

*Ireneusz Szczuka*

BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIEŃ BCG - NIEPOŻĄDANE ODCZYNY  
POSZCZEPIENNE.  
CZEŚĆ II. PRZYCZYNY POWSTAWANIA NIEPOŻĄDANYCH ODCZYŃ  
POSZCZEPIENNYCH. POSTĘPOWANIE KLINICZNE

Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą Instytutu  
Gruźlicy i Chorób Płuc  
Kierownik: I. Szczuka

*W tej części artykułu na podstawie piśmiennictwa polskiego i zagranicznego omówiono współczesne poglądy na temat przyczyn występowania niepożądanych odczynów po szczepieniu BCG, ich rozpoznawanie i leczenie.*

*Słowa kluczowe: szczepienia BCG, przyczyny powikłań, postępowanie kliniczne*  
*Key words: BCG vaccination, causes of complications, clinical management*

## WSTĘP

Na podstawie długoletnich obserwacji szczepień BCG, a także wyników specjalnie przeprowadzonych badań stwierdzono, że przyczyny występowania niepożądanych odczynów po szczepieniu BCG (nop) - podobnie jak w przypadku innych szczepień - dają się sprowadzić do dwóch głównych: właściwości stosowanej szczepionki i odczynowości szczepionego ustroju. Poza tymi dwiema głównymi przyczynami ważne są również: drogi podania szczepionki (doustna, śródskórna, tatuażu-wielopunktowych nakłuć), sprawność techniczna wykonywania szczepień.

## WŁAŚCIWOŚCI STOSOWANEJ SZCZEPIONKI

**Właściwości stosowanej szczepionki** są główną i najczęściej analizowaną przyczyną nop. Jeśli chodzi o właściwości stosowanej szczepionki mają znaczenie: podszczep BCG stosowany do produkcji szczepionki, produkcja (technologia) szczepionki - producent szczepionki, dystrybucja szczepionki (przechowywanie, transport).

**Podszczep BCG** - Milstein i Gibson w swej znanej metaanalizie piśmiennictwa dotyczącego czynników wpływających na skuteczność szczepień BCG wskazują na fakt, że o ile nie ma dostatecznych dowodów wskazujących na większą skuteczność jednych szczepionek BCG w porównaniu z innymi, to istnieją przekonywające dowody na to, że częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych jest związana

z rodzajem stosowanej szczepionki (1). Twórcy szczepionki BCG uważali, że wyhodowana przez nich odmiana prątka bydlęcego ma utrwalone i nie podlegające dalszym zmianom genetycznie przekazywalne cechy. Dalsze obserwacje wykazały jednak, że szczep BCG - a właściwie mutant prątka bydlęcego - nie jest jednolity bakteriynie. Bowiem został wyhodowany przez Callmette'a i Guerina nie z jednej bakterii czy też z jednej kolonii, ale z wielu prątków bydlęcych i podlega dalszym zmianom. Hodowle prątków BCG wysyłane z Instytutu Pasteura do różnych laboratoriów na świecie w celu wyprodukowania tam szczepionki BCG - w wyniku różnych warunków hodowli - ulegały dalszym zmianom. Były to nie tylko zmiany morfologiczne, ale co jest szczególnie ważne dla ich immunogennego działania, różnicowały się one nadal pod względem poziomu szczątkowej zjadliwości - podlegały dalszej atenuacji. Nie obserwowano natomiast procesu odwrotnego (teoretycznie możliwego) tj. powrotu do poprzedniej zjadliwości prątków - ponownego uzjadliwienia się prątka. W odróżnieniu od szczepu macierzystego, te nowe odmiany nazwano podszczepami BCG, dodając do każdego z nich nazwę kraju lub laboratorium, w którym został wyhodowany. Dlatego obecnie wyróżnia się m.in.: podszczep - francuski, duński, Glaxo, Tokyo, Göteborg, brazylijski, rosyjski i inne. Powstałe podszczepy podzielono według poziomu zachowanej szczątkowej zjadliwości na „silne” - o większej resztkowej zjadliwości i na podszczepy „słabsze” - o mniejszej resztkowej zjadliwości. Najbardziej znanymi przedstawicielami „silnych” podszczepów są: podszczep francuski (1173P2) i podszczep duński (Copenhagen 1331). Do podszczepów słabych zaliczane są m.in. podszczepy: Tokyo - 172 i podszczep brazylijski Moreau, stosowany w Polsce do produkcji szczepionki BCG (1-5). Szczepionki BCG produkowane z podszczepów „silnych” nazywane są szczepionkami „silnymi” i odpowiednio - szczepionki produkowane z podszczepów „słabszych” określane są szczepionkami „słabymi”. „Siłę” szczepionki mierzy się jej alergogennym działaniem. Ocenia się, że szczepionki „silne” indukują wyższy poziom alergii poszczepiennej. Natomiast nie jest uprawnione przenoszenie tej „siły” alergogennego działania na poziom indukowanej odporności. Według obecnego stanu wiedzy oba te zjawiska - nadwrażliwości tuberkulinowej i odporności - nie są ze sobą powiązane. Nie istnieje test laboratoryjny pozwalający na ocenę (pomiar) indukowanej odporności. Natomiast taki test istnieje dla pomiaru alergii tuberkulinowej. Jest nim stosowany od prawie stu lat test tuberkulinowy. Po szczepionkach „silnych” dłużej utrzymuje się alergia, niż po szczepionkach „słabszych”. Jednak - co jest ważne dla obecnych rozważań - szczepionki „silne” powodują w większym odsetku powikłania niż szczepionki „słabe” (1, 3, 5-7). Spośród czterech najczęściej stosowanych w świecie szczepionek, pod względem częstości wywoływania niepożądanych odczynów poszczepiennych, na czoło wysuwają się szczepionki z podszczepu francuskiego i duńskiego. Na przeciwnym biegunie są szczepionki z podszczepu Glaxo i podszczepu brazylijskiego oraz podszczepu Tokyo (obecnie najczęściej stosowanego) (1, 5-7). Szczególnie złą sławę ma szczepionka francuska. Z tą szczepionką wiąże się wszędzie nasilenie występowania ropnych powikłań węzłowych przekraczające 5%, a nawet kilkanaście procent szczepionych (1, 5, 7). Szczepionka BCG z podszczepu Pasteur wywoływała kilkakrotnie częściej ropne powikłania węzłowe niż szczepionki produkowane z innych podszczepów. Tak było w Polsce (8-11), w Afryce, Turcji, Hongkongu, Jugosławii (1, 2). To właśnie ona była przyczyną wysokiego odsetka tych powikłań w krajach afrykańskich (Togo, Kongo,

Zimbabwe) (1,5). Drugą szczepionką, która często powoduje powikłania poszczepienne jest szczepionka wyprodukowana z podszczepu duńskiego (Copenhagen 1331). Szczepionka duńska stosowana była w Polsce podczas masowych szczepień organizowanych przez International Tuberculosis Campaigne w latach 1949-1951. Wówczas u znacznego odsetka niemowląt powodowała powstawanie powikłań w zakresie węzłów chłonnych. Przy doustnym stosowaniu były to zmiany głównie węzłów podżuchwowych, a przy śródskórnym podawaniu szczepionki były to ropne zmiany węzłów chłonnych dołu pachowego. Zmiany te samoistnie perforowały, dając długotrwałe gojące się przetoki, pozostawiające szpecące blizny (12-17). Było to swoistą antypropagandą szczepień BCG. Dlatego w 1955 r. podjęto w Polsce produkcję szczepionki z podszczepu brazylijskiego Moreau. Na wybór tego podszczepu decydujący wpływ miało rzadkie wywołanie powikłań poszczepiennych. Zostało ono wykazane w uprzednio przeprowadzonych badaniach. I tak Kobierska i Stopnicka, badając 3 szczepionki wyprodukowane z podszczepów: francuskiego, duńskiego i brazylijskiego stwierdziły, że ropne zmiany węzłów chłonnych po podaniu szczepionek w dawce 0,05/0,1 ml wystąpiły: po duńskiej - u 4,9% noworodków, po francuskiej - u 2,4% noworodków i po szczepionce wyprodukowanej z podszczepu brazylijskiego - u 0,3% noworodków (8). W podobnym badaniu przeprowadzonym w kilkanaście lat później przez Juchniewicza i wsp. stwierdzono u zaszczepionych noworodków 2,9% ropnych zmian węzłowych po szczepionce francuskiej i nie występowanie takich powikłań po szczepionce brazylijskiej (9). Zmiana szczepionki w Czechosłowacji na początku lat osiemdziesiątych, ze szczepionki produkowanej z podszczepu Praga na szczepionkę BCG produkowaną z podszczepu rosyjskiego spowodowała znaczący wzrost poszczepiennego zapalenia kości (18). W wielu krajach obserwowano wzrost nop - głównie były to ropne zmiany węzłowe - po zmianie szczepionki. W zdecydowanej większości takich przypadków była to zmiana dotychczas stosowanej szczepionki na szczepionkę z podszczepu francuskiego (1, 3, 5, 7). Dlatego Międzynarodowy Komitet Ekspertów WHO podkreśla, że wszystkie wzrosty występowania ropnych węzłów chłonnych w ciągu ostatnich dwudziestu lat były związane ze zmianą stosowanych dotychczas szczepionek na szczepionkę z podszczepu francuskiego (1, 3, 5, 7). Komitet przestrzega przed zmianami dotychczas stosowanych szczepionek, z wyjątkiem sytuacji, kiedy narasta częstość powikłań. Jednocześnie w zaleceniach Międzynarodowego Komitetu Ekspertów ds. standaryzacji szczepionki BCG stwierdza się, że do produkcji szczepionki winien być stosowany podszczep spełniający wymogi WHO, tzn dający jednocześnie najwyższy poziom alergii poszczepiennej i akceptowalny społecznie poziom występowania powikłań po szczepieniu (3, 5, 7).

**Produkcja (technologia) szczepionki.** Na częstość występowania powikłań po szczepieniu BCG ma wpływ nie tylko rodzaj podszczepu stosowanego do produkcji szczepionki, ale także technologia produkcji szczepionki. Ta ostatnia może zmienić udział poszczególnych mykobakterii w ostatecznym produkcie, zmieniając również jego właściwości immunogenne. Obserwacje z wielu krajów wskazują, że szczepionka BCG wyprodukowana z tego samego podszczepu, ale przez różnych producentów w różnych krajach może się różnić częstością wywołania powikłań poszczepiennych. I tak, ten sam podszczep francuski stosowany do produkcji szczepionki BCG w Jugosławii powodował ropne zmiany węzłowe u 1,7% szczepionych noworodków, hodowany na Węgrzech - u 0,6%, a w Rumunii - tylko u 0,01% szczepionych noworodków (1, 6).

Olakowski i wsp. badając w latach sześćdziesiątych oryginalną szczepionkę francuską z podszczepu 1173P2, produkowaną w Instytucie Pasteura oraz szczepionkę wyprodukowaną z tego samego podszczepu, ale w Wytwórni Surowic i Szczepionek w Polsce stwierdzili u badanych noworodków: wysoki odsetek powikłań węzłowych po oryginalnej szczepionce - było to 13,2% powiększonych węzłów chłonnych, a po szczepionce z podszczepu francuskiego, ale wyprodukowanej w Polsce odsetki tych postaci powikłań były mniejsze i wynosiły 8,1% (10, 11). Autor ten i wsp. w innym badaniu stwierdzili, że u noworodków szczepionych oryginalną szczepionką francuską wystąpiło ropne zapalenie węzłów chłonnych u 15,2% dzieci, a po szczepionce również z podszczepu francuskiego, ale produkowanej w Polsce, stwierdzono ropne zapalenie węzłów chłonnych u 10,4% (11). Zmiana producenta szczepionki BCG stosowanej w Szwecji i przeniesienia jej produkcji z laboratorium szwedzkiego do Danii, do Statens Serum Institute - SSI (będącego referencyjnym ośrodkiem WHO do badań jakości szczepionki BCG), przy tym samym, niezmiennym podszczepie BCG (Göteborg) i o sprawdzonej niezminionej wirulencji, spowodowała u szczepionych noworodków dziesięciokrotny wzrost poważnych powikłań poszczepiennych w postaci zapalenia kości. Przyspieszyło to decyzję o zaprzestaniu obowiązkowych szczepień BCG noworodków w tym kraju, którą to podjęto w lipcu 1975 r. Podobny wzrost występowania poszczepiennego zapalenia kości zarejestrowano w tym czasie w Finlandii gdzie stosowano taką samą szczepionkę jak w Szwecji. Późniejsza zamiana tej szczepionki na szczepionkę z podszczepu Glaxo znacząco zmniejszyła występowanie tego powikłania. Należy zaznaczyć jednak, że szczepionka BCG z podszczepu Glaxo stosowana w Wielkiej Brytanii nie wywołuje wcale tego rodzaju powikłań (1, 3, 6, 19, 20). Również w Niemczech zmiana producenta szczepionki BCG (ale nie podszczepu) z niemieckiego (laboratorium Boehringer) na duńskiego (SSI) spowodowała wzrost występowania powikłań poszczepiennych (ropne węzły chłonne) w takim stopniu, że przyspieszyła to decyzję o zaprzestaniu szczepień BCG w 1975 r. Według przeprowadzonej wówczas analizy kosztów i korzyści na każde 3 przypadki zapobieżenia gruźlicy u dzieci przez szczepienie BCG przypadał w RFN jeden przypadek powikłania poszczepiennego, wymagający leczenia szpitalnego (21).

**Żywotność szczepionki** (*viability*) charakteryzuje liczba żywych prątków (cząstek), zawarta w 1 mg masy szczepionki i w jednej dawce. Stosowane szczepionki różnią się także pod względem żywotności. Podkreśla się znaczenie liczby żywych cząstek a także proporcji żywych i martwych prątków w szczepionce dla powstania zmian poszczepiennych, zwłaszcza miejscowych (1-3, 6). Duży udział martwych cząstek BCG ma wpływ na powstawanie zmian miejscowych o charakterze martwicy i owrzodzenia. Natomiast liczba żywych cząstek w dawce szczepiennej ma wpływ na poziom alergii poszczepiennej, a także na częstość występowania zmian w miejscu szczepienia - w węzłach chłonnych - wskazuje na to Lotte (2, 6). Zmniejszenie liczby żywych cząstek w dawce szczepiennej spowodowało znaczące zmniejszenie częstości występowania miejscowych i regionalnych (węzłowych) powikłań w RFN i na Węgrzech (6). Jednak pogląd o wpływie liczby żywych cząstek na częstość występowania powikłań nie zawsze znajduje potwierdzenie w praktyce. Szczepionki BCG duńska i francuska, zawierające w dawce szczepiennej od kilkudziesięciu tysięcy do kilkuset tysięcy żywych cząsteczek, są bardziej reakto-genne, znacznie częściej powodują powstanie powikłań poszczepiennych, niż

szczepionka japońska, zawierająca w dawce szczepiennej kilkakrotnie więcej, bo 3 mln żywych cząstek (1). Szczepionka polska produkcji Lubelskiej Wytwórni Surowic i Szczepionek miała w ostatnich latach średnio kilkaset tysięcy żywych cząstek (przy normie 150 tys.) w dawce szczepiennej i jest szczepionką mało reaktogenną.

**Dawka szczepionki.** Ugruntowany jest pogląd o wzajemnej zależności między dawką szczepionki a reakcją organizmu (1-3, 22). Dotychczasowe obserwacje wskazują, że zmniejszenie dawki szczepionki u noworodków powoduje zmniejszenie częstości występowania powikłań poszczepiennych. Jest to szczególnie ważne w przypadku szczepionek „silnych” (1, 5-7). Badanie występowania częstości powikłań w zależności od dawki szczepionki wykazało liniową zależność częstości występowania ropnych węzłów w zależności od dawki szczepionki (5, 10, 23). W RFN zmniejszenie dawki szczepionki BCG znacząco zmniejszyło występowanie ropnych węzłów chłonnych - z 1,5% na 0,02% szczepionych noworodków (1, 23). Zróżnicowanie dawki szczepionki (Pasteur) w Togo spowodowało zróżnicowanie częstości występowania ropnych zmian w węzłach od 0,8% do 8,8% (1). Ta sama szczepionka z podszczerpu Glaxo, stosowana w małej dawce spowodowała w Hongkongu ropne zmiany węzłów chłonnych u 0,1% noworodków, podczas gdy stosowana w dawce dwukrotnie wyższej powodowała powikłania u 38 noworodków na 1000 szczepionych (1).

Stąd zalecenie Międzynarodowych Komisji, aby szczepionki „silne” (duńska, francuska) podawać noworodkom w dawce zmniejszonej do połowy (0,05 ml zamiast 0,1 ml) (1, 22). Jednak w znanym powszechnie badaniu nad skutecznością szczepień BCG w Chingleput w Indiach stwierdzono tylko nieznaczną różnicę częstości występowania powikłań u noworodków szczepionych pełną i połową dawki „silnej” szczepionki duńskiej (1).

## ODCZYNOWOŚĆ SZCZEPIONEGO USTROJU

**Stan ustroju szczepionych (*host factor*).** Obok właściwości samej szczepionki, równie ważnym czynnikiem decydującym o częstości występowania powikłań poszczepiennych jest stan organizmu szczepionego, a zwłaszcza stan jego układu odpornościowego. Znany jest fakt występowania rozsianych, uogólnionych postaci powikłań poszczepiennych w przypadku szczepienia BCG osób z zaburzoną odpornością (1, 2, 24-39). Pierwotne niedobory immunologiczne są bezwzględny przeciwwskazaniem do szczepienia BCG. Również wtórne niedobory immunologiczne wywołane chorobami układu siateczkowo - śródbłonkowego, podawaniem leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów, leków cytoredukcyjnych, leczeniem napromieniowaniem stanowią przeciwwskazania do szczepień BCG - aż do ich ustąpienia (1, 3, 6, 22). W miarę coraz lepszego poznawania procesów odpornościowych w gruźlicy i dzięki stosowaniu nowoczesnych metod inżynierii genetycznej wiedza o typie zaburzeń immunologicznych, usposabiających do występowania powikłań poszczepiennych poszerza się. Poza opisywaną już w latach 50, hypogammaglobulemią i agammaglobulemią (2), znanymi już ostrymi niedoborami immunologicznymi typu SCID (*Severe combined immuno defect*) oraz zespołem Di'Georgea obecnie wskazuje się (doświadczenia na zwierzętach), że brak interferonu- $\gamma$  lub jego receptorów powoduje szczególną podatność na ciężkie, śmiertelne powikłania w postaci uogólnionego rozsiewu BCG (38, 39). Wykazano również, że niedobór receptora witaminy D zwiększa ryzyko wystąpienia tego powikłania (39).

Prowadzone są intensywne badania nad identyfikacją innych niedoborów immunologicznych.

Gwałtowny rozwój epidemii zakażenia HIV od pierwszych lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku i stopniowe poznawanie etiopatogenezy tej choroby spowodowało konieczność nowego spojrzenia na wzajemne relacje zakażenia HIV, gruźlicy i szczepień BCG. Było to tym bardziej pilne, że epidemia zakażenia HIV rozwijała się szczególnie gwałtownie w regionach o wysokim rocznym ryzyku zakażenia prątkiem gruźlicy i wysokim odsetku populacji już zakażonej prątkiem (kraje Afryki, Azji) oraz rozpowszechnieniem szczepień BCG na tych że terenach w ramach EPI. Od połowy lat 80 publikowane są pierwsze doniesienia o powikłaniach po szczepieniu BCG u osób zakażonych HIV (1, 40-51). Immunosupresyjne działanie zakażenia HIV na te mechanizmy odporności komórkowej, które mają decydujące znaczenie w procesach odpornościowych w gruźlicy i determinują dalszy rozwój zakażenia prątkiem teoretycznie uzasadniały obawy, że stosowanie szczepień BCG może wywołać ciężkie powikłania u osoby zakażonej HIV. To teoretyczne ryzyko było jedną z przyczyn podjęcia badań mających na celu wiarygodne ocenienie częstości występowania powikłań poszczepiennych. Istnienie tego ryzyka zdawały się potwierdzać pierwsze doniesienia (3, 40, 42-46) zwłaszcza z krajów Afryki Subsaharyjskiej (Zimbabwe, Zair, Uganda). Jednak szczegółowa analiza pierwszego doniesienia o większej liczbie powikłań - były to ropne zmiany węzłów chłonnych u dzieci w Zairze - wykazała że przyczyną znacznego nasilenia powikłań była zmiana szczepionki Glaxo na bardziej reaktoogenną szczepionkę francuską i podanie tej szczepionki w podwójnej dawce (43). Również dalsze obserwacje - a zwłaszcza wyniki specjalnych badań, w których rejestrowano częstość występowania powikłań w grupie dzieci urodzonych z matek serologicznie dodatnich i dzieci serologicznie dodatnich bez objawów choroby i szczepionych BCG nie wykazały częstszego występowania powikłań poszczepiennych - najczęściej były to ropne węzły chłonne u dzieci zakażonych HIV lub urodzonych z matek serologicznie dodatnich (3, 43, 45-47). Wskazuje się także, że teoretycznie uzasadnione, uogólnione rozsiewy prątków BCG występują nadzwyczaj rzadko. Te i dalsze obserwacje stanowiły podstawę do zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia prezentowanych kolejno wspólnie z ekspertami w zakresie AIDS, EPI i UNICEF. W zaleceniach stwierdza się: „szczepienia BCG u dzieci winny być wykonywane tak wcześnie, jak to jest możliwe - również w tych przypadkach, w których jest wiadomo lub podejrzewa się, że matka i dziecko są zakażone. Natomiast nie należy szczepić osób z objawami AIDS" (52). To stanowisko potwierdzono w późniejszych zaleceniach i dotyczy ono regionów o wysokim ryzyku zakażenia prątkiem gruźlicy (52, 53). Nie jest ono podzielane wszędzie. W Stanach Zjednoczonych, w których szczepienia BCG nigdy nie były stosowane w szerszej skali nie zaleca się stosowania szczepień BCG u osób zakażonych HIV - bez względu na to czy występują objawy choroby czy nie występują (54).

Publikowane są jednak wprawdzie nieliczne doniesienia o powikłaniach poszczepiennych niekiedy bardzo ciężkich (55) lub późno występujących (51) - u osób zakażonych HIV, co sprawia, że problem szczepień BCG tych osób jest nadal przedmiotem dyskusji. Niektórzy autorzy wskazują, że nie należy szczepić noworodków urodzonych z matek serologicznie dodatnich dopóki nie wykluczy się zakażenia HIV noworodka (37, 55); dotyczy to także serologicznie dodatnich noworodków bez objawów chorobowych (51).

Istnieją podstawy aby twierdzić, że w Polsce ryzyko zakażenia dziecka prątkiem gruźlicy jest niskie, dlatego w przyszłych wytycznych wykonywania szczepień BCG można odstąpić od zaleceń WHO. Decyzje o wykonaniu szczepienia BCG u dziecka zakażonego HIV (incydentalne przypadki), czy dziecka z matki serologicznie dodatniej należy pozostawić lekarzowi. To on na podstawie indywidualnej oceny sytuacji epidemiologicznej i środowiskowej dziecka zadecyduje o szczepieniu.

**Wiek.** Kilkudziesięcioletnie obserwacje wykazały, że powikłania poszczepienne znacząco (bo dwukrotnie) częściej występują u noworodków niż u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy. Ryzyko ich wystąpienia maleje wraz z wiekiem. Niektóre rodzaje powikłań poszczepiennych takie jak ropne zmiany węzłów chłonnych - w 90% występują u niemowląt. W pracach autorów polskich i zagranicznych powikłania w postaci ropnych węzłów występowały u szczepionych noworodków, natomiast nie występowały u dzieci starszych (1-3, 5-11, 22, 56, 57). Również cytowany wzrost występowania powikłań kostnych w Szwecji, Finlandii i Czechosłowacji obserwowano tylko u noworodków (1, 6, 18-20). Natomiast toczeń po szczepieniu BCG częściej występuje u dzieci starszych (58, 59). Istnieją obserwacje wskazujące, że szczepienie noworodków ( wcześniaków) nie wykazujących innych odchyłeń poza niedoborem masy ciała (< 2500 g) nie zwiększa częstości występowania powikłań poszczepiennych.

#### PREDYSPOZYCJE OSOBNICZE

**Rasa.** Z innych czynników osobniczych, mogących mieć wpływ na powstanie nop zwraca się uwagę na pewne etniczne zróżnicowanie częstości występowania powikłań poszczepiennych. I tak wskazuje się np. na dziesięciokrotnie częstsze występowanie keloidów wśród osób rasy żółtej i czarnej, niż wśród rasy białej (1, 2). Uprawdopodobnia to hipotezę o genetycznym uwarunkowaniu reakcji ustroju na szczepionkę. Również w takich powikłaniach jak toczeń skórny po BCG wskazuje się na rodzinne usposobienie (2, 58, 59). Analizując przyczyny tak znacznego wzrostu występowania poszczepiennego zapalenia kości wśród Finów i Szwedów - a nie obserwowanego w takiej skali w innych krajach - jak również występowanie powikłań kostnych po szczepionce rosyjskiej w Czechach, a nie występowanie ich w Rosji, czy też podobne różnice w występowaniu tego powikłania w Finlandii i Wielkiej Brytanii (ta sama szczepionka z podszczeputy Glaxo) nie można wykluczyć istnienia czynnika etnicznego, determinującego taką reakcję (1), jeśli stosowane są takie same szczepionki.

**Drugi podawania szczepionki.** Wieloletnia obserwacja szczepień BCG wskazuje także, że niepożądane odczyny poszczepienne częściej powstają po szczepieniu śródskórnym niż po doustnym, czy przy szczepieniu metodą wielopunktowych nakłuć (tatuazu). Jednak ze względu na to, że szczepienie śródskórne zapewnia podanie dokładnej dawki i pozwala na dokładny ilościowy pomiar alergii tuberkulinowej, to ono jest zalecane jako standardowe przez Światową Organizację Zdrowia (6, 22, 53).

**Sprawność techniczna szczepień.** Wskazuje się, że nieprawidłowe podanie szczepionki ma wpływ na częstość występowania nop (1, 2). Dotyczy to dawki i miejsca podania szczepionki i odnosi się do prawie wszystkich powikłań. Szczególny związek istnieje w powikłaniach zlokalizowanych w miejscu szczepienia - ropień podskórny - i w regionalnych węzłach chłonnych. Najczęściej powikłania miejscowe powstają w wyniku zbyt głębokiego, podskórnego podania szczepionki - powstają wówczas ropnie pod-

skórne (1-3, 17). Równie ważne jest miejsce podania - wstrzyknięcie zbyt wysoko powoduje częściej ropnie węzłów - także węzłów szyjnych. Występowanie zapaleń kości w Szwecji i Finlandii analizowano również pod kątem wpływu miejsca szczepienia (udo w okolicy pośladkowej) na występowanie tych powikłań. Jednak związku nie udowodniono (19, 20).

Obserwacje wykazały, że częstość występowania powikłań poszczepiennych - zwłaszcza w miejscu szczepienia jak i w regionalnych węzłach chłonnych - związana jest z wyszkoleniem personelu wykonującego szczepienia. Dokładnie śródskórne podanie szczepionki noworodkowi jest trudne i wymaga doświadczenia. W Egipcie przy podawaniu tej samej szczepionki i w tej samej dawce w placówkach „rejonowych” zatrudniających gorzej wyszkolony personel - odsetek ropnych powikłań węzłowych sięgał 7% i był kilkadziesiąt razy wyższy (0,02%) niż w specjalistycznych poradniach chorób płuc, w których były one wykonywane przez wyszkolony personel. Podobne obserwacje pochodzą z Togo (1). Jest to szczególnie ważne w przypadku silnych szczepionek (1).

Wskazuje się że błędy w sposobie zawieszania szczepionki, niedokładne dozowanie - przekraczanie jednorazowej dawki, stosowanie jednej strzykawki (1,0 ml) dla dziecięciorga dzieci mogły być przyczyną „epidemii” ropnych powikłań węzłowych w latach 80 w Afryce i na Karaibach (1).

Aby zapobiec lub tylko zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań poszczepiennych ważne jest, aby personel medyczny skrupulatnie przestrzegał zaleceń zawartych w ulotkach producenta oraz w odpowiednich wytycznych: co do dawki, techniki i miejsca szczepienia oraz przechowywania szczepionki. W Polsce są to Wytyczne Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (60), a także zalecenia zawarte w ulotce producenta szczepionki (sposób przechowywania szczepionki, zawieszania szczepionki, techniki wstrzyknięcia śródskórnego, dawkowanie szczepionki, miejsce jej wstrzyknięcia). Ważne jest przestrzeganie zasady: jedna dawka - jedna strzykawka i jedna igła dla jednego dziecka. Okresowe szkolenie osób wykonujących szczepienia BCG - zwłaszcza u noworodków - jest ważne zarówno ze względu na skuteczność szczepienia jak i na ryzyko występowania powikłań poszczepiennych.

## POSTĘPOWANIE KLINICZNE

Zasadnicze znaczenie w rozpoznawaniu niepożądanego odczynu poszczepiennego ma wykluczenie czynnego procesu gruźliczego jako przyczyny stwierdzonych zmian. Dlatego w każdym przypadku należy wykonać pełne badanie bakteriologiczne w kierunku prątka. Szczególnie ważna jest identyfikacja stwierdzonych prątków - wykrycie prątków BCG. Należy jednak zaznaczyć, że nie zawsze udaje się wykryć prątki BCG. Drugim ważnym badaniem jest badanie histologiczne materiału diagnostycznego, pobranego przyżyciowo lub w badaniu autopsyjnym. Również i w tym badaniu nie zawsze możemy uzyskać pełne potwierdzenie, natomiast często występują elementy morfologiczne: komórki nabłonkowe, komórki olbrzymie i martwica serowata, która przemawia za gruźlicą, ale także nie wyklucza innej choroby ziarniniakowatej. Dopiero wyniki tych badań, brak kontaktu z osobą chorą na gruźlicę, przebycie szczepienia BCG, zmiany w miejscu szczepienia czy w okolicznych węzłach chłonnych upoważniają do rozpoznawania powikłania poszczepiennego zgodnie z przyjętymi kryteriami.



W przypadku stwierdzenia niepożądanego odczynu poszczepiennego u dziecka generalną zasadą postępowania lekarskiego jest postawa bierna, wyczekująca. Wieloletnie obserwacje wskazują, że zdecydowana większość nop-ów cofa się samoistnie. Dlatego należy rzetelnie i taktownie wyjaśnić rodzicom i dziecku przyczynę wystąpienia nop-u i poinformować o dalszym przebiegu tych zmian (gojenie się). Przede wszystkim należy poinformować, że zmiany nie są niebezpieczne dla zdrowia i nie wymagają leczenia, bo zazwyczaj ulegają samowygojeniu. Znajomość przebiegu zmian poszczepiennych przez rodziców umożliwi im obserwację tych zmian i prawidłową reakcję, np. zgłoszenie się z dzieckiem do lekarza w chwili stwierdzenia rozmiękania powiększonych węzłów czy zmian w skórze nad powiększonym węzłem. Zapobiega to powstawaniu samoistnych przetok (12, 13, 17). Należy unikać aktywnej terapii, gdyż w zdecydowanej większości przypadków nie wpływa ona na przebieg (gojenie się) zmian, a powoduje niepokój dziecka i jego otoczenia. Takie postępowanie jest uzasadnione także tym, że powikłania miejscowe i regionalne nie pogarszają stanu ogólnego dziecka, a zmiany są zwykle niebolesne (13, 17, 22, 61-63).

W przypadku powikłań miejscowych, które bardzo rzadko ulegają nadkażeniu, postępowanie ogranicza się do utrzymania zmiany w czystości. Niektórzy autorzy zalecają założenie na zmianę miejscową sterylnego opatrunku (bez leków). Inni uważają, że nakładanie opaski uciskowej sprzyja szerzeniu się zmian skórnych (61). Należy również przestrzec dziecko przed ewentualną kąpielą w basenie - chlorowana woda podrażnia miejscową zmianę. W przypadku dodatkowej infekcji zmiany poszczepiennej, do której dochodzi bardzo rzadko, niekiedy bywa celowe podanie antybiotyku, np. erytromycyny, cloxaciliny w tabletkach lub syropie (3, 61, 63). W przypadku utworzenia się ropnia podskórnego w stadium wyczuwanego chełbotania należy ropień nakłuć lub naciąć i ewakuować zawartość (ropę), którą należy przesłać na badanie bakteriologiczne w kierunku prątków i innej flory bakteryjnej. Nie należy stosować leków przeciwpłatkowych ani antybiotyków, tak miejscowo jak i ogólnie. Zmiana ulegnie samowygojeniu. Ewentualne leczenie antybiotykami należy wdrożyć tylko przy uporczywym utrzymaniu się ropnia mimo chirurgicznej interwencji (63).

Również w przypadku zmian w węzłach chłonnych należy zachować postawę wyczekującą. Dotyczy to zwłaszcza tych przypadków, w których stwierdza się powiększenie węzła bez rozmiękania. Zazwyczaj węzeł powoli się zmniejsza, niekiedy trwa to długo, ale nie wymaga interwencji. W przypadku rozmiękania węzłów chłonnych, chełbotania, należy zmianę spunktować lub naciąć, nie czekając na wytworzenie przetoki (14). W przypadku uporczywie nawracających ropnych zapaleń węzłów chłonnych wskazana jest interwencja chirurgiczna. Jej zasięg powinien być ograniczony. Uzyskany materiał należy skierować na badanie bakteriologiczne i histologiczne. Stwierdzenia prątków BCG w materiale pochodzącym z miejsca szczepienia lub z węzła nie należy traktować jako zjawisko patologiczne (wszak w szczepionce są żywe prątki BCG); nie stanowi to wskazania do leczenia przeciwpłatkowego. Nie wykazano wpływu stosowania leków przeciwpłatkowych na czas gojenia się zmian (3).

Jeśli jednak taka wyczekująca postawa lekarza jest postrzegana przez rodziców jako niewystarczająca i interpretowana jako lekceważenie zdrowia ich dziecka, to pod taką presją można rozważyć zastosowanie antybiotyków lub podanie leku przeciwpłatkowego, choć nie ma to racjonalnego uzasadnienia (3, 63).

W przypadku, w którym stan dziecka po szczepieniu wskazuje na możliwość rozsiewu prątków BCG postępowanie jest odmienne. Przy uogólnionym rozsiewie BCG i objawach posocznicy dziecko należy natychmiast skierować do szpitala. Tam trzeba dokładnie zebrać wywiad i wykonać badanie układu odpornościowego, którego defekt jest najczęstszą przyczyną tego powikłania, a po ustaleniu rozpoznania natychmiast wdrożyć leczenie przeciwaprątkowe (3, 63). Natychmiast należy podać cztery leki przeciwaprątkowe (nie podawać PZA - prątek BCG jako mutant prątka bydlęcego jest oporny na pyrazynamid). W tych przypadkach konieczne jest ponadto wykonanie posiewu krwi na prątki. W większości przypadków tej posocznicy rokowanie jest złe mimo leczenia. W przypadku zgonu i wykonania sekcji materiał ze zmienionych narządów należy poddać badaniu bakteriologicznemu i histologicznemu. Wówczas z badanego materiału hoduje się prątki i stwierdza się zmiany histologiczne gruźliczopodobne.

W zapaleniu kości (*osteitis*) wskazane jest leczenie przeciwaprątkowe, a także niekiedy chirurgiczne (wyskrobanie, wyłyżeczkowanie). Leki przeciwaprątkowe trzeba także podawać w toczniu poszczepiennym. Leczenie winno być prowadzone przez odpowiednich specjalistów: ortopedę i dermatologa.

Leczenie keloidu jest bardzo trudne i najczęściej skojarzone: chirurgiczne wraz z radioterapią lub laseroterapią czy krioterapią oraz leczeniem farmakologicznym, a czasami także elektrostymulacją i jontoforezą. Usunięty chirurgicznie bliznowiec ma skłonności do wznowy (3, 6, 58, 59, 64). Dlatego jeśli w wywiadzie dziecka stwierdza się występowanie bliznowca w rodzinie lub po poprzednim szczepieniu lekarz - w zależności od sytuacji epidemiologicznej - decyduje o szczepieniu BCG dziecka, należy zaniechać rewakynacji.

Mimo zgromadzenia w ciągu osiemdziesięciu lat stosowania szczepień BCG wielu faktów, dotyczących występowania niepożądanych odczynów po szczepieniu i stwierdzenia ich współwystępowania z takimi czynnikami jak: właściwości (siła immunogenna) stosowanych podszczepów, technologia produkcji (producent) szczepionki, stan immunologiczny szczepionego, genetyczne (rodzinne, etniczne) uwarunkowanie i technika wykonawstwa, w bardzo wielu przypadkach nadal jest trudno wyjaśnić różnicę częstości występowania tych powikłań (po wyłączeniu różnic spowodowanych rejestracją). Wydaje się, że głębsze poznanie procesów odpornościowych w gruźlicy i mechanizmów działania szczepionki BCG pozwoli równocześnie na lepsze poznanie wszystkich czynników warunkujących powstawanie nop oraz jednoczesne wypracowanie metod zapobiegania im. Do tego czasu należy stosować metody dotychczas znane. Lepszemu poznaniu skali zjawiska służy sprawnie działający system *surveillance* szczepień w tym nop - *surveillance* powikłań poszczepiennych.

Szczepienia BCG są nadal uważane za jedne z najbezpieczniejszych szczepień. Ich dalsze stosowanie jest uzasadnione w krajach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę. W tych krajach nadal rejestruje się 95% zachorowań, z ogólnej liczby 8 milionów rocznie i 98% zgonów z ogólnej liczby około 2 milionów. W tej sytuacji szczepienia BCG pozostają nadal ważnym elementem programu zwalczania gruźlicy. Wprowadzenie do produkcji szczepionki BCG nowych technologii opartych na metodach inżynierii molekularnej, wdrożenie nadzoru nad szczepieniami oraz ciągłe szkolenie personelu w zakresie wykonawstwa szczepień wpłynie na minimalizację częstości występowania nop po szczepieniu BCG.

*I Szuczka*SAFETY OF BCG VACCINATIONS - ADVERSE EVENTS FOLLOWING  
IMMUNIZATION.

## PART II. CAUSES OF COMPLICATIONS. CLINICAL MANAGEMENT

## SUMMARY

Based on the review of Polish and world literature on adverse reactions after BCG immunization - causes of complications and clinical management has been described.

## PIŚMIENNICTWO

1. Milstein JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. WHO EPI GEN 89;3.
2. Lotte A, Wasz-Hockert, Poisson N, i in. BCG complications. Estimates of the risk among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. Adv Tuberc Res 1984;21:107-245.
3. World Health Organization. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. Department of vaccines and other biologicals. WHO Geneva 1999.
4. Vallishayee RS. Tuberculin sensitivity and skin lesion in children after vaccination with 11 different BCG strains. Tuberculosis 1974;51:489-94.
5. World Health Organization: Suppurative lymphadenitis following interdermal BCG vaccination of pre-school children. Bull Wld Hlth Org 1955;12:143-63.
6. Lotte A. Wasz-Hockert, Poisson N. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. Bull Int Uniuion Tuberc 1988;63:47-9.
7. World Health Organization. Lymphadenitis associated with BCG immunization. Wkly Epidemiol Rec 1988;63:381-8.
8. Zapaśnik-Kobierska MH, Stopnicka M. Porównanie wyników szczepień szczepionką liofilizowaną sporządzoną ze szczepów BCG różnego pochodzenia. Pediatr Pol 1956;21:626-37.
9. Juchiewicz M, Rudnik J, Olakowski T, i in. Kontrolowane badania wartości różnych tuberkulin PPD i szczepionek BCG z podszczepu brazylijskiego i francuskiego. Gruźlica 1966;34:991-1007.
10. Olakowski T. Wybrane zagadnienia epidemiologiczne szczepień BCG w Polsce. Rozprawa habilitacyjna. Instytut Gruźlicy. Warszawa 1968.
11. Olakowski T, Iwanova O, Mardoń K. Kontrolowane badania szczepionek BCG. Szczepienia noworodków w Warszawie szczepionkami BCG z podszczepu francuskiego. Gruźlica 1972;40:403-9.
12. Stopnicka M. Cele i zadania poradni „powikłań” po szczepieniu BCG. Pediatr Pol 1951;26:886-93.
13. Krzyszkowska A. „Powikłania” po szczepieniach przeciwgruźliczych. Gruźlica 1955;23:725-30.
14. Szustrowa J. Wzmózone odczyny poszczepienne. Gruźlica 1956;24:965-75.
15. Wierzbowska M. Dalsze spostrzeżenia dotyczące tzw. powikłań po szczepieniu BCG. Pediatr Pol 1960;35:863-9.
16. Telatycki M, Zajączkowska J. Szczepienia BCG rozprawa o biologicznej metodzie zapobiegania gruźlicy. Warszawa PZWL; 1954.
17. Zapaśnik-Kobierska MH. Szczepienia przeciwgruźlicze. Warszawa PZWL; 1966.
18. Galliova J, Slosarek M, Stasna J. BCG vaccination of neonates in the CSR using a Soviet vaccination. Stud Pneumol Phtis Cehoslov 1983;43:24-32.
19. Wasz-Hockert O, Backman A, Brander, i in. Futher studies on chronic osteitis in infancy caused by BCG vaccination in newborns. Bull Int Union Tuberc 1976;51:251-3.

20. Bottiger M, Romanus V, de Verdier C, i in. Osteitis and other complications caused by generalized BCG -itis. *Acta Pediatr Scand* 1982;71:471-8.
21. Neumann G. Kindertuberkulose in Stuttgart in 1975-1980 Epidemiologische Betrachtungen. *Offentl Gesundheitswes* 1981;43:550-5.
22. World Health Organization. BCG vaccination of the newborns. Rationale and guideline for country programmes. Document WHO/TB. 86; 147.
23. Lehman HG. BCG vaccinations of neonates schoolchildren and adolescents. Part I. Dose finding studies with BCG strain 1331 Copenhagen. *J Develop Biol Standard* 1979;43:127-32.
24. Thrap-Meyer H. Generalized BCG infection in man. I Clinical Report. *Acta Tuberc Scand* 1954;29:173-9.
25. Oeding P, Hesselberg I. Generalized BCG infection in man II Bacteriological investigation. *Acta Tuberc Scand* 1954;29:180-7.
26. Dzieniszewska-Klepcka AL, Lewicki Z. Przypadek śmiertelnego rozsiewu BCG u niemowlęcia 5,5 miesięcznego z dyshormonsis. *Gruźlica* 1958;26:43-9.
27. Passwell J, Katz D, Frank Y, i in. Fatal disseminated BCG infection. *Am J Dis Child* 1976;130:433-6.
28. Pyda E, Pinkawa E, Guzikowska E. Dwa przypadki gruźlicy uogólnionej u rodzeństwa, wywołanej prawdopodobnie prątkiem BCG na podłożu niedoboru odporności komórkowej. *Wiad Lek* 1978;31:413-5.
29. Sharma MK, Foroozanfar N, Ala FA. Progressive BCG infection in an immunodeficient child treated with transfer factor. *Clin Immunol Immunopathology (obecnie Clinical Immunol)* 1978;10:369-80.
30. Mackay A, Alcorn MJ, Macleod I, i in. Fatal disseminated BCG infection in an 18-year-old boy. *Lancet* 1980;27:1332-4.
31. Catanzaro A, Melish ME, Minkoff DI. Disseminated BCG infection. *J Pediatr* 1981;99:268-71.
32. Katzir Z, Okon E, Ludmirski A, i in. Generalized lymphadenitis following BCG vaccination BCG in an immunocompetent 12-year-old boy. *Eur J Pediatr* 1984;141:165-7.
33. Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A. Immunological conditions of children with disseminated BCG infection. *Lancet* 1995;346:581.
34. World Health Organization. Scientific Group Report on primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1995;99(SI):1-24.
35. Jacob CM A, Pastorino AC, Azavedo AA. Mycobacterium bovis dissemination (BCG strain) among immunodeficient Brazilian infants. *Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:202-6.
36. Casanova JL, Blanches S, Emile JF, i in. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics* 1996;98(4):774-8.
37. Talbot EA, Perkins MD. Disseminated Bacille Calmette-Guerin. Disease after vaccination case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;24:1139-46.
38. Jouanquy E, Lamhamedi-Cherradi S, Altare F, i in. Partial interferon by receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus Calmette-Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis. Rapid publication. *J Clin Invest* 1997;10:2658-64.
39. Sledzewska J, Rowińska-Zakrzewska E. Rola interferonu- $\gamma$  w rozwoju zjawisk odpornościowych w gruźlicy. *Pneumonol Alergol Polska* 2000;68:388-93.
40. Colebunders RL, Izaley L, Musampu M, i in. BCG vaccine abscesses are unrelated to HIV infection [letter]. *JAMA* 1988;259:352.
41. Anonymous Disseminated Mycobacterium bovis infection from BCG vaccination of a patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR* 1985;34:227-8.
42. Msellattii P, Dabis F, Lepage P, i in. BCG vaccination and pediatric HIV-infection Ruanda 1988-1990. *MMWR* 40:833-6.

43. Narain JP, Raviglione MC, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. Tuberculosis Programme on AIDS World Health Organization. WHO/TB/92.164 Geneva. Switzerland 1992.
44. Ryder RW, Oxtoby MJ, Mvula M, i in. Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guerin, diphtheria-tetanus-pertussis and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1993;122:697-702.
45. Carswell M. BCG immunization in the children of HIV-positive mothers. {letter} *AIDS* 1987;1:258.
46. O'Brien KL, Ruff AJ, Luis MA, i in. Bacillus Calmette-Guerin complications in children born to HIV infected women with a review of the literature. *Pediatrics* 1995;95:414-8.
47. Lallemand-Le Coeur S, Lallemand MG, Cheynier D, i in. Bacillus Calmette -Guerin immunization in infants born to HIV-seropositive mothers. *AIDS* 1991;5:195-9.
48. Marsh BJ, von Ryen CF, Edwards J, i in. The risks and benefits of childhood BCG immunization among adults with AIDS (abstract 152) *Clin. Infect Dis* 1996;23:887.
49. von Reyn CF, Clements CJ, Mann J.M. Human immunodeficiency virus infection and routine childhood immunization. *Lancet* 1987;2:669-72.
50. Arbelaez MP, Nelson KE, Munoz A. BCG vaccine effectiveness in preventing tuberculosis and its interaction with human immunodeficiency virus infection *Int J Epidemiol* 2000;29:1085-91.
51. Reynes J, Perez C, Lamaury I, i in. Bacille Calmette-Guerin adenitis 30 years after immunization in patients with AIDS. {letter} *J Infect Dis* 1989;160:727.
52. WHO Policy. Global Programme on AIDS and Expanded Programme on Immunization - joint statement: consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization. *Wkly Epidem Rec* 1987;52:297-309.
53. Global Programme for Vaccines and Immunization. Immunization Policy. Geneva WHO 1996;1-51.
54. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization. *MMWR* 1996;45:(RR-4)1-18.
55. Ninane J, Grymonprez A, Burtonboy G. Disseminated BCG in HIV infection. *Arch Dis Child* 1988;63:1268-9.
56. Mande R, Fillastre C, Herracult A. Les adenites suppurees du BCG Etude sur 30.000 sujets vaccines. *Rev Tuberc* 1958;22:165-73.
57. Szczuka I. Niepożądane odczyny po szczepieniu BCG w Polsce w latach 1994-2000. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą. W przygotowaniu do druku do Przeglądu Epidemiol.
58. Zapaśnik-Kobierska MH, Kucwicz A, Szubiński J. Spostrzeżenia dotyczące tocznia skóry po szczepieniu BCG. *Gruźlica* 1969;37:255-60.
59. Jabłońska S, Chorzelski T. *Dermatologia. Podręcznik dla studentów medycyny, lekarzy.* Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 1994.
60. Wytyczne Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc wykonywania prób tuberkulinowych i szczepień BCG. Warszawa 1995.
61. Clinical Expert Report. BCG vaccine SSI Axel Kok-Jensen (red). Kopenhaga 1991.
62. Aijan N. Vaccination Institut Merieux. LYON 1988.
63. FitzGerald JM. Management of adverse reaction to bacille Calmette-Guerin vaccine *Clin Infect Dis* 2000;31:75-6.
64. Straszynski A. Powikłania objawiające się w skórze po szczepieniach BCG. W: Jabłońska S. *Zarys dermatologii i wenerologii.* Warszawa: PZWL; 1955.

**Adres autora:**

Ireneusz Szczuka  
Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc  
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa