

Powikłania neurologiczne po szczepieniach

Neurologic adverse events following vaccination

dr n. med. Dorota Sienkiewicz, dr hab. n. med. Wojciech Kułak

Klinika Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie: W pracy dokonano przeglądu występujących neurologicznych odczynów poszczepiennych w zależności od stopnia ich nasilenia i okresu pojawiania się, z uwzględnieniem mechanizmów immunologicznych i nieimmunologicznych. Zwrócono uwagę na toksyczne właściwości rtęci stosowanej w niektórych szczepionkach jako środek konserwujący. Opisano patomechanizm zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Przedstawiono programy szczepień ochronnych w niektórych krajach Unii Europejskiej w kontekście szczepień stosowanych u dzieci w Polsce.

Słowa kluczowe: szczepienia ochronne, neurologiczne odczyny poszczepienne

Summary: The present review summarizes data on neurologic adverse events following vaccination in relation on intensity, time of onset, taking into account immunological and non-immunological mechanisms. Attention was given to toxic property of mercury which is used in some inactivated vaccines as a preservative. Patomechanism of changes in central nervous system was described. Childhood vaccination schedules in selected countries of the European Union in comparison to the Polish one were presented.

Key words: vaccination, neurologic adverse events following vaccination.

Od szczepionek przeciw czynnikom infekcyjnym (preparatów antygenowych) wymaga się pobudzenia prawidłowego rodzaju odpowiedzi immunologicznej, czyli takiej jak przy naturalnym zachorowaniu oraz bezpieczeństwa w podawaniu. Bezpieczeństwo jest bardzo rygorystycznym kryterium, ponieważ szczepieniom poddawane są dzieci zdrowe, a szczepionki dotyczą chorób zakaźnych możliwych do uniknięcia [1].

Niepożądany odczyn poszczepienny (NOP) jest to każde zaburzenie zdrowia czasowo i przyczynowo związane ze szczepieniem [2]. Stanowi ono przejściową, miejscową lub ogólną reakcję organizmu na podaną szczepionkę. Powikłanie poszczepienne wiąże się natomiast z reakcją nadmierną lub patologiczną o cechach choroby poszczepiennej, która w skrajnych przypadkach może prowadzić do trwałych uszkodzeń, zagrożeń życia lub nawet do śmierci [3]. Najwięcej kontrowersji budzą powikłania dotyczące układu nerwowego. Po raz pierwszy ciężka encefalopatia poszczepienna została opisana przez Byersa i Molla w 1948r [4].

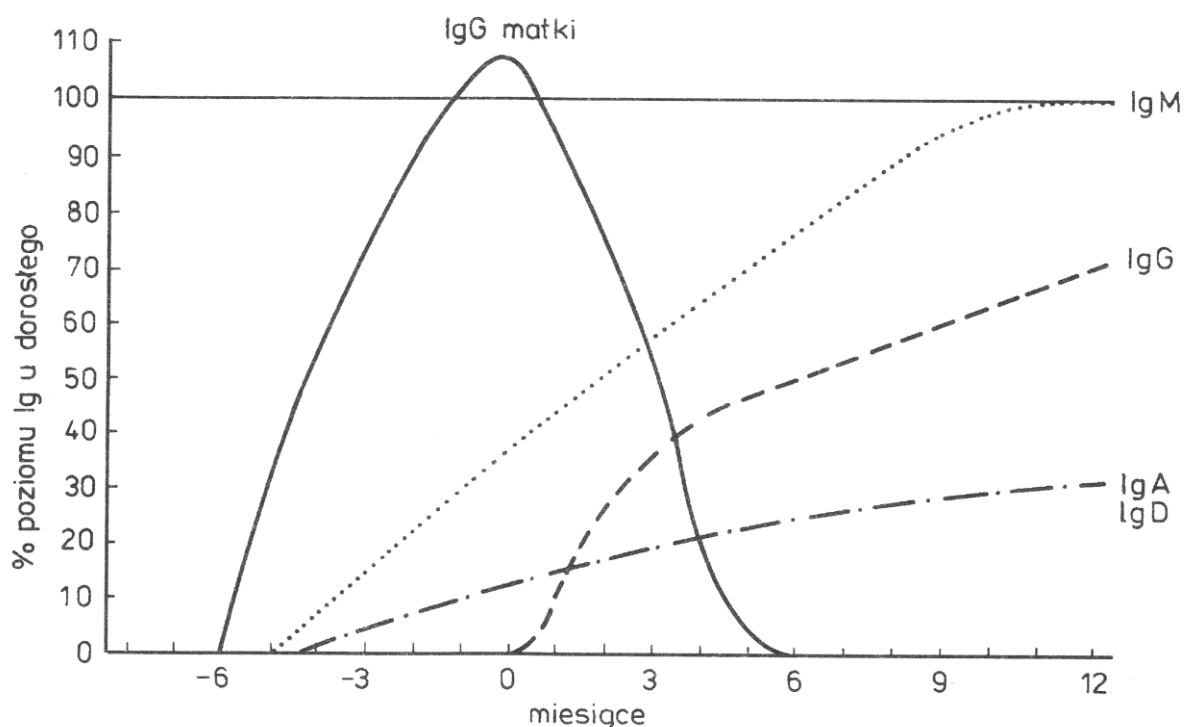
Szczepienia a układ odpornościowy

Patomechanizm rozwoju neurologicznych powikłań poszczepiennych wiąże się z indukcją odpowiedzi immunologicznej przez antygeny atakowanych lub inaktywowanych mikroorganizmów [5], toksyczno-immunologicznym oddziaływaniem innych składników szczepionek będących adiuwantami lub substancjami

konserwującymi – opisywany jest zwłaszcza związek występujących objawów z zawartością rtęci (thimerosal) [6,7,8] i glinu [9-13] w szczepionkach.

Większość szczepionek zapobiega rozwojowi ostrych infekcji poprzez wzmożenie odporności humoralnej, w której swoiste immunoglobuliny redukują wstępną bakteriemię lub wiramię oraz eliminują zainfekowane komórki [1]. W wyniku rozwoju pamięci immunologicznej po ponownym kontakcie z patogenem dochodzi do odpowiedzi wtórnej zapobiegającej rozwojowi objawów choroby [14].

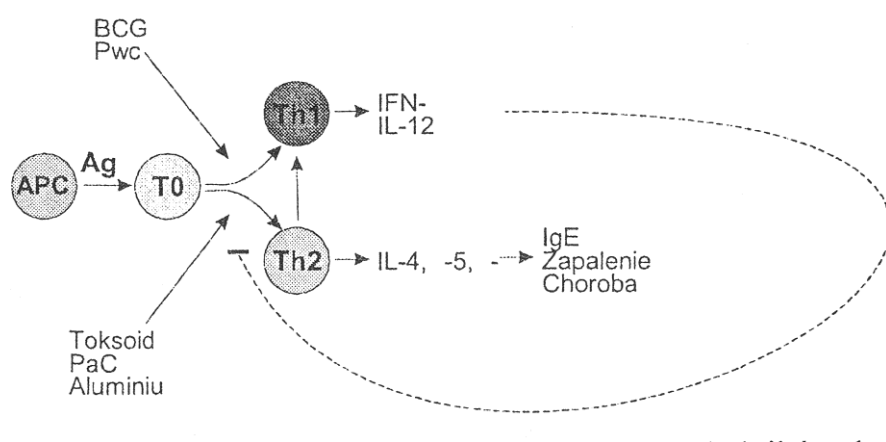
Funkcjonowanie układu odpornościowego u noworodka charakteryzuje się złożonymi mechanizmami adaptacji do zmienionych warunków życia postnatalnego. W okresie niemowlęstwa i wczesnego dzieciństwa stopniowo rozwijają się i dojrzewają poszczególne elementy odporności swoistej i nieswoistej [13]. Odporność humoralna noworodka ma charakter nabyty i wiąże się z czynnym transportem matczynych immunoglobulin klasy G przez łożysko od końca pierwszego trymestru ciąży, a głównie w ostatnich 5-6 tygodniach ciąży. Odpowiedź humoralna noworodka wyraża się więc stanem fizjologicznej dysimmunoglobulinemii, tj. ma on średnie stężenie IgG, minimalne lub małe stężenie IgA, IgM, IgE, IgD [13,14]. Poziom IgG matczynych stopniowo spada, rośnie zaś poziom IgG dziecka, które osiąga po 12 miesiącach około 60% poziomu ludzi dorosłych. Około 2-3mies. następuje skrzyżowanie krzywych (wykres) – wówczas poziom IgG niemowlęcia jest najniższy (rys.1) [14].



Rys. 1. Poziomy przeciwciał w surowicy krwi płodu i noworodka i niemowlęcia [14]

Zgodnie z klasyfikacją M. Jakóbisiaka osobna grupa wtórnych niedoborów odporności obejmuje stany fizjologiczne: ciążę i związane z wiekiem (noworodki, osoby w podeszłym wieku). Przy tym wcześniaki, ze względu na skrócony okres napływu IgG matczynych, mają obniżoną odporność przeciwwzakaźną. Z kolei szczepienia przeciw niektórym mikroorganizmom nie prowadzą do trwałej odporności jeżeli wykonana się je tuż po urodzeniu ze względu na istniejące przeciwciała pochodzenia matczynego [14].

Rysunek 2 przedstawia hipotetyczny wpływ szczepionek i ich składników dodatkowych na równowagę immunologiczną dzieci.



PaC – krztusiec bezkomórkowy stosowany w większości krajów

PwC – krztusiec pełnokomórkowy stosowany częściej w Polsce

APC – komórka prezentująca antygen

Ag - antygen

Rys. 2. Hipotetyczny wpływ szczepionek i ich składników dodatkowych na równowagę immunologiczną u dzieci [1]

Stymulowany szczepieniem szlak Th2 odpowiedzialny za produkcję przeciwciał, szlak, który przeważa u noworodków, przy braku wystarczającego zrównoważenia odpowiedzią Th1, może prowadzić do rozwoju reakcji alergicznych. Ograniczenie stymulujących odpowiedzi Th1 naturalnych infekcji środowiskowych oraz zmiana ich naturalnego przebiegu wynikająca z masowych szczepień ochronnych, ze wzrostu higieny ogólnej oraz powszechnego stosowania antybiotyków („Teoria higieniczna”), hamując i opóźniając przestrojenie Th2/Th1 może teoretycznie przyczyniać się do wzrostu zagrożenia chorobami alergicznymi [15,16]. Prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego wiąże się z delikatną równowagą między obydwoma ramionami równoważni immunologicznej (Th1/Th2), a jej przechylenie na którąkolwiek ze stron może być szkodliwe dla organizmu [1].

Zgodnie z aktualnym programem szczepień ochronnych w Polsce – niemowlęta do 18 miesiąca życia otrzymują 16 obowiązkowych szczepień przeciw 10 chorobom: gruźlicy, żółtaczce typu B, błonicy, krztuścowi, tężcowi, polio, odrze, śwince, różyczce i zakażeniu *Haemophilus influenzae b*. Ponadto zalecane są szczepienia przeciw: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *rotavirus*, *influenza virus*, *Hermes virus varicellae* i *hepatitis A virus*. Jeśli dziecko zostanie w pełni zaszczepione wówczas otrzyma 26 szczepień w pierwszych 24 miesiącach życia.

Należy podkreślić, że pełną dojrzałość immunoregulacyjną i obronną osiąga układ immunologiczny około 3 roku życia [17]. Szczepienia stanowiąc istotny „trening” dla układu odpornościowego obniżają próg reakcji obronnych co stanowi środek zapobiegający rozwojowi chorób zakaźnych. Nasuwa się jednak pytanie: Jak na tak intensywną stymulację odpowie nie w pełni dojrzały, kształtujący się układ immunologiczny zdrowego dziecka?

Niepożądane odczyny poszczepienne

Do „małych” – łagodnych lub ostrych reakcji poszczepiennych pojawiających się do 48 godzin po iniekcji i ustępujących bez pozostawiania trwałych następstw neurologicznych zaliczono: przedłużający się płacz, niepokój i nadpobudliwość, apatię ze wzmożoną sennością, wysoką temperaturę ciała, przejściowy, łagodny wzrost ciśnienia śródczaszkowego przejawiający się tętniącym ciemieniem, „krzyk mózgowy”(zliczany niekiedy do „dużych” powikłań) [4,18,19]. Wśród „dużych” powikłań neurologicznych ujawniających się zazwyczaj po 48 godzinach od momentu szczepienia i mogących być przyczyną trwałych uszkodzeń OUN, wymienia się: drgawki – zwłaszcza jeśli pojawiają się bez wzrostu temperatury ciała, zespół hipotoniczno-hyporeaktywny, poszczepienne zapalenie mózgu, poszczepienną encefalopatię [18,20-23] oraz autyzm [7,22,24,25].

Własną klasyfikację reakcji poszczepiennych zaproponowali R. Konior i K. Strózik biorąc pod uwagę udział układu immunologicznego u szczepionych dzieci. Podzielili oni reakcje niepożądane na dwie grupy:

1. – związane z układem immunologicznym - pacjenci z niedoborami immunologicznymi (głównie typu komórkowego) i atopowi z nadwrażliwością na niektóre składniki szczepionki

2. – niezwiązane z układem immunologicznym – pacjenci, u których reakcje poszczepienne mogą wiązać się z toksycznym działaniem składników szczepionki lub wynikać z uzjadliwiania wirusa szczepionkowego, co daje pełne lub poronne objawy choroby [19].

Inna klasyfikacja niepożądanych odczynów poszczepiennych wyróżnia:

- Miejscowe odczyny poszczepienne (zaczerwienienie, obrzęk, ból w miejscu podania) występujące szczególnie często po podaniu szczepionek żywych (10.8%-15.5% doniesień) [26]
- Uogólnione odczyny poszczepienne (gorączka, uczucie „rozbitcia”, bóle mięśni, stawów, głowy, objawy grypopodobne, miejscowe powiększenie węzłów chłonnych, reakcje alergiczne) ustępują najczęściej samoistnie w ciągu 3 dni od szczepienia, nie wymagają leczenia[27]
- Powikłania poszczepienne wczesne – reakcja anafilaktyczna, opisywana raz na ok. 1mln. osób zaszczepionych, występuje najczęściej po szczepieniach przeciwko durowi, tężcowi, krztuścowi, odrze, śwince, różyczce [27]
- Powikłania późne i odległe – uwarunkowane różnymi mechanizmami immunologicznymi, występują najczęściej po podaniu preparatów zawierających drobnoustroje żywe (np. porażenia wiotkie po doustnej szczepionce przeciwko nagminnemu porażeniu dziecięcemu OPV – 10 osób rocznie na 1mln. zaszczepionych) [27].

W skład szczepionki – preparatu biologicznego wchodzi:

1. Antygeny drobnoustrojów – bakteryjne lub wirusowe (żywe, atenuowane, zabite), białka, polisacharydy, DNA oraz anatoksyny (błonicza, tężcowa) o zachowanej immunogenności lecz pozbawione właściwości chorobotwórczych

2. Zawiesina: woda, sól fizjologiczna, białka podłoża np.: białko jaja kurzego, żelatyna

3. Konserwanty: thiomerosal, antybiotyki, fenol

4. Adiuwanty, których celem jest wzmocnienie immunogenności szczepionki – najczęściej stosowany jest wodorotlenek lub fosforan glinu.

W ostatnich latach zwracano uwagę na zawartą w szczepionkach rtęć jako składnik o właściwościach toksyczno-alergicznym. Związek rtęci występuje w połączeniach organicznych w postaci soli sodowej - thiomersal (sodium ethylmercuriothiosalicylate, metriolat). Częstość alergii na ten związek jest różnie oceniana: od 13% w Holandii do 21% w Austrii. Podstawową przyczyną pierwotnej alergii na thiomersal są

szczepienia ochronne [6]. Jako działanie toksyczne rtęci wymieniana jest jej neurotoksyczność (kumulacja w mózgu), kardiotoxyczność, hepatotoxyczność, nefrotoxyczność, immunotoxyczność i kancerogenność. Powoduje między innymi zaburzenia rozwojowe u dzieci i choroby neurodegeneracyjne u dorosłych [7]. Według badaczy - na całym świecie, w ciągu ostatnich dwudziestu lat, obserwowany jest kilkunastokrotny wzrost występowania chorób psychoneurologicznych takich jak autyzm, ADHD, upośledzenie umysłowe, padaczka i inne. Jak stwierdzono – właśnie od lat 90-tych ubiegłego wieku zaczęto stosować w Ameryce nowe szczepionki dla niemowląt zawierające thiomerosal. Otrzymywały one wówczas w szczepionkach DTP, Hib i Hep.B, dawkę rtęci 62,5ug co stanowiło 125-krotne przekroczenia dawki uznanej za bezpieczną (0,1ug/kg/dobę) [28,29]. Doniesienia te były przyczyną, iż kraje skandynawskie wprowadziły u siebie zakaz używania rtęci [30].

W 2005 roku opublikowano pracę, w której opisano nagłą śmierć (SUD – Sudden Unexpected Death) u 19 niemowląt w ciągu kilku godzin/dni po szczepieniu dwiema szczepionkami hexawalentnymi (DTP-Hib-HepB-IPV). Zdrowe przed szczepieniem dzieci zmarły w wyniku poszczepiennych obrzęków mózgu, płuc oraz zawałów serca. Jak podsumowują autorzy – mimo braku bezpośredniego dowodu na przyczynowy związek opisanych SUD ze szczepieniami, jest to jednak sygnał, który zwraca uwagę na konieczność monitorowania przebiegu szczepień i ich powikłań [31]. W innym opracowaniu z 2004r. Geier i wsp. badaniem epidemiologicznym potwierdzili bezpośredni związek między wzrastającymi dawkami thiomersalu zawartego w szczepionkach MMR i częstością występowania autyzmu u dzieci [7].

W Polsce, zgodnie z dokumentami „Charakterystyki Środków Farmaceutycznych”, dopuszczonych jest obecnie kilka szczepionek ze znaczną zawartością thimerosalu (THIM). Są to: **Euvax** (WzwB, Life Sciences, prod. Koreańska) – 0,01% THIM, **D.T.COOQ** (DTP, Sanofi) – 0,01% THIM, **DTP** (Biomed Kraków) – 0,01% THIM, **TETRAact-HIB** (DTP+Hib, Sanofi) – 0,01% THIM, **D** – Szczepionka błonicza (Biomed) – 0,01% THIM, **DT** – Szczepionka błoniczo-tężcowa (Biomed) – 0,01% THIM, **DTP** – Szczepionka błoniczo-tężcowo-krzuscowa (Biomed) – 0,01% THIM, **Szczepionki przeciw grypie** – 0,01% THIM. Polskie niemowlę zaszczepione zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień może otrzymać do 7miesiąca życia 175ug, a do 18 miesiąca życia 225ug rtęci [28].

Częstość obserwowanych odczynów i powikłań zależy od stanu ogólnego, zwłaszcza neurologicznego dziecka, wieku, stanu odporności immunologicznej oraz rodzinnych i genetycznych obciążeń. W literaturze

występujące objawy neurologiczne łączy się najczęściej ze składnikiem krztuścowym szczepionek, w tym: krzyk mózgowy wg Cody'ego występuje z częstością 1:1000 szczepionych; drgawki – łagodne, gorączkowe – wyzwalane są przez endotoksynę krztuścową, u 10% szczepionych drgawki przebiegają bez podwyższonej temperatury ciała, zaś ciężkie napady drgawkowe występują wg Wallera i wsp. u 1 na 106000 dzieci [1]. W poważnych powikłaniach takich jak zapalenie mózgu (ok.2,9/1000000 zaszczepionych DTP), encefalopatia (1:140000 – 1:300000 zaszczepionych), której następstwem może być upośledzenie umysłowe, nawracające drgawki, padaczka – zwłaszcza miokloniczna i zespół Lennox-Gastaut'a, opisywano zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym porównywalne do tych jakie występują w przebiegu zapalenia opon i mózgu. We wczesnych etapach – okołonaczyniowe nacieki limfocytarne i ogniska demielinizacji, następnie zaniki mieliny z nietkniętym włóknem osiowym neuronu, zdegenerowane komórki mikrogleju i makrofagi. Niektóre badania eksperymentalne wskazują na toksynę krztuścową, która przez receptory błonowe powoduje zaburzenia czynności neurotransmiterów hamujących oraz indukuje działania neurotransmiterów pobudzających [32,33]. W 2002r. opisano napady padaczkowe u dzieci z bezobjawowym zakażeniem wirusem cytomegalii, które wystąpiły po szczepieniu DTwP i OPV. W sytuacji zakażenia HCV zalecane są szczepienia DTaP (bezkomórkowe) i IPV (inaktywowana) [34]. Wg obowiązującego w Polsce kalendarza szczepień niemowlęta otrzymują 3 pierwsze dawki DTwP od 6-8 tygodnia życia co 6-8 tygodni, 4 dawkę w 16-18miesiącu życia i dawkę przypominającą DTaP w 6 roku życia.

Wymienia się także inne powikłania neurologiczne kojarzone z zastosowanym szczepieniem, m.in.: stwardnienie rozsiane po szczepionce przeciw WZW B; zespół Guillain-Barre – po szczepieniu przeciw grypie; poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego w wyniku szczepienia przeciw cholerze, durowi, polio, grypie; porażenia wiotkie po żywej szczepionce przeciw polio [5]; gwałtowną progresję retinopatii wcześniaków po szczepieniu BCG (opis przypadku) [35].

W literaturze spotyka się wiele prac, których autorzy nie znajdują jednak bezpośrednich powiązań między objawami neurologicznymi, które opisują inni, a szczepieniami ochronnymi., lub uważają, że korzyści wynikające ze szczepień w postaci zmniejszenia zapadalności na choroby zakaźne i eradykacji niektórych z nich (np. ospa prawdziwa, polio w Europie i Ameryce) oraz ryzyko pozostawienia dziecka bez szczepień przeważają nad ryzykiem rozwoju choroby alergicznej czy poszczepiennych objawów niepożądanych [1]. Z drugiej strony praktycznie nie ma możliwości potwierdzenia testami laboratoryjnymi związku

przyczynowego między obrazem klinicznym a zastosowanym szczepieniem. I tak np. jedynie nieliczne laboratoria naukowe o najwyższym stopniu referencyjności posiadają metody mikrobiologiczne pozwalające odróżnić prątki pochodzące ze szczepionki BCG od innych gatunków szczepu *Mycobacterium tuberculosis* [36]. Innym problemem jest skala zgłaszanych przez pielęgniarki i lekarzy niepożądanych odczynów poszczepiennych (n.o.p). System monitorowania został wprowadzony w Polsce w 1996r i opiera się na zaleceniach WHO. W pracy Zielińskiego przeanalizowano liczbę n.o.p zgłoszonych w latach 1996-2000 z poszczególnych województw i uzyskano wyraźne różnice dotyczące zarejestrowanej częstości zgłoszeń. Jak piszą autorzy – w praktyce epidemiologicznej „spotkali zdumiewające przykłady nieświadomości personelu medycznego, w tym również lekarzy specjalistów w zakresie ich powinności zgłaszania n.o.p.” [37].

Kraje europejskie stosują różne modele szczepień, które były modyfikowane na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci.. W krajach skandynawskich, w których notuje się najmniejszą umieralność noworodków, szczepienia są dobrowolne i pierwsze szczepienia niemowlęta otrzymują w 3 miesiącu życia. W pierwszym roku życia otrzymują 9 zalecanych szczepień, a w 18 miesiącu życia – MMR. Stosowana jest bezkomórkowa szczepionka przeciw krztuścowi (DTaP) oraz IPV. Szczepionka BCG i przeciwko Hepatitis B – podawane są dzieciom z grup wysokiego ryzyka. Podobne kalendarze szczepień istnieją w innych krajach europejskich, gdzie m.in. zrezygnowano ze szczepień noworodków i wprowadzono zakaz stosowania thiomersalu w szczepionkach [38].

Profesor Majewska – neurobiolog, kierownik Katedry Marii Curie Komisji Europejskiej Zakładu Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego w Warszawie, wspólnie z pediatrami opracowała propozycję zmiany programu szczepień w Polsce, która oparta jest na analizie programów w innych krajach Unii Europejskiej. Brzmiały one następująco:

1. Wyeliminowanie wszystkich szczepionek z thiomersalem;
2. Zrezygnowanie ze szczepienia noworodków szczepionkami Wzw B (szczepienie tylko noworodków z grup wysokiego ryzyka czyli od matek zakażonych żółtaczką);
3. Zrezygnowanie ze szczepienia noworodków BCG (stosować tylko u dzieci z regionów, gdzie odsetek chorych na gruźlicę wynosi powyżej 40 na 100tys.);
4. W pozostałej grupie dzieci rozpoczęcie szczepień od 4 miesiąca życia;
5. Zrezygnowanie ze szczepionki krztuścowej pełno komórkowej;

6. Podanie maksymalnie trzech rodzajów szczepionek w jednym dniu;
7. Rezygnacja z podawania szczepionek zawierających żywe wirusy lub podawanie ich pojedynczo w bezpiecznych odstępach czasu;
8. Udostępnienie szczepionek monowalentnych;
9. Zobowiązanie szczepiącego lekarza do przeprowadzenia wstępnego wywiadu z rodzicami odnośnie alergii, astmy i innych chorób typu autoimmunologicznego oraz powikłań poszczepiennych u członków rodziny, co pozwoli przewidzieć, czy u danego dziecka mogą wystąpić groźne reakcje poszczepienne. Takie dziecko powinno mieć opracowany indywidualny, bardzo ostrożny program szczepień;
10. Monitorowanie stanu zdrowia dziecka po szczepieniu, by w porę uchwycić stany zagrażające życiu lub zdrowiu dziecka;
11. Stworzenie narodowego programu obowiązkowej rejestracji powikłań i zgonów poszczepiennych. Dane te powinny być raportowane do (WHO) i informacje o powikłaniach powinny być zamieszczane w książeczkach zdrowia dziecka [28].

Podsumowanie

Lekarze różnych specjalności w swojej codziennej praktyce stykają się z objawami klinicznymi ze strony układu nerwowego, których etiologia i ewentualny związek ze szczepieniami budzą wątpliwości i niepokój. Z jednej strony znane są efekty ochronne szczepień skutkujące spadkiem zachorowalności na choroby zakaźne, z drugiej zaś - spotykane w literaturze opracowania dotyczące niepożądanych odczynów poszczepiennych. W niniejszej pracy przedstawiono problem szczepień ochronnych z różnych punktów widzenia, biorąc pod uwagę stan immunologiczny rozwijającego się organizmu, rodzaje obserwowanych objawów, możliwe reakcje na poszczególne składniki szczepionek, programy szczepień ochronnych w różnych krajach oraz nowe propozycje dotyczące kalendarza szczepień ochronnych w Polsce.

Bibliografia

1. Willak-Janc E.: Szczepienia ochronne u dzieci a choroby alergiczne. *Alergia Astma Immunol* 2003,8,3: 107-109
2. Bernatowska E.: Szczepienia ochronne i ich bezpieczeństwo. Warszawa, Centrum Zdrowia Dziecka, 2004
3. Taraszkiewicz F., Bogus-Parfieniuk W., Ołdak E., Sulik A.: Niepożądane odczyny poszczepienne u dzieci w wieku od 0 do 2 lat. *Przeg Epid* 1994, 48, 4: 505-509
4. Byers R., Moll FC.: Encephalopathies following prophylactic pertussis vaccine. *Pediatrics* 1948,1:437
5. Michalak. S.: Powikłania poszczepienne w obrębie układu nerwowego. W: II Ogólnopolskie Sympozjum Naukowe "Niepożądane działania leków." Poznań, 16.IV.2004. Materiały naukowe: 37-41
6. Kieć-Świerczyńska M.: Rtęć jako czynnik alergizujący. *Med Pracy* 1996, 48, 1: 77-79
7. Geler D.A., Geler M.R.: A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and Merkury doses from thiomersal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Med Sci Monit* 2004, 10,3: P133-39
8. <http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm>
9. Shaw C.A., Petric M.S.: Aluminium hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem* 2009, 103:1555-1562
10. Brever J.M., Conacher M., Hunter C.A I in., *J Immunol* 1999, 163: 6448-6454
11. Valensi J.P., Carlson J.R., Van Nest G.A., *J Immunol* 1994, 153: 4029-4039
12. Lindblad E.B., *Vaccine* 2004, 22: 3658-3668
13. Zeman K.: Zaburzenia odporności u dzieci. PZWL Warszawa, 2002: 40-52
14. Jakóbisiak M.: Immunologia. Wyd. Naukowe PWN 1996: 383-384
15. Constant S., Bottomly K.: Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses; the alternative approaches. *Ann Rev Immunol* 1977, 15:297-305
16. Kay A.: Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 2001, 344:1263-1269
17. Deggeller L.: Concerning Childhood Vaccination Today. *J Anthroposophic Med.* 1992, 9, 2: 1-15
18. Brett E.M.: Pediatric Neurology. Churchill, Livingstone 1991
19. Strózik K., Konior R.: Odczyny i powikłania poszczepienne. *Med* 2000, 1997, 54-56

20. Ad hoc Group for the study of Pertussis Vaccines In Sweden: protective efficacy and adverse Evans. Lancet 1988: 955-960
21. Miller D. et al.: Pertussis immunization and serious acute neurological illnesses in children. BMJ, 1993: 1171-1176
22. Peter G.: Childhood immunizations. N. Engl J Med 1992, 327: 1794-1800
23. Sidor K., Radzikowski A.: Szczepienia ochronne u dzieci z zaburzeniami w ośrodkowym układzie nerwowym. Klin Pediatr 1996,2,4: 57-59
24. Grether J et al., Int J Toxicol 2004, 23: 275-6
25. Mutter J et al., Neuro Endocrinol Lett. 2005, 26: 439-46
26. Zhou W. et al.: Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – United States, 1991-2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003, 52: 113-16
27. Panasiuk B, Prokopowicz D.: Czy szczepienia są bezpieczne? Nowa Pediatr 2006, 4: 86-89
28. Majewska M.D., Katedra Marii Curie Komisji Europejskiej, Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Nieznany Świat 2010, 230: 62-70
29. <http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm>
30. <http://www.reuters.com/article/pressRelease/idUS108558+03-Jan-2008+PRN20080103>
31. Rüdiger von Kries et al.: Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b)| is there a signal? Eur J Pediatr 2005, 164: 61-69
32. Menkes J.H.: Textbook of Child neurology. 1995, 521-556
33. Sidor K., Horwath A.: Poszczepienne powikłania neurologiczne u dzieci. Nowa Pediatr 1999,16:29-31:
34. Dunin-Wąsowicz D i In.: Padaczka i napady drgawkowe u niemowląt w przebiegu zakażenia wirusem cytomegalii – problem szczepień ochronnych. Neurol Dziec 2002,11,21: 29-43
35. Modrzejewska M. i In.: Gwałtowna progresja retinopatii wcześniaków prawdopodobnie po szczepieniu BCG. Pediatr Pol 2008, 83,3: 290-294
36. Zwolska Z i In.: Zastosowanie nowoczesnych metod mikrobiologicznych do diagnozowania powikłań po szczepieniu BCG. Opis przypadków. Pneumonol Alergol Pol 2004,72: 508-510

37. Zieliński A., Czarkowski M.P., Rudowska J.: Monitorowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych w Polsce. *Pediatr Pol* 2002,78, 2: 91-98
38. <http://www.euvac.net/graphies/euvac/vaccination/sweden.html>