio-Hib Pa pradėta skiepyti tik 1997 m. (tokių buvo tik 0,7 %)	5,9 ± 0,6 metų	ŠS 0,33 (95 % PI: 0,11–0,63)	BA ŠS 0,69 (95 % PI: 0,10–0,70)		Bet kokia atopinė liga 0,51 (95 % PI: 0,16–0,87)	Atopijos rizika buvo mažesnė skiepytiems vaikams. Su kofaktoriais dar labiau išryškėjo skirtumas.

2003	Nilsson (149)	Randomizuotas dvigubai aklas tyrimas Švedija	N = 667 randomizuoti į 4 grupes; klausimyna, ODM atlikti 7 m. amžiuje	1) 2 komponentų DTaP, 2) 5 komponentų DTaP, 3) DTwp, 4) DT	2,5 ir 7 metai	Ryšys tarp vakcinavimo įvairiais režimais ir egzemos nenustatytas	Nerasta ryšio	AR rizika buvo didesnė tik DTaP dvikomponentės vakcinose grupėje	Daugiau teigiamų ODM dvikomponentės eksperimentinės vakcinose grupėje	Skiepijimas kokliušo vakcina įv. režimais nedidina atopinių ligų rizikos 2,5 ir 7 m. amžiuje. Dvikomponentė eksperimentinė vakcina – nebenaudojama.
2004	Maitra (206)	Ilgalaikis gimimo kohortos JK	N = 13971	DTPw visiškai paskiepyti – 13 109 DT be Pw – 106 Neskiepyti – 390	69–81 mėn. 7,5 m.	–	+	–	ODM (+)	Astma dažniau diagnozuota paskiepytų ir dalinai skiepytų grupėse, įvedus kofaktorius – sąsajų tarp vakcinavimo ir astmos neliko. Ryšio nenustatyta
2004	McKeever (156)	Kohortinis tyrimas JK 1988–1999 m.	N = 29 238 iš „West Midlands General Practice Research Database“	DTPP, MMR, (IPV, HB, BCG, meningokoko, pneumokoko)	0–11 m.	DTPP skiepijimo rizikos santykis 9,4 (5,92–14,92)	DTPP skiepijimo rizikos santykis 14 (7,3–26,0), bet tiesiogiai priklausė nuo apslankymo pas BPG dažnio			Nenustatė asociacijos tarp astmos ir pirmos DTP-polio mielito ar MMR vakcinose dozės
2005	Martignon (161)	Ekologinis tyrimas.	N = 718	BCG, DTpolio, kokliušas	12–15 m.	Skiepijimas visomis				ŠS nors vienai atopinei ligai vakcinuotiems 0,33

		ISAAC tyrimo klausimynas Prancūzija	Iš kurių 24 vaikai visai neskiepyti; 83 % visiškai paskiepyti			vakcinomis iki 6 mėn. mažina atopinių ligų riziką				(95 % PI: 0,13–0,84), palyginti su nevakcinuotais
2005	Haileamlak (63)	ISAAC vienmomentis klausimynas, atvejo ir kontrolės tyrimas Etiopija	N = 306 AD, n = 426 kontrolė	DTP, polio	1–5 m.	AD skiepytiems DTP: ŠS 0,66 (0,49–0,89) Skiepytiems polio ŠS 0,62 (0,45–0,85)				ŠS sirgti AD paskiepytiems bet kuria iš tirtų vakcinų 0,64 (0,47–0,88).
2005	Bremner (167)	Atvejo ir kontrolės: 2 duomenų bazės (1990 m.)	N = 7 098 AR sergančių ir sveikų	DTPw (2–3–4 mėn.) – su arba OPV ir Hib MMR BCG	7–8 m.			Visiškas skiepijimas DTP po 12 mėn. ↓ šienligės rizika		Alerginių ligų rizikai skiepijimas DTP, P ir MMR vakcinomis įtakos neturėjo. Sumažėja šienligės rizika vėluojant įskiepyti 3-ią DTP dozę
2006	Bernsen (11)	Klausimynas Nyderlandai	N = 1 875 Ortodoksų protestantų vaikai	DTP-IPV	8–12 m.	Egzemos ŠS 0,87 (95 % PI: 0,66–1,14)	Astmos ŠS 1,04 (95 % PI: 0,76–1,42)	Šienligės ŠS 0,79 (95 % PI: 0,55–1,12)	Alergijos maistui ŠS 1,13 (95 % PI: 0,71–1,81)	DTP-IPV adŠS bet kokiai atopinei ligai 1,00 (95 % PI: 0,80–1,24)

2006	Bernsen (207)	Klausimynas Nyderlandai	N = 1 875 Ortodoksų protestantų vaikai	DTP-IPV lygintu su DTP-IPV-Hib	8–12 m.	ŠS 1,09 (95 % PI: 0,75–1,58)	ŠS 0,89 (95 % PI: 0,55–1,43)	ŠS 0,94 (95 % PI: 0,47–1,90)	Alergijos maistui ŠS 0,68 (95 % PI: 0,38–1,19)	Hib skiepijimas bet kokiai atopinei ligai adŠS 1,09 (95 % PI: 0,79–1,50) – nereikšmingas
2007	Mohrenschlager (157)	MIRIAM Vokietija	N = 1 673	Pw Visos ląstelės kokliušo vakcina		↓ riziką berniukams	ŠS 0,58 (0,31–0,98)	Sumažina riziką		Gali būti apsauginis astmos, o berniukams – ir egzemos veiksnys
2007	Kummeling (153)	KOALA kohortinis Olandija	N = 2 764 šeimų: klausimynai	DTPw-Hib iki 6 mėn., pirma doz. nuo 1 iki 3 mėn. (2, 3, 6)	1 metais	Nėra ryšio su egzema 7–12 mėn. amžiuje	Nėra ryšio su švokštimu 7–12 mėn. amžiuje			Visiškai paskiepyti (3 doz. DTPw-Hib) nesiskyrė nuo dalinai skiepytų ar neskiepytų DTPw
2008	Bernsen (208)	Nyderlandai	N = 1 872 (tėvų apklausa – kokliušas, atopinės ligos)	DTwP (DTP-IPV) vakcina skiepyti ir neskiepyti	8–12 m.	Skiepytųjų gr. sąsajos tarp kokliušo infekcijos ir AD netirtos	Skiepytims asociacijos tarp kokliušo infekcijos ir BA ŠS 2,24 (95 % PI: 1,36–3,70)	Skiepytims – tarp kokliušo infekcijos ir AR: ŠS 2,35 (1,46–3,77)	Skiepytims – tarp kokliušo ir alergijos maistui ŠS 2,68 (1,48–4,85)	Neskiepytųjų grupėje nebuvo asociacijos tarp kokliušo ir alerginių ligų. Atvirkštinis ryšys netikrintas
2008	McDonald (150)	Retrospektyvinis ilgalaikis tyrimas Kanada	N = 11 531	DTPw mažiausiai 4 dozės, 5 dozė – DTaP	7 m.		Vėliau nei 2 mėn. pradėti skiepyti vaikai rečiau sirgo astma 7 m. amžiuje: ŠS			DTP skiepijimo laiko įtaka astmos raidai

							0,84 (0,75–0,95)			
2008	Gruber (163)	Multicentris randomizuotas tyrimas Europa P. Afrika Australija	N = 2 184 Iš jų – tik 1,7 % neskiepytų	DTP-polio-Hib, vėjaraupių, BCG, MMR, meningokokų ir pneumokokų vakcinas	1–2 m. su patvirtintu AD ir atopijos rizika	Skiepytie ms nuo kokliušo silpnesnė egzema: ŠS 0,30 (95 % PI: 0,10–0,89)				Skiepijimas nuo kokliušo atvirkščiai susijęs su egzemos stiprumu. Atopija ir jos rizika nėra kontraindikacija vakcinacijai.
2010	Matheson (9)	Tasmanijos ilgalaikis sveikatos tyrimas (TAHS) Australija 1968–2004 m.	N = 7 562 → 5 729 (atsakė į klausimyną)	DTP, vėjaraupių vakcina	7–44 m. Cox regresija 8–14 m.; 15–21 m.; 22 m. ir >	Nerasta asociacijos	Skiepijimas nebuvo susijęs su didesne astmos rizika nė viename amžiaus periode	Nerasta asociacijos		Asociacijos tarp vakcinavimo ir kūdikystėje ir atopinių ligų vystymosi iki 44 m. amžiaus nenustatyta
2012	Nagel (155)	ISAAC Vienmėnantis tyrimas 29 centrai 21 šalyje	N = 54 943	Kokliušo ir tymų vakcinas	8–12 m.		Ryšio su vakcinavimu nenustatyta			Tymų ir kokliušo skiepai nesuję su jokia alergine liga ar teigiamais ODM rezultatais
2012	Wang (152)	Perspektyvinis kohortinis tyrimas Taivanas	N = 19 968	DTP-Hib-OPV ir DTP-Hib-IPV DTP-OPV	Iki 18 mėn.	ŠS 1,49 ŠS 1,38				AD šansas didesnis skiepijant su Hib komponentu. Rasta silpna asociacija tarp skiepijimo Hib ir AD.

2014	Vogt (159)	Nacionalinis kohortinis tyrimas	N = 80 000 paskiepytų 100 000 neskiepytų vaikų	DTP/DTaP, DTPw/DtaP/DTPw skiepyti vaikai	15 m. (1993–1994 m. gimę)		Vaistų astmai gydyti išrašymo ŠS 0,89 (95 % PI: 0,84–0,94), su kofaktor. – nereikšmin gas		Silpnas neigiamas ryšys tarp vakcinavimo ir vaistų nuo astmos skyrimo	Skiepijimas neturėjo įtakos išduotų vaistų nuo astmos kiekiui; neskiepytiems vaikams mažiau išduota vaistų skiepijimo laikotarpiu nei neskiepijimo. Skiepo rūšis neturėjo įtakos
2016	Holt (130)	Australija	Tyrimas A: n = 46 (2–4–6–18 DTP-IPV arba MMR), 5 m. revakc. DTaP) Tyrimas B: n = 81 (2–4–6 DTaP-IPV), revakc. 5 m. DTaP Tyrimas C: n = 123; 2–4–6–18 DTaP, be revakcinavimo	DTaP, DTPw	Po pradinio vakcinavimo ir 5 m. amžiuje	IgE pakilimas po vakcinavimo DTaP: ankstyvas atsakas į maisto alergenų didesnis išskirtinai DTaP grupėje, palyginti su DTaP/DTPw vakcinuotais			Gali būti, kad specif. IgE reakcija po DTaP vakcinavimo rodo ir imlumą kokliušo infekcijai, todėl itin svarbu vakcinuoti	
2016	Kiraly (25)	Australija Health-Nuts	N = 4 433	DTaP-IPV-Hib pirmos dozės laiko asociacija su	12 mėn.	1 mėn. vėlesnis skiepijimas			Maisto alergijos adŠS 0,77	Vakcinavimo laikas gali turėti įtakos alergijos vystymuisi

		populiacijos kohorta		atopinėmis ligomis		as ↓ egzemos riziką adŠS 0,57 (0,34–0,97) ir vaistų egzemai gyd. vartojimas adŠS 0,45 (0,24–0,83)			(0,36–1,62); sensibilizacijos ŠS 0,66 (0,35–1,24)	
2017	Schlaud (209)	KIGGS (2003–2007) klausimynas + tyrimai Vokietija	N = 15 254 Šienligei N = 14 297 AD N = 15 262 Astmai	DTP-Hi-He-Polio iki 1 metų	0–17 m.			Visiškas skiepijimas ↓ AR santykinę riziką: 0,85 (95 % PI: 0,76–0,96)		Nepakanka įrodymų, kad skiepijimas iki 1 m. gali padidinti atopinių ligų riziką. Skiepijimas šiek tiek mažina atopinių ligų riziką, jei išvis turi tam įtakos.
				BCG, HB						
1997	Alm (12)	Švedija						OR 1,60 (0,95–2,68)		Su AR ryšio nenustatyta
2000	Aaby (210)	Perspektyvinis tyrimas (Follow-up)	N = 400	271 paskiepytas BCG 53 – nepaskiepyti	3–14 m.	ŠS 0,19 (95 % PI: 0,06–0,59)				Skiepijimas BCG vakcina – apsauginis atopinio dermatito veiksnys

		Bisau Gvinėja Afrika								
2002	Gruber (137)	Epidemiologinis tyrimas Vokietija	N = 38 808	BCG	Skirtingų etninių gr. ikimokyklinio amžiaus vaikai	Vokiečių kilmės vaikams be skirtumo, o kitų tautybių vaikams skiepas mažino AD, BA, AR riziką	Skiepijimas mažino riziką	Tik ne vokiečių kilmės vaikams		Silpnas nuo astmos apsaugantis poveikis, didesnis ne vokiečių tautybės šeimose
2003	Avila (211)	Meksika	N = 50	Visi paskiepyti BCG naujagimystėje, atlikta <i>Mantoux</i> reakcija	2–7 m.					BCG skiepas neapsaugo nuo atopinių ligų išsivystymo
2003	Krause (212)	Grenlandija	N = 1 686, iš jų 1 575 su skiepų duomenimis	BCG	8–16 m.				Specifiniai IgE įkvepiamiesiems alergenams	BCG vakcinavimas kūdikystėje neapsaugo nuo atopijos, vakcinavimo laikas neturi įtakos atopijos vystymuisi
2003	Marks (105)	Sidnėjus, Australija, motinos iš P. Azijos	N = 309 N = 442	BCG (+) BCG (-)	7–14 m.		Sumažino riziką sirgti BA atopijos rizikos vaikams		Vakcinavimas nesusijęs su atopijos ir sensibilizacija	

									cijos mažinimu	
2004	Annus (213)	Estija	N = 979 klausimynas 643 ODM		10–11 m.					Ankstyvas BCG skiepėjimas nemažina atopijos rizikos
2004	Mommers (214)	Atvejo ir kontrolės tyrimas Danija	N = 510 vaikų, turinčių kvėpavimo ligų simptomus N = 510 be skundų Klausimynai	BCG Kokliušo, MMR, Hib vakcinos	7–8 m.				BCG susijęs su sensibilizacijos namų dulkių erkėms rizikos padidėjimu : ŠS 2,28 (95 % PI: 1,05–4,96)	Kitos tirtos vakcinos nebuvo susijusios su kvėpavimo sistemos ligomis ir alergine sensibilizacija.
2005	Marcos (138)	Ispanija	N = 6 762 2 828	BCG skiepyti neskiepyti	6–7 m.		Sumažina riziką	Sumažina riziką		Ankstyvas BCG skiepėjimas Ispanijos vaikus apsaugo nuo BA ir AR
2005	Bremner (167)	JK Atvejo ir kontrolės: 2 duomenų bazės (1990 m.)	N = 7 098 AR sergančių ir sveikų	BCG ir DTPw (2–3–4 mėn.) su ar be OPV ir Hib MMR	7–8 m.			↑ riziką: ŠS 1,34 (95 % PI: 1,05–1,73), bet adŠS 1,28 (95 % PI: 0,96–1,93)		Skiepėjimas BCG iki 2 metų nežymiai padidino AR riziką, palyginti su neskiepytais ar paskiepytais po 2 metų
2007	Linehan (139)	JK	N = 2 414	BCG(+) 979	6–11 m.	Švokštimo rizika paskiepiju				BCG vakcinavimas gali sumažinti

		MANCAS 1	Klausimynai tėvams (švokštimas iki 12 mėn.)	BCG vėluojant – 356 Neskiepyti 1 079		s: ŠS 0,68 (95 % PI: 0,53–0,87)				astmos riziką net 27 %
2007	Mohrens chlager (157)	MIRIAM Vokietija	N = 1 673	BCG	5–7 m.	Ryšio nenustatyta	Nenustatyta	Nenustatyta		BCG nedidina BA, AR, AD rizikos
2008	Dilli (147)	Turkija	148 vaikai, turintys kvėpavimo ligų simptomus	BCG, HB įskiepijimo režimas: 1) BCG gimus + HB 2 mėn.; 2) HB gimus + BCG 2 mėn.	24–36 mėn.					Pirmasis skiepijimo režimas gali apsaugoti nuo švokštimo, bet neapsaugo nuo atopijos
2008	Steenhuis (143)	Nyderlandai	Randomizuotas perspektyvinis viengubai aklas n = 121: 59 placebo, 62 BCG	BCG skiepyti ir neskiepyti 6 sav. amžiuje didelės atopijos rizikos vaikai	4 ir 18 sav.	Polinkis mažiau sirgti egzema ar vartoti vaistų AD gydyti buvo skiepytųjų gr. (p = 0,007)				Sergamumo alerginėmis ligomis skirtumų tarp BCG skiepytųjų ir neskiepytųjų didelės atopijos rizikos vaikų nebuvo.
2007	Balicer (134)		Sisteminė apžvalga: 1966–2006 Vakcinuoti –	BCG (5 – 41 479) wP (7 tyrimai – 186 663) Gimimo kohortos tyrimai ir randomizuoti						Nenustatyta sąsajų tarp BCG ar wP skiepytųjų ir astmos paplitimo

			nevakcinuoti → astma	kontroliuojami tyrimai						
2010	El-Zein (136)		Sisteminė apžvalga ir epidemiologinių tyrimų metaanalizė	BCG 23 tyrimai: 10 kohortų, 5 atvejo ir kontrolės, 8 vienmomenčiai			ŠS 0,86 (95 % PI: 0,79–0,93)			Apsauginis BCG vaidmuo astmos raidai
2011	Arnoldussen (135)		Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	BCG 17 straipsnių, tik vienas randomizuotas kontroliuojamas tyrimas		ŠS 0,84 (95 % PI: 0,64–1,09)	ŠS 0,73 (95 % PI: 0,56–0,95)	ŠS 1,07 (95 % PI: 0,89–1,28)	↑ Sensibilizacija: specif. IgE ŠS 1,31 (1,07–1,6) ODM ŠS 0,87 (0,67–1,13)	Vakcinavimas nesuserijęs su atopinių ligų rizikos pokyčiais. BCG skiepijimas g. b. apsauginis BA veiksnys, nesuserijęs su sensibilizacija.
2013	Linehan (140)	UK MANCAS 2	N = 1 608	BCG	13–17 m.	Nebuvo statistiškai reikšmingas	Nebuvo statistiškai reikšmingas	Nebuvo statistiškai reikšmingas		Apsauginis BCG poveikis stebėtas 6–11 metų amžiuje, nebestebimas 13–17 metų amžiuje
2013	Singh (215)	Indija	Vienmomenčiai N = 10 028	BCG	7–14 m. ODM			Nepriklausomoje analizėje neigiama reikšminga asociacija su AR, p = 0,011	Neigiama asociacija su atopija (p = 0,037), bet kokia alergine liga (p = 0,028)	BCG paskiepytiems vaikams mažesnis alerginių ligų paplitimas nei neskiepytiems

2017	Thostesen (144, 145)	Randomizuotas kontroliuojamas „Calmette“ tyrimas Danija 2012–2015 m.	N = 4 262 naujagimiai : 2 129 (skiepyti); 2 133 neskiepyti	BCG	Nuo 7 dienos / 3 mėn. ir 13 mėn.				Maisto alergija (interviu telefonu), sensibilizacija (Phadia)	Skiepijimas BCG naujagimystėje neturi poveikio maisto alergijos ar sensibilizacijos išsivystymui
2018	Thostesen (26)	Telefoninis klausimynas, klinikinis ištyrimas Danija		BCG		AD skiep. lygint. su neskiep. SR 0,90 (95 % PI: 0,8–1,0) Vakcinavimo poveikis su AD predispozicija: 0,84 (0,74–0,95), be AD predispoz. SR 1,09 (0,88–1,37)				Skaičius, reikalingas įskiepyti BCG siekiant išvengti 1 AD atvejo, yra 21 (12–76)

Chronologine tvarka pateikiamų mokslinių tyrimų suvestinėje atsispindi darbų heterogeniškumas. Darbų metodikos skiriasi, kaip ir pačios vakcinos, todėl tyrimus sudėtinga lyginti ar atlikti sisteminę analizę.

4. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

Šis mokslinis darbas atliktas 2013–2018 metais VU MF Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinikoje. Išskiriami du mokslinio tyrimo etapai.

I etapas (Poliklinikos elektroninės statistinių duomenų bazės analizė).

Ikimokyklinio amžiaus vaikų skiepavimo pagal imunoprofilaktikos kalendorių apimtys ir diagnozuotų alerginių ligų dažnio tyrimas.

Jame buvo siekiama išsiaiškinti, ar skiepavimo pagal Nacionalinį imunoprofilaktikos kalendorių apimtys sutampa su Lietuvos to meto apimtimis, ir nustatyti, ar yra ir kokie sergamumo alerginėmis ligomis skirtumai tarp visiškai paskiepytų, dalinai skiepytų ir neskiepytų vaikų.

Siekdami nustatyti galimą ryšį tarp diagnozuotų alerginių ligų ir skiepavimo, pirmiausia analizavome alerginių ligų (pagal į poliklinikos elektroninę duomenų bazę suvestas galutines statistinių lapų diagnozes) santykį su skiepavimo iki 2 ir iki 6 metų pagal NIPK aprėptimis. Po to analizavome skiepavimo kiekviena vakcina, kuria rekomenduojama paskiepyti vaikus iki 6 mėnesių amžiaus (BCG, HB, DTaP-IPV-Hib), sąsajas su pirminės grandies gydytojų ir alergologų diagnozuotu atopiniu dermatitu bei specialistų (alergologo, otorinolaringologo, vaikų pulmonologo) diagnozuota astma bei alerginiu rinitu.

II etapas (Ambulatorinių kortelių analizė: atvejo ir kontrolės tyrimas).

Skiepavimo situacijos palyginimas tarp vaikų, kuriems diagnozuotos alerginės ligos, ir alerginėmis ligomis nesergančių vaikų.

Naudodami mūsų susistemintus poliklinikos elektroninės duomenų bazės duomenis, sujungtus su ambulatorinių kortelių duomenimis, siekėme tiksliau nustatyti sąsajas tarp skiepavimo atskiromis vakcinomis (BCG, HB, DTaP-IPV-Hib) pirmaisiais gyvenimo mėnesiais ir alerginių ligų diagnozavimo ikimokykliniame amžiuje. Lyginant nepageidaujamų reakcijų į skiepus dažnį iki 2 metų tarp atopiniu dermatitu sergančių ir nesergančių alerginėmis ligomis vaikų, siekta įvertinti atopiškų vaikų skiepavimo saugumą lyginant su nesergančiais alerginėmis ligomis vaikais.

Siekėme nustatyti, ar vakcinavimas yra galimas papildomas alerginių ligų rizikos ar apsauginis veiksnys.

4.1 Tyrimo medžiaga: vieta, laikas ir tiriamųjų išrinkimas

Tyrimo baze pasirinkta viena didžiausių Vilniaus poliklinikų, Centro poliklinika, kuri yra VU MF Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinikos partnerė. Duomenys rinkti iš penkių poliklinikos filialų.

Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. 158200-15-757-284; 2015-01-09) ir leidimo papildymas (Nr. 158200-757-PP1-22; 2017-07-04). Tiriamųjų duomenys rinkti nuo 2015 m. balandžio iki 2017 m. gegužės.

4.1.1 I tyrimo etapas: Poliklinikos elektroninės statistinių duomenų bazės analizė

Tyrimui atlikti pasirinkome 2009 metais gimusių vaikų kohortą, kad duomenų rinkimo dieną jiems būtų suėję šešeri metai. Pradinius duomenis pagal tyrimui specialiai sudarytą lentelę iš poliklinikos duomenų bazės „MEDIS“ ištraukė Informacinių technologijų ir statistikos skyriaus darbuotojai, turintys prieigą prie CP duomenų bazės duomenų. Pacientų identifikavimo duomenys (vardai, pavardės) buvo užkoduoti, suteikiant tiriamiesiems kodus eilės tvarka ir pridėdant poliklinikos filialų trumpinius.

Duomenys (Duomenų bazė)

Duomenys, gauti iš Vilniaus Centro poliklinikos elektroninės statistinių duomenų bazės „MEDIS“, suvesti į „MS Excel 2013“ programą.

Rinkti šie tiriamųjų duomenys: gimimo mėnuo, lytis, alerginių ligų diagnozės, nustatytos pirminės grandies gydytojų ir gydytojų specialistų, iki vaikams suėjo šešeri metai; jų nustatymo laikotarpiai (iki 1 metų, nuo 1 iki 2 metų, nuo 2 iki 6 metų); skiepų planas (laikas ir įskiepytos vakcinos iki 6 metų amžiaus), apsilankymų pas pirminės grandies gydytojus ir gydytojus specialistus (vaikų pulmonologą, vaikų alergologą, otorinolaringologą) skaičius. Vizitai pas gydytojus išrinkti pagal sveikatos specialistų paslaugų kodus. Diagnozės išrinktos pagal TLK-AM-10 kodus. Iš duomenų bazės „MEDIS“ gauti tik tie duomenys, kurie buvo suvesti į statistines ambulatorinių apsilankymų formas. Elektroninėje duomenų bazėje nebuvo informacijos iš gimdymo namų (gimimo savaitė, svoris ir t. t.), apie žindymą ir jo trukmę, antibiotikų skyrimą, brolių ir seserų skaičių, tikslų atopinio dermatito diagnozavimo laiką, atliktus alerginius mėginius, sensibilizaciją dažniausiems alergenams, alergijos maistui diagnozes ir kt.

Įtraukimo kriterijai

1. Centro poliklinikos Senamiesčio, Naujamiesčio, Pylimo, Lukiškių ir Gerosios Vilties filialuose duomenų rinkimo dieną registruoti vaikai.
2. Duomenų bazėje yra ir galima patikrinti visus duomenis apie poliklinikoje besigydančių vaikų skiepimą ir susirgimus bei apsilankymus pas gydytojus.
3. Remiantis standartine vaikų sveikatos priežiūros procedūra, vaikai lankėsi pas pirminės grandies gydytoją kas mėnesį pirmąjį gyvenimo pusmetį, vėliau – bent kartą per metus, t. y. pirmaisiais metais duomenų bazėje buvo fiksuota ne mažiau kaip 6 apsilankymai pas PGG, per kitus penkerius metus bent 5 vizitai.

Atmetimo kriterijai

1. Vaikai, kurių duomenys nesuvesti į duomenų bazę, t. y. nėra informacijos apie ligas, skiepus ir pan.
2. Išvykę iš poliklinikos arba emigravę nesuėjęs šešeriems metams.
3. Vaikai, kurie pirmaisiais metais nesilankė pas PGG arba vėliau lankėsi rečiau nei kartą per metus.

4.1.2. II tyrimo etapas: ambulatorinių kortelių analizė. Atvejo ir kontrolės tyrimas

Duomenys 2016–2017 metais buvo renkami Vilniaus Centro poliklinikos Senamiesčio, Naujamiesčio, Pylimo, Lukiškių ir Gerosios Vilties filialuose iš pirmosios tyrimo dalies vaikų ambulatorinių kortelių pagal specialiai sukurtą anketą (1 priedas, p. 161). Ambulatorinės kortelės buvo išrenkamos dalimis pagal filialų darbuotojams pateikiamus sąrašus. Kas kartą buvo rašomas prašymas poliklinikos direktoriui. Iš ambulatorinių kortelių surinkti duomenys buvo analizuojami nuasmeninti. Tyrėjų duomenų bazėje nebuvo duomenų, leidžiančių identifikuoti tiriamuosius.

Įtraukimo kriterijai

1. Vaikai, kuriems realaus pirminės sveikatos priežiūros įstaigos darbo sąlygomis buvo diagnozuotos šios alerginės ligos: atopinis dermatitas, alerginis rinitas, alerginė astma.
2. Nealergiški vaikai – alerginė liga nediagnozuota arba nepatvirtinta alergologo.

Atmetimo kriterijai

1. Neišnešioti vaikai (iki 36 sav.).
2. Įgimti sunkūs raidos sutrikimai, sindromai, kraujodaros sutrikimai (pvz., neutropenija).
3. Trūksta duomenų dėl emigracijos arba nesilankymo pas gydytojus.
4. Nealerginė ir nepatikslinta astma.

Tiriamųjų imtis

Atvejo ir kontrolės tyrimo dalies atranka ir tiriamųjų imtis buvo paremta duomenų prieinamumu, išsamumu ir aiškia alerginės ligos – atopinio dermatito, alerginio rinito arba alerginės astmos diagnoze, patvirtinta gydytojo specialisto.

4.1.3. Apibrėžimai

Šiame darbe vadovavomės toliau pateiktais apibrėžimais.

Alerginės ligos

Remiantis „Vaikų atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo“, „Vaikų alerginio rinito diagnostikos ir gydymo“, „Vaikų bronchų astmos diagnostikos ir gydymo“ protokoluose nurodytais diagnozių kodais (216–218), iš CP duomenų bazės išrinktos pagal Tarptautinę ligų klasifikaciją (TLK-AM-10) užkoduotos alerginių ligų diagnozės, nustatytos BPG, pediatrų ir specialistų realiomis pirminės sveikatos priežiūros įstaigos darbo sąlygomis. Išrinkti šie ligų kodai: atopinio dermatito (L20.8, L20.9), astmos (J45.9, J45.0, J45.1, J45.8), alerginio rinito (J30.1, J30.2, J30.3, J30.4). Atopinio dermatito diagnozė analizuota abiem atvejais: tiek diagnozuota PGG, tiek patvirtinta alergologo, astma – tik patvirtinta vaikų pulmonologo, alerginis rinitas – tik patvirtintas alergologo arba ausų, nosies ir gerklės gydytojo (otorinolingologo). Iki vienerių metų ligas su astmos kodu (J45.9) pavadiname švokštimo ligomis. Visi specialistai vaikus konsultavo toje pačioje poliklinikoje po PPG siuntimo. Astmos ir atopinio dermatito diagnozės analizuotos keliais amžiaus tarpsniais: pirmaisiais gyvenimo metais, nuo 1 iki 2 metų, nuo 2 iki 6 metų; alerginio rinito – nuo 1 iki 2 metų, nuo 2 iki 6 metų. Sergamumas minėtomis ligomis vertintas nuo gimimo iki 6 metų. Tyrimo metu analizavome specialistų (astma – vaikų pulmonologo, alerginis rinitas – alergologo arba otorinolingologo) patvirtintas ligų diagnozes, kurios turėjo būti nustatytos remiantis tuo metu Lietuvoje galiojusiomis diagnostikos rekomendacijomis ir sutarimais (216–218). Į analizę AD diagnozę įtraukėme,

jeigu ji, kaip galutinė diagnozė, buvo nors kartą įrašyta statistiniame lape, iš kurio suvesta į CP duomenų bazę. Kas diagnozavo AD (BPG ir pediatras ar alergologas), nustatėme pagal specialistų konsultacijų kodus. Siekiant, kad tyrimas maksimaliai atitiktų realias pirminės sveikatos priežiūros įstaigos darbo sąlygas, gydytojų nustatytų diagnozių papildomai netikrinome.

Skiepijimas

Vaikai, gimę 2009 metais, buvo skiepijami pagal tuo metu galiojusį Lietuvos vaikų profilaktinių skiepijimų kalendorių, sudarytą remiantis Nacionalinės imunoprofilaktikos 2009–2013 metų programa. Pagal Lietuvos Respublikos vaikų profilaktinių skiepijimų kalendorių, patvirtintą Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2009 m. kovo 31 d. įsakymu Nr. V-242, visi vaikai Centro poliklinikoje tais metais buvo skiepijami centralizuotai tiekiamomis vakcinomis (2 pav.): BCG (BCG, SSI, Danija), HB (Engerix B, GSK), DTaP-IPV-Hib (Infanrix-IPV+Hib, GSK), MMR (Priorix, GSK).

LIETUVOS RESPUBLIKOS VAIKŲ PROFILAKTINIŲ SKIEPIJIMŲ KALENDORIUS

Vakcina	Amžius										
	Iki 24 val.	2–3 paros	1 mėn.	2 mėn.	4 mėn.	6 mėn.	15–16,5 mėn.	18 mėn.	6–7 metai	12 metų	15–16 metų
Tuberkuliozės vakcina (BCG)		BCG									
Hepatito B vakcina (HB)	HB*		HB			HB				HB** HB HB** skiriama, jei neskiepyti kūdikysteje	
Kokliušo, difterijos, stabligės vakcina (DTaP)				DTaP	DTaP	DTaP		DTaP	DTaP		Td difterijos, stabligės (suaugusiųjų) vakcina
B tipo Haemophilus influenzae infekcijos vakcina (Hib)				Hib	Hib	Hib		Hib			
Poliomielito vakcina (IPV)				IPV	IPV	IPV		IPV	IPV		
Tymų, epideminio parotito, raudonukės vakcina (MMR)							MMR		MMR	MMR*** skiriama, jei neskiepyti 6–7 metų	

2 pav. Lietuvos Respublikos vaikų profilaktinių skiepijimų kalendorius, galiojęs 2009–2010 m. (219)

Povakcininės reakcijos

Savo darbe vadovavomės ULAC pateikiamos nepageidaujamos reakcijos į skiepą apibrėžimu.

Nepageidaujama reakcija į skiepą – laikinas ar pastovus sveikatos būklės sutrikimas, sukeltas fizinių požymių, simptomų ir (ar) laboratorinių rodiklių pokyčius, prasidedančius po imunoprofilaktikos, ir, manoma, jos nulemtas.

4.2 Tyrimo metodai

4.2.1 I tyrimo etapo eiga: Pirminės sveikatos priežiūros įstaigos statistinių duomenų bazės analizė

Siekdami įvertinti alergiško ir nealergiško vaikų skiepavimo skirtumus, išsiaiškinti, ar įmanoma nustatyti šių skirtumų priežastis, pirmiausia tikrinome, ar vaikai, kuriems diagnozuotos alerginės ligos (atopinis dermatitas, alerginis rinitas ir bronchų astma), skiriasi nuo šiomis ligomis nesergančių vaikų pagal bendrą iki 2 ir iki 6 metų išskiepėtų vakcinų dozių skaičių. Toliau analizavome, ar vakcinavimas pagal skiepų kalendorių atskiromis vakcinomis yra susijęs su alerginių susirgimų raida nuo gimimo iki 6 metų amžiaus.

4.2.1.1 Alergiško ir nealergiško vaikų skiepavimo apimtys iki 2 metų skirtumai

Tiriamieji buvo suskirstyti į grupes.

Laiku visiškai paskiepyti – vaikai, kuriems iki 24 mėn. amžiaus įvykdytas Lietuvos skiepų kalendoriaus planas, galiojęs 2009–2010 m. Šie vaikai buvo paskiepyti numatytomis vakcinomis: tuberkuliozės (BCG), trimis dozėmis (HB1, HB2, HB3) hepatito B vakcinos, keturiomis dozėmis penkiavalentės difterijos, stabligės, neląstelinės kokliušo su *Haemophilus influenzae* (Hib) ir poliomieliito vakcinos (DTaP+IPV+Hib), raudonukės, tymų, parotito vakcinos pirma doze (MMR1).

Iki 2 metų amžiaus dalinai skiepyti – vaikai, skiepyti pagal planą, tačiau iki 2 metų amžiaus nepaskiepyti visais kalendoriuje numatytais skiepais. T. y. trūksta bent vienos iš šių vakcinų: tuberkuliozės (BCG), bent vienos hepatito B vakcinos dozės (HB1, HB2, HB3), bent vienos dozės penkiavalentės difterijos, stabligės, neląstelinės kokliušo su *H. Influenzae* ir poliomieliito vakcinos dozės (DTPa+IPV+Hib), raudonukės, tymų, parotito vakcinos pirmos dozės (MMR1).

Neskiepyti vaikai: iki 2 metų neskiepyti jokiais pagal skiepų kalendorių numatytais valstybės kompensuojamais skiepais.

4.2.1.2 Alerginių ligų diagnozių sąsajos su atskirų vakcinų skiepavimo pradžios laiku ir kiekvienos vakcinės įskiepytų dozių skaičiumi (skiepavimo plano sutrikimais)

Įskiepytų vakcinų dozių skaičius iki 7 mėnesių

Siekiant išanalizuoti skiepavimo plano iki 7 mėnesio sutrikimų (arba įskiepytų vakcinų dozių skaičiaus iki 7 mėn. amžiaus) sąsajas su alerginėmis ligomis, populiacija padalinta į grupes kiekvienai vakcinai atskirai. Išskyrėme BCG neskiepytų vaikų grupę, kurią sudarė 36 vaikai. Priklausomai nuo HB gautų vakcinų dozių iki 7 mėn. amžiaus, vaikai suskirstyti į visiškai HB trimis dozėmis iki 7 mėn. paskiepytus, dalinai skiepytus ir visai HB iki 7 mėn. neskiepytus (tie patys 36 vaikai, kurie nebuvo skiepyti BCG). Pagal įskiepytas DTaP-IPV-Hib vakcinės dozes tiriamieji sugrupuoti į šias grupes: visiškai paskiepytus – gavusius visas 3 vakcinės dozes per pirmuosius 6 mėnesius; dalinai skiepytus – gavusius vieną ar dvi dozes per tą patį laikotarpį; neskiepytus, t. y. iki 7 mėnesių amžiaus neskiepytus vaikus.

Vakcinų įskiepijimo laikas

Siekiant išsiaiškinti alerginių ligų diagnozių skirtingais amžiaus periodais sąsajas su vakcinų įskiepijimo laiku, tiriamųjų populiacija suskirstyta į grupes. Pagal skiepavimą BCG vakcina: laiku paskiepyti (gimdymo namuose) ir paskiepyti vėluojant 1 mėnesiu. Pagal skiepavimą HB vakcina laiką: paskiepyti pirma vakcinės doze laiku (per pirmą parą), paskiepyti 1 mėnesiu vėliau. Pagal skiepavimą DTaP-IPV-Hib vakcina: paskiepyti pirma doze laiku – 2 mėnesių amžiuje, vėluojant – 1 mėn. vėliau, t. y. 3 mėnesių amžiuje, pavėluotai – pirma dozė įskiepyta 4–6 mėnesių amžiuje.

4.2.2 II tyrimo etapo eiga: ambulatorinių kortelių analizė. Atvejo ir kontrolės tyrimas

Iš duomenų bazės (remiantis TLK-AM-10 klasifikacija) atrinktos 289 vaikų, kuriems alerginės ligos (atopinis dermatitas, alerginis rinitas, alerginė astma) buvo diagnozuotos gydytojų specialistų, ambulatorinės kortelės. Tiriamųjų grupei rankinės atrankos būdu (iš *Excel* lentelėje sukauptos duomenų bazės) parinkome 269 vaikų, kuriems CP duomenų bazės sistemoje nebuvo fiksuotos jokios alerginės ligos (remiantis TLK-10-AM), kontrolinę grupę. Retrospektyviam atvejo ir kontrolės tyrimui iš viso išrinktos 558 kortelės.

4.2.2.1 Povakcininių reakcijų analizė: dažnis ir pobūdis

Siekdami nustatyti, ar vakcinavimas vienodai saugus atopiškiems ir nealergiškiems vaikams, palyginome povakcininių reakcijų dažnį tarp vaikų, kuriems buvo alergologo diagnozuotas atopinis dermatitas, ir vaikų, kuriems jokios alerginės ligos nebuvo diagnozuotos.

Povakcininių reakcijų analizei iš 558 kortelių atrinkta 519 ambulatorinių kortelių. Iš 289 vaikų, kuriems buvo diagnozuotos alerginės ligos, atrinkome 250 vaikų, sergančių atopiniu dermatitu. Kontrolinė grupė – 269 vaikai, kuriems nebuvo diagnozuota jokia alerginė liga.

Į nepageidaujamų reakcijų po vakcinavimo analizę buvo įtraukti tik atopiniu dermatitu sirgę vaikai, bet neįtraukti tik alerginiu rinitu, tik astma arba tik alerginiu rinitu ir astma sirgę vaikai. Vaikų, kuriems, remiantis duomenų bazės informacija, buvo diagnozuotas alerginis rinitas ar astma, nuspręsta neįtraukti į jokią grupę, kadangi patiriamų povakcininių reakcijų laikotarpis yra ankstesnis, nei pasireiškia šios ligos, skirtingai nuo atopinio dermatito, dominuojančio pirmaisiais gyvenimo metais, kuomet intensyviausiai skiepijama.

Atskirai nagrinėjome grupę vaikų, kuriems nustatyta sensibilizacija kiaušiniui.

4.2.2.2 Skiepijimas, kaip alerginių ligų rizikos veiksnys

Siekdami išnagrinėti, ar, be jau visuotinai žinomų veiksnių (šeiminės alergijos anamnezės, žalingo aplinkos poveikio, veiksnių, veikusių vaisiaus vystymąsi gimdoje ir pirmaisiais gyvenimo mėnesiais, mitybos pobūdžio), skiepijimas gali būti susijęs su alerginių ligų rizika, palyginome vaikus, kuriems buvo diagnozuotos alerginės ligos, su alerginėmis ligomis nesirgusiais vaikais. Šalia DTaP-IPV-Hib vakcinos įskiepijimo laiko sąsajų su nagrinėtų ligų (AD, BA, AR) raida, analizavome kitus potencialius šių alerginių ligų rizikos ar apsauginius veiksnius, tokius kaip gimdymo būdas (natūralus ar SC), gimimo svoris, žindymas ir jo trukmė, brolių ar seserų skaičius, antibiotikų skyrimas (laikas, išrašytų antibiotikų kursų skaičius iki 1 m., iki 2 m. ir iki 6 m.), motinos amžius, kitų alerginių ligų buvimas, sensibilizacija.

Tiriamųjų suskirstymas grupėmis:

Pagal diagnozuotas alergines ligas

AD diagnozė:

- Atopinis dermatitas įtartas PGG ir patvirtintas alergologo su teigiamais alerginiais mėginiais;
- Įtartas PGG ir patvirtintas alergologo pagal klinikinius simptomus, tačiau alerginiai mėginiai neigiami arba nedaryti;
- Gydytojų specialistų įrašais ambulatorinėse kortelėse patvirtinta būdinga klinikinė ligos eiga, paūmėjimai ir medikamentinio gydymo poreikis.

AR diagnozė:

- Patvirtinta alergologo arba otorinolaringologo, esanti statistiniuose įstaigos duomenyse ir aprašyta ambulatorinėje kortelėje;
- Gydytojų specialistų įrašais ambulatorinėse kortelėse patvirtinta būdinga klinikinė ligos eiga, paūmėjimai ir medikamentinio gydymo poreikis.

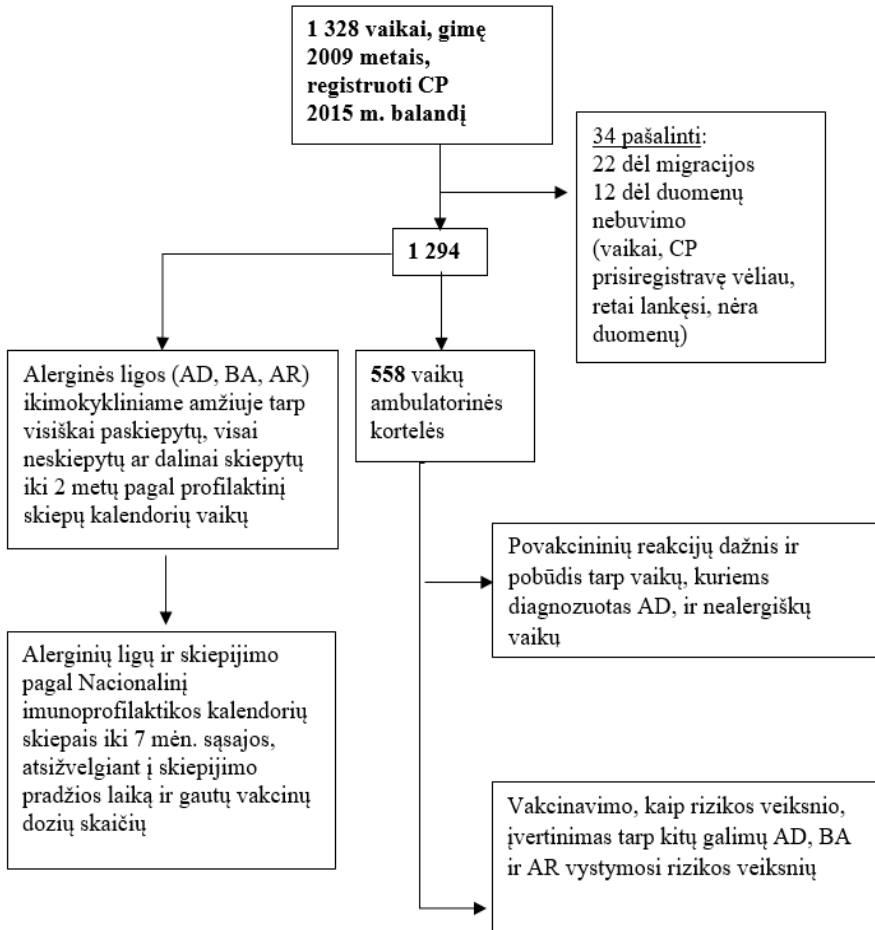
BA diagnozė:

- Alerginės astmos diagnozė patvirtinta pulmonologo, esanti statistiniuose įstaigos duomenyse ir aprašyta ambulatorinėje kortelėje;
- Gydytojų specialistų įrašais ambulatorinėse kortelėse patvirtinta būdinga klinikinė ligos eiga, paūmėjimai ir medikamentinio gydymo poreikis.

Nealergiški

- Niekada nediagnozuota jokia alerginė liga;
- Alerginė (atopinė) liga įtarta PGG, tačiau vėliau patvirtintas infekcinis bėrimas ar kvėpavimo takų susirgimas;
- Alerginė liga įtarta, tačiau alergologas po konsultacijos atmetė arba nepatvirtino alerginės ligos ir vėliau ambulatoriniuose įrašuose jokios alerginės ligos neregistravo, išanalizuoti gydytojų įrašai ambulatorinėse kortelėse alergijos nepatvirtino.

4.3. Bendra tyrimo schema



3 pav. Bendra tyrimo schema

4.4. Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant kompiuterinės SPSS 21.0 versijos statistinį duomenų analizės paketą (IBM, USA) bei *Microsoft Excel* 2013.

Kiekybinių kintamųjų duomenų pasiskirstymas tikrintas naudojant Shapiro–Wilk'o testą. Nepriklausomų kintamųjų, pasiskirsčiusių pagal normalųjį skirstinį, vidurkių skirtumai vertinti t testu arba Mann'o–Witney U

testu, jeigu nebuvo tenkinama normalumo prielaida. Kiekybiniams kintamiesiems, pasiskirsčiusiems pagal normalųjį skirstinį, apskaičiuoti ir lentelėse pateikiami vidurkiai \pm standartinis nuokrypis, ir medianos su kvartilų skirtumu kitais atvejais.

Kategorinių kintamųjų dažnio pasiskirstymas tarp grupių palygintas naudojant Chi kvadrato arba Fisher'io tikslųjį testus. Binarinių kintamųjų analizei apskaičiuotas šansų santykis ir 95 % pasiklovimo intervalas.

Potencialūs rizikos veiksniai ir jų sąsajos su alerginių ligų raida buvo vertinami sudarant binarinės logistinės regresinės analizės modelius. Galima veiksnų įtaka, jos dydis ir reikšmingumas alerginių ligų diagnozavimui iš pradžių buvo analizuojami sudarius vienalypės binarinės logistinės regresijos modelius. Vėliau, siekiant nustatyti nepriklausomus prognostinius veiksnius, jų įtakos dydį ir reikšmingumą alerginių ligų diagnozavimui, buvo sudaryti daugialypės binarinės logistinės regresijos modeliai. Skaičiuotas šansų santykis (ŠS) su 95 % pasiklovimo intervalu (PI). Pasirinktas pasiklovimo lygmuo lygus 0,05.

4.5. Bioetikos komiteto leidimas

Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. 158200-15-757-284) ir leidimo papildymas (Nr. 158200-757-PP1-22). Leista rinkti duomenis be duomenų subjektų sutikimo (dėl didelės tyrimo apimties ir retrospektyvinio tyrimo metodo).

5. REZULTATAI

5.1 I tyrimo etapo rezultatai: Pirminės sveikatos priežiūros įstaigos statistinių duomenų bazės analizė

Iš Centro poliklinikos (CP) duomenų bazės pagal tyrėjų specialiai suformuotą užklausą CP Informacinių technologijų ir statistikos skyriaus darbuotojai išrinko 1 328 vaikų, gimusių 2009 metais ir rinkimo metu, registruotų poliklinikoje, duomenis. Pirmajame tyrimo etape analizuoti 1 294 pacientų, atitikusių įtraukimo kriterijus, duomenys. Iš bendros imties buvo pašalinti 34 pacientai dėl duomenų trūkumo, emigracijos arba nesant informacijos apie skiepus ir apsilankymus pas gydytojus, dėl vėlesnio prisiregistravimo Centro poliklinikoje (esant registruotiems CP ne nuo gimimo arba nesant informacijos iš ankstesnės gydymo įstaigos duomenų poliklinikos duomenų bazėje). Iš jų 10 pašalinti iš imties, kadangi sistemoje nebuvo duomenų apie jų susirgimus, apsilankymus pas gydytojus bei vakcinavimo duomenų. Šie vaikai atvyko iš kitų poliklinikų, miestų, šalių, todėl nebuvo jų ankstesnių istorijų įrašų. Kiti 24 asmenys iš tyrimo pašalinti dėl migracijos, keliavę arba emigravę iš Lietuvos, dėl ko keitėsi skiepavimo laikas, duomenys buvo neišsamūs ir galėjo būti netikslūs.

5.1.1 Bendroji tiriamųjų charakteristika

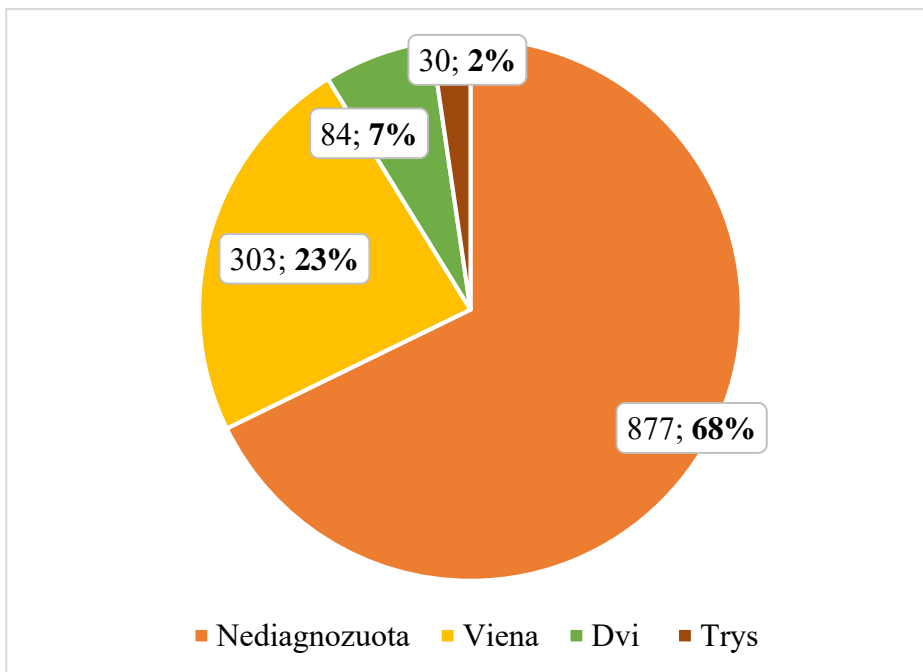
Tiriamųjų kohortą sudarė 650 mergaičių ir 644 berniukai (3 lentelė). Visi vaikai buvo gimę 2009 metais.

3 lentelė. Tiriamųjų kohorta

	Vaikų skaičius	%
Atrinkta iš duomenų bazės	1 328	
Pašalinta	34	
Tiriamųjų imtis	1 294	100
Berniukai	644	49,7
Mergaitės	650	50,3

5.1.1.1 Diagnozuotų alerginių ligų dažnis tiriamųjų grupėje

Bent viena alerginė liga: atopinis dermatitas, astma ar alerginis rinitas, iki 6 metų amžiaus nors kartą buvo diagnozuota 417 (32 %) vaikų. Visomis trimis alerginėmis ligomis sirgo 30 (2,3 %) vaikų, dvi buvo diagnozuotos 84 (6,5 %) vaikams, 303 (23,5 %) vaikams buvo diagnozuota viena iš minėtų ligų (4 pav.).



4 pav. Alerginių ligų skaičius tiriamųjų populiacijoje

Dominuojanti galutinė diagnozė poliklinikos statistinių lapų duomenyse tarp alerginių susirgimų, kurie buvo suvesti į CP duomenų bazę, buvo atopinis dermatitas, alergologo patvirtintas 21,0 % (n = 272) vaikų iki 6 metų amžiaus. Antra pagal dažnumą statistiniuose duomenų bazės įrašuose buvo bronchų astma – 14,2 %. Alerginis rinitas nustatytas 9,6 % vaikų iki 6 metų amžiaus. Šios diagnozės buvo renkamos tik iš specialistų (vaikų pulmonologo ir alergologo bei otorinolaringologo) įrašų.

Atopinį dermatitą ikimokykliniame amžiuje PGG bent kartą diagnozavo net 357 (27,6 %) vaikams, iš kurių 272 (73,1 %) patvirtino alergologas.

Alergologo diagnozuoto atopinio dermatito proporcijos ikimokykliniame amžiuje tarp berniukų ir mergaičių nesiskyrė. Tačiau berniukams pirminės grandies gydytojai atopinį dermatitą pirmaisiais gyvenimo metais diagnozavo

dažniau (atitinkamai 120 (18,5 %) nei mergaitėms (atitinkamai 85 (13,1 %)), $p = 0,008$. Ši tendencija išliko ir per visą ikimokyklinį laikotarpį (atitinkamai berniukai – 195 (30,3 %), mergaitės – 162 (24,9 %), $p = 0,03$). Astma dažniau buvo diagnozuojama berniukams – 104 (16,1 %) nei mergaitėms – 80 (12,3%), tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatėme ($p = 0,06$).

5.1.1.2 Diagnozuotų alerginių ligų dinamika

Atopinis dermatitas

Pirmaisiais gyvenimo metais atopinis dermatitas buvo diagnozuotas iš viso 205 (15,5 %) vaikams. Alergologas šią diagnozę iki 1 metų amžiaus patvirtino 126 (61,5 % PGG nustatytų atvejų) vaikams (4 lentelė).

4 lentelė. Atopinio dermatito diagnozė pirmaisiais gyvenimo metais

Atopinis dermatitas iki 1 metų amžiaus	Taip n (%)	Ne	Iš viso
Diagnozuotas PGG	205 (15,9 %)	1 089 (84,1 %)	1 294
Diagnozuotas alergologo	126 (9,7 %)	1 168 (90,3 %)	1 294

Antraisiais gyvenimo metais PGG atopinį dermatitą diagnozavo 123 vaikams, o alergologas tais metais patvirtino 116 naujų AD atvejų. Iš viso iki antrųjų gyvenimo metų AD diagnozę, nustatytą PGG, turėjo 210 vaikų, o patvirtintą alergologo – 164 vaikai (5 lentelė).

5 lentelė. Atopinio dermatito diagnozė antraisiais gyvenimo metais

AD nuo 1 iki 2 metų	Iš viso sirgo n (%)	Nauji atvejai	Liko	Daugiau iki 6 m. diagnozė nebuvo fiksuojama
Diagnozuotas PGG	210 (16,2 %)			105 (8,1 %)
		123 (9,5 %)	87 (6,7 %)	
Diagnozuotas alergologo	164 (12,7 %)			71 (5,5 %)
		116 (9,0 %)	48 (3,7 %)	

Nuo 2 iki 6 metų amžiaus pediatras ar BPG naujai diagnozavo atopinį dermatitą 29 vaikams, o alergologas – 30 vaikų. Sergamumas AD šioje amžiaus grupėje ženkliai sumažėjo: iš viso liko 75 vaikai, kuriems buvo alergologo patvirtinta AD diagnozė (6 lentelė).

6 lentelė. Atopinio dermatito diagnozė nuo 2 iki 6 metų (N = 1 294)

AD nuo 2 iki 6 m.	Iš viso diagnozuota n (%)	Nauji diagnozuoti atvejai n (%)	Liko n (%)	Diagnozė duomenų bazėje nefigūravo
Diagnozuotas PGG	100 (7,7 %)			152 (11,7 %)
		29 (2,2 %)	71 (5,5 %)	
Diagnozuotas alergologo	75 (5,8 %)			126 (9,7 %)
		30 (2,3 %)	45 (3,5 %)	

Bronchų astma

Astmos diagnozę į analizę įtraukėme tik jeigu liga buvo patvirtinta vaikų pulmonologo ir buvo įrašyta į statistinius CP duomenų bazės duomenis. Iš viso astma nuo gimimo iki 6 metų buvo diagnozuota 184 (14,2 %) vaikams. Astmos diagnozių skaičius su amžiumi dažnėjo. Astmos diagnozavimo dinamika pateikta 7 lentelėje.

7 lentelė. Sergamumo astma tiriamųjų populiacijoje nuo gimimo iki 6 metų dinamika

Astma	Iš viso sirgo n (%) iš 1 294	Nauji atvejai	Liko	Nesirgo / nėra duomenų, kad sirgo	Iš viso
Iki 1 metų	11 (0,9 %)			1 280 / 3	1 294
		11 (0,9 %)	-		
Nuo 1 iki 2 metų	67 (5,2 %)			1 224	1 294
		60 (4,6 %)	7 (0,5 %)		
Nuo 2 iki 6 metų	157 (12,1 %)			1 137	1 294
		113 (8,7 %)	44 (3,4 %)		
Iš viso		184 (14,2 %)			

Alerginis rinitas

Alerginio rinito diagnozę įtraukėme į analizę tik jeigu ji buvo patvirtinta alergologo arba / ir otorinolaringologo. Alerginis rinitas pirmaisiais gyvenimo metais nebuvo diagnozuotas nė vienam vaikui. Nuo vienerių iki 2 metų statistiniuose duomenų bazės duomenyse AR diagnozė buvo įrašyta 14 vaikų. Iš 14 vaikų, kuriems per antruosius gyvenimo metus buvo diagnozuotas AR, nepakitusi diagnozė vėlesniame amžiuje liko 8. Dažniausiai AR diagnozė buvo nustatyta 2–6 metų amžiuje. Šiuo amžiaus laikotarpiu AR sirgo iš viso 118 vaikų (8 lentelė).

8 lentelė. Alerginio rinito diagnozių dinamika

Alerginis rinitas	Iš viso sirgo n (%)	Nauji atvejai	Liko	„Pasveiko“, diagnozė panaikinta	Nesirgo / nėra duomenų, kad sirgo	Iš viso
AR 1–2 metų	14 (1,1 %)				1 278 / 2	1 294
		14 (1,1 %)				
AR 2–6 m.	118 (9 %)				1 175 / 1	1 294
		110 (8,4 %)	8 (0,6 %)	6		

Alerginių ligų diagnozių dažnio suvestinė skirtingais amžiaus periodais pateikiama 9 lentelėje.

9 lentelė. Alerginių ligų diagnozavimo dažnis skirtingais amžiaus periodais

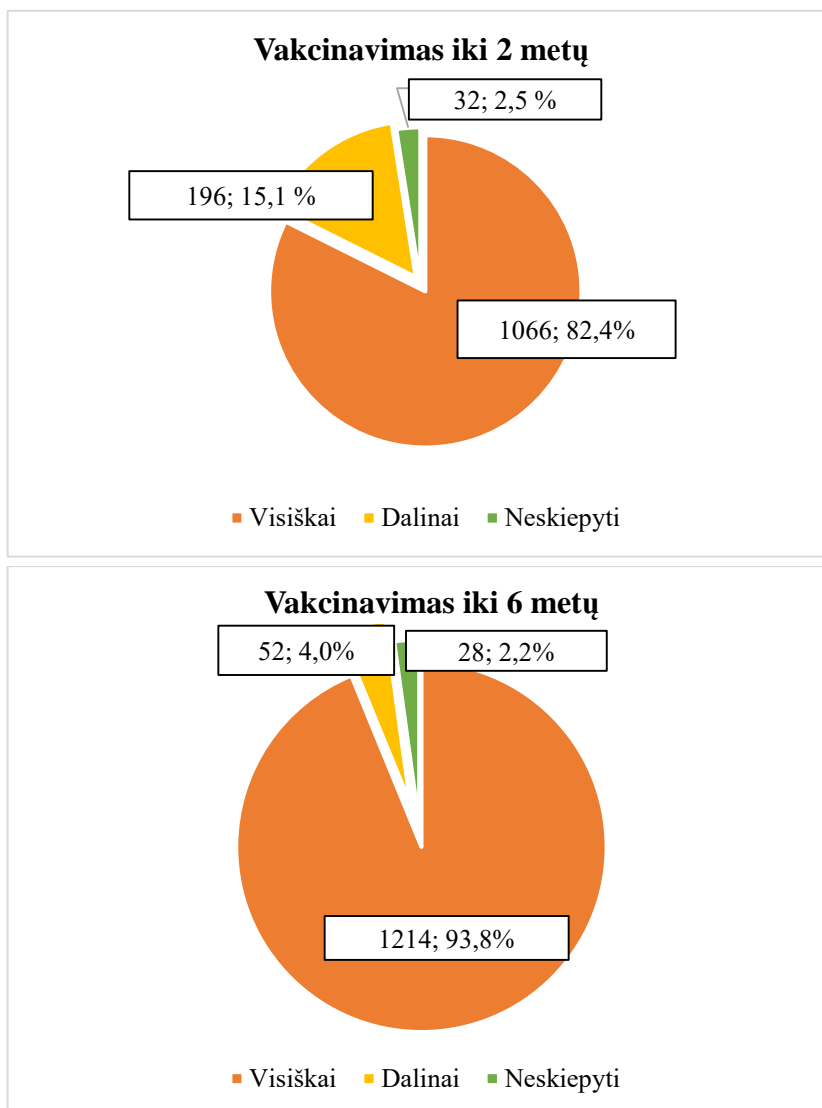
Diagnozuotos alerginės ligos	N	%
AD, diagnozuotas BPG ar apylinkės pediatro iki 6 m., iš viso	357	27,6
Iki 1 metų	205	57,4
1–2 metų amžiuje	123	34,5
2–6 metų amžiuje	29	8,1
AD, diagnozuotas alergologo iki 6 m., iš viso	272	21,0
Iki 1 metų	126	46,4
1–2 m.	116	42,6
2–6 m.	30	11,0
Astma, iki 6 metų diagnozuota pulmonologo, iš viso	184	14,2
Švokštimo liga iki 1 m.	11	6,0
1–2 m. diagnozuota astma	60	32,6
2–6 m. diagnozuota astma	113	61,4
Alerginis rinitas, diagnozuotas alergologo, ANG, iš viso	124	9,6
1–2 metų amžiuje	14 (8)*	11,3
2–6 metų amžiuje	110	88,7

*Nuo 2 metų 8 iš 14 vaikų, kurie turėjo įrašytą alerginio rinito diagnozę nuo 1 iki 2 metų, buvo patvirtintas alerginis rinitas, o 6 paneigtas (nes daugiau nesikartojo). Todėl galutinis lentelėje nurodytas alerginiu rinitu kada nors sirgusių vaikų skaičius – 124.

ANG – ausų, nosies ir gerklės gydytoja.

5.1.1.3 Skiepijimo apimtys: visiškai paskiepyti, neskiepyti ir dalinai skiepyti

Įvertinome bendras skiepijimo apimtis pagal NIPK tiriamojoje populiacijoje iki 2 metų amžiaus ir iki 6 metų amžiaus. Iki 2 metų dalinai skiepytų ir nepaskiepytų kartu buvo 17,6 % vaikų, tačiau iki 6 metų tokių vaikų proporcija sumažėjo iki 6,2 % (5 pav.).



5 pav. Vakcinavimo apimtys tiriamojoje populiacijoje iki 2 metų ir iki 6 metų skiepais, kuriais pagal Nacionalinį imunoprofilaktikos kalendorių vaikai turi būti paskiepyti iki 24 mėn.

5.1.1.4 Atskirų vakcinų įskiepijimas

Skiepijimo aprėptys atskiromis vakcinomis pagal NIPK 2009–2010 metais CP nesiskyrė nuo bendrų Lietuvos duomenų (10 lentelė).

10 lentelė. Skiepijimo aprėptį tirtoje populiacijoje Centro poliklinikoje (CP) palyginimas su Lietuvos statistikos departamento duomenimis (LT) (220)

Vakcina Metai	BCG	HB3	DTaP IPV Hib1	DTaP IPV Hib2	DTaP IPV Hib3	MMR1	DTaP IPV Hib4
LT 2009	99,5	95,7	–	–	97,4	96,1	–
LT 2010	98,9	94,5	–	–	94,8	96,1	–
CP 2009–2010	97,2	95,6	97,0	96,5	96,7	95,4	95,0
LT 2015	97,2	93,8	–	–	93,5	94,2	–

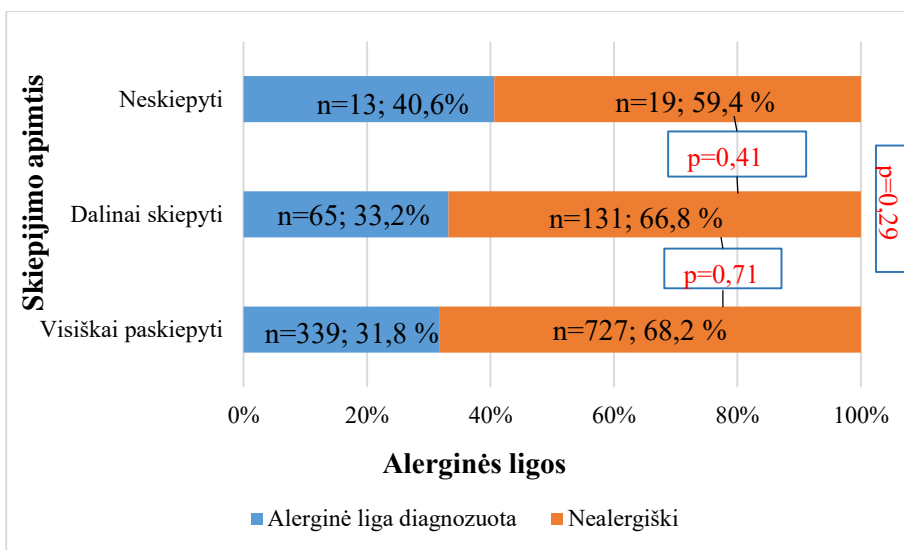
Lietuvos statistikos departamentas pateikia tik trečios DTI-IPV-Hib dozės įskiepijimo duomenis, todėl bendruose Lietuvos skiepijimo apimčių duomenyse nenurodyti pirmos, antros ir ketvirtos dozių duomenys.

11 lentelėje pateikiami paskiepytų vaikų skaičius ir procentas 2 ir 6 metų amžiuje kiekviena vakcina. Galime stebėti, kaip pakito ar nepakito tų pačių vaikų skiepijimas kiekviena vakcina nuo 2 iki 6 metų. Iki 2 metų skiepijimo aprėptys ne visomis vakcinomis siekė 90 %, o 6 metų sulaukę vaikai ne mažesne nei 95 % aprėptimi buvo paskiepyti visomis vakcinomis.

11 lentelė. Skiepijimo kiekviena vakcina dinamika iki 2 ir iki 6 metų

Skiepas	Paskiepytų iki 24 mėn. sk. (%)	Nepaskiepytų iki 24 mėn. sk. (%)	Paskiepytų iki 6 m. sk. (%)	Nepaskiepytų iki 6 m. (72 mėn. imtinai) sk. (%)
BCG	1 258 (97,2)	36 (2,8)	1 258 (97,2)	36 (2,8)
HB1	1 252 (96,8)	42 (3,3)	1 258 (97,2)	36 (2,8)
HB2	1 241 (95,9)	53 (4,1)	1 253 (96,7)	41 (3,3)
HB3	1 207 (93,3)	87 (6,7)	1 237 (95,6)	57 (4,4)
DTaP1	1 248 (96,4)	46 (3,6)	1 256 (97,0)	38 (3,0)
DTaP2	1 232 (95,2)	62 (4,8)	1 249 (96,5)	45 (3,5)
DTaP3	1 215 (93,9)	79 (6,1)	1248 (96,7)	46 (3,6)
MMR1	1148 (88,7)	146 (11,3)	1 235 (95,4)	59 (4,6)
DTaP4	1 079 (83,4)	215 (16,6)	1 229 (95,0)	65 (5,0)

Statistiniuose duomenų bazės įrašuose per 6 metus galutinių alerginių ligų diagnozių (AD, AR, BA) santykinai daugiausia nustatyta buvo tarp visai iki 2 metų neskiepytų vaikų. Tačiau lyginant visas tris vaikų grupes (visiškai paskiepytų, neskiepytų ir dalinai skiepytų pagal NIPK) pagal bendrą diagnozuotų alerginių ligų dažnį tarpusavyje statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvo nustatyta ($p > 0,05$ tarp kiekvienos iš grupių) (6 pav.).



6 pav. Bendras alerginių ligų (AD, BA, AR) diagnozių santykis galutiniuose statistiniuose elektroninės poliklinikos duomenų bazės duomenyse tarp iki 2 metų neskiepytų, dalinai skiepytų ir visiškai paskiepytų vaikų

5.1.2 Pirminės grandies gydytojų ir specialistų diagnozuotų alerginių ligų dažnis tarp visiškai paskiepytų, dalinai skiepytų ir neskiepytų vaikų

5.1.2.1 Skiepiai pagal planą iki 2 metų

Visiškai pagal NIPK iki 2 metų paskiepytųjų grupėje buvo santykinai mažiausia pirminės grandies gydytojų diagnozuoto AD (25,8 %) atvejų, palyginti su neskiepytais (34,4 %) ar dalinai skiepytais vaikais (36,2 %). Nors bendras alerginių ligų skaičius tarp visiškai paskiepytų, neskiepytų ir dalinai skiepytų vaikų statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau, alergines ligas analizuodami atskirai, nustatėme skirtumų vaikams, kuriems buvo diagnozuotas AD. Iš 196 vaikų, kurie buvo dalinai skiepyti iki 2 metų amžiaus, 21,9 % (n = 43) PGG pirmaisiais gyvenimo metais buvo diagnozavęs AD. Dalinai skiepytų vaikų grupėje AD statistiškai reikšmingai dažniau buvo diagnozuotas PGG, palyginti su visiškai paskiepytų vaikų grupe: iki 1 metų – atitinkamai 21,9 % ir 14,4 % (p = 0,008) ir iki pat 6 metų – atitinkamai 36,2 % ir 25,8 % (p = 0,003). Neskiepytiems vaikams PGG ir alergologas dažniau diagnozavo AD 2–6 metų amžiuje, tačiau ši grupė nuo dalinai skiepytų ir visiškai paskiepytų statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Kitų diagnozuotų ligų dažnis tarp visiškai paskiepytų, neskiepytų ir dalinai skiepytų vaikų statistiškai reikšmingai nesiskyrė (12 lentelė).

12 lentelė. Diagnozuotų alerginių ligų proporcijos tarp neskiepytų, dalinai skiepytų ir visiškai paskiepytų vaikų

Alerginių ligų diagnozės ir laikas	Neskiepyti iki 2 metų	Dalinai skiepyti	Visiškai paskiepyti	p
Vaikų skaičius	32	196	1 066	
AD iki 6 m. (Taip / Ne) PGG	11 (34,4 %) / 21	71 (36,2 %) / 125*	275 (25,8 %) / 791*	0,008
AD iki 1 m. PGG	8 (25,0) / 24	43 (21,9) / 153**	154 (14,4) / 912**	0,016
AD 1–2 m. PGG	8 (25,0) / 24	35 (17,9) / 161	167 (15,7) / 899	0,29
AD 2–6 m. PGG	5 (15,6) / 27***	19 (9,7) / 176	76 (7,1) / 991***	0,09
AD iki 6 m. alergologo	10(31,3)/22	46(23,5)/150	216(20,3)/850	0,21
AD iki 1 m. alergologo	3 (9,4) / 29	22 (11,22) / 174	101 (9,5) / 965	0,75
AD 1–2 m. alergologo	7 (21,9) / 25	24 (12,2) / 172	133 (12,5) / 933	0,28
AD 2–6 m. alergologo	4 (12,5) / 28	12 (6,1) / 184	59 (5,5) / 1 007	0,25
BA	1 (3,1) / 31	31 (15,8) / 165	152 (14,3) / 914	0,16
Švokštimo liga iki 1 m.	0/32	3 (1,5) / 192	8 (0,8) / 1 057	–
BA 1–2 m.	1 (3,1) / 30	10 (5,1) / 183	50 (4,7) / 1016	0,031
BA 2–6 m.	3 (9,4) / 29	23 (11,7) / 172	132 (12,4) / 934	0,28
AR	3 (9,4) / 29	19 (9,7) / 177	102 (9,6) / 964	0,98
AR 1–2 m.	1 (3,1) / 30	2 (1,0) / 192	11 (1,0) / 1 055	0,012
AR 2–6 m.	3 (9,4) / 29	18 (9,2) / 177	96 (9,0) / 970	0,99

Statistiškai reikšmingi PGG diagnozuoto AD iki 6 metų dažnio skirtumai nustatyti tarp dalinai skiepytų ir visiškai paskiepytų iki 2 metų vaikų (*p = 0,003) ir PGG diagnozuoto AD iki 1 metų dažnio skirtumai (**p = 0,008). 2–6 metų amžiaus grupėje AD statistiškai reikšmingai PGG dažniau diagnozavo neskiepytiems vaikams, palyginti su visiškai paskiepytais vaikais (**p = 0,07).

Norėdami turėti didesnę palyginamąją grupę ir tikėdamiesi ryškesnių skirtumų, į vieną grupę sujungėme neskiepytus su dalinai skiepytais iki 2 metų vaikais. Šią sujungtą grupę palyginome su visiškai paskiepytais vaikais (13 lentelė). Sujungus grupes rezultatai nepasikeitė, tik ėmė ryškėti tendencija, kad vaikai, kuriems pirmaisiais metais buvo diagnozuojama švokštimo liga (TLK-10 kodas J45.9), rečiau buvo paskiepijami laikantis NIPK plano, nors statistinio reikšmingumo tarp grupių nepasiekta ($p = 0,053$). Taip pat aiškiai matoma, kad iki metų atopinis dermatitas statistiškai reikšmingai dažniau PGG buvo diagnozuojamas dalinai skiepytiems ir neskiepytiems vaikams ($p = 0,003$) (13 lentelė).

13 lentelė. Diagnozuotų alerginių ligų proporcijos tarp sujungtos „iki 2 metų neskiepytų ir dalinai skiepytų“ vaikų grupės, palyginti su visiškai paskiepytų vaikų grupe

Alerginių ligų diagnozės ir laikas	Dalinai skiepyti + neskiepyti	Visiškai paskiepyti	p
	228 vaikai	1 066 vaikai	
AD diagnozė iki 6 m. (TAIP / NE) PGG	82 (36,0 %) / 146	275 (25,8 %) / 791	0,001
AD iki 1 m. PGG	51 (22,4) / 177	154 (14,4) / 912	0,003
AD 1–2 m. PGG	43 (18,9) / 185	167 (15,7) / 899	0,24
AD 2–6 m. PGG	24 (10,5) / 204	76 (7,1) / 991	0,08
AD iki 6 m. alergologas	56 (24,6) / 172	216 (20,3) / 850	0,15
AD iki 1 m. alergologas	25 (11,0) / 203	101 (9,5) / 965	0,49
AD 1–2 m. alergologas	31 (13,6) / 197	133 (12,5) / 933	0,64
AD 2–6 m. alergologas	16 (7,0) / 212	59 (5,5) / 1 007	0,38
BA	32 (14,0) / 196	152 (14,3) / 914	0,93
Švokštimo liga iki 1 m.	3 (1,3) / 224	8 (0,8) / 1 057	0,053
BA 1–2 m.	11 (4,8) / 213	50 (4,7) / 1 016	0,89
BA 2–6 m.	26 (11,4) / 201	132 (12,4) / 934	0,70
AR	22 (9,6) / 206	102 (9,6) / 964	0,97
AR 1–2 m.	3 (1,3) / 222	11 (1,0) / 1 055	0,69
AR 2–6 m.	21 (9,2) / 206	96 (9,0) / 970	0,91

5.1.2.2 Skiepai pagal planą iki 6 metų

Visai neskiepytų iki 6 metų amžiaus vaikų buvo 28. Iš jų 6 (21,4 %) statistiniuose poliklinikos duomenyse atopinis dermatitas buvo įrašytas kaip galutinė diagnozė. Bet kada iki 6 metų paskiepytų vaikų grupėje atopinis dermatitas, kaip galutinė diagnozė, buvo įrašytas 18,4 % (224 iš 1 215) paskiepytųjų. Net 33,3 % vaikų, kurie dėl vienokių ar kitokių priežasčių buvo tik dalinai skiepyti arba visai neskiepyti iki 6 metų amžiaus, galutinė statistinių poliklinikos duomenų diagnozė buvo AD. Išsamią analizę atlikome tokiais pat pjūviais kaip ir analizuodami situaciją iki 2 metų amžiaus, tačiau tendencija išliko ta pati. Palyginome dalinai skiepytus vaikus su neskiepytais ir statistškai reikšmingų skirtumų tarp šių grupių negavome, t. y. pagal alerginių ligų ir astmos diagnozių dažnį šios grupės nesiskyrė. Palyginus vaikus, paskiepytus ne visais NIPK rekomenduojamais skiepais, su visiškai bet kada paskiepytais vaikais, vėl išsiskyrė pirmaisiais metais PGG diagnozuotas AD – dalinai skiepytiems vaikams ši liga buvo diagnozuota dažniau ($p = 0,02$). Taip pat lyginome visai iki 6 metų neskiepytus vaikus su visiškai paskiepytais, tačiau čia reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatėme.

5.1.3 Skiepijimas pagal Nacionalinį imunoprofilaktikos kalendorių iki 7 mėnesių ir diagnozuotos alerginės ligos iki 6 metų

Tiriamųjų pagal kiekvienos vakcinos, kuri turi būti įskiepyta pirmaisiais gyvenimo metais (iki septinto mėnesio), įskiepijimo laiką ir įskiepytų vakcinų dozių skaičių pasiskirstymo rezultatai pateikiami 14 lentelėje.

BCG pirma dozė laiku buvo įskiepyta 1 157 (89,4 %) vaikams, o HB1 – 1 201 (95,5 %) vaikui. Tačiau per pirmąjį ir antrąjį gyvenimo mėnesius šiomis vakcinomis buvo paskiepyti praktiškai visi vaikai (> 95 %). Visai neskiepytų vaikų tiek BCG, tiek HB buvo 36 ir tai buvo tie patys vaikai. Nė vienam iš tų vaikų nebuvo nustatyta ilgalaikių kontraindikacijų skiepijimui.

BCG vakcina buvo paskiepyti 1 258 vaikai (97,2 %): 92 % (1 157) iš jų buvo paskiepyti gimdymo namuose, 7,1 % (92) per pirmąjį gyvenimo mėnesį, o 0,7 % (9) per pirmuosius gyvenimo metus. BCG ir HB1 vakcinomis niekada nebuvo skiepyti 36 (2,8 %) vaikai. HB1 vakcina iš viso buvo paskiepyti 1 258 (97,2 %) vaikai iki 6 metų amžiaus. 1 201 (95,5 %) vaikas buvo paskiepytas laiku, 40 (3,2 %) pirmąjį gyvenimo mėnesį, 17 (1,3 %) – vėliau. 1 253 (96,8 %) vaikai buvo paskiepyti HB2. Iš jų 1 007 (77,8 %) paskiepyti pagal Nacionalinį imunoprofilaktikos kalendorių; 195 (15,1 %) – per antrąjį mėnesį; 51 (3,9 %) – vėliau. 41 (3,2 %) vaikas nebuvo paskiepytas HB2. HB3

paskiepyti 1 237 vaikai (95,6 %): 1 014 iki 7 mėnesių, 224 – vėliau. 4,4 % (57) neskiepyti.

Skiepijimas DTaP-IPV-Hib laiku (2 mėn. amžiuje) buvo pradėtas 851 (t. y. 65,8 % visos imties) vaikui, 1 mėn. vėliau – 324 (t. y. 25 % visos imties) vaikams. Pavėluoto skiepijimo grupėje pirma DTaP vakcinės dozė buvo suleista tarp 4 ir 7 mėnesio 55 vaikams. Dar 25 vaikai buvo pradėti skiepyti po 7 mėnesio. Visomis trimis DTaP-IPV-Hib dozėmis iki 7 mėn. paskiepyta 1 016 (78,5 %) vaikų. Iš 64 (4,9 %) iki septinto mėnesio nepaskiepytų vaikų 39 niekada nepasiskiepijo (3 % iš visos imties).

Pirminį vakcinavimą laiku arba vėluojant iki 1 mėnesio (t. y. iki 7 mėn. amžiaus) trimis DTaP-IPV-Hib vakcinės dozėmis užbaigė 1 016 (78,5 %) vaikų (14 lentelė).

14 lentelė. Vakcinų įskiepijimo laikas ir įskiepytų dozių skaičius

Vakcina, laikas	Vaikų skaičius	%
BCG		
BCG skiepijimo laikas		
Laiku	1 157	89,4
Per pirmąjį gyvenimo mėnesį	92	7,1
Vėliau (2–15 mėn.)	9	0,7
Neskiepyti BCG	36	2,8
HB		
HB dozių įskiepyta iki 7 mėnesio		
Visiškai paskiepyti (3 dozės)	1 014	78,4
Dalinai skiepyti (1–2 dozės)	224	17,3
Neskiepyti HB	56	4,3
Tik iki 7 mėnesio, bet paskiepyti vėliau	20	35,7
Visai neskiepyti	36	64,3
Pirmos HB dozės laikas	1 258	
Laiku	1 201	95,5
Per 1-ą gyvenimo mėnesį	40	3,2
Nuo 2-o mėn. ir vėliau	17	1,3
DTaP-IPV-Hib		
DTaP-IPV-Hib dozių įskiepyta iki 7 mėnesio		
Visiškai paskiepyti (3 dozės)	1 016	78,5
Dalinai skiepyti	214	16,5
1 dozė	52	24,3
2 dozės	162	75,7
Neskiepyti	64	4,9
Iki 7 mėnesių	25	39,0
Niekada neskiepyti	39	61,0
Pirmos DTap-IPV-Hib dozės laikas	1 230	95,0
Laiku	851	69,2
1 mėn. vėluojant (3 mėn.)	324	26,3
Pavėluota (4–7 mėn.)	55	4,5

5.1.3.1 Diagnozuotų alerginių ligų sąsajos su vakcinų įskiepijimo laiku ir įskiepytų dozių skaičiumi

BCG įskiepijimo laikas ir faktas

Nustatėme, kad vaikams, kuriems BCG vakcina įskiepyta vienu mėnesiu vėliau, 2–6 metų amžiuje alergologas atopinį dermatitą diagnozavo 2,83 karto dažniau nei laiku paskiepytiems ($p = 0,03$). BCG įskiepijimo laikas nebuvo reikšmingai susijęs su astmos ir alerginio rinito diagnozavimo dažniu. Rezultatai pateikti 15 lentelėje.

15 lentelė. Diagnozuotų alerginių ligų dažnis skirtingais amžiaus periodais atsižvelgiant į BCG vakcinos įskiepijimo laiką ir faktą

	BCG paskiepyti laiku	BCG paskiepyti per 1 mėn.	ŠS (95 % PI)	<i>p</i> reikšmė	Neskiepyti BCG	ŠS (95 % PI)	<i>p</i> reikšmė
Vaikų skaičius grupėse Iš viso: 1 285	1 157 (90,0 %)	92 (7,2 %)			36 (2,8 %)		
Alerginės ligos diagnozė	n (%)	n (%)	1 mėn. vėliau – laiku		n (%)	Neskiepyti – laiku	
AD 0–6 m. PGG iš viso	316 (27,3)	28 (30,4)	1,16 (0,73–1,45)	0,52	12 (33,3)	1,33 (0,66–2,69)	0,43
Iki 1 m.	177 (15,3)	19 (20,7)	1,44 (0,85–2,45)	0,17	9 (25,0)	1,85 (0,85–3,99)	0,11
1–2 m. nauji	114 (9,9)	6 (6,5)	0,64 (0,27–1,49)	0,30	2 (5,6)	0,54 (0,13–2,27)	0,39
2–6 m. nauji	25 (2,2)	3 (3,3)	1,53 (0,45–5,15)	0,49	1 (2,8)	1,29 (0,17–9,82)	0,80
AD 0–6 m. alergologas iš viso	239 (20,7)	21 (22,8)	1,14 (0,68–1,89)	0,62	11 (4,4)	1,69 (0,82–3,48)	0,15
Iki 1 m.	112 (9,7)	11 (12,0)	1,27 (0,66–2,45)	0,48	3 (8,3)	0,85 (0,26–2,81)	0,79
1–2 m. nauji	104 (9,0)	5 (5,4)	0,58 (0,23–1,47)	0,25	6 (16,7)	2,03 (0,82–4,98)	0,12
2–6 m. nauji	23 (2,0)	5 (5,4)	2,83 (1,05–7,64)	0,03	2 (5,6)	2,90 (0,66–12,8)	0,14
Astma 0–6 m. iš viso	167 (14,4)	13 (14,1)	1,02 (0,61–1,72)	0,94	2 (5,6)	2,60 (0,67–10,01)	0,13
Švokštimo liga iki 1 m.	11 (1,0)	0 (0)	–	0,35	0 (0)	–	0,56
Astma 1–2 m. nauji	57 (4,9)	5 (5,4)	0,91 (0,37–2,21)	0,83	0 (0)	–	0,17
Astma 2–6 m. nauji	101 (8,7)	8 (8,7)	1,00 (0,50–1,20)	0,99	2 (5,6)	1,57 (0,40–6,12)	0,50
Alerginis rinitas 0–6 m. iš viso	107 (9,2)	14 (15,2)	0,61 (0,36–1,02)	0,06	3 (8,4)	1,11 (0,37–3,33)	0,85
1–2 m.	12 (1,0)	2 (2,2)	0,48 (0,11–2,10)	0,32	0 (0)	–	0,54
2–6 m. nauji	94 (8,1)	12 (13,0)	0,62 (0,36–1,09)	0,10	3 (8,3)	0,97 (0,32–2,93)	0,96

Paskiepyti laiku – vaikai, pagal Nacionalinį imunoprofilaktikos kalendorių tuberkuliozės vakcina paskiepyti gimdymo namuose.

Paskiepyti per pirmąjį mėnesį – vaikai, nepaskiepyti BCG gimdymo namuose, tačiau paskiepyti per pirmąjį gyvenimo mėnesį.

HB skiepijimo pradžia

Vaikams, kuriems pirmos hepatito B vakcinės dozės įskiepijimas vėlavo mėnesiu, 2,3 karto dažniau buvo diagnozuojama astma ($p = 0,02$) (16 lentelė). Alerginio rinito šansų padidėjimas atsižvelgiant į skiepijimo laiką šioje amžiaus grupėje buvo statistiškai nereikšmingas.

16 lentelė. Diagnozuotų alerginių ligų dažnis skirtingais amžiaus periodais atsižvelgiant į HB1 įskiepijimo laiką

	HB1 paskiepyti 1 mėn. vėliau	HB1 paskiepyti laiku	ŠS (95 % PI)	<i>p</i> reikšmė
Vaikų skaičius grupėse	N = 40 (3,2 %)	N = 1 201 (96,8 %)		
Alerginė liga	n (%)	n (%)		
AD 0–6 m. PGG iš viso	14 (35,0)	324 (27,0)	1,46 (0,75–2,83)	0,26
Iki 1 m.	10 (25,0)	184 (15,3)	1,84 (0,89–3,83)	0,10
1–2 m. nauji	3 (7,5)	117 (9,7)	0,75 (0,23–2,47)	0,64
2–6 m. nauji	1 (2,5)	23 (2,8)	1,31 (0,17–9,97)	0,79
AD 0–6 m. alergologas iš viso	8 (20,0)	249 (20,7)	0,96 (0,44–2,10)	0,91
Iki 1 m.	6 (15,0)	117 (9,7)	1,63 (0,67–3,98)	0,27
1–2 m. nauji	1 (2,5)	108 (9,0)	0,26 (0,03–1,91)	0,15
2–6 m. nauji	1 (2,5)	24 (2,0)	1,26 (0,17–9,53)	0,82
Astma 0–6 m. iš viso	11 (27,5)	170 (14,2)	2,30 (1,13–4,69)	0,02
Švokštimo liga iki 1 m.	0 (0)	11 (9,1)	–	0,54
Astma 1–2 m. nauji	4 (10,0)	57 (4,7)	2,23 (0,77–6,48)	0,13
Astma 2–6 m. nauji	7 (17,5)	104 (8,7)	2,24 (0,97–5,18)	0,05
Astma 2–6 m. sirgo iš viso	11 (27,5)	142 (11,8)	2,83 (1,38–5,78)	0,003
Alerginis rinitas 0–6 m. iš viso	8 (20,0)	111 (9,2)	2,45 (1,10–5,46)	0,02*
1–2 m.	2 (5,0)	11 (0,9)	5,69 (1,22–26,56)	0,01*
2–6 m. nauji	6 (15,0)	99 (8,2)	1,96 (0,81–4,79)	0,13
AR 2–6 m. iš viso	6 (15,0)	106 (8,8)	1,82 (0,75–4,44)	0,18

PASTABA. *Kadangi alerginis rinitas nebūdingas vaikams iki 2 metų, tyrimo metodika, deja, neleido patikrinti, kaip liga buvo diagnozuota ankstyvame amžiuje, tiksliau būtų vadovautis naujų AR atvejų nuo 2 iki 6 metų arba bendro sergančių vaikų skaičiaus rezultatais.

HB skiepijimas iki 7 mėnesių amžiaus

Nustatėme, kad atopinis dermatitas šeimos gydytojų ar pediatrų buvo 2,2 karto dažniau diagnozuojamas HB vakcina neskiepytų vaikų grupėje, palyginti su vaikais, iki 7 mėnesių gavusiais visas 3 vakcinas dozes ($p = 0,02$). Išsiskyrė vaikų iki vienerių metų amžiaus grupė: ŠS 2,57 (95 % PI: 1,24–5,34), $p = 0,01$. Taip pat ši tendencija buvo matoma alergologo diagnozuoto AD nuo 1 iki 2 metų amžiaus vaikams: atopinio dermatito diagnozė santykinai dažnesnė buvo neskiepytų vaikų grupėje ($p = 0,03$) (17 lentelė). Dalinai skiepytų vaikų grupė nuo visiškai paskiepytų ir visai neskiepytų pagal alerginių ligų diagnozių santykį reikšmingai nesiskyrė.

17 lentelė. Diagnozuotų alerginių ligų dažnis skirtingais amžiaus periodais lyginant visiškai HB vakcina iki 7 mėn. paskiepytus (gavusius 3 vakcinas dozes) vaikus su visai neskiepytais

	Visai neskiepyti HB	Visos 3 HB dozės iki 7 mėn.	ŠS (95 % PI)	<i>p</i> reikšmė
Vaikų skaičius grupėse	N = 36 (3,4 %)	N = 1 014 (96,6 %)		
Alerginė liga	n (%)	n (%)		
AD 0–6 m. PGG iš viso	16 (44,4)	267 (26,3)	2,24 (1,14–4,38)	0,02
Iki 1 m.	11 (30,6)	148 (14,6)	2,57 (1,24–5,34)	0,01
1–2 m. nauji	3 (8,3)	99 (9,8)	0,84 (0,25–2,79)	0,78
2–6 m. nauji	2 (5,6)	20 (2,0)	2,92 (0,66–13,01)	0,14
AD 0–6 m. alergologas iš viso	12 (33,3)	205 (20,2)	1,97 (0,97–4,01)	0,06
Iki 1 m.	3 (8,3)	93 (9,2)	0,90 (0,27–2,99)	0,86
1–2 m. nauji	7 (19,4)	91 (9,0)	2,45 (1,04–5,75)	0,03
2–6 m. nauji	2 (5,6)	20 (2,0)	2,92 (0,66–13,01)	0,14
Astma 0–6 m. iš viso	1 (2,8)	148 (14,6)	0,17 (0,02–1,23)	0,05
Švokštimo liga iki 1 m.	0 (0)	7 (0,7)	–	0,62
Astma 1–2 m. nauji	0 (0)	51 (5,0)	–	0,17
Astma 2–6 m. nauji	1 (2,8)	90 (9,0)	0,29 (0,04–2,17)	0,20
Alerginis rinitas 0–6 m. iš viso	3 (8,3)	97 (9,6)	0,86 (0,26–2,85)	0,80
1–2 m.	0 (0)	12 (1,2)	–	0,51
2–6 m. nauji	3 (8,3)	84 (8,3)	1,01 (0,30–3,35)	0,99

DTaP skiepavimo pradžia ir alerginės ligos

Santykinis atopinio dermatito dažnis analizuotais amžiaus periodais tarp laiku ir vienu mėnesiu vėliau pradėtų skiepyti vaikų grupių nesiskyrė. Tačiau mėnesiu vėluojančio skiepavimo vaikų grupėje buvo rečiau diagnozuojama astma ikimokykliniame amžiuje: ŠS 0,64 (95 % PI: 0,43–0,95), $p = 0,03$. Alerginių ligų diagnozavimo dažnis nekito lyginant dar labiau atidėto DTaP skiepavimo pradžios grupę su laiku paskiepytais vaikais (18 lentelė).

Alerginių ligų sąsajos su iki 7 mėnesių įskiepytų DTaP-IPV-Hib dozių skaičiumi

Išanalizavę duomenis, nustatėme, kad alerginių ligų diagnozavimas nuo 1 iki 6 metų amžiaus nebuvo susijęs su gautų DTaP-IPV-Hib vakcinų dozių skaičiumi.

Nustatėme, kad dalinai skiepytų vaikų grupėje PGG diagnozuoto AD iki vieno metų (ŠS 1,53 (95 % PI: 1,05–2,23); $p = 0,03$) ir švokštimo ligos (J45.9) dažnis (ŠS 4,02 (95 % PI: 1,22–13,29); $p = 0,01$) buvo statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su visiškai paskiepytais vaikais. Alergologo diagnozuoto atopinio dermatito atvejų taip pat buvo santykinai daugiau dalinai skiepytų iki 1 metų amžiaus vaikų grupėje (ŠS 1,24 (95 % PI: 0,77–1,99)), tačiau reikšmingo skirtumo nuo visiškai paskiepytų vaikų nenustatyta ($p = 0,38$) (19 lentelė).

DTaP-IPV-Hib neskiepytų vaikų situacija

Iki 7 mėnesių DTaP-IPV-Hib vakcina nebuvo pradėti skiepyti 64 vaikai (4,9 % kohortos). Iš jų 39 niekada nebuvo paskiepyti, o 25 pradėti skiepyti po septinto gyvenimo mėnesio. Informacijos apie ilgalaikes kontraindikacijas skiepyti duomenų bazėje neradome. Šios dvi grupės buvo palygintos tarpusavyje, tačiau statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Diagnozuotų alerginių ligų santykinis dažnis atsižvelgiant į DTaP-IPV-Hib vakcinavimo faktą pateiktas 19 lentelėje.

18 lentelė. Diagnozuotų alerginių ligų dažnis skirtingais analizuotais amžiaus periodais atsižvelgiant į pirmos DTaP-IPV-Hib dozės įskiepijimo laiką

	DTaP-IPV-Hib 1 dozė laiku	DTaP-IPV-Hib vėluojant 1 mėn.	ŠS (95 % CI) Vėluojant – laiku	DTaP-IPV-Hib pavėluotai	ŠS (95 % CI) Pavėluotai – laiku
Vaikų skaičius grupėse Iš viso: 1 230	851 (69,2 %)	324 (26,3 %)		55 (4,5 %)	
Alerginės ligos diagnozė	n (%)	n (%)		n (%)	
AD 0–6 m. PGG iš viso	235 (27,6)	81 (25,0)	0,87 (0,65–1,17)	19 (34,5)	1,38 (0,78–2,46)
Iki 1 m.	134 (15,7)	47 (14,5)	0,91 (0,63–1,30)	10 (18,2)	1,19 (0,58–2,42)
1–2 m.	79 (9,3)	29 (9,0)	0,96 (0,61–1,50)	9 (16,4)	1,91 (0,90–4,05)
2–6 m.	22 (2,6)	5 (1,5)	0,59 (0,22–1,57)	0 (0)	–
AD 0–6 m. alergologas iš viso	181 (21,3)	60 (18,5)	0,84 (0,61–1,16)	12 (21,8)	1,03 (0,53–2,00)
Iki 1 m.	87 (10,2)	27 (8,3)	0,80 (0,51–1,25)	4 (7,3)	0,69 (0,24–1,95)
1–2 m. nauji	73 (8,6)	26 (8,0)	0,93 (0,58–1,48)	8 (14,5)	1,81 (0,83–3,99)
2–6 m. nauji	21 (2,5)	7 (2,2)	0,87 (0,37–2,07)	0 (0)	–
Astma 0–6 m. iš viso	132 (15,5)	34 (10,5)	0,64 (0,43–0,95)*	12 (21,8)	1,52 (0,78–2,96)
Švokštimo liga iki 1 m.	10 (1,2)	1 (0,3)	0,26 (0,03–2,04)	1 (1,8)	1,56 (0,20–12,38)
Astma 1–2 m.	40 (4,7)	10 (3,1)	0,65 (0,32–1,31)	4 (7,3)	1,59 (0,55–4,62)
Astma 2–6 m.	81 (8,3)	22 (6,8)	0,69 (0,42–1,13)	7 (12,7)	1,39 (0,61–3,16)
Alerginis rinitas iš viso**	85 (10,0)	25 (7,7)	0,75 (0,47–1,20)	6 (10,9)	1,10 (0,46–2,65)
1–2 m.	11 (1,3)	3 (0,9)	0,71 (0,19–2,57)	0 (0)	–
2–6 m.	74 (8,7)	22 (6,8)	0,76 (0,47–1,25)	6 (11,0)	1,29 (0,53–3,10)

DTaP-IPV-Hib laiku – vaikai, paskiepyti difterijos, stabligės, kokliušo, poliomielite, *Haemophilus influenzae b* pirma doze 2 mėn. amžiuje;

DTaP-IPV-Hib vėluojant 1 mėn. – vaikai, paskiepyti difterijos, stabligės, kokliušo, poliomielite, *Haemophilus influenzae b* pirma doze 3 mėnesių amžiuje;

DTaP-IPV-Hib pavėluotai – pirma DTaP dozė įskiepiyta 4–6 mėn.

* p = 0,03

** Iki 2 metų amžiaus nebūdingas sergamumas alerginiu rinitu. Ši diagnozė nebuvo nustatyta nė vienam vaikui iki 1 metų. Pirmuoju amžiaus periodu vis dėlto pasirinktas laikotarpis nuo 1 iki 2 metų, kadangi sistemoje buvo 14 vaikų, kuriems iki 2 metų buvo įrašyta alerginio rinito diagnozė. Tiesa, 6 jų vėliau ši diagnozė paneigta, o 8 išliko. Tačiau pirmųjų 6 vaikų iš imties nepašalinome iš tyrimo.

19 lentelė. Diagnozuotų alerginių ligų dažnis skirtingais amžiaus periodais atsižvelgiant į DTaP-IPV-Hib vakciną iki 7 mėn., skaičių

	Visiškai paskiepyti DTaP iki 7 mėn.	Dalinai skiepyti	ŠS (95 % PI)	<i>p</i> reikšmė	Neskiepyti iki 7 mėn.	ŠS (95 % PI)	<i>p</i> reikšmė
Vaikų skaičius grupėse Iš viso: 1 294	N = 1 016 (82,6 %)	N = 214 (17,4 %)			N = 64 (5,9 %)		
Alerginių ligų diagnozės	n (%)	n (%)	Dalinai – visiškai paskiepyti		n (%)	Neskiepyti – visiškai paskiepyti	
AD 0–6 m. PGG iš viso	268 (26,4)	67 (31,3)	1,27 (0,92–1,75)	<i>0,14</i>	22 (34,4)	1,46 (1,86–2,49)	<i>0,16</i>
Iki 1 m.	147 (14,5)	44 (20,6)	1,53 (1,05–2,23)	<i>0,03</i>	14 (21,9)	1,66 (0,89–3,07)	<i>0,11</i>
1–2 m. nauji	99 (9,7)	18 (8,4)	0,85 (0,50–1,44)	<i>0,55</i>	6 (9,4)	0,96 (0,40–2,28)	<i>0,92</i>
2–6 m. nauji	22 (1,7)	5 (2,3)	1,08 (0,40–2,89)	<i>0,88</i>	2 (3,1)	1,46 (0,34–6,34)	<i>0,61</i>
AD 0–6 m. alergologas iš viso	208 (20,5)	45 (21)	1,03 (0,72–1,49)	<i>0,85</i>	19 (29,7)	1,64 (0,94–2,86)	<i>0,08</i>
Iki 1 m.	94 (9,3)	24 (11,2)	1,24 (0,77–1,99)	<i>0,38</i>	8 (12,5)	1,40 (0,65–3,03)	<i>0,39</i>
1–2 m. nauji	91 (9,0)	16 (7,5)	0,82 (0,47–1,43)	<i>0,49</i>	9 (14,0)	1,66 (0,80–3,48)	<i>0,17</i>
2–6 m. nauji	23 (2,3)	5 (2,3)	1,03 (0,39–2,75)	<i>0,95</i>	2 (3,1)	1,39 (0,32–6,04)	<i>0,66</i>
Astma 0–6 m. iš viso	145 (14,3)	33 (15,4)	1,10 (0,73–1,65)	<i>0,66</i>	6 (9,4)	0,62 (0,26–1,47)	<i>0,27</i>
Švokštimo liga iki 1 m.	6 (0,6)	5 (2,3)	4,02 (1,22–13,29)	<i>0,01</i>	0 (0)	–	<i>0,54</i>
Astma 1–2 m. nauji	48 (4,7)	11 (5,1)	1,09 (0,56–2,14)	<i>0,80</i>	3 (4,7)	0,99 (0,30–3,28)	<i>0,99</i>
Astma 2–6 m. nauji	92 (9,1)	18 (8,4)	0,92 (0,54–1,56)	<i>0,76</i>	3 (4,7)	0,49 (0,15–1,60)	<i>0,23</i>
Alerginis rinitas 0–6 m. iš viso	95 (9,4)	21 (9,8)	1,05 (0,64–1,73)	<i>0,83</i>	8 (12,5)	1,38 (0,64–2,99)	<i>0,41</i>
1–2 m.	13 (1,3)	0 (0)	–	<i>0,09</i>	1 (1,6)	1,24 (0,16–9,67)	<i>0,83</i>
2–6 m. nauji	81 (8,0)	21 (9,8)	1,26 (0,76–2,08)	<i>0,37</i>	7 (10,9)	1,42 (0,63–3,21)	<i>0,40</i>

Visiškai paskiepyti – vaikai, gavę visas 3 dozes DTaP-IPV-Hib vakciną pagal Nacionalinį imunoprofilaktikos kalendorių iki 7-to mėnesio.

Dalinai skiepyti – vaikai, gavę 1 arba 2 dozes DTaP-IPV-Hib pagal Nacionalinį imunoprofilaktikos kalendorių iki 7-to mėnesio.

5.2 II tyrimo etapo rezultatai: ambulatorinių kortelių analizė. Atvejo ir kontrolės tyrimas

5.2.1 Nepageidaujamos reakcijos į skiepus

Iš 519 vaikų, atrinktų povakcinių reakcijų tyrimui, 258 (49,7 %) buvo mergaitės ir 261 berniukas (50,3 %). Vaikų, kuriems buvo diagnozuotas AD su arba be kitų alerginių ligų, grupėje buvo 116 mergaičių ir 134 berniukai. Vaikų, kuriems nebuvo diagnozuotos ir alergologo patvirtintos alerginės ligos, grupėje atitinkamai – 142 mergaitės ir 127 berniukai. Lyčių pasiskirstymas tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tiriamojoje grupėje visi vaikai sirgo atopiniu dermatitu, o dalis jų – ir kitomis alerginėmis ligomis (20 lentelė). Daugiau nei pusei vaikų, turinčių AD diagnozę, t. y. 134 (52,6 %), atopinis dermatitas buvo diagnozuotas pirmaisiais gyvenimo metais. Anksčiausiai atopinis dermatitas buvo alergologo patvirtintas vieno mėnesio amžiuje, vėliausiai – 67 mėnesių (Mdn = 11, IQR = 13).

20 lentelė. Sensibilizacija alergenams vaikų, kuriems diagnozuotos alerginės ligos, grupėje

Diagnozės	Iš viso, n (%)	Patvirtinta sensibilizacija alergenams, n (%)	Nenustatyta arba netirta sensibilizacija, n (%)
Iš viso	250 (100 %)	139 (55,6 %)	111 (44,4 %)
Tik atopinis dermatitas	155 (62 %)	66 (42,6 %)	89 (57,4 %)
Atopinis dermatitas ir bronchų astma	41 (16,4 %)	28 (68,3 %)	13 (31,7 %)
Atopinis dermatitas ir alerginis rinitas	28 (11,2 %)	23 (82,1 %)	5 (17,9 %)
Atopinis dermatitas, bronchų astma ir alerginis rinitas	26 (10,4 %)	22 (84,6 %)	4 (13,6 %)

5.2.1.1 Nepageidaujamų reakcijų į skiepus, fiksuotų ambulatorinėse kortelėse, dažnis ir pobūdis vaikams iki 24 mėnesių

Peržiūrėjus 519 ambulatorinių kortelių, 28 vaikams iki 2 metų amžiaus rastos gydytojų užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos į skiepus. Povakcinių reakcijų į vieną skiepą buvo dokumentuotos 26 vaikams, o

2 vaikams – į du tos pačios vakcinės skiepus (vienam – DTaP2 ir DTaP3, kitam – DTaP1 ir DTaP3). Taigi, iš viso ambulatorinėse kortelėse buvo dokumentuota 30 nepageidaujamų reakcijų į skiepus. Povakcininės reakcijos buvo užfiksuotos 10 (35,7 %) mergaičių ir 18 (64,3 %) berniukų ($p = 0,141$). Dažniausiai povakcininės reakcijos dokumentuotos po antros DTaP vakcinės dozės – 7 vaikams iš 28, rečiausiai – po antros ir trečios hepatito B vakcinės dozių – po vieną nepageidaujamą reakciją į skiepus (22 lentelė).

Nepageidaujamos reakcijos į skiepus užfiksuotos 16 (6,4 %) vaikų, kuriems buvo diagnozuotas AD, ir 8 (3,0 %) vaikams, kuriems nebuvo diagnozuotos jokios alerginės ligos. Vaikai, kuriems buvo diagnozuotas AD, patyrė 18 nepageidaujamų reakcijų į skiepus, o nealergiški vaikai – 14. Nepageidaujamų reakcijų į skiepus dažnis tarp lyginamųjų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,063$). Nepageidaujamų reakcijų į skiepus dažnis po kiekvienos vakcinės tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Nepageidaujamų reakcijų į vakcinas dažniai kiekvienoje grupėje kiekvienai vakcinai pateikti 21 ir 22 lentelėse.

21 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į skiepus dažnio tarp vaikų, kuriems diagnozuotas atopinis dermatitas, ir vaikų, kuriems nediagnozuotos alerginės ligos, palyginimas

Vakcina	Visi tiriamieji*	Vaikai, turintys AD diagnozę	Kontrolinė grupė: nealergiški vaikai	ŠS (95 % PI)
BCG	3/496	1/241	2/255	0,53 (0,05–5,82)
HB1	0/495	0/240	0/255	–
HB2	1/491	1/237	0/254	$p = 0,30$
HB3	1/481	1/235	0/246	$p = 0,31$
DTaP1	6/491	2/240	4/251	0,52 (0,09–2,88)
DTaP2	7/485	5/237	2/248	2,62 (0,50–13,61)
DTaP3	5/485	4/237	1/248	4,12 (0,46–37,71)
DTaP4	4/471	2/231	2/240	1,04 (0,15–7,44)
MMR1	3/476	2/234	1/242	2,07 (0,17–22,97)
Iš viso	30/4371	18/2132	12/2239	1,58 (0,76–3,28)

*Patirtos povakcininės reakcijos / iš viso vakcina paskiepyta vaikų

Po HB1 įskiepijimo povakcininių reakcijų nepatyrė nė vienas tiriamasis. Po HB2 ir HB3 įskiepijimo povakcininių reakcijų nepatyrė nė vienas kontrolinės grupės vaikas. Kitoms vakcinoms nepageidaujamos reakcijos buvo fiksuotos abiejose grupėse, tačiau statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatėme (21 lentelė).

Bendra II etapo 519 tiriamųjų ambulatorinėse kortelėse dokumentuotų nepageidajamų reakcijų į vakcinas statistika pateikiama 22 lentelėje.

22 lentelė. Bendra ambulatorinėse kortelėse dokumentuotų nepageidaujamų reakcijų į vakcinas statistika (n = 519)

Nepageidaujamos reakcijos į skiepus	VAKCINA									
	BCG	HB1	HB2	HB3	DTaP1	DTaP2	DTaP3	DTaP4	MMR1	Iš viso
Povakcinių reakcijų skaičius (iš n = 519)	3	0	1	1	6	7	5	4	3	30
Iš jų vaikams, sergantiems AD (n = 250)	1		1	1	2	5	4	2	2	18
Vakcinės įskiepijimo laiko mediana (mėnesiais)	2–3 para*		1	6	2,5	4	6	28,5	16	
Amžiaus, kada pasireiškė povakcininė reakcija, mediana (mėnesiais)	4**		1	6	2,5	4	6	28,5	16	
Reakcijos tipas:										
Vietinė	0	0	0	1	1	1	2	2		7
Sisteminė	0	0	1	0	5	5	2	2	3	18
<i>Lengva</i>			<i>1</i>		<i>5</i>	<i>4</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>14</i>
<i>Sunki</i>						<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>4</i>
BCG limfadenitas	2									2
BCG limfadenopatija	1									1
Kita:										
Vangumas ar neramumas						1	1			2

Nepageidaujamos reakcijos į skiepus: vietinė – paraudimas su ar be patinimo; sisteminė lengva – karščiavimas iki 38,5 °C; sisteminė sunki – karščiavimas > 39 °C.

* Mediana mėnesiais neskaičiuota, kadangi skiepas atliktas pirmomis paromis.

** BCG limfadenitas ar limfadenopatija diagnozuota 3 vaikams: 3, 4 ir 12 mėn. amžiuje. Diagnozės patvirtintos remiantis klinikiniais duomenimis ir echoskopuojant, vaikai konsultuoti chirurgo.

Nepageidaujamos reakcijos užfiksuotos ir keturiems į tyrimą neįtrauktiems dėl metodikoje nurodytų priežasčių vaikams. Vienam vaikui, kuriam buvo diagnozuotas alerginis rinitas, dokumentuota reakcija į DTaP3 vakciną (PGG įrašas ambulatorinėje kortelėje). Antram vaikui reakcija į BCG vakciną – BCG limfadenitas, gydytas operaciniu būdu. Trečiam vaikui, kuriam buvo diagnozuota astma – reakcija į DTaP1, o ketvirtam vaikui, kuris buvo sensibilizuotas kviečiams – reakcija į MMR1: vietinės reakcijos – paraudimas.

5.2.1.2 Alergija kiaušiniui ir vakcinavimas

Vaikų, kuriems buvo diagnozuotas AD, grupėje 139 buvo patvirtinta sensibilizacija maisto ar aplinkos alergenams, iš jų 43 (30,9 %) – kiaušiniui (sensibilizacija patvirtinta teigiamais odos dūrio mėginiais). Du iš 43 kiaušiniui sensibilizuotų vaikų nebuvo paskiepyti MMR1 vakcina, nors kontraindikacijų skiepiui nei ambulatorinėse kortelėse, nei duomenų bazės sistemoje nebuvo nurodyta, jokios anafilaksinės reakcijos nefiksuotos. Iš 43 kiaušiniui įsijautrusių vaikų 39 buvo paskiepyti visiškai, o 4 skiepyti dalinai (pagal Nacionalinį imunoprofilaktikos kalendorių paskiepyti ne visomis vakcinų dozėmis). Vienas iš 4 dalinai skiepytų vaikų buvo paskiepytas tik BCG vakcina, du vaikai – nepaskiepyti DTaP4 vakcina, dar vienas vaikas – nepaskiepytas MMR1 ir DTaP4 vakcinomis. Nepageidaujamų reakcijų į skiepus, susijusių su alergija kiaušiniui, šiems vaikams nustatyta. Vienam iš jų ambulatorinėje kortelėje buvo užfiksuota lengva sisteminė nepageidaujama reakcija į DTaP2 vakciną – karščiavimas pirmą parą po skiepijimo (nustatyta PGG).

5.2.2 Vakcinavimo ir ankstyvųjų gyvenimo veiksnių sąsajos su alerginėmis ligomis

Vakcinavimo, kaip ankstyvojo veiksnio, alergijos vystymosi analizei iš atrinktos 289 vaikų, kuriems buvo diagnozuotos alerginės ligos, grupės pašalinome 49 vaikus, kuriems:

- alergologas diagnozavo AD iki 2 mėnesių amžiaus, t. y. iki pradėdant skiepijimą DTaP-IPV-Hib (24 vaikai);
- jeigu AD iki 2 mėn. buvo diagnozuotas PGG, o alergologo patvirtintas vėliau (22 vaikai);
- jeigu skiepijimo pradžios laikas sutapo su AD nustatymo laiku (2 vaikai);

- jeigu AD diagnozuotas vėliau nei 2 mėn. amžiuje, bet dar iki pradėdant skiepimą (1 vaikas).

Iš atrinktų ambulatorinių kortelių atrankos kriterijus atitikusių 240 vaikų 203 buvo diagnozuotas atopinis dermatitas, 62 buvo diagnozuotas alerginis rinitas, 76 vaikams – alerginė astma. Iš 203 vaikų, kuriems buvo diagnozuotas atopinis dermatitas – 47 (23,2 %) buvo diagnozuota astma ir 43 (21,2 %) alerginis rinitas. Atopinį dermatitą pirmaisiais gyvenimo metais alergologas diagnozavo 88 vaikams, 74 vaikams per antruosius gyvenimo metus ir 41 vaikui po antrojo gimtadienio. Kontrolinę grupę sudarė 269 vaikai, neturėję alerginių ligų diagnozių. Lyčių pasiskirstymas grupėse buvo panašus.

Skiepimas pirmosiomis vakcinomis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau nuo antrojo mėnesio buvo stebima tendencija, jog alergiškų vaikų grupėje buvo santykinai daugiau DTP2, DTP3 ir HB3 bei MMR1 vakcinomis paskiepytų vaikų nei nealergiškų vaikų grupėje (23 lentelė). MMR1 skiepas buvo neatliktas didesnei daliai alerginėmis ligomis nesirgusių (10,4 %) nei alerginėmis ligomis sirgusių grupės vaikų (5 %). Nepageidaujamų reakcijų į vakcinas dažnis šiose imtyse nesiskyrė. Vaikams, kuriems buvo diagnozuotos alerginės ligos, iki septinto mėnesio buvo įskiepyta vidutiniškai daugiau vakcinų dozių nei nealergiškiems vaikams ($p = 0,013$). Dalinai skiepytų vaikų santykinai daugiau buvo nesirgusių alerginėmis ligomis vaikų grupėje. Vienintelės iš tiriamų vakcinų – DTP1 vakcinos – atidėjimas vienu mėnesiu buvo susijęs su mažesne alerginės bronchų astmos diagnozavimo tikimybe. Atitinkamai ŠS 0,38 (0,19–0,80), $p = 0,008$. Mėnesiu vėluojantis skiepimas DTP1 neturėjo įtakos nei atopinio dermatito, nei alerginio rinito diagnozavimo dažniui. Atitinkamai AD: ŠS 0,84 (0,55–1,30), $p = 0,43$; AR: ŠS 0,64 (0,32–1,29), $p = 0,21$.

Namuose, mūsų surinktais duomenimis, gimė 8 vaikai: po 4 abiejose tiriamųjų grupėse. Cezario pjūvis atliktas beveik vienodam skaičiui gimdyvių abiejose grupėse. Patologija po gimimo konstatuota 68 naujagimiams: 57,4 % vaikų, kuriems buvo diagnozuotos alerginės ligos, grupėje ir 42,6 % nealergiškų vaikų grupėje. Dominuojanti patologijos po gimimo diagnozė buvo įgimta infekcija. Vaikų, kuriems buvo diagnozuotos alerginės ligos, grupėje ji sudarė 43,6 % visų diagnozių po gimimo, kontrolinėje – 13,8 %. Kitos diagnozės, tokios kaip hipotrofija, hiperbilirubinemija, stebėjimas dėl motinos patologijos, ABO netapatumas, tarp grupių pasiskirstė tolygiai – po 1–3 vaikus ir reikšmingų skirtumų nesudarė.

Nustatėme, kad pirmaisiais gyvenimo metais vaikų, kuriems buvo diagnozuotos alerginės ligos, grupėje ir kiekviename alerginių ligų pogrupyje

atskirai dažniau buvo skiriami antibiotikai. Vaikams nuo 2 metų amžiaus dažnesnis antibiotikų išrašymas buvo susijęs su astmos ir alerginio rinito, bet ne su atopinio dermatito diagnozėmis. Antraisiais gyvenimo metais antibiotikų išrašymas tarp tiriamųjų ir kontrolinės grupės vaikų nesiskyrė. Skirtų iki šešerių metų antibiotikų kursų skaičius tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (23 lentelė).

Stebėjome tendenciją, kad vaikai, kuriems buvo diagnozuotas alerginis rinitas, buvo gimę ($p = 0,054$) ir išrašyti iš ligoninės ($p = 0,05$) didesnio vidutinio svorio, palyginti su nealergiškais vaikais. Atopiniu dermatitu ir astma susirgusių vaikų svoris gimimo ir išrašymo metu nesiskyrė nuo niekada alergiškais nebuvusių vaikų. Paminėtina, jog nealergiškų vaikų grupėje buvo 3 vaikai, kuriems gimus konstatuota hipotrofija, o tiriamųjų grupėje tokių vaikų nebuvo.

Pusei iš tyrimui atrinktų vaikų ($n = 253$) buvo atlikti alerginiai mėginiai (ODM arba / ir specifiniai IgE). Alerginiai mėginiai atlikti didžiajai daliai vaikų, kuriems buvo diagnozuotos alerginės ligos ($n = 189$). 70 % jų nustatyta sensibilizacija aplinkos arba maisto alergenams. Alerginėmis ligomis nesirgusių vaikų grupėje alerginiai mėginiai atlikti 64 vaikams. Iš jų 22 % nustatyta sensibilizacija, tačiau nedidžioji dalis jokia alerginė liga.

Alergologinė šeimos anamnezė ambulatorinėse kortelėse buvo dokumentuota tik 34 vaikams: 24 alerginėmis ligomis sirgusiems vaikams ir 10 nealergiškų vaikų. Alergiški buvo dviejų sveikų vaikų grupės ir 17 alergiškų vaikų grupės pirmos eilės giminaičiai. Gavome statistiškai reikšmingą skirtumą tarp grupių ($p = 0,01$), tačiau dėl mažos tiriamųjų imties ir klaidingo rezultato galimybės alergologinės šeimos analizės neįtraukėme į tolesnę veiksnių analizę.

23 lentelė. Vaikų, kuriems diagnozuotos alerginės ligos, ir nealergiškų vaikų grupės duomenų palyginimas

	Alergiški n = 240	Nealergiški n = 269	p	AD	BA	AR
Alerginės ligos						
AD (su / be BA, AR)	203	–		203	47 (61,8 %)	43 (69,4 %)
BA (su / be AD, AR)	76	–			76	28 (45,2 %)
AR (su / be AD, BA)	62	–			28 (36,8 %)	62
VEIKSNIAI						
Lytis: berniukai / mergaitės	127 (52,9 %)	125 (46,47 %)	0,16	104 (51,2 %)	44 (57,9 %)	32 (51,6 %)
Vakcinavimas						
BCG paskiepyti	231 (96,3 %)	255 (94,8 %)	0,52	195 (96,1 %)	75 (98,7 %)	61 (93,3 %)
BCG paskiepyti laiku	211 (91,3 %)	238 (93,3 %)	0,49	179 (88,2 %)	69 (90,8 %)	55 (90,3 %)
HB1 taip	230 (95,8 %)	254 (94,4 %)	0,54	194 (95,6 %)	75 (98,7 %)	61 (98,4 %)
HB2 taip	228 (95,0 %)	253 (94,1 %)	0,70	192 (94,6 %)	75	60 (96,8 %)
HB3 taip	228 (95,0 %)	244 (90,7 %)	0,09	192 (94,6 %)	75	60 (96,8 %)
DTaP1 taip	230 (95,8 %)	251 (93,3 %)	0,25	194 (95,6 %)	76 (100 %)	60
DTaP1 1 mėn. vėliau / laiku	53 (24,7 %)	69 (29,9 %)	0,24	48 (23,6 %)	10 (14,1 %)*	12 (21,4 %)
DTaP2 taip	230 (95,8 %)	247 (91,8 %)	0,07	194 (95,6 %)	76	60
DTaP3 taip	230 (95,8 %)	247 (91,8 %)	0,07	194 (95,6 %)	76	60
Visos 3 DTaP dozės 7 mėn.	184 (76,7 %)	196 (72,9 %)	0,31	160 (78,8 %)	60 (78,9 %)	51 (96,2 %)
Vakcinų dozės iki 7 mėn.	5,93 ± 0,59	5,78 ± 0,87	0,013			
Skiepyti vs. Dalinai + neskiepyti	194 (80,8 %)	204 (75,8 %)	0,20	165 (81,3 %)	64 (84,2 %)	52 (83,9 %)
Dalinai skiepyti	38 (15,5 %)	52 (19,3 %)	0,26	29 (14,3 %)	12 (15,8 %)	9 (14,5 %)
Neskiepyti	8 (3,3 %)	13 (4,8 %)	0,51	7 (3,4 %)	0	1 (1,6 %)
MMR1	228 (95,0 %)	241 (89,6 %)	0,03	192 (94,6 %)	75 (98,7 %)	60 (96,8 %)
Gimdymo būdas						
Gimė namuose	4 (1,7 %)	4 (1,5 %)	p = 1,0	3 (1,5 %)	0	1 (1,6 %)
Stacionare	236	265		200	75 (98,7 %)	61 (98,4 %)
Natūraliai	194 (81,2 %)	218 (81,3 %)	p = 1,0	160	59 (77,6 %)	51 (82,3 %)
SC	45 (18,8 %)	50 (18,7 %)		42 (20,8 %)	17 (22,4 %)	11 (17,7 %)

Kita / nežinoma	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)		1	–	–
Vyresnių brolių / seserų skaičius	0,47 ± 0,74 Min 0, Max 4	0,46 ± 0,72 Min 0, Max 4	0,93			
Žindymas						
Nežindytas	9 (4,4 %)	4 (1,6 %)	0,16	9 (4,6 %)	0	2 (3,4 %)
Žindytas	222 (92,5 %)	252 (93,7 %)	0,58	188 (92,6 %)	76 (100 %)	56 (90,3 %)
< 6 mėn.	96 (43,2 %)	116 (46,0 %)				
6–12 mėn.	126 (56,8 %)	136 (54,0 %)				
Svorio duomenys	n = 238	n = 268				
Gimimo svoris 100 g	35,57 ± 4,90	35,02 ± 4,98	0,80	35,60 ± 4,90	35,35 ± 5,03	36,35 ± 4,44 p = 0,054
Gimimo svorio	Min 21,80 Max 47,40	Min 17,70 Max 49,70				
Svoris išrašant 100 g	n = 225	n = 257				
	33,98 ± 4,40	33,25 ± 4,57	0,77	33,99 ± 4,52	33,88 ± 4,24	34,54 ± 4,37 p = 0,05
Svoris išrašant	Min 23,00 Max 45,30	Min 20,70 Max 48,70				
Gimimo patologija	39 (16,3 %)	29 (10,8 %)	0,09	35 (17,2 %)**	13 (17,1 %)	8 (12,9 %)
Įgimta infekcija	17 (43,6 %)	4 (13,8 %)	0,002	15 (p = 0,002)	5 (p = 0,025)	5 (p = 0,016)
Motinos amžius	29,18 ± 5,44	29,33 ± 5,48	0,65			
Antibiotikų išrašymas						
Skirta pirmais metais	107 (44,6 %)	89 (33,3 %)	0,011	89 (43,8 %)**	38 (50 %)**	31 (50 %)**
Kursų sk. skirta pirmais gyvenimo m.	1,11 ± 0,77 Min 0, Max 6	0,73 ± 0,45 Min 0, Max 5	0,002	1,08 ± 0,74	1,02 ± 0,78 (p < 0,05)	1,11 ± 0,81 (p < 0,05)
Skirta nuo 1 iki 2 m.	117 (48,8 %)	126 (47,2 %)	0,79	92 (45,3 %)	45 (52,9 %)	32 (51,6 %)
Kursų sk. antrais metais	1,34 ± 1,01 Min 0, Max 6	1,16 ± 0,83 Min 0, Max 6	0,263	1,26 ± 0,90	1,46 ± 1,21 (p < 0,05)	1,62 ± 1,24 (p < 0,05)

Kursų sk. nuo gimimo iki 2 m.	1,94 ± 1,80 Min 0, Max 10	1,55 ± 1,30 Min 0, Max 8	0,006	1,91 ± 1,66	2,00 ± 1,88 (p < 0,05)	2,08 ± 1,25 (p < 0,05)
Kursų sk. per 6 m.	4,95 ± 3,41 Min 0, Max 20	4,02 ± 3,01 Min 0, Max 16	0,282	5,62 ± 3,89	6,21 ± 6,05	5,46 ± 3,78
Sensibilizacija						
Alerginiai mėginiai atlikti	n = 189	n = 64		n = 160	n = 64	n = 58
Alerginiai mėginiai teigiami	131 (69,3 %)	14 (22,6 %)	0,0001	113 (70,6 %)	46 (71,9 %)	48 (77,4 %)
Povakcininės reakcijos	15 (6,2 %)	11 (4,1 %)	0,316	13 (6,4 %)	3 (3,9 %)	2 (3,2 %)

Visi kiekybiniai kintamieji išreikšti vidurkiu ± standartinis nuokrypis.

Gimimo svoris ir naujagimio svoris išrašant iš liginės išreikštas šimtais gramų.

* p = 0,008, ** p = 0,042, *** p = 0,021, **** p = 0,01, ***** p = 0,019, lyginant su nealergiškais

5.2.2.1. Ankstyvųjų rizikos veiksnių sąsajos su alerginėmis ligomis

Vakcinavimo bei kitų ankstyvųjų gyvenimo veiksnių ryšį su specialistų diagnozuotų alerginių ligų raida ir šio ryšio stiprumą nagrinėjome naudodami vienialypės ir daugialypės binarinės logistinės regresijos analizės modelius.

Vienialypės binarinės logistinės regresijos modeliuose, analizuodami po vieną veiksnį, nustatėme, kad bendrą alerginių ligų diagnozavimo riziką nežymiai didino kiekviena iki 7 mėn. įskiepijamų (BCG, HB1, HB2, HB3, DTaP1, DTaP2, DTaP3) vakcinų dozė (ŠS 1,337; 95% PI: 1,005–1,778). Įvairių skiepų atlikimo laikas ir kombinacijos bet kurios diagnozuotos alerginės ligos diagnozavimui reikšmingos įtakos neturėjo. Vienu mėnesiu vėliau, nei numatyta NIPK, atidėtas DTaP1 įskiepijimas buvo susijęs su 0,786 karto mažesne alerginių ligų diagnozavimo rizika, tačiau statistiškai nereikšmingai ($p = 0,217$). Įgimta infekcija buvo reikšmingai susijusi su dažniau diagnozuojamomis alerginėmis ligomis (ŠS 5,050; 95 % PI: 1,672–15,25), tačiau daugialypės analizės modeliuose šis veiksnys nebuvo statistiškai reikšmingas (24 lentelė).

Antibiotikų skyrimas pirmaisiais gyvenimo metais, taip pat išrašytų antibiotikų kursų skaičius pirmaisiais gyvenimo metais ir per dvejus gyvenimo metus skirtų antibiotikų skaičius buvo susiję su didesne bendra alerginių ligų diagnozavimo rizika. Antibiotikų skyrimas antraisiais gyvenimo metais nebuvo įtrauktas į daugialypės binarinės logistinės regresijos modelius, kadangi didžiajai daugumai vaikų AD diagnozuotas iki pirmojo gimtadienio, be to, analizavome ankstyvuosius veiksnius.

Analizuodami skiepavimo ir ankstyvųjų gyvenimo veiksnių ryšį su specialistų diagnozuotų alerginių ligų raida, sudarėme keletą daugialypės binarinės logistinės analizės modelių, palaipsniui įtraukdami vis daugiau veiksnių. Daugialypės binarinės logistinės regresijos modelyje, į kurį įtraukti pirmiausia visi skiepavimo variantai, statistiškai reikšmingai su alerginių ligų raida susijusių veiksnių nenustatyta. Po to atrinkome veiksnius, kurie neabejotinai įvyko iki susergant alerginėmis ligomis: gimdymo būdas (gimdymas natūraliais takais, kaip apsauginis veiksnys), lytis (vyriškoji), gimimo patologija, vyresnių brolių ir seserų turėjimas, DTaP1 įskiepijimo laikas (laiku – 2 mėn. ir 1 mėnesiu vėluojant), žindymas, gimimo svoris ir svoris išrašant (pokytis – šimtu gramų), vėliau pridėjome antibiotikų išrašymą pirmaisiais gyvenimo metais. Dviejuose skirtinguose modeliuose su alerginių susirgimų diagnozavimo rizikos padidėjimu nepriklausomai susijęs buvo skirtų antibiotikų kursų skaičius pirmaisiais gyvenimo metais. Kol nebuvo atsižvelgta į antibiotikų išrašymą pirmaisiais gyvenimo metais, pastebėjome

tendenciją, jog naujagimio svoris išrašant iš gydymo įstaigos gali būti susijęs su šiek tiek dažniau diagnozuojamomis alerginėmis ligomis (24 lentelė).

24 lentelė. Vakcinavimo kūdikystėje apimties ir laiko bei ankstyvų gyvenimo veiksnių ryšio su diagnozuotomis alerginėmis ligomis stiprumas

N = 509	Vienalypės analizės modeliai		Daugialypės analizės modelis su DTaP1 laiku		Daugialypės analizės modeliai	
	ŠS (95 % PI)	<i>p</i>	ŠS (95 % PI)	<i>p</i>	ŠS (95 % PI)	<i>p</i>
Skiepijimas					I modelis – 442 vaikai	
DTP1 paskiepijimas	1,649 (0,746–3,647)	0,216	–			
DTP1 laiku lyg. su ne laiku paskiepytais	1,174 (0,582–2,368)	0,654	–			
DTaP1 laikas: 1 mėn. vėliau	0,768 (0,505–1,168)	0,217				
BCG skiepas	1,407 (0,599–3,317)	0,432	–			
HB1 skiepas	1,358 (0,598–3,083)	0,464	–			
DTaP1 laikas pamėnesiui nuo 2 mėn.	1,001 (0,958–1,047)	0,948	–			
DTaP dozių sk. iki 7 mėn.	1,167 (0,957–1,423)	0,127	–			
DTaP1 laiku lyg. su neskiepytais	1,668 (0,753–3,694)	0,207	–			
DTaP3 laiku / ne	1,020 (0,652–1,597)	0,930	–			
HB3 laiku	1,034 (0,649–1,616)	0,918	–			
DTaP doz. iki 7 mėn. pagal planą vs. Neskiepyti + vėluoja	1,224 (0,819–1,830)	0,325	–			
Neskiepyti DTaP iki 7 mėn.	0,651 (0,335–1,266)	0,205	–			
Vakcinų dozių sk. iki 7 mėn.	1,337 (1,005–1,778)	0,046	–			
Vakcinų dozių sk. iki 2 m.	1,092 (0,967–1,234)	0,156	–			

Skiepijimas vs. Dalinai skiepyti + neskiepyti	1,344 (0,878–2,057)	0,174	–			
Neskiepyti vs. Kiti	0,679 (0,277–1,668)	0,398	–			
Demografiniai rodikliai					II modelis – 372	
Lytis: berniukas	1,295 (0,913–1,835)	0,147				
Gimimo mėnuo (1)	1,036 (0,982–1,092)	0,195	–			
Gimimo aplinkybės						
Gimdymas ligoninėje	0,891 (0,220–3,600)	0,871	–			
Gimimo būdas (SC)	1,011 (0,647–1,681)	0,961				
Gimimo svoris (100 g)	1,023 (0,987–1,060)	0,212				
Svoris išrašant (100 g)	1,038 (0,997–1,080)	0,073			(II) 1,045 (0,997–1,094)	0,067
Gimimo patologija	1,606 (0,959–2,690)	0,072				
Įgimta infekcija	5,050 (1,672–15,25)	0,004				
Išrašymo iš neonat. (1 diena)	1,028 (0,942–1,123)	0,534	–			
Motinos amžius (pamečiui)	0,995 (0,962–1,029)	0,763	–			
Ankstyvieji veiksniai					III modelis – 347	
Brolių / seserų sk.	1,006 (0,780–1,297)	0,964				
Žindymas	0,392 (0,119–1,289)	0,123				
AB skyrimas pirmais gyv. m.	1,609 (1,123–2,306)	0,010				
Antibiotikų kursai 1 metais	1,480 (1,200–1,824)	0,0001	1,438 (1,133–1,826)	0,003	(III) 1,463 (1,15–1,903)	0,002

Alergija						
Al. anamnezė	9,714 (1,635–57,72)	0,012	–		–	

Nulinis daugialypės dvinarės logistinės regresijos modelis – ankstyvieji gyvenimo veiksniai ir DTaP1 vakcinės atidėjimas 1 mėnesiu.

I modelis – visi skiepijimo variantai.

II modelis: BCG laiku / mėn. vėliau, DTP1 laikas, DTP3 laiku, lytis, motinos amžius, SC, gimimo svoris 100 gramų, gimimo svoris išrašant (kas 100 g), gimimo patologija, išrašymo iš gydymo įstaigos diena.

III modelis: BCG laiku / mėn. vėliau, DTP1 laikas, DTP3 laiku, lytis, motinos amžius, SC, gimimo svoris 100 gramų, gimimo svoris išrašant (kas 100 g), gimimo patologija, išrašymo iš gydymo įstaigos diena, vyresni broliai / seserys, žindymas (taip / ne), AB skirti pirmais metais (taip / ne), AB kursų skaičius 1 gyvenimo metais.

Toliau analizavome ankstyvųjų gyvenimo veiksnių sąsajas su atskirų alerginių ligų diagnozėmis.

5.2.2.2. Atopinio dermatito diagnozavimo rizikos veiksniai

Analizuodami atopinio dermatito diagnozavimo rizikos veiksnius vienalytės binarinės logistinės regresijos metodu, nustatėme, kad gimimo patologija buvo susijusi su 1,724 karto didesne AD diagnozės rizika. Įgimta infekcija AD diagnozės riziką didino net 5,325 karto. Antibiotikų išrašymas ir jų skyrimo dažnis taip pat buvo susijęs su didesne AD diagnozės rizika. Nustatėme, kad žindymas buvo apsauginis atopinio dermatito diagnozės veiksnys: ŠS 0,332 (95 % PI: 1,101–1,093), $p = 0,07$.

Kiekvienas papildomai skiriamas antibiotikų kursas pirmaisiais gyvenimo metais atopinio dermatito diagnozės riziką nepriklausomai didino 1,448 karto ($p = 0,003$), tačiau pats antibiotikų išrašymo faktas daugialytės binarinės logistinės regresijos modeliuose nebuvo susijęs su AD rizikos padidėjimu. Įgimta infekcija, veikiant kitiems veiksniams, nebuvo statistiškai reikšmingas atopinio dermatito rizikos veiksnys (25 lentelė).

25 lentelė. Atopinio dermatito rizikos veiksniai

N = 472	Vienalytės analizės modeliai AD lyginant su sveikais vaikais (be AR ir be BA)		Daugialytės analizės modelis	
	ŠS (95 % PI)	<i>p</i>	ŠS (95 % PI)	<i>p</i>
VEIKSNIAI				
Skiepijimas			I modelis – 413 vaikų	
BCG skiepijimas	1,338 (0,550–3,254)	0,520		
DTP1 paskiepijimas	1,546 (0,680–3,516)	0,299		
DTP1 laiku / ne laiku	1,242 (0,588–2,625)	0,570		
DTaP1 laikas nuo 2 mėn. (pamėnesiui)	1,007 (0,963–1,054)	0,755	–	
DTP1 laikas: 1 mėn. vėliau	0,841 (0,545–1,298)	0,434		
HB1 skiepas	1,273 (0,546–2,970)	0,577		
HB1 pamėnesiui	0,711 (0,235–2,158)	0,547	–	

HB3 laiku	0,901 (0,381–2,130)	0,813	–	
DTaP3 laiku / ne laiku	0,818 (0,334–2,008)	0,662	–	
DTaP doz. iki 7 mėn. pagal planą vs. Neskiepyti + vėluoja	1,387 (0,901–2,132)	0,318	–	
Vakcinų dozių sk. iki 7 mėn.	1,278 (0,962–1,697)	0,091		
Skiepijimas vs. Dalinai skiepyti + neskiepyti	1,384 (0,882–2,169)	0,157		
Neskiepyti vs. Kiti	0,703 (0,275–1,796)	0,462	–	
Demografiniai rodikliai			II modelis – 346 vaikai	
Lytis: berniukas	1,210 (0,840–1,743)	0,306		
Gimimo mėnuo (1)	1,045 (0,988–1,104)	0,124	–	
Gimimo aplinkybės				
Gimdymas ligoninėje	1,006 (0,223–4,547)	0,993		
Gimimo būdas (SC)	1,145 (0,724–1,810)	0,564		
Gimimo svoris (100 g)	1,024 (0,987–1,063)	0,209		
Svoris išrašant (100 g)	1,037 (0,995–1,081)	0,087	II 1,048 (0,998–1,099) III 1,045 (0,994–1,098)	0,058 0,082
Gimimo patologija	1,724 (1,015–2,930)	0,044		
Įgimta infekcija	5,325 (1,737–16,22)	0,003		
Išrašymo iš ligoninės diena	1,046 (0,957–1,144)	0,322		
Motinos amžius (pamečiui)	0,993 (0,958–1,030)	0,718		
Ankstyvieji veiksniai			III modelis – 324 vaikai	
Brolių / seserų sk.	1,037 (0,796–1,352)	0,786		

Žindymas	0,332 (0,101–1,093)	0,070		
AB skyrimas 1 gyvenimo metais	1,561 (1,072–2,275)	0,020		
Antibiotikų kursai 1 metais	1,460 (1,183–1,824)	0,001	III 1,448 (1,124–1,866)	0,003
Alergija				
Al. anamnezė	11,000 (1,603–75,502)	0,015	–	

Alergologinė anamnezė neįtraukta į daugialypės logistinės regresijos modelius dėl nedidelės tiriamųjų, turėjusių šiuos duomenis, imties.

5.2.2.3. Bronchų astmos diagnozavimo rizikos veiksniai

Vienalypės logistinės regresijos modeliuose nustatėme, kad antibiotikų išrašymas pirmaisiais gyvenimo metais 2 kartus ($p = 0,009$) ir kiekvienas papildomas antibiotikų paskyrimas 1,59 karto ($p = 0,002$) didino astmos diagnozės riziką ikimokykliniame amžiuje. Stebėjome tendenciją, kad kiekvienu mėnesiu atidėtas DTap1 dozės įskiepijimas buvo susijęs su astmos rizikos mažėjimu, tačiau statistiškai nereikšmingai. DTap pirmos dozės atidėjimas nuo antro iki trečio gyvenimo mėnesio, t. y. vienu mėnesiu, buvo reikšmingai susijęs su astmos diagnozavimo rizikos sumažėjimu: ŠS 0,385 (0,186–0,795), $p = 0,01$. Vyrishkoji lytis buvo susijusi su didesne astmos diagnozavimo rizika 1,5 karto, tačiau statistinio reikšmingumo lygmens šis veiksnys nepasiekė (26 lentelė).

Vaikų, kuriems buvo diagnozuota alerginė astma, ir vaikų, kuriems alerginės ligos nediagnozuotos, grupėse iš viso buvo tik 4 nežindyti vaikai. Apie 17 vaikų žindymą duomenų ambulatorinėse kortelėse nebuvo. Iki 6 mėn. buvo žindomi 147 vaikai, ilgiau nei 6 mėn. – 177 vaikai. Lygindami astma sergančių vaikų ir kontrolinę grupę nustatėme, kad žindymo trukmė nesusijusi su alerginės astmos diagnozės rizika.

Daugialypės regresijos modelyje, kuriame nagrinėjome vakcinavimo sąsają su diagnozuota alergine astma stiprumą, DTap-IPV-Hib1 atidėjimas nuo antro iki trečio mėnesio išliko reikšmingu veiksniumi, susijusiu su astmos diagnozės rizikos sumažėjimu. Vis dėlto, modelį papildžius gimties aplinkybėmis, šis veiksnys tapo nereikšmingas astmos rizikos sumažėjimui. Visame modelyje vieninteliu reikšmingai su astmos rizikos padidėjimu beveik 1,5 karto susijusiu veiksniumi liko kiekvieno papildomo antibiotikų kurso skyrimas ($p = 0,033$) (26 lentelė).

26 lentelė. Alerginės bronchų astmos diagnozavimo rizikos veiksniai

N = 345	Vienalypės analizės modeliai		Daugialypės logistinės regresijos modeliai	
	VEIKSNIAI	ŠS (95 % PI)	<i>p</i>	ŠS (95 % PI)
Skiepijimas			I modelis (n = 248)	
BCG paskiepijimas	4,118 (0,533–31,827)	0,175		
BCG laiku vs. 1 mėn. vėliau	0,821 (0,312–2,164)	0,691		
DTP1 paskiepijimas	BA grupėje nebuvo neskiepytų	0,999	–	
DTP1 laiku / ne laiku paskiepytais	1,163 (0,419–3,226)	0,772		
DTaP1 laikas pamėnesiui nuo 2 mėn.	0,808 (0,590–1,107)	0,184		
DTP1 laikas: 1 mėn. vėliau	0,385 (0,186–0,795)	0,010	I 0,397 (0,192–0,823) II 0,479 (0,234–1,057)	0,013 0,069
HB1 skiepas	4,429 (0,576–34,082)	0,153		
HB1 laikas pamėnesiui	0,945 (0,782–1,142)	0,557		
HB3 laiku	1,168 (0,594–2,296)	0,659		
DTaP3 laikas pamėnesiui nuo 6 mėn.	0,976 (0,926–1,029)	0,374		
DTaP doz. iki 7 mėn. pagal planą	1,397 (0,756–2,579)	0,286		
Vakcinų dozių sk. iki 7 mėn.	1,499 (0,865–2,569)	0,149		
Skiepijimas vs. Dalinai skiepyti + neskiepyti	1,699 (0,864–3,344)	0,125		
Neskiepyti	<i>Tarp 13 neskiepytų vaikų nė vienas nesirgo astma</i>	–	–	
Demografiniai rodikliai			II modelis (234)	
Lytis: berniukas	1,584 (0,947–2,650)	0,080		
Gimimo mėnuo (1)	1,037 (0,959–1,121)	0,366		
Gimimo aplinkybės				

Gimdymas ligoninėje	<i>Tik 4 vaikai gimė namuose</i>		–	
Gimimo būdas (SC)	1,256 (0,675–2,337)	0,471		
Gimimo svoris (100 g)	1,013 (0,962–1,067)	0,616		
Svoris išrašant (100 g)	1,032 (0,973–1,095)	0,290		
Gimimo patologija	1,708 (0,839–3,476)	0,140		
Įgimta infekcija	4,762 (1,242–18,25)	0,023	–	
Išrašymo iš ligoninės diena	1,053 (0,939–1,179)	0,378		
Motinos amžius (pamečiui)	0,984 (0,937–1,033)	0,521		
Ankstyvieji veiksniai			III modelis (226)	
Brolių / seserų sk.	0,738 (0,476–1,146)	0,716		
AB skyrimas 1 gyvenimo metais	2,000 (1,193–3,353)	0,009		
Antibiotikų kursai 1 metais	1,591 (1,188–2,130)	0,002	1,484 (1,032–2,135)	0,033
Žindymas	<i>Nežindyti tik 4 vaikai</i>		–	
Žindymas > 6 mėn. vs. < 6 mėn.	1,128 (0,665–1,913)	0,655	–	
Alergija				
Al. anamnezė	8,000 (1,001–63,963)	0,050	–	

III modelio kintamieji palaiapsniui: BCG skiepas, BCG 1 mėn. vėlavimas, DTP laiku paskiepyti, DTP1 įskiepijimas 1 mėn. vėliau, HB1 skiepijimas, HB1 pamėnesiui, HB3 laiku, DTP3 pamėnesiui, DTaP trys dozės iki 7 mėn, vakcinų dozių skaičius iki 7 mėn., visiškai paskiepyti, lytis, gimimo mėnuo, SC, gimimo svoris (žingsnis 100 g), svoris išrašant (šimtais gramų), gimimo patologija, įgimta infekcija, vėlavimas išrašyti iš ligoninės kiekviena diena, motinos amžius (gimdyimo metu), vyresni broliai / seserys (kiekvienas papildomas), antibiotikų skyrimas pirmaisiais gyvenimo metais, kiekvienas papildomas antibiotikų kurso paskyrimas pirmaisiais gyvenimo metais.

5.2.2.4. Alerginio rinito diagnozavimo rizikos veiksniai

Norėdami išanalizuoti alerginio rinito rizikos veiksnius, taip pat atlikome vienalypės binarinės logistinės regresijos analizę ir sudarėme kelis daugialypės binarinės logistinės regresijos modelius palaiapsniui įtraukdami vis daugiau veiksnių.

Nors alerginė bronchų astma ir alerginis rinitas yra susijusios būklės (net 30 % vaikų, sirgusių alerginiu rinitu, sirgo ir astma), DTaP1 atidėjimas vienu mėnesiu neturėjo įtakos alerginio rinito diagnozės dažniui. Nežymiai, tačiau reikšmingai su didesne alerginio rinito rizika (daugialypės binarinės logistinės regresijos modeliuose) buvo susijęs didesnis naujagimio svoris, o antibiotikų skyrimas pirmaisiais gyvenimo metais – net 1,6 karto ($p = 0,02$) (27 lentelė).

27 lentelė. Alerginio rinito diagnozavimo rizikos veiksniai

N = 331	Vienalypės analizės modeliai		Daugialypė logistinė regresija	
	ŠS (95 % PI)	<i>p</i>	ŠS (95 % PI)	<i>p</i>
VEIKSNIAI				
Skiepijimas			I modelis – iš viso 282 vaikai	
BCG skiepas	3,349 (0,432– 25,960)	0,247		
BCG laiku vs. 1 mėn. vėliau	0,655 (0,247–1,737)	0,395		
DTP1 paskiepijimas	2,151 (0,486–9,525)	0,313		
DTaP1 laiku / ne laiku	1,147 (0,375–3,504)	0,810		
DTaP1 laikas pamėnesiui nuo 2 mėn.	0,896 (0,721–1,114)	0,323		
DTP1 laikas: 1 mėn. vėliau	0,640 (0,318–1,287)	0,210		
HB1 skiepas	3,602 (0,467–27,80)	0,219		
HB1 laikas skiepijimas: pamėnesiui	0,885 (0,331–2,364)	0,807		
HB3 laiku	1,224 (0,579–2,589)	0,596		
DTaP3 laikas pamėnesiui nuo 6 mėn.	1,136 (0,842–1,532)	0,403		
DTaP doz. iki 7 mėn. pagal planą	1,727 (0,853–3,494)	0,129		
Vakcinų dozių sk. iki 7 mėn.	1,311 (0,806–2,133)	0,275		
Skiepijimas vs. Dalinai skiepyti + neskiepyti	1,657 (0,797–3,445)	0,176		
Demografiniai rodikliai			(+) II modelis – 240 vaikų	
Lytis: berniukas	1,229 (0,707–2,136)	0,465		
Gimimo mėnuo (1)	1,009 (0,927–1,098)	0,844	–	
Gimimo aplinkybės				

Gimdymas ligoninėje	0,921 (0,101–8,384)	0,942		
Gimimo būdas (SC)	0,940 (0,458–1,933)	0,867		
Gimimo svoris (100 g)	1,059 (0,999–1,123)	0,055	(II) 1,100 (1,002–1,183) (III) 1,094 (1,012–1,182)	0,011 0,024
Svoris išrašant (100 g)	1,065 (1,000–1,136)	0,051		
Gimimo patologija (37/294)	1,226 (0,531–2,830)	0,633		
Ilgimta infekcija	5,556 (1,444–21,38)	0,013		
Išrašymo iš ligoninės diena	1,007 (0,879–1,153)	0,924		
Motinos amžius (pamečiui)	0,991 (0,939–1,045)	0,737		
Ankstyvieji veiksniai			(+) III modelis – 216 vaikų	
Brolių / seserų sk.	0,878 (0,572–1,345)	0,549		
Žindymas (308/6)	0,444 (0,079–2,487)	0,356		
AB skyrimas 1 gyv. m.	2,000 (1,143–3,498)	0,015	(III) 1,610 (1,078–2,406)	0,02
Antibiotikų kursai 1 metais	1,593 (1,178–2,154)	0,003		
Alergija				
Al. anamnezė	<i>Logistinės regresijos pritaikyti negalima, nes abiejose imtyse lieka po < 50 vaikų</i>	0,012	–	

6. REZULTATŲ APTARIMAS

Skiepijimo sąsajų su alerginėmis ligomis palyginamoji analizė, į ją įtraukiant ir kitus tyrimus, yra sudėtinga dėl skirtingų vakcinų komponentų kombinacijų, nagrinėjamų skirtinguose tyrimuose, ypač kalbant apie kokliušo komponentą turinčias vakcinas (152, 158, 159, 207). Net į to paties tyrimo imtį įtraukti tiriamieji neretai skiriasi pagal įskiepytų vakcinų komponentus (pvz., vieni būna paskiepyti visos ląstelės, kiti – neląsteline kokliušo vakcina), be to, nacionaliniai vaikų profilaktinių skiepijimų kalendoriai vis papildomi naujomis vakcinomis ir vieni tiriamieji būna paskiepyti pagal vienokį planą, kiti – pagal kitokį. Pavyzdžiui, anksčiau įtraukti tiriamieji būna paskiepyti mažesniu skaičiumi vakcinų, nes naujos nebuvo numatytos skiepytų kalendoriuje (152, 209). Mūsų tyrime visi vaikai buvo vakcinuojami pagal Lietuvos Respublikos vaikų profilaktinių skiepijimų kalendorių, galiojusį 2009–2010 metais, ir numatomų skiepytų kiekis bei konkrečių vakcinų sudėtis nesiskyrė nė vienam vaikui. Mokslinių tyrimų rezultatų palyginimo problema gali kilti ne tik dėl skirtingu laikmečiu skirtinguose tyrimuose tirtų skirtingų vakcinų komponentų kombinacijų, bet ir dėl regioninių, socialinių, ekonominių, taip pat genotipinių tiriamųjų populiacijų ypatumų.

6.1 I tyrimo etapo rezultatų aptarimas

6.1.1 Alerginių ligų dažnis tarp visiškai paskiepytų, dalinai skiepytų ir neskiepytų vaikų

Diagnozuotų alerginių ligų dažnis tirtoje imtyje sutampa su literatūros duomenimis apie alerginių ligų paplitimą Europoje (221). Atopinių ligų dinamika tirtoje populiacijoje atitinka atopinio maršo principą: dažniausiai atopinis dermatitas buvo diagnozuojamas pirmaisiais gyvenimo metais, o sergamumas astma ir alerginiu rinitu didėjo su amžiumi.

Pirmajame tyrimo etape nenustatėme statistiškai reikšmingų skirtumų tarp visų diagnozuotų alerginių ligų dažnio neskiepytiems, dalinai skiepytiems ir visiškai paskiepytiems vaikams, o analizuodami kiekvieną ligą atskirai – tarp sergamumo astma ir alerginiu rinitu. Tai reiškia, kad NIPK vakcinomis skiepijami vaikai nėra labiau alergiški nei neskiepijami ar dalinai skiepijami.

6.1.2 Pirminės grandies gydytojų ir specialistų diagnozuotų alerginių ligų dažnis ir vakcinavimo plano sutrikimai

Detaliai analizuodami poliklinikos duomenų bazės duomenis ir toliau nagrinėdami kiekvieną alerginę ligą atskirai, nustatėme, kad atopinis dermatitas PGG dažniau buvo diagnozuojamas neskiepytiems ar dalinai skiepytiems negu visiškai pagal skiepų kalendorių iki 2 ir iki 6 metų paskiepytiems vaikams. Dalinai iki 2 metų skiepytų vaikų grupėje 21,9 % vaikų iki 1 metų PGG diagnozavo AD, palyginti su 14,4 % AD – visiškai paskiepytų vaikų ($p = 0,008$). Ši tendencija išliko iki pat 6 metų amžiaus: dalinai skiepyti vaikai statistiškai patikimai dažniau turėjo AD diagnozę nei visiškai paskiepyti ($p = 0,02$). Apibendrinami šiuos rezultatus, galime sakyti, kad vakcinuoti vaikai alerginėmis ligomis serga vienodai dažnai kaip ir neskiepyti, tačiau atopinis dermatitas, diagnozuotas pirminės grandies gydytojų, gali būti susijęs su profilaktinių skiepimų plano sutrikimais.

Didesnės diagnozuotų alerginių ligų, tokių kaip atopinis dermatitas, proporcijos dalinai skiepytiems ar net neskiepytiems vaikams rodo, kad polinkis sirgti alerginėmis ligomis ar jų įtarimas galimai lemia profilaktinių skiepimų plano sutrikimus. Klausimynais paremtuose tyrimuose nustatyta, kad atsisakymas vakcinuoti neigiamai koreliuoja su astmos, švokštimo ar atopinio dermatito diagnozėmis. Reikia pabrėžti, kad anketiniai tyrimai, kurie remiasi pačių tėvų pranešimu apie alergines ligas, ne visuomet yra tikslūs. Gali būti, kad, remiantis anketiniais duomenimis, didžiąjai daliai atsisakančiųjų kontingento dėl alternatyvios medicinos pasirinkimo ir reto kreipimosi į sveikatos priežiūros specialistus alerginės ligos tiesiog nėra diagnozuojamos. Nustatyta, kad tėvai, atsisakantys vakcinavimo, turi mažesnius vaikus, motinos labiau išsilavinusios, šeimose nerūkoma, vaikai ilgiau žindomi, mažesnė atopijos rizika ir antibiotikų suvartojimas. Apsisprendimui, ar skiepyti vaikus, turi įtakos ir alerginės ligos šeimoje, o ypač atopinėmis ligomis sergantys vyresni broliai ar seserys (20, 34, 201). Deja, mums iš poliklinikos duomenų bazės nepavyko išgauti tokios informacijos, o ir anaiptol ne visose ambulatorinėse kortelėse buvo duomenys apie šeimos narių alergines ligas. Įdomu tai, kad tėvai, anketinių tyrimų duomenimis, atsisakantys skiepyti vaikus, rečiau praneša apie astmą tik tais atvejais, jei šeimos alergologinė anamnezė nėra teigiama, o kūdikystėje nevertoti antibiotikai. Kitais atvejais – astmos diagnozių dažnis tarp paskiepytų ir nepaskiepytų vaikų nesiskiria. R. Enrikezas (*R. Enríguez*) su bendraautoriais, apklausę 515 neskiepytų, 423 dalinai skiepytų ir 239 visiškai paskiepytų vaikų tėvus, nustatė, kad neskiepytų vaikų tėvai rečiau konstatavo,

kad jų vaikai serga astma (222). Mes realaus gyvenimo tyrime nenustatėme, kad visai neskiepyti vaikai statistiškai reikšmingai rečiau sirgtų alerginėmis ligomis. Greičiau atvirkščiai: nors statistiškai nereikšmingai, diagnozuotų alerginių ligų dažnis didesnis buvo neskiepytų vaikų grupėje, palyginti su dalinai skiepytais ar visiškai visomis NIPK numatytomis iki 2 metų vakcinomis paskiepytais vaikais. Specialistų diagnozuotų alerginių ligų dažnis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Nors pagal tarptautinius sutarimus skiepyti alergiškus vaikus, sergančius tokiomis ligomis kaip AD ar BA, kontraindikacijų nėra, klinikinėje praktikoje per retai remiamasi tarptautiniais sutarimais, o nacionalinių sutarimų nėra. Todėl galimai kyla neaiškumų dėl absoliučių ir laikinų skiepavimo kontraindikacijų.

Numanėme, jog alerginių ligų diagnozavimas pirminėje sveikatos priežiūros grandyje gali būti susijęs su profilaktinių skiepimų kalendoriaus sutrikimais. Šią tendenciją jau nustatėme analizuodami kiekvienos alerginės ligos proporcijas tarp visiškai paskiepytų, neskiepytų ir dalinai skiepytų visomis vakcinomis, kuriomis turėjo būti paskiepyti pagal skiepų kalendorių pirmaisiais gyvenimo metais, vaikų. Todėl toliau detalai analizavome vakcinavimo atskiromis vakcinomis sąsajas tiek su bendrosios praktikos gydytoju, tiek su alergologo nustatytu atopiniu dermatitu, kaip pirmąją, anksčiausiai diagnozuojama atopine liga, tiek su kitų specialistų nustatytomis alerginių ligų diagnozėmis.

Nors atopinis dermatitas visais analizuotais amžiaus laikotarpiais dažniau buvo diagnozuojamas priminės grandies gydytojų nei alergologo, diagnozių suderinamumas tarp šių specialistų buvo geras. Didesnis PGG diagnozuoto atopinio dermatito dažnis, palyginti su alergologo patvirtinto AD dažniu, gali būti susijęs tiek su specialisto konsultacijų laukimo eile, tiek su hiperdiagnostika pirminėje sveikatos priežiūros grandyje.

Buvo svarbu įvertinti, kiek apskritai ir kiek su kiekviena vakcina atskirai yra susijusios priminės grandies gydytojų ir specialistų diagnozuojamos alerginės ligos. Tokia analizė leido pamatyti skiepavimo diagnozių sąsajas su skiepavimo plano sutrikimais.

Alerginių ligų diagnozių dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp BCG vakcina paskiepytų vaikų ir šia vakcina neskiepytų vaikų. Panašios imties į mūsų ($n = 1\,673$) MIRIAM tyrime (Vokietijoje) nenustatyta BCG skiepavimo sąsajų su jokiais alerginėmis ligomis tirtiems 5–7 metų amžiaus vaikams (157). Vokietijoje, Ispanijoje ir Jungtinėje Karalystėje atliktų tyrimų rezultatai parodė apsauginį BCG poveikį astmos raidai ikimokyklinio amžiaus

vaikams (137–139). Sisteminiuose apžvalgose apsauginio BCG poveikio astmos raidai nustatyta (135, 136).

Iš 1 294 mūsų tiriamųjų visiškai trimis HB dozėmis iki 7 mėn. buvo paskiepyta 1 014 vaikų, o DTaP-IPV-Hib trimis dozėmis iki 7 mėn. – 1 016 vaikų. Beveik visi vaikai per pirmąjį gyvenimo mėnesį buvo paskiepyti BCG vakcina ($n = 1249$, 96,5 %). Kadangi panašiu metu dauguma vaikų paskiepyti trimis skirtingomis vakcinomis, kurios sudarytos iš kelių komponentų, tad įvertinti, kuri iš vakcinų ar netgi kuris komponentas yra susijęs su konkrečiomis alerginėmis ligoms, iš tiesų yra sudėtinga. Nustatėme, kad HB vakcina neskiepytų vaikų grupėje, palyginti su vaikais, iki 7 mėnesių gavusiais visas 3 vakcinas dozes, atopinis dermatitas pirminės grandies gydytojų buvo diagnozuojamas 2,2 karto dažniau (95 % PI: 1,14–4,38), $p = 0,02$. O pirmaisiais gyvenimo metais PGG atopinį dermatitą HB vakcina iki 7 mėnesių neskiepytiems vaikams diagnozavo 2,57 karto dažniau (95 % PI: 1,24–5,34; $p = 0,01$), palyginti su skiepytais visomis trimis dozėmis iki 7 mėnesių vaikais. Ši tendencija buvo matoma ir vaikų, kuriems alergologas diagnozavo AD nuo 1 iki 2 metų, grupėje: atopinio dermatito diagnozė buvo 2,5 karto statistiškai patikimai dažnesnė neskiepytų vaikų grupėje ($p = 0,03$). Tokie rezultatai leidžia daryti išvadą, kad HB vakcina nėra susijusi su alerginių ligų išsivystymu.

Nustatėme, kad kūdikystėje (iki 7 mėnesių amžiaus) dalinai DTaP-IPV-Hib skiepytiems vaikams bendrosios praktikos gydytojai ar pediatrai dažniau diagnozavo atopinį dermatitą, o pulmonologai – astmą (švokštimo ligas), palyginti su visiškai paskiepytais vaikais. Tikėtina, kad vaikams, kuriems pirmaisiais gyvenimo mėnesiais buvo įtariamas atopinis dermatitas, pirmąjį gyvenimo pusmetį skiepijimas galėjo būti atidedamas dažniau. Mūsų tyrime nustatytas atopinio dermatito pirmaisiais gyvenimo metais – 1,5 karto ($p = 0,03$) ir astmos – 4 kartus ($p = 0,01$) padidėjimas dalinai iki 7 mėnesių amžiaus DTaP-IPV-Hib skiepytų vaikų grupėje, palyginti su visiškai paskiepytais vaikais, galėjo būti nulemtas atsisakymo skiepyti dėl praeinančių odos ir kvėpavimo sistemos sutrikimų. E. Ozkaja (*E. Ozkaya*) tirdamas vaikus, hospitalizuotus dėl švokštimo, nustatė, kad švokštimo epizodai per pirmuosius trejus gyvenimo metus tikimybę, kad vaikai bus dalinai skiepyti BCG, HB, Hib ir MMR, padidino net 10,6 karto (164).

Norėdami įvertinti, ar vakcinavimo sutrikimai galėjo būti susiję su švokštimo kūdikystėje dėl rekurentinių infekcijų (kurios gali „slėptis“ po astmos diagnoze iki vieno metų amžiaus) arba PGG diagnozuotu atopiniu dermatitu, siekiant išvengti galimų paūmėjimų, palyginome alerginių ligų dažnį tarp DTaP-IPV-Hib iki 7 mėnesių amžiaus skiepytų ir neskiepytų vaikų.

PGG ir alergologo nustatyto AD santykis tarp skiepytų ir neskiepytų vaikų nesiskyrė. Tai parodo, kad profilaktinis kūdikių skiepijimas neląstelinių kokliušo komponentą turinčiomis vakcinomis nėra susijęs su dažnesniu alerginių ligų diagnozavimu. Galime numanyti, kad skiepijimo plano trikdžiai, kaip ir E. Ozkajos su bendraautoriais tyrime, buvo susiję su praeinančiomis sveikatos būklėmis.

KOALA gimties kohortos tyrime buvo nagrinėjamos visos ląstelės kokliušo komponentą turinčios vakcinų sąsajos su atopiniu dermatitu ir švokštumu pirmaisiais gyvenimo metais. DTP vakcina visiškai paskiepytų (77 %), dalinai skiepytų (15 %) ir neskiepytų (7 %) iki pusės metų vaikų proporcijos buvo labai panašios į mūsų tyrimo duomenis: atitinkamai 78,5 %, 16,5 % ir 5 %. Tyrėjai iš imties pradžioje nepašalino vaikų, kuriems iki 6 mėnesių amžiaus jau buvo reikalingi vaistai nuo astmos ar kurie turėjo atopinio dermatito požymių. Reikšmingų sergamumo AD ar švokštimo epizodų skirtumų tarp iki šešto mėnesio visiškai paskiepytų, dalinai skiepytų ir neskiepytų vaikų nenustatyta (153). Iš imties pašalinus vaikus, iki 6 mėnesių amžiaus jau turėjusius atopijos požymių, rezultatai nepakito. Dž. P. Mulolis (*J. P. Mullooly*) su bendraautoriais atvejo ir kontrolės tyrime taip pat nerado sąsajų tarp švokštimo iki vieno metų ir skiepijimo DTP (visos ląstelės), HB, Hib, IPV bei MMR vakcinomis (223).

Apibendrinus mūsų ir pasaulyje atliktų tyrimų rezultatus, galima sakyti, kad skiepijimo plano vykdymas galimai sutrinka dėl gretutinių vaiko, kurio bendrą sveikatos būklę stebi pirminės grandies gydytojas, sveikatos sutrikimų ar būklių, tačiau vakcinavimas pats savaime nėra susijęs su dažnesniu alerginių ligų pasireiškimu.

6.1.3 Vakcinų įskiepijimo laiko sąsajos su alerginių ligų diagnozėmis

Vienas svarbiausių tyrimo uždavinių buvo išsiaiškinti, ar pirmųjų vakcinų įskiepijimo laikas kūdikystėje gali būti susijęs su alerginėmis ligomis.

Siekėme nustatyti, ar alerginių ligų diagnostika susijusi su kiekvienos vakcinų įskiepijimo pradžios laiku. Detaliai analizei pasirinktas skiepijimo pirmaisiais šešiais gyvenimo mėnesiais laikotarpis. Tai tam tikras „galimybių lango“ laikotarpis, kuomet yra itin svarbus alergines ligas provokuojančių ar apsauginių veiksnių poveikis. Be to, AD dažniausiai diagnozuojamas pirmaisiais gyvenimo metais, o tai sutampa su intensyviu kūdikių vakcinavimu.

Vakcinavimo atidėjimo ar vėlavimo priežasčių netyrėme, analizavome skiepijimo atskiromis vakcinomis atidėjimo sąsajas su atskiromis alerginėmis

ligomis. Literatūros duomenimis, vėlesnė vakcinavimo pradžia ir abejonės skiepyti vaikus gali būti susijusios su religiniais įsitikinimais, gyvenimo filosofija, asmeniniais įsitikinimais, povakcinių reakcijų baime ir žinių apie vakcinų saugumą stoka bei nerimu, susijusiu su potencialia alerginių ligų rizika ar jų paūmėjimu (198, 200, 222).

BCG vakcina

Nustatėme, kad mėnesiu vėluojantis skiepijimas BCG vakcina buvo susijęs su 2,8 karto dažniau alergologo diagnozuojamu atopiniu dermatitu 2–6 metų amžiuje ($p = 0,03$). Tačiau tuo pačiu amžiaus periodu PGG diagnozuoto AD dažnis tarp laiku ir 1 mėnesiu vėliau paskiepytų vaikų statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Be to, visais amžiaus periodais PGG atopinį dermatitą diagnozavo didesniai skaičiai vaikų nei alergologas, išskyrus 2–6 metų laikotarpį, todėl gali būti, kad alergologas tiesiog vėliau patvirtino PGG įtartas ligas. Pagal D. Dili (*D. Dilli*) ir bendraautorių atlikto skerspjūvio tyrimo rezultatus vakcinavimo laikas BCG ir HB vakcinomis pirmaisiais dviem gyvenimo mėnesiais nebuvo susijęs su atopijos raida, tačiau pastebėta, kad švokštimo rizika buvo mažesnė grupėje vaikų, kurie buvo anksčiau paskiepyti BCG (iškart gimus), palyginti su šia vakcina paskiepytais 2 mėnesių amžiuje (147). Minėtame tyrime analizuotos dvi skiepijimo kombinacijos: 1) BCG gimus ir HB dviejų mėnesių amžiuje; 2) HB tik gimus ir BCG dviejų mėnesių amžiuje. Su švokštumu susijusių ligų pasireiškimui mūsų tirtoje populiacijoje BCG vakcinos įskiepijimo laikas įtakos neturėjo. Estijoje atlikto tyrimo duomenimis, BCG vakcinos įskiepijimo laikas atopinių ligų išvystymui jokio poveikio neturėjo (213).

HB vakcina

Mokslinių darbų, kuriuose būtų atskirai tiriamos hepatito B vakcinos sąsajos su atopinėmis ligomis, itin mažai. Dažniausiai ši vakcina analizuojama kartu su kitomis (209, 223). Iki šiol nebuvo nustatyta reikšmingų sąsajų tarp vakcinavimo HB vakcina ir alerginių ligų.

Mūsų tyrime vaikams, kuriems pirmos HB dozės įskiepijimas buvo atidėtas 1 mėnesiu, astma nuo 2 iki 6 metų amžiuje buvo diagnozuojama 2,8 karto dažniau (95 % PI: 1,38–5,78), $p = 0,003$. Kaip ir vėluojančio BCG įskiepijimo atveju, manome, kad galėjo būti priežasčių (pvz., įgimta patologija ar pan.), kurios galėjo nulemti vakcinavimo atidėjimą ir paveikti alerginių ligų raidą.

Taip pat nustatėme, kad alerginis rinitas 2,45 karto dažniau buvo diagnozuojamas mėnesiu vėliau HB1 paskiepytiems vaikams, tačiau šį rezultatą vertintume kritiškai. Alerginio rinito diagnostika ankstyvesniame amžiuje (1–2 metai) kelia abejonių, be to, akivaizdus proporcijų skirtumas gali būti dėl itin mažos vėliau paskiepytų vaikų ($n = 8$) grupės imties.

Kadangi alerginis rinitas nebūdingas vaikams iki 2 metų, retrospektyvinis tyrimo dizainas neleido patikrinti, kokiais kriterijais remiantis šiame amžiuje buvo diagnozuota liga. Tiksliau būtų vadovautis naujų AR atvejų nuo 2 iki 6 metų arba bendro sergančių vaikų skaičiaus rezultatais, neatsižvelgiant į gautą statistiškai reikšmingą skirtumą 1–2 metų amžiaus grupėje. Todėl negalime teigti, jog HB1 įskiepijimo laikas susijęs su dažnesniu alerginio rinito diagnozavimu.

DTaP-IPV-Hib vakcina

Skiepijimo DTaP-IPV-Hib vakcina vėlavimas vienu mėnesiu nebuvo susijęs su atopinio dermatito diagnozės dažnumu ikimokykliniame amžiuje. Atidėjus skiepijimą dar 2–3 mėnesiais, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp laiku paskiepytų ir vėluojančio skiepijimo tiriamųjų grupių nenustatėme.

Bendras astmos diagnozės dažnis nuo gimimo iki 6 metų buvo mažesnis, jeigu vaikai DTaP-IPV-Hib vakcina buvo paskiepijami 1 mėnesiu vėliau: ŠS 0,64 (95 % PI: 0,43–0,95), $p = 0,03$. Tačiau vaikams, kuriems DTaP-IPV-Hib buvo įskiepijama dar vėliau, palyginti su laiku paskiepytais vaikais, astmos diagnozių dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Analizuodami alerginių ligų diagnozių dažnį skirtingais amžiaus laikotarpiais, jeigu skiepijimas vėlavo, statistiškai reikšmingos astmos diagnozių sumažėjimo tendencijos nestebėjome. Gana sudėtinga paaiškinti šią, atrodytų, paradoksalią situaciją. Kumuliacinis vakcinos atidėjimo laikas turėtų dar labiau mažinti, o ne atvirkščiai – didinti (nors ir nereikšmingai) astmos tikimybę. Manome, kad taip gali būti dėl pacientų pasiskirstymo grupėse. Galbūt tie vaikai ar bent dauguma jų, kurie vienu mėnesiu vėlavo pasiskiepyti, neturėjo alerginių ligų požymių ar kitų su astmos rizikos padidėjimu susijusių veiksnių. Ilgesniam laikui, t. y. 2–3 mėnesiams, atidėtas vakcinavimas DTaP-IPV-Hib galėjo būti susijęs tiek su sergamumu infekcinėmis ligomis, tiek su atopinio dermatito ar kitų simptomų atsiradimu kūdikystėje. Priežasčių, kodėl konkrečiai vėlavo skiepijimas, netyrėme.

Neigiamą asociaciją tarp pirmosios DTP-IPV-Hib dozės kūdikystėje skyrimo ir astmos pirmą kartą aprašė K. L. MakDonaldas. Atidėjus skiepijimą pirma DTP doze, sumažėjo astmos iki 7 metų diagnozavimo rizika. Ši

tendencija dar labiau sustiprėjo atidėjus visas tris pirmąsias vakcinos dozes (adŠS 0,39; PI 95 %: 0,18–0,86) (150). Tačiau tyrimo rezultatai sukėlė abejonų kitiems mokslininkams, nes tyrėjų pasirinktas astmos apibūdinimas rėmėsi tėvų poreikiu kreiptis į gydymo įstaigą, kai astma sergantis vaikas turėjo simptomų (224). Metaanalizės tyrimo rezultatais sąsajų tarp vakcinavimo laiko ir astmos nenustatyta (134).

Mūsų tyrimo rezultatai primena naujausio reprezentatyvios imties (n = 4 433) kohortinio tyrimo, atlikto Australijoje, rezultatus. Jo metu nustatyta, kad vienu mėnesiu atidėtas skiepijimas DTaP (kartu su IPV, Hib ir HB) (109 (2,5 %) vaikai iš bendros imties) susijęs su egzemos (atopinio dermatito) sumažėjimu (ŠS 0,55; 95 % PI: 0,33–0,91) ir sumažėjusiu vaistų egzemai gydyti poreikiu (ŠS 0,41; 95 % PI: 0,22–0,76). Pneumokokų ir rotavirusų vakcinų skyrimas drauge šioje kohortoje paliko neatsakytą šių vakcinų poveikio klausimą (25). Mūsų tyrimo metu šios vakcinos nebuvo įtrauktos į nacionalinę skiepijimo programą, ir nors buvo prieinamos papildomai, vakcinavimo jomis apimtys buvo itin mažos.

Remiantis visuotinio kūdikių imunizavimo programa, Lietuvoje numatoma skiepijimo DTaP-IPV-Hib pradžia yra 2 mėnesiai, o tai – įprasta praktika Europoje ir daugelyje pasaulio šalių. Mūsų rezultatai papildė šiuolaikinę diskusiją apie imuninės sistemos reakcijas ankstyvoje vaikystėje. Tačiau kalbėti apie vakcinavimo kalendoriaus pokyčius, t. y. DTaP-IPV-Hib pavėlinimą vienu mėnesiu, būtų gerokai per anksti. Australijoje atlikto tyrimo duomenimis, kaip tik 2 savaitėmis paankstintas skiepijimas susijęs su itin jaunų kūdikių (1–2 mėnesio) sergamumu ir hospitalizacijos dėl komplikotos ar sunkios infekcijos poreikio sumažėjimu, galimybė išvengti epidemijų (225). Todėl, svarstant apie Nacionalinio skiepijimo kalendoriaus plane numatyto laiko koregavimą, svarbiausia įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Galėtume spekuliuoti, kad nežymus, t. y. ne daugiau nei vienu mėnesiu, vakcinavimo atidėjimas galėtų būti apsauginis alerginio maršo veiksnys, pavyzdžiui, atopijos riziką turintiems vaikams. Vis dėlto tvirtų įrodymų trūkumas palieka atvirą klausimą, ar vakcinavimo DTaP-IPV-Hib vakcina pavėlinimas būtų naudingas individualiems pacientams ir kaip būtų paveikta visuotinė imuninė apsauga (226). Būtina turėti omenyje tai, kad skiepijimo terminų nukėlimas ir dėl to vėluojanti vakcinų sukelta apsauga padidina riziką susirgti vakcinomis valdomomis ligomis. Iki šiol ankstyvo skiepijimo nauda viršija bet kokią galimą ar tik įtariamą alerginių ligų progresavimo riziką (155).

6.2 II tyrimo etapo rezultatų aptarimas

6.2.1 Nepageidaujamos reakcijos į skiepus

Kasdienėje BPG ir pediatro klinikinėje praktikoje dažnai pasitaikanti situacija – alergiškų (tarp jų atopinėmis ligomis sergančių) vaikų vakcinavimas. Todėl gydytojo praktiko darbe labai svarbu suprasti, kas yra skiepijimas, kaip jis veikia, ar kas nors pasikeičia ir ar reikia ką nors keisti asmens sveikatos priežiūroje, kai vaikas alergiškas. Lietuvoje nėra atliktų tyrimų, nagrinėjančių, ar povakcininių reakcijų dažnis ir sunkumas yra vienodas alerginėmis ligomis sergantiems ir alerginėmis ligomis nesergantiems vaikams.

Nepageidajamų reakcijų į skiepus tyrimo daliai pasirinkome atopiniu dermatitu sergančių vaikų grupę, kadangi tai yra dažniausiai vaikams iki 6 mėnesių amžiaus diagnozuojama alerginė liga, kurios pasireiškimas neretai sutampa su intensyviausiu vakcinavimu kūdikystėje.

Sveikatos būklės pokyčiai, pasireiškę netrukus po vakcinavimo, itin retai būna susiję su alerginėmis reakcijomis. Tačiau jie daro didelę įtaką tėvų sprendimams dėl tolesnio savo vaiko skiepijimo (164). Vienam iš mūsų tirtų vaikų po DTaP2 dozės įskiepijimo pasireiškė povakcininė reakcija – vangumas ir mieguistumas. Po šios reakcijos tėvai visiškai nutraukė tolesnį vaiko skiepijimą.

Nepageidajamų reakcijų į vakcinas dažnis atspindi vakcinų saugumą. Tai, kad tyrimo metu, peržiūrėję 519 atrinktų kortelių įrašus, radome 30 dokumentuotų povakcininių reakcijų, kurias patyrė 28 vaikai per 1,5 metų, kuomet įskiepijamos BCG, trys HB, keturios DTaP-IPV-Hib ir viena MMR vakcinų dozės, rodo, kad pranešimas apie povakcininius reiškinius nėra pakankamas arba dauguma reakcijų yra lengvos, sveikatai grėsmės nekeliančios ir greitai savaime praeinančios. Tai leidžia daryti išvadą, kad vakcinavimas daugeliu atvejų yra saugus. ULAC duomenimis, kasmet visoje Lietuvoje užregistruojama nuo 36 iki 80 povakcininių reakcijų ir vaikams, ir suaugusiesiems. Mūsų duomenys surinkti tik iš vienos gydymo įstaigos ir tik iš 519 vaikų kortelių. Tačiau pagal oficialiai registruotų povakcininių reakcijų dažnį nesiskiriame nuo kitų pasaulio valstybių (227). Nepaisant to, kad Lietuvoje kasmet yra paskiepijama tūkstančiai asmenų, pranešimų apie nepageidajamas reakcijas į vakcinas skaičius yra labai mažas ir nedidėja. Tenka susidurti su situacijomis, kada patys pirminės grandies gydytojai nežino pranešimo apie nepageidajamą vakcinų poveikį tvarkos arba neskiria tam laiko dėl didelio darbo krūvio ar kitų priežasčių.

Patvirtinti netrukus po vakcinės įskiepijimo pasireiškusias, galimai nepageidaujamas sisteminės reakcijas į skiepus yra gana sunku (228). Ar reakcija iš tiesų buvo sukelta vakcinės, ar tuo pačiu metu buvo kitų kliniką išprovokavusių veiksnių, galima įvertinti tik tiriant vakcinas su placebo kontrole. Mūsų tirtoje vaikų imtyje visos reakcijos buvo lengvos, nekėlė grėsmės ir neturėjo ilgalaikių padarinių sveikatai. Kortelėse dokumentuotos povakcininės reakcijos nėra registruojamos poliklinikos duomenų bazėje. Pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas po skiepo duomenų taip pat nebuvo. Tyrimo imtyje nenustatėme sunkių, sveikatai ar gyvybei grėsmingų reakcijų. Tokios reakcijos yra itin retos (229).

Mūsų tyrime visos vietinės povakcininės reakcijos buvo užfiksuotos tik vaikams, kurie sirgo atopiniu dermatitu. Alergiškų vaikų tėvai akylai stebi vaiko odos būklės pokyčius, todėl vietinių povakcininių reakcijų fiksavimas šioje grupėje galėjo būti dažnesnis. Nealergiškiems vaikams dažniau nei vaikams, turintiems AD diagnozę, buvo fiksuotos sisteminės reakcijos ir BCG limfadenitas.

Dėl retrospektyvinio mūsų tyrimo dizaino negalėjome įvertinti vietinių reakcijų pobūdžio, t. y. ar reakcijos buvo lengvos, ar išplitusios, ar jos iš tiesų atitiko nepageidaujamų reakcijų į skiepus kriterijus. Rėmėmės gydytojų išvadomis ir aprašymais. Informacijos apie atopinio dermatito paūmėjimą po vakcinavimo nė vienoje kortelėje nebuvo.

Nors nėra patvirtinta, kad atopiškiems vaikams būtų didesnė rizika patirti povakcinines reakcijas (230), vis dėlto alerginės reakcijos į komponentus, įeinančius į vakcinų sudėtį, po vakcinavimo dažnesnės sensibilizuotiems asmenims (174).

Kasmet daugiausia nepageidaujamų reakcijų užfiksuojama po BCG vakcinės skiepijimo (188). Dažniausia jų tiek Lietuvoje (ULAC duomenimis), tiek pasaulyje (WHO) yra BCG limfadenitas (rizika 6:1000). Šie limfadenitai įprastai yra gydomi konservatyviai, jų baigtys gerybinės (231). Tai neabejotinai su vakcinavimu susijusios reakcijos, patvirtinamos klinikiniais požymiais, BCG įskiepijimo fakto buvimu ir mikrobiologiniais tyrimais.

Mūsų tyrime 3 vaikai patyrė povakcinines reakcijas po BCG skiepo, du iš jų – BCG limfadenitą, vienam vaikui diagnozuota BCG limfadenopatija. Vienas iš vaikų, patyrusių šias povakcinines reakcijas, sirgo atopiniu dermatitu, tačiau po vakcinės įskiepijimo ligos paūmėjimas nestebėtas. Alerginių ligų suaktyvėjimas po vakcinavimo, pvz., atopinio dermatito paūmėjimas po BCG skiepo, pavieniais atvejais buvo aprašytas tik prieš 20 metų (232).

Yra aprašyta, kad vakcina nuo hepatito B gali išprovokuoti dilgėlinę (233). Mūsų tirtoje grupėje po HB vakcinės įskiepijimo buvo dvi povakcininės reakcijos: vienas vaikas karščiavo ir vienam buvo lengva vietinė reakcija.

DTaP-IPV-Hib vakcina

Reakcijos į DTP vakcinas retos ir paprastai nėra siejamos su alerginio ar infekcinio pobūdžio atsaku. Dažniausiai pasireiškiančios vietinės reakcijos po įskiepijimo praeina savaime per kelias dienas. L. A. Džekson (*L. A. Jackson*) ir bendraautorai retrospektyviniame tyrime apžvelgę 13-os metų laikotarpio 27 000 vaikų skiepijimo DTap vakcina duomenis, dažniausiai fiksavo vietines reakcijas, karščiavimą, traukulius ir dilgėlinę, įvykusią per 7 paras po vakcinavimo (234). Tikrų alerginių arba hiperjautrumo reakcijų skiepijant DTap vakcinomis dažnis yra apie 1:50 000–1 000 000 įskiepijamų vakcinų dozių (170).

Daugiausia nepageidaujamų reakcijų mūsų peržiūretose ambulatorinėse kortelėse taip pat buvo užfiksuota po DTap-IPV-Hib vakcinės. Vaikai, kuriems buvo diagnozuotas atopinis dermatitas, patyrė 13 reakcijų, iš jų 6 vietines, nealergiški vaikai patyrė 9 reakcijas. Nors santykinai didesnė tikimybė patirti nepageidaujamas reakcijas į skiepus buvo vaikų, kuriems diagnozuotas atopinis dermatitas, grupėje, skirtumas tarp grupių buvo statistiškai nereikšmingas.

Vakcinės adjuvantai ar kiti komponentai itin retai yra vietinės povakcininės alerginės reakcijos priežastis (190). Dažniausiai dėl vietinių reakcijų „kaltinamas“ aliuminis, kuris naudojamas kaip adjuvantas DTP vakcinose (235). Kai kurios vakcinų sudedamosios dalys, kaip tiomersalis, aliuminis, fenoksietanolis, gali sukelti lėtojo tipo hiperjautrumo reakcijas, pasireiškiančias vietiniais pakitimais odoje. Lėtojo tipo hiperjautrumas vakcinų komponentams (tokiems kaip aliuminis) gali sukelti injekcijos vietos reakciją – mazgelius (granulomas), persistuojanti odos niežulį (236). Literatūros duomenimis, dažniausios vietinės reakcijos yra skausmingumas, paraudimas, patinimas injekcijos vietoje (237). Net trečdalis tėvų, kurių vaikai patiria šias reakcijas, atsisako toliau skiepyti savo vaikus, nors tai nėra kontraindikacija tolesniam vakcinavimui (191). Mūsų tiriamųjų imtyje nė vienam vaikui nebuvo užfiksuotos lėtojo tipo hiperjautrumo reakcijos.

Povakcininių alerginių reakcijų, tokių kaip dilgėlinė, vaskulitas, anafilaksija dėl želatinos, dažnis populiacijoje siekia 0,3–1:100 000 (238). Želatinos pėdsakų DTP vakcinose nėra nuo 1997 m., tad alergiškiems šiam komponentui asmenims vakcina nėra pavojinga (239).

MMR vakcina

Iki šių dienų visuomenėje gaji baimė MMR vakcina skiepyti vaikus, alergiškus kiaušiniui (240, 241). Nors egzistuoja naujausios rekomendacijos, gydytojai taip pat yra itin atsargūs (1). Komponentas, galintis sukelti, tačiau labai retai sukeliantis ūmines alergines reakcijas, susijusias su šia vakcina, yra želatina (242). Apie šio komponento sukeliamas alergines reakcijas mokslinėje literatūroje nėra duomenų nuo 2002 m., nes jis maksimaliai eliminuotas iš vakcinų. Dažniausiai po MMR vakcinos įskiepijimo pranešama apie vietines reakcijas (patinimas, paraudimas injekcijos vietoje). Kitos reakcijos po MMR skiepo itin retos (243).

Naujausiais duomenimis, kiaušiniui alergiški vaikai gali būti saugiai skiepijami MMR vakcina pirminės sveikatos priežiūros centruose (241, 243, 244). Be to, naujausi „Europrevall“ tyrimo rezultatai atskleidė, kad alergija kiaušinio baltymui nėra tokia paplitusi, kaip anksčiau manyta, o daugiau nei pusė vaikų, buvusių alergiškų kiaušinio baltymui, ima ją toleruoti dar iki pirmojo gimtadienio (245). Svarbu dar kartą paminėti, kad net alergijos kiaušiniui patvirtinimas nėra kontraindikacija skiepyti vaiką MMR, o rizika patirti povakcinines reakcijas nėra didesnė nei nealergiškiems vaikams.

Šiuolaikinės tymų ir parotito vakcinų kultivuojamos vištų embrionų fibroblastuose, o raudonukės virusai kultivuojami žmogaus diploidinių ląstelių kultūrose, tačiau galutiniam vakcinų produkte gamybos terpės medžiagų nebelieka arba lieka pikograminės kiaušinio baltymo koncentracijos, kurių nepakanka alerginei reakcijai sukelti [40]. Mūsų tyrimo duomenimis, kiaušinio baltymui alergiški vaikai, kurie buvo paskiepyti, nepatyrė jokių nepageidaujamų reiškinių po vakcinavimo. 4 vaikai, alergiški kiaušiniui, buvo skiepyti tik dalinai, nors kontraindikacijų skiepyti ambulatorinėse kortelėse nebuvo nurodyta. Airijoje atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad, skiepijant galimai didesnės rizikos vaikus, kuriems įtarta alergija, tik 1,3 % patyrė nepageidaujamą reakciją į MMR vakciną, visos jos buvo lengvos ir ne alerginių imuninių mechanizmų nulemtos (241). Anafilaksinės reakcijos, susijusios su MMR vakcina, skiepijant pagal imunoprofilaktikos kalendorių, fiksuojamos retai (178), tačiau, skiepijant ne tik maistui alergiškus, bet ir sveikus vaikus, reikia būti pasiruošus nenumatytiems atvejams (246).

Alergiškiems vaikams, kurių tėvai abejoja dėl tolesnio vakcinavimo, vaikams, patyrusiems sunkesnes nepageidaujamąs reakcijas į skiepus, turi būti sudarytos sąlygos gauti patikimus, išsamius juos suprantančių profesionalų atsakymus bei pagalbą (247). Taip būtų užtikrinamas galimai didesnės rizikos

vaikų paskiepijimas saugiomis sąlygomis, o svarbiausia – profesionaliai nuraminami tėvai.

Tiek ankstyvųjų, tiek vėlyvųjų povakcininių reiškinių ir nepageidaujamų reakcijų į skiepus analizė yra labai svarbi. Ji atliekama nacionaliniuose užkrečiamųjų ligų kontrolės centruose bei pasauliniu mastu (228). Nepageidaujamų reakcijų po vakcinavimo visuotinis registravimas yra būtina saugaus ir kokybiško vakcinavimo sąlyga. Sprendžiant iš pasaulinių tendencijų ir mūsų atlikto tyrimo metu pastebimo skirtumo tarp reakcijų, užregistruotų poliklinikos ambulatorinėse kortelėse, ir ULAC duomenų, dabartinis tokių reakcijų fiksavimas yra gana kompliktuotas ir nepakankamas. Povakcininių reakcijų fiksavimą galėtų palengvinti elektroninės duomenų saugojimo ir automatinio perdavimo sistemos, mobiliosios programėlės.

6.2.2 Vakcinavimo ir ankstyvųjų gyvenimo veiksnių sąsajos su alerginėmis ligomis

Iš ambulatorinių kortelių antrajam tyrimo etapui atrinkome vaikus, kurių alerginių ligų diagnozės nekėlė abejonių. Pirmaisiais gyvenimo metais nė vienam iš atrinktų alergiškų vaikų nebuvo diagnozuotas alerginis rinitas ar alerginė bronchų astma. Be to, iš tiriamųjų grupės pašalinti vaikai, kuriems atopinio dermatito diagnozė buvo nustatyta dar iki pradedant skiepyti DTaP-IPV-Hib vakcina. Todėl skiepijimas, kaip veiksnys, visais atvejais buvo prieš diagnozuojant alerginę ligą ir jį galima buvo analizuoti kaip apsauginį ar rizikos veiksnį.

Formuodami daugialypės binarinės regresijos modelius, atsižvelgėme tik į veiksnius, kurių informacija populiacijoje tenkino logistinės regresijos sąlygas, t. y. kintamųjų skaičius palyginamosiose grupėse buvo ne mažesnis nei 50. Taip pat į modelius įtraukėme tik ankstyvuosius arba nekintančius rizikos veiksnius, tokius kaip lytis (vyriškoji ar moteriškoji), gimimo mėnuo, gimimo patologija, įgimta infekcija, gimdymo būdas, gimimo svoris (išreikštas šimtais gramų), naujagimio svoris išrašant iš gimdymo stacionaro, vyresni broliai ar seserys, DTaP-IPV-Hib pirma dozė laiku, palyginti su 1 mėn. vėlavimu, DTaP iki 7 mėnesių pagal planą (taip ar ne), antibiotikų išrašymas pirmaisiais gyvenimo metais, antibiotikų kursų skaičius per pirmuosius gyvenimo metus ir žindymas.

6.2.2.1 Skiepijimas

Nagrinėti skiepijimo pirmaisiais gyvenimo metais ir alerginių ligų sąsajas laiko tėkmėje, toje pačioje vaikų imtyje, analizuojant ligų diagnozes

skirtingais amžiaus periodais, sudėtinga. Tikriausiai todėl tokio pobūdžio tyrimų nėra daug (139, 140, 150, 206). Dažniausiai tiriami skirtingo amžiaus vaikai vienmomenčiuose tyrimuose arba naudojantis klausimynais, bet neatliekama tų pačių vaikų nepertraukiama arba periodinė stebėseną (42, 163, 167, 207, 215).

Atlikus išsamią kiekvienos vakcinos įskiepijimo laiko ir dozių sąsąją su diagnozuotomis alerginėmis ligomis binarinę logistinę regresinę analizę, tik DTaP-IPV-Hib įskiepijimo atidėjimas vienu mėnesiu buvo statistiškai reikšmingai susijęs su astmos rizikos sumažėjimu ($p = 0,01$), o HB1 ir BCG atidėjimas nebuvo reikšmingas alerginių ligų diagnozavimo rizikos veiksnys. Daugialypės binarinės logistinės regresijos analizės modelyje, į kurį įtrauktos visos profilaktinio kūdikių skiepijimo vakcinų kombinacijos, DTaP-IPV-Hib atidėjimas, palyginti su kitų vakcinų įskiepijimo analize, išliko reikšmingas apsauginis alerginės astmos veiksnys. Tačiau modelį papildžius kitais ankstyvaisiais gyvenimo veiksniais, tokiais kaip gimties aplinkybės, demografiniai rodikliai, o vėliau ir žindymu bei antibiotikų skyrimu, DTaP-IPV-Hib pirmos dozės atidėjimas vienu mėnesiu neteko reikšmingumo.

Naujausiuose DTP vakcinos tyrimuose randama asociacijų tarp ankstyvo skiepijimo atidėjimo ir kai kurių atopinių ligų vystymosi (25). Vadinasi, yra kreipiamas ypatingas dėmesys į ankstyvą įvairių, su imuninės sistemos vystymusi susijusių veiksnių poveikį. Vis dėlto, vertinant skiepijimą kitų veiksnių kontekste, duomenų, kad skiepijimo viena ar kita vakcina pavėlinimas būtų reikšmingas alerginių ligų vystymosi prevencijai, nepakanka. Plačiau skiepijimo DTP vakcinomis sąsąjos su alerginėmis ligomis aptartos literatūros apžvalgoje ir pirmojo etapo rezultatų aptarimo skyriuje.

Tai, kad, pašalinus visus galimai abejotiną pirmajame tyrimo etape rezultatą lėmusius veiksnius (tokius kaip AD diagnozės buvimas iki skiepijimo pradžios), DTaP-IPV-Hib atidėjimas vienu mėnesiu vienalypės binarinės logistinės regresijos analizėje išliko reikšmingai su astmos diagnozavimo rizikos sumažėjimu susijusiu veiksniu, verčia toliau gilintis į šią temą ir ieškoti kitų greta veikiančių, laike sutampančių (pvz., infekcijos) aplinkybių. Būtų prasminga pratęsti tyrimą ir atlikti perspektyvinę analizę, kad įsitikintume, ar rezultatas nėra atsitiktinis.

6.2.2.2 Nepriklausomi alerginių ligų rizikos veiksniai

Antibiotikų išrašymas pirmaisiais gyvenimo metais ir alerginės ligos

Viena iš dažniausių priežasčių, dėl kurių kreipiamasi į ambulatorinės sveikatos priežiūros įstaigas vaikystėje, yra kvėpavimo takų infekcijos. Dažnai pirminės sveikatos priežiūros įstaigose ikimokyklinio amžiaus vaikams infekcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti skiriami antibiotikai. Pabrėžtina, kad vaikams iki 2 metų amžiaus yra būdingesnės virusinės infekcijos, todėl antibiotikų skyrimas kas kartą turi būti labai apgalvotas (248). Mūsų atliktame tyrime daugiausia antibiotikų buvo išrašoma vaikams iki dvejų metų. Nors žinoma, kad apie 70–80 % kvėpavimo takų infekcijų mažamečiams vaikams sukelia virusai, antibiotikų išrašymas šioje amžiaus kategorijoje yra dažnas. Dž. G. Skoto (*J. G. Scott*) ir bendraautorių 2011 metais atlikto tyrimo metu išsiaiškinta, kad Jungtinėse Amerikos Valstijose net 79 % atvejų, sergant kvėpavimo takų infekcijomis, paskirtas gydymas antibiotikais buvo nereikalingas (249). Neretai antibiotikai paskiriami nepagrįstai, nepatvirtinus vaisto poreikio objektyviais klinikinio ištyrimo rodikliais (250).

Savo tyrime analizavome antibiotikų išrašymo faktą, kurį nesunku patikrinti atliekant ambulatorinių kortelių analizę. Nustatėme, kad pirmaisiais gyvenimo metais kiekvienas išrašomų antibiotikų kursas buvo susijęs su bent 1,4 karto didesne alerginių ligų diagnozavimo rizika ($p = 0,002$). Remdamiesi tyrimo rezultatais negalime tvirtinti, kad tik dažnas antibiotikų skyrimas pirmaisiais gyvenimo metais didina alerginių ligų riziką ikimokykliniame amžiuje. Dažnas antibiotikų skyrimas greičiausiai yra susijęs ir su dažnesniu sergamumu kvėpavimo takų infekcijomis minėtu amžiaus laikotarpiu. Patikrinti antibiotikų suvartojimo fakto negalėjome, kaip negali ir gydytojas, skiriantis antibakterinį gydymą. Retrospektyviai buvo sunku įvertinti, ar tam tikros ligos, ar patys antibiotikai buvo susiję su tolesne alergijos raida. Tyrimų duomenys rodo, kad infekcija gali būti susijusi su alerginių ligų progresavimu. M. Momers (*M. Mommers*) su bendraautoriais nustatė, kad motinos infekcijos nėštumo metu ir ligos ankstyvame kūdikio amžiuje, tokios kaip peršalimas, ligos su karščiavimu ir net diarėja, reikšmingai padidino sensibilizacijos, švokštimo ir atopinių ligų (astmos, atopinio dermatito) riziką iki 2 metų amžiaus (251). Nustatyta, kad padidėjęs imlumas virusinėms infekcijoms dėl sumažėjusio imuninio atsako prieš virusines infekcijas ir tam tikrų genomo variantų yra susijęs su didesne antibiotikų išrašymo rizika kūdikystėje ir astmos raida ikimokykliniame amžiuje (252). Susidaro uždaras ratas: ilgai

trunkanti virusų kolonizacija sukelia lėtinį uždegimą, silpnina lokalių imunitetą ir skatina bakterinę koinfekciją, kuri yra gydoma antibiotikais. Kartotinis antibiotikų vartojimas, sergant kvėpavimo takų infekcijomis, siejamas su bronchų astmos progresavimu rizikos grupių asmenims (253). Šių būklių diferenciacija kūdikystėje itin sudėtinga.

Nustatėme, kad antibiotikų išrašymas pirmaisiais gyvenimo metais susijęs ne tik su astmos, bet ir dažnesniu kitų alerginių ligų diagnozavimu. Moksliniais tyrimais anksčiau patvirtinta, kad ne vien astmos raida ikimokykliniame amžiuje tiesiogiai priklauso nuo skiriamų antibiotikų dažnio (254). Kritinis antibiotikų vartojimo pradžios laikas – pirmieji gyvenimo metai – mūsų tyrime nebuvo susijęs su astmos ar atopinio dermatito diagnozių iki 6 metų nustatymo dažniu. Tačiau šios ligos buvo diagnozuojamos dažniau tiems vaikams, kuriems pirmaisiais gyvenimo metais dažniau buvo skiriami antibiotikai. Atitinkamai BA – 1,48 karto ($p = 0,033$), AD – 1,45 karto ($p = 0,008$). Tęstiniame AVON tėvų ir vaikų tyrime nustatyta, kad vaikai, kuriems 0–2 metų amžiuje dažnai buvo skiriami antibiotikai, 7,5 metų amžiuje 1,75 karto dažniau sirgo astma (255). Rizika didėjo priklausomai nuo antibiotiko dozių skaičiaus. Dažnesnis antibiotikų išrašymas kūdikystėje taip pat buvo susijęs su egzemos ir alerginio rinito rizikos padidėjimu. Perspektyviniame gimties kohortos tyrime PASTURE nustatyta, kad antibiotikų gavimas kūdikystėje (adŠS 2,73; 95 % PI: 1,66–4,49) ir gautų dozių skaičius buvo susiję su didesne AD rizika iki 4 metų amžiaus. Vaikams, kūdikystėje gydytiems antibiotikais, nustatyta didesnė astmos rizikos tendencija nuo 3 iki 6 metų (adŠS 1,65; 95 % PI: 0,95–2,86) (256).

Ankstyvas antibiotikų vartojimas ir mikrobiotos pokyčiai

Dažnas antibiotikų vartojimas ankstyvoje vaikystėje yra tik vienas iš daugelio veiksnių, galinčių turėti įtakos bronchų astmos ir kitų alerginių ligų raidai. Vos gimus, naujagimio kvėpavimo takus, virškinamąjį traktą, gleivines, odą kolonizuoja mikroorganizmai, kurie yra svarbi vaiko imuninės sistemos dalis. Per dažnai vartojami antibakteriniai vaistai keičia žmogaus mikrobiotą, o tai lemia imuninės sistemos pokyčius: padidėja T_H2 limfocitų kiekis, atliekantis esminį vaidmenį alerginių ligų patogenezėje, bei sumažėja T_H1 limfocitų kiekis, kuris svarbesnis apsaugant organizmą nuo infekcijų sukėlėjų. Vaikų, turinčių genetinę alerginių ligų predispoziciją, T_H2 ląstelių skaičius dažniausiai būna didesnis nei vaikų, neturinčių polinkio į alergines ligas (257). Antibiotikų vartojimas tokiems vaikams dar labiau didina alerginių ligų pasireiškimo tikimybę. Sisteminė apžvalga ir metaanalizė

parodė, kad antibiotikų vartojimas (labiau nei pačios infekcijos, kurioms gydyti skiriami antibiotikai) susijęs su atopinių ligų rizikos padidėjimu (258). Tai galima būtų paaiškinti mikrobiotos pokyčiais, siejamais su antibiotikų vartojimu, ir mikrobinės įvairovės, svarbios imuninės sistemos vystymuisi, sutrikdymu. Daugėja įrodymų, kad vaikų, turinčių polinkį susirgti atopiniu dermatitu ar astma, ne tik ankstyva žarnyno, bet ir burnos mikrobiota bei jos brendimas skiriasi nuo sveikų vaikų (259, 260), todėl ankstyvas ir dažnas antibiotikų vartojimas turi būti apgalvotas ir pagrįstas mokslinėmis rekomendacijomis.

Suprantame, kad antibakterinių preparatų skyrimo analizė galėtų būti platesnė, apimanti ligų, kurioms gydyti buvo skiriami antibiotikai, įvertinimą ir vaistų suvartojimo fakto patikrinimą. Tam turėtų būti keliami nauji tyrimo tikslai ir tai galėtų tapti atskiro mokslinio darbo sritimi. Tačiau ir mūsų tyrimo duomenys atskleidžia dažno antibiotikų skyrimo kūdikystėje ryšį su alerginėmis ligomis, o tai – reikšmingi rezultatai siekiant atkreipti dėmesį į racionalų antibakterinių preparatų išrašymą.

Įgimta infekcija

Dominuojanti diagnozė po gimimo buvo įgimta infekcija. Vaikų, kuriems buvo diagnozuotos alerginės ligos, grupėje ji sudarė 43,6 % visų diagnozių po gimimo, kontrolinėje – 13,8 %. Analizuodami patologiją iš karto po gimimo, nustatėme, kad įgimta infekcija buvo susijusi su visų nagrinėtų alerginių ligų dažnio padidėjimu vienalypės binarinės regresijos modeliuose, t. y. galėjo būti vienas iš potencialių alerginių ligų rizikos veiksnių. Tačiau sudarius daugialypės binarinės regresijos modelius, į kuriuos įtraukti ir kiti ankstyvieji veiksniai, įgimta infekcija neišliko nepriklausomu reikšmingu alerginių ligų rizikos veiksniu. Nustatyta, kad ankstyvos infekcijos poveikis mikrobiotai, kuri nuo pat gimimo yra svarbi imuninio balanso formavimuisi, gali lemti sergamumą atopinėmis ligomis individui augant (261, 262). T. Sobko su bendraautoriais, naudodamiesi validuotu ISAAC klausimynu, ištyrė trijų kohortų duomenis ir nustatė, kad sepsis naujagimystėje susijęs su didesne astmos ir egzemos rizika, o ankstyvas antibiotikų skyrimas gali šią riziką dar padidinti (263). Nepaisant to, yra duomenų, kad kaip tik sunki ankstyva infekcija, ypač neišnešiotiems naujagimiams, gali turėti nuo atopinių ligų apsaugantį poveikį (264). Į savo imtį neįtraukėme neišnešiotų naujagimių dėl kraštutinių sveikatos rodiklių – itin mažo svorio, didesnės infekcijų tikimybės, kvėpavimo sutrikimo sindromo ir t. t.

Gimdymo būdas

Gimdymo būdas (cezario pjūvio operacija arba gimdymas natūraliais takais) ir gimties aplinkybės („sterilu“ – lignoninėje vs. „natūralu“ – namuose) mokslinėje literatūroje įvardijami kaip svarbūs mikrobiotos susiformavimo ir subalansuoto T_{H1} ir T_{H2} santykio raidos veiksniai (102). Remiantis pastarųjų penkerių metų tyrimų rezultatais, ankstyvas sąlytis su mikrobine įvairove perinataliniu laikotarpiu įvardijamas kaip apsauginis astmos ir atopinių ligų veiksnys (121, 265), o mikrobinė disbiozė kūdikystėje – kaip alergijos vaikystėje rizikos veiksnys (266, 267). Savo tyrime nenustatėme reikšmingų skirtumų tarp natūraliais takais ir cezario pjūvio metu gimusių vaikų alerginių ligų santykio, t. y. cezario pjūvio operacija nebuvo šių ligų raidos rizikos veiksnys. Taip pat nenustatėme apsauginio ar riziką didinančio gimdymo namuose poveikio.

Mikrobiotos formavimasis nuo pat kūdikystės veikiamas daugelio išorinių ir vidinių veiksnių. Pastaruoju metu itin suintensyvėjo mikrobiomo ir imuninės sistemos raidos moksliniai tyrimai, tačiau kol kas pasaulyje nėra tyrimų apie skiepijimo ir mikrobiotos sąsajas.

Naujagimio gimimo svoris ir naujagimio svoris išvykstant iš gimdymo įstaigos

Savo tyrime nustatėme, kad didesnis gimimo svoris gali būti alerginio rinito rizikos veiksniu, tačiau greta kitų šis rodiklis, kaip ir naujagimio svoris išvykstant iš lignoninės, nebuvo statistiškai reikšmingas. Tarptautiniame ISAAC tyrime didelis gimimo svoris nedidino atopinių ligų ligos rizikos (268). L. A. Pinto su bendraautoriais nustatė, kad didesnis gimimo svoris gali tapti astmos rizikos rodikliu (269).

Žindymas

Nors žindymas dažnai įvardijamas kaip apsauginis alerginių, o ypač atopinių, ligų veiksnys, naujausių tyrimų išvados nepagrindžia, kad jis būtų susijęs su mažesne alerginių ligų rizika (270). Randomizuotame tyrime apklausus 51 119 mokyklinio amžiaus vaikų tėvus 21 vienoje šalyje, nenustatyta, kad išimtinis žindymas iki 4 mėnesių būtų apsauginis atopinio dermatito (egzemos) veiksnys (100). Mūsų tyrime žindymas nebuvo reikšmingas apsauginis nė vienos alerginės ligos veiksnys. Nors atopinio dermatito diagnozių dažnis buvo kiek mažesnis tarp žindytų vaikų, reikšmingumo lygmens nepasiekė.

6.2.2.3 Vakcinavimas ir sensibilizacija

Sensibilizacija susijusi su atopinėmis ligomis. Tiek senesniuose, tiek naujausiuose moksliniuose darbuose nerandama asociacijos tarp vakcinavimo ir sensibilizacijos aplinkos ar maisto alergenams (25, 145, 155). Mes savo darbe dėl netolygaus alerginių mėginių atlikimo, esant skirtingoms indikacijoms tiriamosiose grupėse, skiepijimo sąsajų su sensibilizacijai netyrėme.

Alerginių mėginių: odos dūrio testų arba specifinių IgE, nustatymo dažnis tarp grupių skyrėsi. Vaikams, kuriems įtariama alerginė liga, šie tyrimai tikslingai skiriami dažniau, o sveiki vaikai rutiniškai netiriami. Kai kurie odos bėrimai, sveikatos būklės pakitimai (pvz., kūdikių viduriavimas, švokštimas) tėvams ir gydytojams neretai sukelia įtarimų, kad vaikas gali sirgti alergine liga. Tam, kad būtų patvirtinta arba paneigta alerginė ligos kilmė, šie vaikai yra tiriami alergologo, surenkant išsamią gyvenimo, alerginių ligų šeimoje anamnezę ir atliekant visus būtinus alerginius mėginius. Vaikų, kuriems nebuvo diagnozuota jokia alerginė liga, grupėje buvo keletas vaikų, kuriems alergologas nustatė sensibilizaciją, tačiau, rinkdami ambulatorinių kortelių duomenis, neradome patvirtintos alerginės ligos diagnozės. Kadangi tyrime lyginome vaikus, kuriems buvo diagnozuotos alerginės ligos, su vaikais, kuriems šios ligos diagnozuotos nebuvo, iš imties sensibilizuotų, tačiau be alerginės ligos diagnozės ir negaunančių specifinio priešalerginio gydymo vaikų nepašalinome. Latentinė sensibilizacija nėra alergija.

Negalėjome įvertinti labai svarbaus veiksnio – atopinių ligų predispozicijos – visiems pacientams, kadangi tik keliose kortelėse buvo įvertinta ir aprašyta šeiminė alergijos anamnezė.

Yra žinoma, kad vyriškoji lytis iki brendimo pradžios yra reikšmingas astmos rizikos veiksnys (271). Savo tyrimo metu nustatėme, kad berniukai bronchų astma sirgo dažniau nei mergaitės, bet statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo.

6.3 Tyrimo privalumai ir trūkumai

6.3.1 Privalumai

Mokslinis darbas nagrinėja ir sujungia dvi itin aktualias temas: alergiją ir vakcinavimą.

Vakcinavimo ir alerginių arba atopinių ligų tyrimų metodikų įvairovė, skirtingos socialinės ir ekonominės sąlygos šalyse, kuriose atliekami tyrimai, kiekvieną tyrimą padaro vertingą ir leidžia naujai pažvelgti į ilgai besitęsiančią

diskusiją. Nors vakcinavimo nauda yra neabejotina ir akivaizdžiai persveria galimą riziką, atsirandant naujoms vakcinoms, didėjant į nacionalines skiepijimo programas įtraukiamų vakcinų skaičiui, duomenų atnaujinimas yra aktualus.

Mūsų tyrimas – pirmasis tokios apimties Lietuvoje įvairiais pjūviais analizuojantis alerginių ligų raidos ir skiepijimo sąsajas bei nepageidaujamų reakcijų į vakcinas atopiniu dermatitu sergantiems vaikams pobūdį ir dažnį. Tyrime taikėme originalią metodiką. Mes surinkome duomenis apie vakcinavimą ir alerginių ligų diagnozes nuo gimimo iki 6 metų. Tuo tyrimas panašus į kohortinį tęstinį. Galėjome išnagrinėti pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje diagnozuotų alerginių ligų sąsajas ir jų kitimą tam tikrais amžiaus tarpniais realaus gyvenimo sąlygomis. Tai leido pažvelgti į diagnozuojamų alerginių ligų įtaką skiepijimo plano laikymuisi kūdikystėje ir išanalizuoti galimą skiepijimo kūdikystėje poveikį alerginių ligų diagnozavimo rizikai skirtingais amžiaus laikotarpiais.

Retrospektyvinis tyrimo dizainas suteikė galimybę surinkti nemažai informacijos iš tirtos populiacijos šešerių gyvenimo metų periodo per palyginti trumpą laiką. Savo tyrimui duomenis surinkome pirmiausia iš poliklinikos pacientų elektroninės statistinių duomenų bazės, iš kurios diagnozių kodai siunčiami į Valstybinę ligonių kasą ir į Lietuvos statistikos departamentą. Tuomet, išrinkę ambulatorines korteles antrajai tyrimo daliai, patikrinome alerginių ligų diagnozių fakto tikslumą. Tokiu būdu išvengėme klausimynais paremtų tyrimų trūkumo, kurį pripažįsta ir patys tyrėjai, kai alerginių susirgimų faktas sužinomas iš pačių tėvų ar vyresnių tiriamųjų, bet ne iš medicininių įrašų (209). Reikia paminėti, kad kliovėmės gydytojų parašytomis diagnozėmis, tačiau mūsų tyrimo tikslas nebuvo patikrinti, kiek alerginių ligų diagnozės buvo tikros. Pasirinktas tyrimo dizainas įgalino vertinti tirtus rodiklius realaus klinikinio darbo, o ne išgrynintų grupių tyrimo sąlygomis.

Tai, kad tyrimas buvo atliktas vienoje Vilniaus poliklinikoje, o ne visoje Lietuvoje, galėtų būti įvardytas kaip darbo trūkumas, tačiau CP pasižymi išskirtinėmis sąlygomis vykdyti didelės apimties tyrimus ir analizuoti Vilniaus miestą reprezentuojančius duomenis. Todėl manome, kad pasirinkta Vilniaus miestą reprezentuojanti gydymo įtaiga – mūsų darbo privalumas. Poliklinikoje buvo visi duomenims rinkti reikalingi specialistai – gydytojai alergologai, vaikų pulmonologai ir otorinolaringologai. Be to, poliklinikoje dirba gydytoja klinikinė imunologė, kuri sudaro skiepijimo planus, fiksuoja nepageidaujamas reakcijas po skiepų, kontroliuoja skiepijimo duomenų suvedimą į CP duomenų bazę. Tenka pripažinti, kad nors šios pareigos itin

svarbios ir reikalingos poliklinikoje, duomenų bazės sistemoje nėra tinkamai išnaudojamos visos darbo su skiepais, o ypač nepageidaujamų reakcijų registravimo, galimybės. Tyrimo metu įsitikinome, kad nepageidaujamos reakcijos į skiepus dažniausiai nėra sunkios ir greičiausiai todėl neregistruojamos bei toliau netiriamos.

Dar vienas tyrimo metodikos privalumas – originalaus skiepų plano elektroninės versijos iš poliklinikos duomenų bazės analizė. Toks skiepų fiksavimas yra patikimas, aplenkiamos klaidų ir užmaršumo apie atliktus skiepus spragos. Pasaulyje tobulinamos panašios duomenų bazės įgalina atlikti jungtinius tyrimus, įtraukiant didesnes tiriamųjų imtis.

DTaP-IPV-Hib vakcinės įskiepijimo vėlavimas vienu mėnesiu buvo susijęs su rečiau ikimokykliniame amžiuje diagnozuojama alergine astma nei vaikams, laiku paskiepytiems šia vakcina. Kadangi ankstesni tyrimai, kuriuose nustatyta, kad skiepijimo vakcina, turinčia kokliušo komponentą, atidėjimas susijęs su astmos ir alerginio rinito diagnozavimo rizikos sumažėjimu, tyrė visos ląstelės vakciną, mūsų tyrimo duomenys unikalūs ir nauji, nes tyrėme neląsteline kokliušo vakcina paskiepytus vaikus (150, 156, 159, 167).

6.3.2 Trūkumai

Retrospektyviniuose tyrimuose galimybės surinkti visus reikiamus duomenis yra ribotos, tačiau kartu įgalina bent sujungti kai kuriuos sudėtingus klausimus. Analizuojant vakcinų poveikį sveikatai, didelės imtys – privalumas. Sumažinę tais pačiais metais gimusių vaikų imtį pusiau, siekdami įvertinti įvairius rizikos veiksnius, kurių nepavyko gauti iš duomenų bazės, keliose lyginamų veiksnių grupėse nepasiekėme minimalios reikalingos imties, kad būtų gautas patikimas rezultatas. Todėl kai kurių skaičiavimų negalėjome atlikti. Esant didesnei imčiai, šio darbo rezultatai, tikėtina, būtų kur kas reikšmingesni. Šis tyrimo fragmentas dėl gautų intriguojančių rezultatų galėtų būti toliau vykdomas kaip perspektyvinis.

Retrospektyvinis tyrimo dizainas apribojo galimybes savarankiškai iširti visus vaikus ir atlikti imunologinius tyrimus, patvirtinti ar paneigti sensibilizaciją. Teko pasikliauti vien klinicistų nustatytomis diagnozėmis. Kita vertus, toks tyrimo dizainas leido vertinti tirtus veiksnius realaus klinikinio darbo, bet ne išgrynintomis sąlygomis.

Nagrinėtas ankstyvas antibiotikų skyrimas, kaip alerginių ligų rizikos veiksnys. Gauti rezultatai sutapo su pasaulio mokslinės literatūros išvadomis, tačiau šiame darbe neanalizavome antibiotikų suvartojimo fakto. Jo patikrinti

vėlgi neleido retrospektyvinis tyrimo dizainas. Savo darbe analizavome antibiotikų paskyrimo faktą, kaip vienintelį įmanomą ir prieinamą tyrimui. Galbūt infekcinių susirgimų įtraukimas į analizę būtų suteikęs daugiau objektyvumo ir aiškumo.

Tenka pripažinti, kad švokštimo ligų iki 1 metų analizė nėra pakankamai tiksli, kadangi buvo išrinktos diagnozės su TLK-10-AM astmos kodais. Tačiau astma iki vienu metų nėra įprasta diagnozė, o kitų švokštimo priežasčių išsiaiškinti negalėjome. Sąmoningai neįtraukėme bronchito iki vienu metų amžiaus, kadangi ši diagnozė neatskleidžia tikslios ligos klinikos. Tarp tiriamųjų galėjo būti keletas vaikų iki 2 metų amžiaus, turinčių bronchiolito diagnozę, tačiau analizuodami palikome tik astmos kodą, numanydami, kad gydytojai rašydami šią diagnozę mažamečiams vaikams įvertino apatinių kvėpavimo takų obstrukcijos pasikartojimą ir galimai atopinę paciento anamnezę.

Pirminė visos tyrimo imties vaikų skiepijimo ir alerginių ligų ryšio analizė, iš imties nepašalinus iki skiepijimo alerginių ligų požymių turėjusių vaikų, gali pasirodyti kaip metodinis tyrimo trūkumas. Tačiau siekėme kuo įvairiapusiškiau išnagrinėti alerginių ligų ir skiepijimo sąsajas realaus pirminės sveikatos priežiūros įstaigos darbo sąlygomis. Pirmajame etape vertinome bendrą situaciją, o antrajame – analizavome potencialią rizikos ir apsauginių veiksnių įtaką alerginių ligų raidai. Būtent todėl pamatėme, kokie skirtingi ir vieni kitus papildantys gali būti tos pačios populiacijos rezultatai.

Atlikto tyrimo rezultatai parodė, kokia visapusiška yra vakcinavimo ir alerginių ligų sąsajų tema ir kaip negalima vienareikšmiškai interpretuoti vienu ar kitu išvadų.

7. IŠVADOS

1. Diagnozuotų alerginių ligų dažnis tarp pagal profilaktinį skiepų kalendorių visiškai paskiepytų, dalinai paskiepytų ir neskiepų vaikų statistiškai reikšmingai nesiskyrė.
2. Kūdikystėje pirminės grandies gydytojų diagnozuotas atopinis dermatitas, o pulmonologo – švokštimo ligos yra susijusios su skiepų kalendoriaus plano skiepavimo DTaP-IPV-Hib vakcina sutrikimais. Pirminės grandies gydytojai – kūdikystėje, o alergologas – antraisiais gyvenimo metais dažniau diagnozavo AD vaikams, kurie iki 7 mėnesių nebuvo paskiepyti HB vakcina.
3. BCG mėnesiu vėliau paskiepytiems vaikams alergologas 2–6 metų amžiuje statistiškai patikimai dažniau diagnozavo atopinį dermatitą. HB1 mėnesiu vėliau paskiepytiems vaikams 2–6 metų amžiuje statistiškai reikšmingai dažniau buvo diagnozuojama astma. DTaP-IPV-Hib pirmos dozės įskiepijimas mėnesiu vėliau buvo susijęs su rečiau ikimokykliniame amžiuje diagnozuojama astma (palyginti su laiku paskiepytais vaikais).
4. Nepageidaujamų reakcijų į vakcinas dažnis tarp vaikų, kuriems diagnozuotas atopinis dermatitas, ir vaikų, kuriems nebuvo diagnozuotos alerginės ligos, nesiskyrė.
5. DTaP-IPV-Hib pirmos dozės įskiepijimas vienu mėnesiu vėliau nėra nepriklausomas apsauginis bronchų astmos veiksnys. BCG įskiepijimas mėnesiu vėluojant nėra nepriklausomas atopinio dermatito, o HB1 – astmos rizikos veiksnys.
6. Kūdikystėje paskirtų antibiotikų kursų skaičius yra reikšmingas nepriklausomas atopinio dermatito ir astmos rizikos veiksnys, o antibiotikų skyrimo faktas – reikšmingas nepriklausomas alerginio rinito rizikos veiksnys.

8. REKOMENDACIJOS

1. Remiantis mūsų darbo išvadomis ir tarptautinėmis rekomendacijomis, galima teigti, kad alerginės ligos, alerginės reakcijos ar sensibilizacija nėra susijusios su vakcinų komponentais, todėl alerginėmis ligomis sergantys vaikai gali būti skiepijami saugiai. Patartina papildyti nacionalines rekomendacijas duomenimis apie alergiškų vaikų skiepavimo absoliučias ir santykinės bei nuolatinės ir laikinas kontraindikacijas.
2. Mūsų realaus gyvenimo tyrimo rezultatai parodė, kad vaikams, DTaP-IPV-Hib vakcina paskiepytiems vienu mėnesiu vėliau, nei numatyta NIPK, buvo rečiau diagnozuota astma, tačiau skiepavimo šia vakcina atidėjimas nėra savarankiškas apsauginis astmos veiksnys, todėl būtų tikslinga tyrimą praplėsti ir atlikti perspektyviai.
3. Atopiniu dermatitu sergančius vaikus rekomenduojame skiepyti pagal Nacionalinį imunoprofilaktikos kalendorių, kadangi jų vakcinavimas yra saugus, o povakcinių reakcijų dažnis nesiskiria nuo šia liga nesergančių vaikų.
4. Gydomo įstaigose naudojamų elektroninių statistinių duomenų bazių ir sistemų pritaikymas nepageidaujamos reakcijos į skiepus fiksuoti ir automatiškai siųsti į Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centrą ir Valstybinę vaistų kontrolės tarnybą labai palengvintų šių įvykių analizę. Patartina pagerinti duomenų kaupimą bei užtikrinti galimybę bendradarbiauti su užsienyje elektronines sveikatos duomenų bazes naudojančiais tyrėjais.
5. Siekiant pagerinti antibakterinių preparatų skyrimo kokybę Lietuvos gydymo įstaigose, būtina vadovautis ligų diagnostikos ir gydymo protokolais ar gydymo įstaigose sudarytais ir patvirtintais algoritmais. Rekomenduojame atsakingai skirti antibiotikus vaikams, ypač kūdikystėje.

9. DISERTACIJOS AUTORIAUS PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI

9.1 Publikacijos

1. Jagelavičienė A, Usonis V. Relationship between vaccination and atopy. *Acta Medica Lituanica* 2014; 21 (3): 116-122.
2. Jagelavičienė A, Usonis V. Astma sergančių vaikų vakcinavimas pneumokoko vakcinomis. *Vaikų pulmonologija ir alergologija*. ISSN 1392-5261. 2016 gegužė 19(1): 94(6054)-103(6065). *Index Copernicus*.
3. Jagelavičienė A, Kučinskaitė J, Krživickytė A, Rudzevičienė O, Usonis V. Antibiotikų skyrimo vaikams iki dvejų metų amžiaus ir bronchų astmos ryšys. *Vaikų pulmonologija ir alergologija*. ISSN 1392-5261. 2017 lapkritis 20(2): 41(6261)-48(6268). *Index Copernicus*.
4. Katz MA, Marangu D, Attia EF, Bauwens J, Bont LJ, Bulatovic A, Crane J, Doroshenko A, Ebruke BE, Edwards KM, Fortuna L, Jagelavičienė A et al. Acute wheeze in the pediatric population: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2019; 37(2):392-399.
5. Jagelavičienė A, Kučinskaitė J, Krživickytė A, Rudzevičienė O, Usonis V. Nepageidaujamos reakcijos į skiepus atopiškiems vaikams – ar žinome pakankamai? *Vaikų pulmonologija ir alergologija*. (Priimtas spaudai 2019-05-02)

9.2 Pranešimai

9.2.1 Pranešimai tarptautiniuose moksliniuose renginiuose

1. Žodinis pranešimas „Relationship between vaccination and atopy“ konferencijoje „Evoliucinė medicina: sveikatos sampratos ir ligų suvokimo perspektyvos“, 2014-05-27 – 2014-05-30, Vilnius, Lietuva.
2. Stendinis pranešimas „Pneumococcal vaccination for children with asthma“ III tarptautinėje konferencijoje „Evolutionary Medicine: Pre-Existing mechanisms and patterns of Current Health Issues“ (Evoliucinė medicina: šiuolaikinių sveikatos problemų evoliuciniai mechanizmai ir dėsniumai), 2016-06-14 – 2016-06-19, Vilnius, Lietuva.

3. Stendinis pranešimas „Vaccination Status in Allergic Children“ tarptautinėje alergologijos mokykloje (EAACI Allergy School) „Drug Allergy in Children“, 2016-09-22 – 2016-09-24, Zagrebas, Serbija.
4. Žodinis pranešimas „Vaccination of allergic children in real life“, 2-oji tarptautinė Vilniaus užkrečiamų ligų konferencija, 2017-10-04 – 2017-10-06, Lietuva.
5. Stendinis pranešimas „DTaP (Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis) vaccine coverage until 7 months and its relation to atopic dermatitis“, Paediatric Allergy and Asthma Meeting 2017-10-26 – 2017-10-28, Londonas, Jungtinė Karalystė.
6. Kučinskaitė J, Krživickytė A, Jagelavičienė A, Usonis V. The onset of atopic dermatitis is not related to the doses of vaccines received during the first seven months of life. Stendinis pranešimas 4-ojoje tarptautinėje evoliucinės medicinos konferencijoje „Evoliucinė medicina: sveikata ir ligos besikeičiančioje visuomenėje“, 2018-06-05 – 2018-06-10, Vilnius, Lietuva.
7. Jagelavičienė A, Kučinskaitė J, Krživickytė A, Usonis V. Atopic march in preschool-age. What is the role of vaccines? Žodinis pranešimas 4-ojoje tarptautinėje evoliucinės medicinos konferencijoje „Evoliucinė medicina: sveikata ir ligos besikeičiančioje visuomenėje“, 2018-06-05 – 2018-06-10, Vilnius, Lietuva.

9.2.2 Pranešimai Lietuvos konferencijose

1. „Nauji vaikų alergijos prevencijos ir gydymo klinikiniai aspektai“ 2015-05-08 mokslinėje praktinėje konferencijoje „Kai kurios vaikų sveikatos apsaugos organizavimo aktualijos“, Vilnius, Lietuva.
2. „Astma sergančių vaikų skiepijimas pneumokokų vakcinomis“ konferencijoje „Vaikų sveikata prasidėjus mokslo metams“, 2015-10-02, Klaipėda.
3. „Pneumokokinės infekcijos paplitimas astma sergančių vaikų populiacijoje: aktualumas ir profilaktika“ konferencijoje „2015 metų vaikų sveikatos priežiūros naujovės“, 2015-11-20, Vilnius.
4. „Lėtinėmis ligomis sergančių rizikos grupių asmenų vakcinavimas konjuguota pneumokokine vakcina“ X Lietuvos ERS narių asociacijos konferencijoje „Intervencinė pulmonologija ir alergologija 2016“, 2016-06-17 – 2016-06-18, Rusnė.

5. „Alergiškų vaikų vakcinavimas: įrodymai ir prietariai“ konferencijoje „Sveikas vaikas – sveikesnė visuomenė: ilgalaikės priežiūros aktualijos“, 2017-11-10, Vilnius.
6. Žodinis tyrimo duomenų pranešimas „Alergiškų vaikų vakcinavimas realiame gyvenime“ 5-ojoje Nacionalinėje užkrečiamų ligų konferencijoje, 2017-11-24, Klaipėda.
7. „Alergija ir nespecifinis vakcinų poveikis imuninei sistemai“ konferencijoje „Imunoprofilaktika / 2018 metų pavasaris“, 2018-04-10, Vilnius.

LITERATŪRA

1. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):628-40.
2. Arruda LK, Sole D, Baena-Cagnani CE, Naspitz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(2):153-9.
3. Lau S, Matricardi PM, Wahn U, Lee YA, Keil T. Allergy and atopy from infancy to adulthood: Messages from the German birth cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018(pii: S1081-1206(18)30378-8. doi: 10.1016/j.anai.2018.05.012.).
4. Weinmayr G, Jaensch A, Ruelius AK, Forastiere F, Strachan DP, Group IPTS. Can environment or allergy explain international variation in prevalence of wheeze in childhood? *Eur J Epidemiol.* 2018(pii: 10.1007/s10654-018-0463-z. doi: 10.1007/s10654-018-0463-z.).
5. du Toit G, Tsakok T, Lack S, Lack G. Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):998-1010.
6. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014;69(5):590-601.
7. Prescott SL, Tang ML, Australasian Society of Clinical I, Allergy. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy prevention in children. *Med J Aust.* 2005;182(9):464-7.
8. Koppen S, de Groot R, Neijens HJ, Nagelkerke N, van Eden W, Rumke HC. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine.* 2004;22(25-26):3375-85.
9. Matheson MC, Haydn Walters E, Burgess JA, Jenkins MA, Giles GG, Hopper JL, et al. Childhood immunization and atopic disease into middle-age-a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2 Pt 1):301-6.
10. Asher MI, Stewart AW, Mallol J, Montefort S, Lai CK, Ait-Khaled N, et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res.* 2010;11:8.
11. Bernsen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, van der Wouden JC. Diphtheria tetanus pertussis poliomyelitis vaccination and reported atopic disorders in 8-12-year-old children. *Vaccine.* 2006;24(12):2035-42.

12. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet*. 1997;350(9075):400-3.
13. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, Crane J, Fergusson D, St George I, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology*. 1997;8(6):678-80.
14. Gifford CG, Gonsior EC, Villacorte GV, Bewtra A, Townley RG. Pertussis booster vaccination and immediate hypersensitivity. *Ann Allergy*. 1985;54(6):483-5.
15. Hurwitz EL, Morgenstern H. Effects of diphtheria-tetanus-pertussis or tetanus vaccination on allergies and allergy-related respiratory symptoms among children and adolescents in the United States. *J Manipulative Physiol Ther*. 2000;23(2):81-90.
16. Ryan EJ, Nilsson L, Kjellman N, Gothefors L, Mills KH. Booster immunization of children with an acellular pertussis vaccine enhances Th2 cytokine production and serum IgE responses against pertussis toxin but not against common allergens. *Clinical and experimental immunology*. 2000;121(2):193-200.
17. Gruber C, Niggemann B. A practical approach to immunization in atopic children. *Allergy*. 2002;57(6):472-9.
18. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868-78.
19. Ozkaya E, Eker HH, Aycan N, Samanci N. Impact of maternal anxiety level on the childhood vaccination coverage. *Eur J Pediatr*. 2010;169(11):1397-401.
20. Borrás E, Dominguez A, Fuentes M, Batalla J, Cardenosa N, Plasencia A. Parental knowledge of paediatric vaccination. *BMC Public Health*. 2009;9:154.
21. Čaplinskas S, Lileikytė A. 2011 metų skiepijimo Lietuvoje apžvalga. Lietuvos akušerija ir ginekologija. 2013;XVI(1):52-7.
22. ULAC. Nepageidaujamų reakcijų į vakcinas situacijos apžvalga Lietuvoje 2016 m. Užkrečiamų ligų ir AIDS centras. 2016, Vilnius; Žiūrėta 2018 m. rugpjūčio 10 d. (<http://www.ulac.lt/uploads/downloads/sergamumas2017.pdf>):1-165.
23. Adler UC. The influence of childhood infections and vaccination on the development of atopy: a systematic review of the direct epidemiological evidence. *Homeopathy*. 2005;94(3):182-95.

24. Estcourt MJ, Marsh JA, Campbell DE, Gold MS, Allen KJ, Richmond P, et al. Protocol for Pertussis Immunisation and Food Allergy (PIFA): a case-control study of the association between pertussis vaccination in infancy and the risk of IgE-mediated food allergy among Australian children. *BMJ Open*. 2018;8(1):e020232.
25. Kiraly N, Koplin JJ, Crawford NW, Bannister S, Flanagan KL, Holt PG, et al. Timing of routine infant vaccinations and risk of food allergy and eczema at one year of age. *Allergy*. 2016;71(4):541-9.
26. Thostesen LM, Kjaergaard J, Pihl GT, Birk NM, Nissen TN, Aaby P, et al. Neonatal BCG vaccination and atopic dermatitis before 13 months of age: A randomized clinical trial. *Allergy*. 2018;73(2):498-504.
27. Sučiliene 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):4131-9.
28. Veržnikoviene K, Pumputiene I, Kasiulevicius V, Kvedariene V. Ankstyvas kūdikių vakcinavimas ir ūmių kvėpavimo infekcijų bei atopinio dermatito dažnis pirmaisiais 2 gyvenimo metais. *Vaikų pulmonologija ir alergologija*. 2012;15(1):88-93.
29. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251-8 e23.
30. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
31. Katz MA, Marangu D, Attia EF, Bauwens J, Bont LJ, Bulatovic A, et al. Acute wheeze in the pediatric population: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2019;37(2):392-9.
32. WHO. UNICEF, World Bank. State of the world's vaccines and immunization, 3rd ed. Geneva, World Health Organization. 2009;3rd edition.
33. Holt D, Boudier F, Elemuwa C, Gaedicke G, Khamesipour A, Kisler B, et al. The importance of the patient voice in vaccination and vaccine safety-are we listening? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22 Suppl 5:S146-S53.

34. Borrás E, Domínguez A, Oviedo M, Batalla J, Salleras L. The influence of public or private paediatric health care on vaccination coverages in children in Catalonia (Spain). *European journal of public health*. 2009;19(1):69-72.
35. Esposito S, Azzari C, Bartolozzi G, Fara GM, Giovanetti F, Lo Giudice M, et al. Knowledge of vaccination of allergic children among Italian primary care pediatricians, hospital pediatricians and pediatric residents. *Vaccine*. 2010;28(47):7569-75.
36. Palamara MA, Visalli G, Picerno I, A DIP, Puglisi G, Marano F, et al. Measles outbreak from February to August 2017 in Messina, Italy. *J Prev Med Hyg*. 2018;59(1):E8-E13.
37. Brozek G, Lawson J, Szumilas D, Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993-2014. *Respiratory medicine*. 2015;109(8):982-90.
38. Jarvis D, Burney P. ABC of allergies. The epidemiology of allergic disease. *BMJ*. 1998;316(7131):607-10.
39. Asher MI, Stewart AW, Wong G, Strachan DP, Garcia-Marcos L, Anderson HR. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(5):267-74.
40. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*. 2009;64(10):1498-506.
41. Schmitz R, Ellert U, Kalcklosch M, Dahm S, Thamm M. Patterns of sensitization to inhalant and food allergens - findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(3):263-70.
42. Clayton T, Asher MI, Crane J, Ellwood P, Mackay R, Mitchell EA, et al. Time trends, ethnicity and risk factors for eczema in New Zealand children: ISAAC Phase Three. *Asia Pac Allergy*. 2013;3(3):161-78.
43. Offit PA, Hackett CJ. Addressing Parents' Concerns: Do Vaccines Cause Allergic or Autoimmune Diseases? *Pediatrics*. 2003;111(3):653-9.
44. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
45. Sheikh A, Strachan DP. The hygiene theory: fact or fiction? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(3):232-6.

46. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):860-5.
47. Loke P, Lim YA. Helminths and the microbiota: parts of the hygiene hypothesis. *Parasite immunology.* 2015;37(6):314-23.
48. Maizels RM, McSorley HJ, Smyth DJ. Helminths in the hygiene hypothesis: sooner or later? *Clinical and experimental immunology.* 2014;177(1):38-46.
49. Kummeling I, Thijs C, Penders J, Snijders BE, Stelma F, Reimerink J, et al. Etiology of atopy in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(8):679-84.
50. Halpern SR, Halpern D. Reactions from DPT immunization and its relationship to allergic children. *J Pediatr.* 1955;47(1):60-7.
51. Erdmann G. Should an allergic child be vaccinated? *Allerg Asthma (Leipz).* 1960;6:200-8.
52. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA.* 1994;272(8):592-3.
53. Rook G, Backhed F, Levin BR, McFall-Ngai MJ, McLean AR. Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity. *Lancet.* 2017;390(10093):521-30.
54. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:1-34.
55. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(1):70-7.
56. Moser M, Leo O. Key concepts in immunology. *Vaccine.* 2010;28 Suppl 3:C2-13.
57. Blok BA, Arts RJ, van Crevel R, Benn CS, Netea MG. Trained innate immunity as underlying mechanism for the long-term, nonspecific effects of vaccines. *J Leukoc Biol.* 2015;98(3):347-56.
58. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S3-23.
59. Chang JT, Wherry EJ, Goldrath AW. Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation. *Nat Immunol.* 2014;15(12):1104-15.
60. Karch CP, Burkhard P. Vaccine technologies: From whole organisms to rationally designed protein assemblies. *Biochemical pharmacology.* 2016;120:1-14.

61. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy*. 1998;53(3):249-54.
62. Alm JS, Sanjeevi CB, Miller EN, Dabadghao P, Lilja G, Pershagen G, et al. Atopy in children in relation to BCG vaccination and genetic polymorphisms at SLC11A1 (formerly NRAMP1) and D2S1471. *Genes Immun*. 2002;3(2):71-7.
63. Haileamlak A, Dagoye D, Williams H, Venn AJ, Hubbard R, Britton J, et al. Early life risk factors for atopic dermatitis in Ethiopian children. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):370-6.
64. Fine PEM. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol-Rev*. 1993;15(2):265-302.
65. Shulman ST. Clemens von Pirquet: A Remarkable Life and Career. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(4):376-9.
66. EAACI. Global Atlas of Allergy. Editors: Cezmi A Akdis, Ioana Agache. 2014:2-3.
67. Moyes CD, Clayton T, Pearce N, Asher MI, Ellwood P, Mackay R, et al. Time trends and risk factors for rhinoconjunctivitis in New Zealand children: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) survey. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(10):913-20.
68. Dubakiene R. Alergologija. Žiburio leidykla, Vilnius. 2002:255.
69. Schmidt-Weber CB. Th17 and treg cells innovate the TH1/TH2 concept and allergy research. *Chemical immunology and allergy*. 2008;94:1-7.
70. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *The Journal of experimental medicine*. 2004;199(11):1567-75.
71. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-24.
72. Prescott SL, Macaubes C, Yabuhara A, Venaille TJ, Holt BJ, Habre W, et al. Developing patterns of T cell memory to environmental allergens in the first two years of life. *International archives of allergy and immunology*. 1997;113(1-3):75-9.

73. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Loh R, et al. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs. atopic infants. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1998;28 Suppl 5:39-44; discussion 50-1.
74. Toda M, Ono SJ. Genomics and proteomics of allergic disease. *Immunology*. 2002;106(1):1-10.
75. Holt PG, Macaubas C. Development of long-term tolerance versus sensitisation to environmental allergens during the perinatal period. *Current opinion in immunology*. 1997;9(6):782-7.
76. Tulic MK, Andrews D, Crook ML, Charles A, Tourigny MR, Moqbel R, et al. Changes in thymic regulatory T-cell maturation from birth to puberty: differences in atopic children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(1):199-206 e1-4.
77. Arkwright PD, Patel L, Moran A, Haeney MR, Ewing CI, David TJ. Atopic eczema is associated with delayed maturation of the antibody response to pneumococcal vaccine. *Clinical and experimental immunology*. 2000;122(1):16-9.
78. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):389-91.
79. Bager P, Westergaard T, Rostgaard K, Hjalgrim H, Melbye M. Age at childhood infections and risk of atopy. *Thorax*. 2002;57(5):379-82.
80. Shim JY, Kim HB, Lee SY, Yu J, Kim WK, Kang D, et al. Effects of early measles on later rhinitis and bronchial hyperresponsiveness. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(1):43-9.
81. Holt PG, Rudin A, Macaubas C, Holt BJ, Rowe J, Loh R, et al. Development of immunologic memory against tetanus toxoid and pertactin antigens from the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in atopic versus nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 1):1117-22.
82. Rowe J, Macaubas C, Monger T, Holt BJ, Harvey J, Poolman JT, et al. Heterogeneity in diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine-specific cellular immunity during infancy: relationship to variations in the kinetics of postnatal maturation of systemic th1 function. *The Journal of infectious diseases*. 2001;184(1):80-8.

83. Blanco-Quiros A, Garcia-Marcos L, Garrote JA, Martinez-Torres AE, Leon A. Antibody levels to Bordetella pertussis in 10-yr-old children with atopy and atopic asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(8):637-40.
84. Baynam G, Khoo SK, Rowe J, Zhang G, Laing I, Hayden C, et al. Parental smoking impairs vaccine responses in children with atopic genotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):366-74.
85. Aiškinamasis imunologijos ir alergologijos terminų žodynas. Mokslo ir enciklopedijų leidybos centras. 2012:39.
86. Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483-94.
87. Vakharia PP, Chopra R, Silverberg JL. Systematic Review of Diagnostic Criteria Used in Atopic Dermatitis Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):15-22.
88. Amat F, Soria A, Tallon P, Bourgoïn-Heck M, Lambert N, Deschildre A, et al. New insights into the phenotypes of atopic dermatitis linked with allergies and asthma in children: An overview. *Clin Exp Allergy.* 2018.
89. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, et al. "Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary." *Eur Respir J* 2008; 31: 143-178. *Eur Respir J.* 2018;51(2).
90. Cabana MD, Kunselman SJ, Nyenhuis SM, Wechsler ME. Researching asthma across the ages: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Network. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):27-33.
91. Jurca M, Pescatore AM, Goutaki M, Spycher BD, Beardsmore CS, Kuehni CE. Age-related changes in childhood wheezing characteristics: A whole population study. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(10):1250-9.
92. Bonato M, Bazzan E, Snijders D, Tine M, Biondini D, Turato G, et al. Clinical and Pathologic Factors Predicting Future Asthma in Wheezing Children. A Longitudinal Study. *American journal of respiratory cell and molecular biology.* 2018.
93. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2017;140(4):950-8.
94. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet.* 2011;378(9809):2112-22.
95. Rudzevičienė O. Vaikų alergija maistui. Vilniaus universiteto leidykla. 2015(I SBN 978-609-459-604-9):1-104.

96. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, International Study of A, et al. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):947-54 e15.
97. Netting MJ, Middleton PF, Makrides M. Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1225-41.
98. von Mutius E. Maternal farm exposure/ingestion of unpasteurized cow's milk and allergic disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(6):570-6.
99. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Early life factors associated with incidence of physician-diagnosed asthma in preschool children: results from the Canadian Early Childhood Development cohort study. *J Asthma*. 2010;47(1):7-13.
100. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC, et al. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1280-9.
101. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(2):201-8.
102. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014;63(4):559-66.
103. Noverr M, C., Falkowski N, R., McDonald R, A., McKenzie A, N., Huffnagle G, B. Development of Allergic Airway Disease in Mice following Antibiotic Therapy and Fungal Microbiota Increase: Role of Host Genetics, Antigen, and Interleukin-13. *Infect Immun*. 2005;73(1):30-8.
104. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax*. 1998;53(11):927-32.
105. Marks GB, Ng K, Zhou J, Toelle BG, Xuan W, Belousova EG, et al. 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;111(3):541-9.
106. Nilsson L, Gruber C, Granstrom M, Bjorksten B, Kjellman NI. Pertussis IgE and atopic disease. *Allergy*. 1998;53(12):1195-201.

107. Prescott SL. Allergy: the price we pay for cleaner living? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(6 Suppl 3):64-70.
108. Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):126-36.
109. Hosseini B, Berthon BS, Wark P, Wood LG. Effects of Fruit and Vegetable Consumption on Risk of Asthma, Wheezing and Immune Responses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(4).
110. Kaviani M, Saniee L, Azima S, Sharif F, Sayadi M. The Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Maternal Depression during Pregnancy: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2014;2(3):142-7.
111. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA, Jr., et al. Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1063-70 e2.
112. Nwaru BI, Takkinen HM, Niemela O, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, et al. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):78-86.
113. Sozanska B, Blaszczyk M, Pearce N, Cullinan P. Atopy and allergic respiratory disease in rural Poland before and after accession to the European Union. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1347-53.
114. Epton MJ, Dawson RD, Brooks WM, Kingham S, Aberkane T, Cavanagh JA, et al. The effect of ambient air pollution on respiratory health of school children: a panel study. *Environ Health.* 2008;7:16.
115. Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(8):661-73.
116. Prescott SL. Effects of early cigarette smoke exposure on early immune development and respiratory disease. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9(1):3-9.
117. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(2):196-9.
118. Weinmayr G, Gehring U, Genuneit J, Buchele G, Kleiner A, Siebers R, et al. Dampness and moulds in relation to respiratory and allergic symptoms in children: results from Phase Two of the International Study of Asthma and

Allergies in Childhood (ISAAC Phase Two). *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43(7):762-74.

119. Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):616-22 e7.

120. Dom S, Droste JH, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oostveen E, Bridts CH, et al. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(9):1378-87.

121. Johnson CC, Ownby DR. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2017;179:60-70.

122. Sander B, Skansen-Saphir U, Damm O, Hakansson L, Andersson J, Andersson U. Sequential production of Th1 and Th2 cytokines in response to live bacillus Calmette-Guerin. *Immunology*. 1995;86(4):512-8.

123. Jensen KJ, Larsen N, Biering-Sorensen S, Andersen A, Eriksen HB, Monteiro I, et al. Heterologous immunological effects of early BCG vaccination in low-birth-weight infants in Guinea-Bissau: a randomized-controlled trial. *J Infect Dis*. 2015;211(6):956-67.

124. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Ifrim DC, Saeed S, et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(43):17537-42.

125. Nahori MA, Lagranderie M, Lefort J, Thouron F, Joseph D, Winter N, et al. Effects of Mycobacterium bovis BCG on the development of allergic inflammation and bronchial hyperresponsiveness in hyper-IgE BP2 mice vaccinated as newborns. *Vaccine*. 2001;19(11-12):1484-95.

126. 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;128(9):1058-60.

127. Barlan IB, Tukenmez F, Bahceciler NN, Basaran MM. The impact of in vivo Calmette-Guerin Bacillus administration on in vitro IgE secretion in atopic children. *J Asthma*. 2002;39(3):239-46.

128. Djuardi Y, Sartono E, Wibowo H, Supali T, Yazdanbakhsh M. A longitudinal study of BCG vaccination in early childhood: the development of innate and adaptive immune responses. *PLoS One*. 2010;5(11):e14066.
129. Odent MR. The future of neonatal BCG. *Med Hypotheses*. 2016;91:34-6.
130. Holt PG, Snelling T, White OJ, Sly PD, DeKlerk N, Carapetis J, et al. Transiently increased IgE responses in infants and pre-schoolers receiving only acellular Diphtheria-Pertussis-Tetanus (DTaP) vaccines compared to those initially receiving at least one dose of cellular vaccine (DTwP) - Immunological curiosity or canary in the mine? *Vaccine*. 2016;34(35):4257-62.
131. Mascart F, Hainaut M, Peltier A, Verscheure V, Levy J, Loch C. Modulation of the infant immune responses by the first pertussis vaccine administrations. *Vaccine*. 2007;25(2):391-8.
132. White OJ, McKenna KL, Bosco A, A HJvdB, Richmond P, Holt PG. A genomics-based approach to assessment of vaccine safety and immunogenicity in children. *Vaccine*. 2012;30(10):1865-74.
133. Baird FJ, Lopata AL. The dichotomy of pathogens and allergens in vaccination approaches. *Frontiers in microbiology*. 2014;5:365.
134. Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D. Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics*. 2007;120(5):e1269-77.
135. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):246-53, 53 e1-21.
136. El-Zein M, Parent ME, Benedetti A, Rousseau MC. Does BCG vaccination protect against the development of childhood asthma? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):469-86.
137. Gruber C, Meinschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(3):177-81.
138. Garcia-Marcos L, Suarez-Varela MM, Canflanca IM, Garrido JB, Quiros AB, Lopez-Silvarrey Varela A, et al. BCG immunization at birth and atopic diseases in a homogeneous population of Spanish schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;137(4):303-9.

139. Linehan MF, Frank TL, Hazell ML, Francis HC, Morris JA, Baxter DN, et al. Is the prevalence of wheeze in children altered by neonatal BCG vaccination? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(5):1079-85.
140. Linehan MF, Nurmatov U, Frank TL, Niven RM, Baxter DN, Sheikh A. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester Community Asthma Study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):688-95 e14.
141. Thostesen LM, Nissen TN, Kjaergaard J, Pihl GT, Birk NM, Benn CS, et al. Bacillus Calmette-Guerin immunisation at birth and morbidity among Danish children: A prospective, randomised, clinical trial. *Contemporary clinical trials*. 2015;42:213-8.
142. Stensballe LG, Sorup S, Aaby P, Benn CS, Greisen G, Jeppesen DL, et al. BCG vaccination at birth and early childhood hospitalisation: a randomised clinical multicentre trial. *Arch Dis Child*. 2017;102(3):224-31.
143. Steenhuis TJ, van Aalderen WM, Bloksma N, Nijkamp FP, van der Laag J, van Loveren H, et al. Bacille-Calmette-Guerin vaccination and the development of allergic disease in children: a randomized, prospective, single-blind study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):79-85.
144. Thostesen LM, Stensballe LG, Pihl GT, Kjaergaard J, Birk NM, Nissen TN, et al. Neonatal BCG vaccination has no effect on recurrent wheeze in the first year of life: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1616-21 e3.
145. Thostesen LM, Kjaer HF, Pihl GT, Nissen TN, Birk NM, Kjaergaard J, et al. Neonatal BCG has no effect on allergic sensitization and suspected food allergy until 13 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(6):588-96.
146. Vingerhoets J, Vanham G, Kestens L, Penne G, Leroux-Roels G, Gigase P. Deficient T-cell responses in non-responders to hepatitis B vaccination: absence of TH1 cytokine production. *Immunology letters*. 1994;39(2):163-8.
147. 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;45(2):155-9.
148. Yon DK, Ha EK, Lee SY, Kim WK, Park YM, Kim J, et al. Hepatitis B immunogenicity after a primary vaccination course associated with childhood asthma, allergic rhinitis, and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):221-4.

149. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. Allergic disease at the age of 7 years after pertussis vaccination in infancy: results from the follow-up of a randomized controlled trial of 3 vaccines. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(12):1184-9.
150. McDonald KL, Huq SI, Lix LM, Becker AB, Kozyrskyj AL. Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(3):626-31.
151. Schmitz R, Poethko-Muller C, Reiter S, Schlaud M. Vaccination status and health in children and adolescents: findings of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(7):99-104.
152. Wang IJ, Huang LM, Guo YL, Hsieh WS, Lin TJ, Chen PC. Haemophilus influenzae type b combination vaccines and atopic disorders: a prospective cohort study. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(12):711-8.
153. Kummeling I, Thijs C, Stelma F, Huber M, van den Brandt PA, Dagnelie PC. Diphtheria, pertussis, poliomyelitis, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccinations and risk of eczema and recurrent wheeze in the first year of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics.* 2007;119(2):e367-73.
154. Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Bjorksten B, Asher MI. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health.* 2001;91(7):1126-9.
155. Nagel G, Weinmayr G, Flohr C, Kleiner A, Strachan DP, Group IPTS. Association of pertussis and measles infections and immunizations with asthma and allergic sensitization in ISAAC Phase Two. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(8):737-46.
156. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Vaccination and allergic disease: a birth cohort study. *Am J Public Health.* 2004;94(6):985-9.
157. Mohrenschlager M, Haberl VM, Kramer 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;18(1):5-9.
158. Laubereau B, Grote V, Holscher G, Holscher B, Frye C, Wichmann HE, et al. Vaccination against Haemophilus influenzae type b and atopy in east German schoolchildren. *Eur J Med Res.* 2002;7(9):387-92.

159. Vogt H, Braback L, Kling AM, Grunewald M, Nilsson L. Pertussis immunization in infancy and adolescent asthma medication. *Pediatrics*. 2014;134(4):721-8.
160. Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC. Lower risk of atopic disorders in whole cell pertussis-vaccinated children. *Eur Respir J*. 2003;22(6):962-4.
161. Martignon G, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):193-200.
162. Gruber C, Illi S, Lau S, Nickel R, Forster J, Kamin W, et al. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics*. 2003;111(3):e282-8.
163. Grüber C, Warner J, Hill D, Bauchau V. Early atopic disease and early childhood immunization--is there a link? *Allergy*. 2008;63(11):1464-72.
164. Ozkaya E, Cambaz N, Kolsuz LD, Aycan N, Calis S, Samanci N. Vaccination coverage and risk factors for incomplete vaccination in children with recurrent wheeze. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(4):222-7.
165. Aaby P, Andersen A, Ravn H, Zaman K. Co-administration of BCG and Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) Vaccinations May Reduce Infant Mortality More Than the WHO-schedule of BCG First and Then DTP. A Re-analysis of Demographic Surveillance Data From Rural Bangladesh. *EBioMedicine*. 2017;22:173-80.
166. Bager P, Rostgaard K, Nielsen NM, Melbye M, Westergaard T. Age at bacille Calmette-Guerin vaccination and risk of allergy and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(11):1512-7.
167. Bremner SA, Carey IM, DeWilde S, Richards N, Maier WC, Hilton SR, et al. Timing of routine immunisations and subsequent hay fever risk. *Arch Dis Child*. 2005;90(6):567-73.
168. Dannemann A, van Ree R, Kulig M, Bergmann RL, Bauer P, Forster J, et al. Specific IgE and IgG4 immune responses to tetanus and diphtheria toxoid in atopic and nonatopic children during the first two years of life. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;111(3):262-7.
169. Li YL, Zheng L, Jin HY, Xu X, Song LL. Factors associated with infantile eczema in Hangzhou, China. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(2):234-9.
170. Zent O, Arras-Reiter C, Broecker M, Hennig R. Immediate allergic reactions after vaccinations: a post-marketing surveillance review. *Eur J Pediatr*. 2002;161(1):21-5.

171. Edelman K, Malmstrom K, He Q, Savolainen J, Terho EO, Mertsola J. Local reactions and IgE antibodies to pertussis toxin after acellular diphtheria-tetanus-pertussis immunization. *Eur J Pediatr*. 1999;158(12):989-94.
172. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(8):734-8.
173. Barbaud A, Deschildre A, Waton J, Raison-Peyron N, Trechot P. Hypersensitivity and vaccines: an update. *Eur J Dermatol*. 2013;23(2):135-41.
174. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, Crisafulli G, Lucia L, Peroni D, et al. Vaccination in children with allergy to non active vaccine components. *Clin Transl Med*. 2015;4:3.
175. Rottem M, Shoenfeld Y. Vaccination and allergy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(3):223-31.
176. Sakaguchi M, Inouye S. IgE sensitization to gelatin: the probable role of gelatin-containing diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccines. *Vaccine*. 2000;18(19):2055-8.
177. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Cases of systemic immediate-type urticaria associated with acellular diphtheria-tetanus-pertussis vaccination. *Vaccine*. 1998;16(11-12):1138-40.
178. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(4):867-72.
179. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *The World Allergy Organization journal*. 2016;9(1):32.
180. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J, Team VAERS. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine*. 2006;24(6):703-7.
181. Hansen J, Timbol J, Lewis N, Pool V, Decker MD, Greenberg DP, et al. Safety of DTaP-IPV/Hib vaccine administered routinely to infants and toddlers. *Vaccine*. 2016;34(35):4172-9.
182. Vanlander A, Hoppenbrouwers K. Anaphylaxis after vaccination of children: review of literature and recommendations for vaccination in child and school health services in Belgium. *Vaccine*. 2014;32(26):3147-54.

183. Terhune TD, Deth RC. How aluminum adjuvants could promote and enhance non-target IgE synthesis in a genetically-vulnerable sub-population. *Journal of immunotoxicology*. 2013;10(2):210-22.
184. Parrella A, Gold M, Marshall H, Braunack-Mayer A, Watson M, Baghurst P. Parental views on vaccine safety and future vaccinations of children who experienced an adverse event following routine or seasonal influenza vaccination in 2010. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(5):662-7.
185. Organization WH. Vaccine reactions [interaktyvus]. 2016, Geneva (<http://vaccine-safety-training.org/vaccine-reactions.html>): Žiūrėta 2018 m. rugėjo 10.
186. WHO. Immunisation Safety Surveillance Guidelines for immunisation programme managers on surveillance of adverse events following immunisation. 2nd ed 2013 (http://www.wpro.who.int/topics/immunisation_safety/ImmunisationSafetySurveillance.pdf).
187. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):25-43.
188. ULAC. Nepageidaujamų reakcijų į vakcinas situacijos apžvalga Lietuvoje. 2016 (http://www.ulac.lt/uploads/downloads/NRV_2016.pdf).
189. Le Louet H, Loupi E, Haramburu F, Round Table No GX. Which pharmacovigilance for vaccines? *Therapie*. 2007;62(3):241-7.
190. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Pierard GE. Cutaneous adverse reactions following anti-infective vaccinations. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(2):79-87.
191. Salik E, Lovik I, Andersen KE, Bygum A. Persistent Skin Reactions and Aluminium Hypersensitivity Induced by Childhood Vaccines. *Acta dermatovenereologica*. 2016;96(7):967-71.
192. Mahajan D, Roomiani I, Gold MS, Lawrence GL, McIntyre PB, Menzies RI. Annual report: surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2009. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2010;34(3):259-76.
193. Weisser K, Meyer C, Petzold D, Mentzer D, Keller-Stanislawski B. [Adverse drug reactions following immunization in Germany pursuant to the German Infection Protection Act and the German Medicinal Products Act from January 1, 2004 to December 31, 2005]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2007;50(11):1404-17.

194. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(2):325-37.
195. McNeil MM, Li R, Pickering S, Real TM, Smith PJ, Pemberton MR. Who is unlikely to report adverse events after vaccinations to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)? *Vaccine*. 2013;31(24):2673-9.
196. Dubakiene R, Rudzeviciene O, Butiene I, Sezaite I, Petronyte M, Vaicekauskaite D, et al. Studies on early allergic sensitization in the Lithuanian birth cohort. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:909524.
197. Clarke CE, Dixon GN, Holton A, McKeever BW. Including "evidentiary balance" in news media coverage of vaccine risk. *Health communication*. 2015;30(5):461-72.
198. Sun X, Huang Z, Wagner AL, Prosser LA, Xu E, Ren J, et al. The role of severity perceptions and beliefs in natural infections in Shanghai parents' vaccine decision-making: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):813.
199. Dube E, Gagnon D, Nickels E, Jeram S, Schuster M. Mapping vaccine hesitancy: country-specific characteristics of a global phenomenon. *Vaccine*. 2014;32(49):6649-54.
200. Imdad A, Tserenpuntsag B, Blog DS, Halsey NA, Easton DE, Shaw J. Religious exemptions for immunization and risk of pertussis in New York State, 2000-2011. *Pediatrics*. 2013;132(1):37-43.
201. Kummeling I, Thijs C, Stelma F, Huber M, Brandt PA, Dagnelie PC. Do parents with an atopic family history adopt a 'prudent' lifestyle for their infant? (KOALA Study). *Clin Exp Allergy*. 2006;36(4):489-94.
202. Žagminas K, Šurkienė G, Urbanovič N, Stukas R. Tėvų požiūris į vaikų skiepijimą. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43(2):161-9.
203. Minkevičiūtė L, Radzevičiūtė R, Sauserienė J. Pirminės sveikatos priežiūros specialistų imunoprofilaktikos žinios ir požiūris į vakcinaciją. *Visuomenės sveikata*. 2019;1(84):85-91.
204. Madan JC, Farzan SF, Hibberd PL, Karagas MR. Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(6):753-9.
205. Gruber C, Lau S, Dannemann A, Sommerfeld C, Wahn U, Aalberse RC. Down-regulation of IgE and IgG4 antibodies to tetanus toxoid and diphtheria toxoid by covaccination with cellular Bordetella pertussis vaccine. *J Immunol*. 2001;167(4):2411-7.

206. Maitra A, Sherriff A, Griffiths M, Henderson J. Pertussis vaccination in infancy and asthma or allergy in later childhood: birth cohort study. *BMJ*. 2004;328(7445):925-6.
207. Bernsen RM, Koes BW, de Jongste JC, van der Wouden JC. Haemophilus influenzae type b vaccination and reported atopic disorders in 8-12-year-old children. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(5):463-9.
208. Bernsen RM, Nagelkerke NJ, Thijs C, van der Wouden JC. Reported pertussis infection and risk of atopy in 8- to 12-yr-old vaccinated and non-vaccinated children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(1):46-52.
209. Schlaud M, Schmitz R, Poethko-Muller C, Kuhnert R. Vaccinations in the first year of life and risk of atopic disease - Results from the KiGGS study. *Vaccine*. 2017;35(38):5156-62.
210. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(5):644-50.
211. 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;50(2):48-53.
212. Krause TG, Hviid A, Koch A, Friberg J, Hjuler T, Wohlfahrt J, et al. BCG vaccination and risk of atopy. *JAMA*. 2003;289(8):1012-5.
213. Annus T, Montgomery SM, Riikjarv MA, Bjorksten B. Atopic disorders among Estonian schoolchildren in relation to tuberculin reactivity and the age at BCG vaccination. *Allergy*. 2004;59(10):1068-73.
214. Mommers M, Weishoff-Houben M, Swaen GM, Creemers H, Freund H, Dott W, et al. Infant immunization and the occurrence of atopic disease in Dutch and German children: a nested case-control study. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(4):329-34.
215. Singh M, Das RR, Kumar L, Kumar R. Bacille Calmette-Guerin vaccination is associated with lower prevalence of allergic diseases in Indian children. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(4):e107-12.
216. Ėmužytė R, Dubakienė R, R K, Šuliokienė R, Čeburkovas O, Leišytė P, et al. Atopinio dermatito diagnostika ir gydymas : metodinė mokomoji medžiaga (sutarimas). *Alergologija ir klinikinė imunologija*. 2003;T. 2(Nr. 1):41-59.
217. Lietuvos vaikų alerginio rinito diagnostikos ir gydymo sutarimas : įrodymais pagrįstos metodinės rekomendacijos gydytojams 2008:32 p.

218. Lietuvos vaikų bronchų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas : įrodymais pagrįstos metodinės rekomendacijos gydytojams. 2007:58 p.
219. SAM L. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2009 m. kovo 31 d. įsakymas Nr. V-242 „Dėl Nacionalinės imunoprofilaktikos 2009–2013 metų programos patvirtinimo“. Valstybės žinios. 2009;Nr. 40-1534.
220. ULAC. Vaikų imunizacijos apimtys 1998-2017 m. Užkrečiamų ligų ir AIDS centro duomenys. Sveikatos statistika. 2017 (http://hi.lt/html/sv_statistika.htm).
221. Kjaer HF, Eller E, Host A, Andersen KE, Bindeslev-Jensen C. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(8):737-45.
222. Enriquez R, Addington W, Davis F, Freels S, Park CL, Hershov RC, et al. The relationship between vaccine refusal and self-report of atopic disease in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(4):737-44.
223. Mullooly JP, Pearson J, Drew L, Schuler R, Maher J, Gargiullo P, et al. Wheezing lower respiratory disease and vaccination of full-term infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11(1):21-30.
224. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Timing of routine vaccinations and the risk of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):656; author reply 7-8.
225. Foxwell AR, McIntyre P, Quinn H, Roper K, Clements MS. Severe pertussis in infants: estimated impact of first vaccine dose at 6 versus 8 weeks in australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):161-3.
226. Holt PG, Rowe J, Loh R, Sly PD. Developmental factors associated with risk for atopic disease: implications for vaccine strategies in early childhood. *Vaccine*. 2003;21(24):3432-5.
227. Velickovic Z, Jankovic D, Perovic M, Tiodorovic B, Miljkovic P, Rancic N, et al. Problems in surveillance on safe immunization conducting in everyday practice. *Medicinski arhiv*. 2010;64(4):235-9.
228. Tozzi AE, Asturias EJ, Balakrishnan MR, Halsey NA, Law B, Zuber PL. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use. *Vaccine*. 2013;31(44):5041-6.
229. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(12):1127-34.

230. Zent O, Hennig R. Post-marketing surveillance of immediate allergic reactions: polygeline-based versus polygeline-free pediatric TBE vaccine. *Vaccine*. 2004;23(5):579-84.
231. Nissen TN, Birk NM, Kjaergaard J, Thostesen LM, Pihl GT, Hoffmann T, et al. Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine in new-born infants-an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial. *Vaccine*. 2016;34(22):2477-82.
232. Dalton SJ, Haeney MR, Patel L, David TJ. Exacerbation of atopic dermatitis after bacillus Calmette-Guerin vaccination. *J R Soc Med*. 1998;91(3):133-4.
233. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Bene MC, Kolopp-Sarda MN, Faure G, Kohler C, et al. Causative immunopathologic mechanisms in pediatric urticaria following primary injection with anti-hepatitis B vaccine. *Ann Dermatol Venereol*. 2000;127(6-7):662-3.
234. Jackson LA, Carste BA, Malais D, Froeschle J. Retrospective population-based assessment of medically attended injection site reactions, seizures, allergic responses and febrile episodes after acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(8):781-6.
235. Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(2):84-90.
236. Bergfors E, Hermansson G, Nystrom Kronander U, Falk L, Valter L, Trollfors B. How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2014;173(10):1297-307.
237. Quinn P, Gold M, Royle J, Buttery J, Richmond P, McIntyre P, et al. Recurrence of extensive injection site reactions following DTPa or dTpa vaccine in children 4-6 years old. *Vaccine*. 2011;29(25):4230-7.
238. Patja A, Makinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2001;107(2):E27.
239. Kuno-Sakai H, Kimura M. Removal of gelatin from live vaccines and DTaP-an ultimate solution for vaccine-related gelatin allergy. *Biologicals*. 2003;31(4):245-9.

240. Caubet JC, Wang J. Current understanding of egg allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):427-43.
241. Cronin J, Scorr A, Russell S, McCoy S, Walsh S, O'Sullivan R. A review of a paediatric emergency department vaccination programme for patients at risk of allergy/anaphylaxis. *Acta Paediatr.* 2012;101(9):941-5.
242. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics.* 2002;110(6):e71.
243. Tosun S, Olut AI, Tansug N. Adverse effects of single-component measles vaccine in school children. *Vaccine.* 2017;35(52):7309-11.
244. Andersen DV, Jorgensen IM. MMR vaccination of children with egg allergy is safe. *Danish medical journal.* 2013;60(2):A4573.
245. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KE, Fiandor A, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy.* 2016;71(3):350-7.
246. Yavuz ST, Sahiner UM, Sekerel BE, Tuncer A, Kalayci O, Sackesen C. Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. *Acta Paediatr.* 2011;100(8):e94-6.
247. Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunisation service. *Arch Dis Child.* 2000;83(2):128-31.
248. Harnden A, Perera R, Brueggemann AB, Mayon-White R, Crook DW, Thomson A, et al. Respiratory infections for which general practitioners consider prescribing an antibiotic: a prospective study. *Arch Dis Child.* 2007;92(7):594-7.
249. Scott JG, Cohen D, DiCicco-Bloom B, Orzano AJ, Jaen CR, Crabtree BF. Antibiotic use in acute respiratory infections and the ways patients pressure physicians for a prescription. *J Fam Pract.* 2001;50(10):853-8.
250. Turnbull S, Lucas PJ, Redmond NM, Christensen H, Thornton H, Cabral C, et al. What gives rise to clinician gut feeling, its influence on management decisions and its prognostic value for children with RTI in primary care: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1):25.
251. Mommers M, Thijs C, Stelma F, Penders J, Reimerink J, van Ree R, et al. Timing of infection and development of wheeze, eczema, and atopic sensitization during the first 2 yr of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(6):983-9.

252. Semic-Jusufagic A, Belgrave D, Pickles A, Telcian AG, Bakhsoliani E, Sykes A, et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):621-30.
253. Wickens K, Ingham T, Epton M, Pattemore P, Town I, Fishwick D, et al. The association of early life exposure to antibiotics and the development of asthma, eczema and atopy in a birth cohort: confounding or causality? *Clin Exp Allergy.* 2008;38(8):1318-24.
254. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(1):54-8.
255. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJ. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: a dose-dependent relationship. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(8):762-71.
256. Metzler S, Frei R, Schmausser-Hechfellner E, von Mutius E, Pekkanen J, Karvonen AM, et al. Association between antibiotic treatment during pregnancy and infancy and the development of allergic diseases. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2019;30(4):423-33.
257. Smart JM, Kemp AS. Ontogeny of T-helper 1 and T-helper 2 cytokine production in childhood. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2001;12(4):181-7.
258. Tsakok T, McKeever TM, Yeo L, Flohr C. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):983-91.
259. Wang M, Karlsson C, Olsson C, Adlerberth I, Wold AE, Strachan DP, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):129-34.
260. Dzidic M, Abrahamsson TR, Artacho A, Collado MC, Mira A, Jenmalm MC. Oral microbiota maturation during the first 7 years of life in relation to allergy development. *Allergy.* 2018;73(10):2000-11.
261. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22(10):1187-91.

262. Johnson AMF, DePaolo RW. Window-of-opportunity: neonatal gut microbiota and atopy. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2017;6(3):190-2.
263. Sobko T, Schiott J, Ehlin A, Lundberg J, Montgomery S, Norman M. Neonatal sepsis, antibiotic therapy and later risk of asthma and allergy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(1):88-92.
264. Grischkan J, Storfer-Isser A, Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, South A, et al. Variation in childhood asthma among former preterm infants. *J Pediatr.* 2004;144(3):321-6.
265. Gaffin JM, Kanchongkittiphon W, Phipatanakul W. Perinatal and early childhood environmental factors influencing allergic asthma immunopathogenesis. *Int Immunopharmacol.* 2014;22(1):21-30.
266. Jenmalm MC. The mother-offspring dyad: microbial transmission, immune interactions and allergy development. *J Intern Med.* 2017;282(6):484-95.
267. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology.* 2017;66(4):529-38.
268. Mitchell EA, Clayton T, Garcia-Marcos L, Pearce N, Foliaki S, Wong G, et al. Birthweight and the risk of atopic diseases: the ISAAC Phase III study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(3):264-70.
269. Pinto LA, Guerra S, Anto JM, Postma D, Koppelman GH, de Jongste JC, et al. Increased risk of asthma in overweight children born large for gestational age. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(8):1050-6.
270. Wang J, Ramette A, Jurca M, Goutaki M, Beardsmore CS, Kuehni CE. Association between breastfeeding and eczema during childhood and adolescence: A cohort study. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185066.
271. Jang Y, Shin A. Sex-Based Differences in Asthma among Preschool and School-Aged Children in Korea. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140057.

PRIEDAI

1 priedas. Duomenų rinkimo iš ambulatorinių kortelių anketa

Eil. nr.		
Lytis	B M	
Gimimo savaitė (išnešiotumas)		
Gimimo svoris		
Svoris išrašant		
Gimdymo namai		
Išrašytas iš neonat. (amžius d.)		
Diagnozė	Sveikas 0, kt.	
Žindymas	Taip 1, ne 0	Mėnesiai
Kelintas nėštumas	Sk.	
Kelintas vaikas šeimoje		
Antibiotikai pirmą k. skirti amžiuje mėn.		
AB kursų sk. 1 gyv. metais		Pavadinimai:
AB kursų sk. nuo 1 iki 2 m.		
AB nuo 2 iki 6 m.		
Povakcininės reakcijos iki 2 m.		
Amžius		
Skiepas		
Reakcijos tipas	1 – vietinė: paraudimas, patinimas; 2 – lengva sisteminė, karščiavimas iki 38,5 °C; 3 – bėrimai; 4 – sunki sisteminė (kokia?); 5 –	
Gretutinės lėtinės ligos (TLK)		
Alerginės ligos		
Atopinis dermatitas diagnozuotas	1 – pirmaisiais gyvenimo metais, 2 – nuo 1 iki 2 m.; 3 – po 2 m. amžiaus	
AD diagnozavo	1 – tik PGG (BPG ar pediatras) 2 – tik alergologas 3 – alergologas ir PGG	TLK kodas/-ai
Alergologo konsultacija/-os	1 – be ODM, 2 – su ODM	
AD paūmėjimai	Amžiuje:	
SCORAD		
Bendras IgE	Data	Rezultatai
Specifiniai IgE	Data	Rezultatai (teigiami, kelinta kl.)
ODM data, rezultatai	Data:	

Teigiami alergenai (mm, arba „+“)	His _____ mm
Alerginis rinitas, patvirtintas alergologo, ANG gydytojo	Nustatymo data
Astma, diagnozuota pulmonologo	Diagnozuota: 1 – pirmaisiais gyv. metais, 2 – nuo 1 iki 2 m., 3 – po 2 m. amžiaus
Diagnozė (apibraukti)	J45.9; J45.0, J45.8, J45.1
Patvirtintas alergenai	ODM – 1, specifiniai IgE – 2, nepatikslintas – 0
Alergenai/-ai, kuriems nustatyta sensibilizacija	Įrašyti
Alergija šeimoje	1 – taip, 0 – ne, 2 – nežinoma
Sergantis šeimos narys	Mama – 1, tėvas – 2, sesuo, brolis – 3, seneliai – 4
Šeimos nario alerginės ligos	

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt,
www.leidykla.vu.lt
Tiražas 15 egz.