

ДО

Г-Н РУМЕН РАДЕВ

ПРЕЗИДЕНТ НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Г-Н БОЙКО БОРИСОВ

МИНИСТЪР-ПРЕДСЕДАТЕЛ НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Г-ЖА ЦВЕТА КАРАЯНЧЕВА

ПРЕДСЕДАТЕЛ НА 44-ТО НАРОДНО СЪБРАНИЕ

240-ТЕ НАРОДНИ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Г-Н КИРИЛ АНАНИЕВ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Д-Р КРЕМЕНА ПАРМАКОВА

ГЛАВЕН ЕКСПЕРТ В ДИРЕКЦИЯ „ЗДРАВЕН КОНТРОЛ“ В МЗ

МАГ. ФАРМ. БОГДАН КИРИЛОВ

ДИРЕКТОР НА ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Д-Р ДЕЧО ДЕЧЕВ

УПРАВИТЕЛ НА НЗОК

Г-ЖА МАЯ МАНОЛОВА

ОМБУДСМАН НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Д-Р СТОЙЧО КАЦАРОВ

ПРЕДСЕДАТЕЛ НА ЦЕНТЪРА ЗА ЗАЩИТА НА ПРАВАТА В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

ПОЛИТИЧЕСКИ ПАРТИИ

МЕДИИ

ОТВОРЕНО ПИСМО

От 2266 български граждани и родители

Относно: Проект на Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 15 от 12.05.2005 г. за имунизациите в Република България

УВАЖАЕМИ ДАМИ И ГОСПОДА,

Подкрепяме намаляването на приемите за някои детски ваксинации в българския имунизационен календар, особено в контекста на налаганата им задължителност, но възразяваме срещу недостатъчното им намаление и вкарването на нови ваксини за деца и възрастни.

Задължителният статут на ваксините, останал в българското законодателство от отминали тоталитарни времена, е в разрез с демократичните ценности на съвременното общество и е в противовес на повечето европейски страни, където всички ваксини са по избор. Освен това противоречи на европейски нормативни актове и на българската Конституция, които са с ранг над Здравния закон, който противоречи и сам на себе си в чл. 58 спрямо чл. 87 и 88.

Мотивите [1] за проекта на Наредба 15/05, изчерпващи се с обобщаващото „осъвременяване на календара“, са незадоволително обяснение към обществеността за вкарването на още ваксини – допълнителна коклюшна ваксинация на 12-годишна възраст като част от триваксината ДТaК (антигени на дифтерия, тетанус и ацелуларен/безклетъчен коклюш); и грипна ваксина за пенсионерите. Изказва се предположение, че допълнителната доза коклюшна ваксина ще доведе до повишаване на колективния имунитет срещу коклюш, намалена трансмисия на инфекциозния агент и заболяемост от коклюш в страната – големи надежди, възлагани на безклетъчната коклюшна ваксина, за която според научни данни отдавна е известно, че не предпазва от инфекция с коклюш, колонизация и разпространението му.

Във връзка с гоненото повишаване на ваксиналния процент с грипни ваксини при лица на и над 65 г., въпреки че ще са по избор, ще се разчита на наивността на възрастните хора за постигане на по-висок от настоящия обхват, като има риск заради преследване на тази цел да бъдат пренебрегвани медицински противопоказания предвид влошеното здравословно състояние на голяма част от тях, ще се разчита на неинформираността им относно характеристиките на ваксината, ниската ѝ ефикасност и възможните сериозни нежелани реакции.

В мотивите буди недоумение споменаването на „препоръки“ от Световната здравна организация (СЗО) като „довод“ за предвижданите промени в календара относно премахването на само една реваксинация с живата ваксина БЦЖ (респективно вътрекожния туберкулинов тест, популярен като проба Манту) на 11-год. възраст, тъй като СЗО отдавна е излязла със становище, че не препоръчва БЦЖ реваксинациите заради неефикасност и допълнителен риск от нежелани реакции. Към момента у нас се прилагат 4 дози БЦЖ – една 48 часа след раждане и 3 реваксинации след проверка с проба Манту – на 7 мес., 7 год. и 11 год. – най-много в света. Дори с предвижданото премахване на една реваксинация, България остава сред няколкото в света с най-много БЦЖ приеми в имунизационния календар при установена неефикасност срещу туберкулоза и разпространението ѝ.

Относно премахването само на една доза пневмококова конюгатна ваксина от първичната ваксинална схема, като ще останат общо 3 приема, добър пример са изследвания в Англия за прилагане на схема 1+1, които са установили, че постигания ефект е подобен на схема 2+1. В контекста на задължителността у нас, не са за пренебрегване серотиповата

специфичност на ваксината, замяната на пневмококовите серотипове в популацията и увеличение на неваксиналните пневмококи, което компенсира евентуални ползи, обезсмисля продължителната ѝ употреба поради все по-нарастващата неефикасност, възможните негативни последствия като нежелани реакции и въздействието ѝ за увеличена заболяемост от други инфекциозни агенти.

Финансовият аспект от предвижданите промени също е значим фактор, тъй като по данни от Националната програма за подобряване на ваксинопрофилактиката на сезонния грип за 2019-2022 г. [3], вкарването на грипна ваксина за пенсионерите само за 2019 г. ще струва на българските данъкоплатци 1548000 лв., от които 48000 лв. са разходи за популяризиране на ваксината чрез печатни издания, интернет страници на пациентски организации и медицински сдружения, средства за масово осведомяване; организиране на годишни форуми, провеждане на срещи с медиите относно програмата, провеждане на семинари за обучение на медицинските специалисти, изпълнители по програмата и НПО. Същевременно въвеждането на ДТаК ваксина ще увеличи допълнително разходите, докато премахването на доза Манту и БЦЖ, като евтини продукти, ще спестят минимални средства, но ако се премахнат 2 дози пневмококова ваксина, биха се спестили значителни разходи заради високата ѝ цена.

Във връзка с проекта за промяна на Наредба 15/05 [2], прави впечатление липсата на лице/име/длъжност за контакт в сайта на МЗ, а е предоставен само имейл, от който да се гадае чий би могъл да е. Краткият срок (само 2 седмици – от 10 до 23 август 2019 г.) за обществено обсъждане на промените в Наредба 15/05 също е неприемлив, след като е видно, че финализиращият файл с проекта носи дата 18 юли 2019 г.

Ние, като ангажирани граждани, ще изложим подробни доводи и възражения, придружени с официални и научни източници за предвижданите промени в Наредба 15/05 за имунизациите.

1. БЦЖ

Кратка обща информация

БЦЖ е жива лиофилизирана (дехидратирани чрез дълбоко замразяване под високо налягане живи бактерии) ваксина, съдържаща щам на *Mycobacterium bovis*, създадена в института „Pasteur” от Albert Calmette и Camille Guerin между 1906 и 1919 г. и използвана за пръв път през 1921 г. Поставя се на лявото рамо, интрадермално (вътрекожно). *Mycobacterium bovis* е аеробен бактерия, причиняващ туберкулоза при едрия рогат добитък и въпреки различията си от *Mycobacterium tuberculosis* (причинител на

туберкулоза при хората) може да премине междувидовата бариера, но само малка част от случаите на туберкулоза при хора се дължат на него според CDC [4].

Българската БЦЖ ваксина съдържа щам Sofia SL 222. В имунизационния календар понастоящем има 4 дози БЦЖ (до 12.5.2017 дозите бяха 5), 3 след проверка за имунен отговор към предишна БЦЖ с вътрекожен туберкулинов тест Манту (с каквато единствена цел е в календара) и отрицателните се ваксинират. Тестът е известен със своята ниска чувствителност и неспецифичност, съдържащ над 200 антигена на различни микобактерии и поради това дава често фалшиво-положителни или фалшиво-отрицателни резултати.

Не/ефикасност на БЦЖ

Различни проучвания, включително цитирано от СЗО 15-годишно, установяват, че БЦЖ не предпазва от туберкулоза и не намалява разпространението ѝ (ICMR, 1999).

Предишно проучване на ваксината за период от 7,5 години при около 260 000 индивида, явяващо се първа част от горното и цитирано в доклад на СЗО от 1979 г., показва, че разпределението на нови случаи на туберкулоза сред неинфектираните по време на ваксинацията, не демонстрира каквото и да било доказателство за защитен ефект на БЦЖ. В заключението си повтаря вече установения факт, че БЦЖ не дава никаква защита срещу заболяването (ICMR & WHO, 1979).

Същевременно в листовката (кратка характеристика на продукта, предназначена за медицински специалисти - КХП) на българската БЦЖ ваксина [5], в раздел 5 четем лаконичното: „БЦЖ осигурява защита срещу туберкулоза“. Коректна ли е тази категоричност на текста, без да е придружен от никакви данни от изпитвания на ваксината и след като големи проучвания за БЦЖ ваксините показват обратното?

Европейски доклад демонстрира, че случаите на туберкулоза обикновено се наблюдават при ваксинирани деца, а редица научни данни отхвърлят БЦЖ реваксинациите като безполезни (Rodrigues, 2005; Infuso et al., 2006).

Ваксината БЦЖ се използва у нас от 1951 г. и при много високи ваксинални проценти, но въпреки това България е в челните места по заболяемост от туберкулоза в Европа, за разлика от други страни на континента, в които ваксината не се използва от десетилетия и това по никакъв начин не е свързано с висока заболяемост – още един ясен индикатор, че други фактори са причина за ниска честота на болестта, например добрите условия на живот. Известно е, че туберкулозата е наричана „болест на бедните“.

СЗО не препоръчва реваксинациите като неефикасни и носещи допълнителен риск от нежелани реакции.

TABLE 4 Summary of the World Health Organization policy recommendations on bacille Calmette–Guérin (BCG) vaccination

1	A single dose of BCG vaccine should be given to all infants as soon as possible after birth in countries with a high burden of tuberculosis
2	Contraindications are infants or persons known to have HIV or other immunosuppressive conditions In settings with adequate HIV services, BCG vaccination should be delayed for infants born to mothers known to be infected with HIV until these infants are confirmed to be HIV negative
3	BCG revaccination is not recommended, as there is little or conflicting evidence of whether this confers additional protection, and revaccination may increase the risk for adverse events.

Източник: Dara M, Acosta CD, Rusovich V, Zellweger JP, Centis R, Migliori GB; WHO EURO Childhood Task Force members. Bacille Calmette-Guérin vaccination: the current situation in Europe. *Eur Respir J.* 2014 Jan;43(1):24-35. doi: 10.1183/09031936.00113413

Има твърдения за известна ефикасност на БЦЖ при туберкулозни усложнения, но проучване демонстрира, че това не е така при недохранени деца, които въпреки ваксинацията са с тежко протичащо заболяване и често фатални усложнения при милиарна и дисеминирана туберкулоза и туберкулозен менингит (Udani, 1994).

В България също има описани случаи на туберкулозни усложнения при ваксинирани деца, малка част от тях:

Пет случая на туберкулозен менингит, всичките при ваксинирани деца. Две от тях са увредени за цял живот, третото умира. При него има и БЦЖ-ит като сериозна нежелана реакция. Заради ваксината случаите протичат атипично и диагнозата е затруднена и забавена, съответно и лечението. Проба Манту дава грешни резултати при всичките (Михайлов и съав., 2001).

Туберкулозен менингоенцефалит при напълно ваксинирано 1-годишно дете, оперирано от "тумор" в белия дроб, който хистологично всъщност се оказва туберкулозен процес - установено от изследвания материал, взет по време на операцията. Детето е ваксинирано в срок, има белег от БЦЖ. Поставена е диагноза туберкулоза на вътрегръдните лимфни възли. Има контакт с туберкулозно болен. Впоследствие състоянието му се влошава и въз основа на проведените изследвания поставят диагноза туберкулозен менингоенцефалит като усложнение на основното заболяване (Велизарова и съав., 2013).

Два случая на туберкулозен менингоенцефалит - при момче на 1г. и месец и момиче на 6 години. И двете деца са ваксинирани. Живеят при лоши битови условия, с недобро хранене и лоша санитарна култура. По-малкото дете е било в контакт с туберкулозно болен, при другото не е установен такъв (Димитрова и съав., 2013).

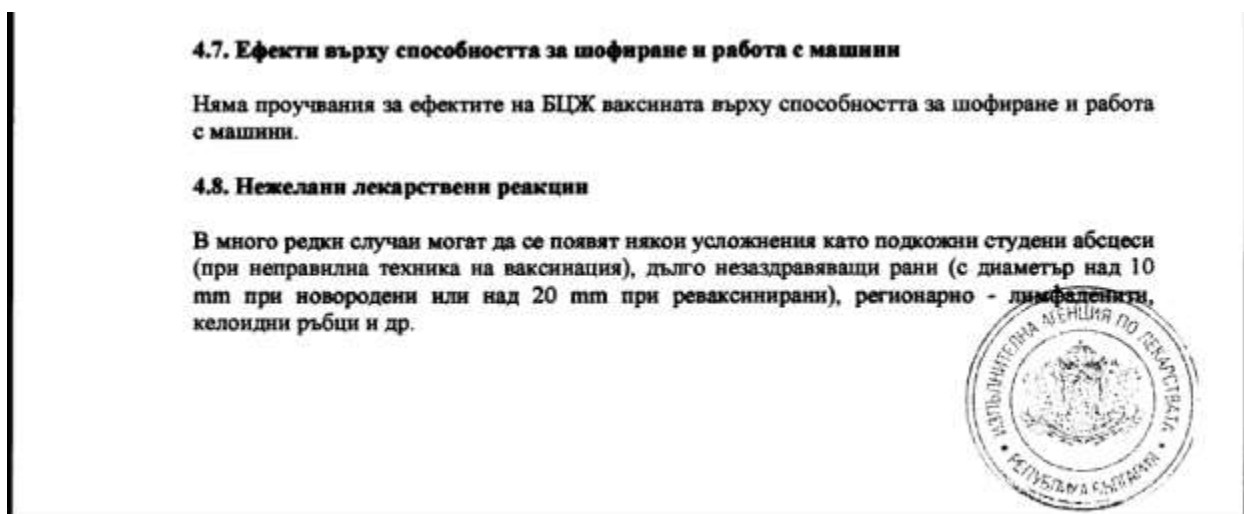
Нежелани реакции от БЦЖ

Тъй като в листовката/КХП на българската ваксина БЦЖ не е посочено кои са всички нежелани реакции, включително най-сериозните, справка в индексирани в PubMed научни публикации показва какви са те:

Остеомиелити, остейти, неоплазии и псевдотумори на мястото на белега от БЦЖ ваксината, различни абсцеси (вкл. ретроперитонеален), активна БЦЖ инфекция на лимфните възли, саркоидоза, анафилактоидни реакции (при ваксини съдържащи

декстран), дисеминирани БЦЖ инфекции (вкл. грануломи в черния дроб), разнообразни лимфаденити, микобактериални псевдотумори в лимфните възли, неврити, дерматомиозит, хроничен преден увеит, хроничен микобактериален артрит, еритема мултиформе, хидраденома, келоидни и хипертрофични белези, скрофулодерма, усложнение на atopичен дерматит, псориазис, улцеративен васкулит, витилиго, лупоми, грануломи, лихенстриатус, лупус вулгарис и други кожни изяви.

Какво обаче е написано е листовката/КХП на българската БЦЖ ваксина?



Източник: Сайт на Изпълнителна агенция по лекарствата; кратка характеристика на продукта (КХП), предназначена за медицинските специалисти – <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/BCG1002551d.pdf>

Не е ясно дали другаде по света съществуват КХП на ваксини от други производители, където частта за нежеланите реакции се изчерпва само с 4 изречения и „и др.“, вместо да са описани всички нежелани реакции по честота, тежест и в табличен вид, да са цитирани резултати от клинични изпитвания и други данни по стандарт за съвременните листовки/КХП според нормативната уредба и изискванията на регулаторните органи.

В българската научна литература всъщност има описани настъпили сериозни нежелани реакции от българската БЦЖ ваксина, каквито се срещат при БЦЖ ваксините на другите производители, и които до този момент не са включени в листовката/КХП на българската БЦЖ. Част от тях:

Клиничен случай на БЦЖ остейт при 7-месечно кърмаче. БЦЖ остейтът е характерен предимно за ранната детска възраст и се различава от костно-ставната туберкулоза при по-големи деца и възрастни. Засегнатите деца са между 3 месеца и около 6 г. Усложнението възниква в период от няколко месеца до няколко години след ваксинацията. Най-честите локализации са в метафизите или епифизите на бедрена кост, тибия (голям пищял), раменна кост и гръдната кост. Само при около половината от случаите е изолиран патоген, което не отхвърля диагнозата (Върбанова и съав., 2010).

При друг случай на БЦЖ остейт, настъпил при ваксинирано на 3-тия ден от раждането дете на година и 1 месец, се установява туморна формация на IX ребро вляво, която показва туберкулозен процес. Следват оперативно отстраняване и едномесечно лечение с туберкулостатици (Генова и съав., 2013).

На мястото на ваксинацията с различни БЦЖ ваксини в редки случаи след време може да се развият злокачествени и доброкачествени тумори, и други образувания – меланоми, плоскоклетъчни (сквамозни) карциноми, базално-клетъчните карциноми, дерматофибросарком протуберанс (DFSP), синдром на Sweet, ангиом, пиломатриком, гранулома ануларе, улцерозен лупус вулгарис, както и други кожни реакции, включително с поява/разпространяващи се извън ваксинираното място.

Меланомите са от най-агресивните злокачествени (малигнени) тумори, развиват се навсякъде, където има пигментни клетки. Описани са случаи на ваксинираното място след БЦЖ (Lokich, 1975; Bonnetblanc et al., 1981).

Плоскоклетъчните (сквамозни) карциноми се развиват сравнително бързо. БЦЖ-индуциран лупус вулгарис и плоскоклетъчен карцином при 7-годишно момче (Thakur & Verma, 2011). Болест на Боуен /сквамозен клетъчен карцином/ на инжекционното място (Miyakura et al., 2007).

След БЦЖ ваксинация са установени базално-клетъчни карциноми (базалиоми, епителиоми), които са неоплазми с бавен растеж, свързвани с експозицията към слънчева светлина. Метастазират рядко (Nielsen, 1979; Panizzon, 1980; Braithwaite et al., 1992; Kluger et al., 2012).

Дерматофибросарком протуберанс (DFSP) на ваксиналното място (McLelland & Chu, 1988).

След БЦЖ ваксина е наблюдаван синдром на Sweet, който е остра фебрилна неутрофилна дерматоза с червени до пурпурни папули (пъпки) и възли, образуващи плаки; с възпаление на ставите; в около 20% преминава в злокачествено заболяване, например левкемия (Radeff & Harms, 1986; Carpentier et al., 2002).

Гранулома ануларе е от най-честите доброкачествени кожни дерматози (с пъпчици и пръстеновидни плаки) на ваксинираното място, но може да е и генерализирана реакция (Houcke-Bruge et al., 2001; Nomiya et al., 2013).

Наблюдават се грануломи тип „чуждо тяло“ на ваксинираното място от моносодиевия глутамат в БЦЖ (Chiu et al., 2006).

Улцерозен лупус вулгарис (кожен лупус), последствие от БЦЖ ваксина (Izumi & Matsunaga, 1982; Attia, 2007; Farsinejad et al., 2009; Singal et al., 2013).

Пиломатриком (доброкачествена кожна неоплазма) след БЦЖ (Aquilina et al., 2005).

Папуларният туберкулид е рядко БЦЖ постваксинално събитие, характеризиращо се с множество еритематозни папули (пъпки, кожни възелчета), реакция на свръхчувствителност към *Mycobacterium bovis* (съдържащ се в БЦЖ) и е вариант на папуло-некротичния туберкулид (Figueiredo et al., 1987; Muto et al., 2006).

Саркоидоза, тръгваща от инжекционното място на БЦЖ (Osborne et al., 2003).

След ваксинация с БЦЖ е наблюдавана хипертрихоза (патологично окосмяване) и пигментация на ваксинираното място (Svindland & Wetteland, 1975; Oztas et al., 2003).

Противопоказания за ваксинация с БЦЖ и пренебрегвани изследвания преди нея

Проучване на Al-Hammadi и съавтори (2017) разглежда случаи на дисеминирана (разпространена в организма) инфекция, причинена от БЦЖ при ваксинирани новородени бебета с пренебрегната фамилна анамнеза за имунодефицити, както и нежелани реакции, изключващи прилагането на спорната ваксина. Авторите представят случаите, за да подчертаят важноста от стриктното изследване на децата и фамилната история преди ваксинация. Разглеждат също решението на канадските здравни власти да спрат използването на БЦЖ ваксината, за да се преустанови ваксинирането на уязвими новородени, и да я заменят със засилени противотуберкулозни мерки и скрининг. Съобщават, че не е ясно дали БЦЖ пази дори срещу микобактериалния патоген, намиращ се в нея (*M. Bovis*). Коментират съдържащите мутации различни ваксинални БЦЖ щамове, създаващи фенотипни свойства, можещи да повлияят на нежеланите реакции от ваксината. В статията се обсъжда повишена честота на някои постваксинални реакции и лошо функционираща система за надзор на реакциите.

БЦЖ ваксината е противопоказна при новородени (и не само), които имат:

- Лимфопения, неутропения, вродена анемия, панцитопения
- Заболяване с неизяснена етиология
- Имуносупресивна инфекция (например, HIV или CMV)
- Възможни нужда от трансплантация на органи (например, трансплантация на костен мозък)
- Възможни нужда от имуносупресивна терапия (например стероиди)
- Възможни нужда от цитотоксична терапия (например в присъствието на тумор)

Новородени с всички членове на семейството, които имат:

- Известна или предполагаема имунна недостатъчност (включително фамилна хемофагоцитна лимфохистиоцитоза)
- БЦЖ-свързани усложнения (включително гнойни аденити)
- Лимфопения или панцитопения поради наследствено хематологично разстройство
- Чести инфекции или каквото и да е сериозно болестно състояние с неизвестна причина
- История на смърт в ранна детска възраст с неопределена причина
- Семейства, в които има съмнения или е потвърдена туберкулоза

Други противопоказания за ваксинация са:

- Фебрилитет
- Тежкопротичащо остро заболяване
- Вродени инфекции
- Наличие на инфекциозно болен в обкръжението или съмнение за такъв
- По време на различни епидемии и епидемични взривове (напр. грипен сезон или др.)
- Новородени с тегло под оптималното
- Различни кожни заболявания, вкл. тежка екзема
- За другите показания справка може да се направи в Наредба 15 от 2005 г. за имунизациите, като се има предвид че не всички индивидуални противопоказания за отлагане или освобождаване от ваксина са описани там, затова е желателна консултация със съответен медицински специалист.

Първичните (вродени) имунодефицитни заболявания (PID) са група наследствени болести на имунната система, предразполагащи към различни проявления, включително повтарящи се инфекции, ваксинални усложнения, автоимунитет и др. Има редица PID, податливи на много тежки БЦЖ усложнения, включително описани случаи на смърт (van den Berg et al., 2009; Pedraza-Sánchez et al., 2010; Aytekin et al., 2011; Norouzi et al., 2012; Lee, 2015). Такива бебета и деца не трябва да се ваксинират. Проблемът идва от това, че повечето бебета са диагностицирани след като вече са ваксинирани при раждане.

Такива PID са: хронична грануломатозна болест (CGD), тежка комбинирана имунна недостатъчност (SCID), менделова податливост към микобактериални болести (MSMD) и още около 150 други.

Категорично е установено неразкриването на някои PID до появата на ваксиналните усложнения, включително някои БЦЖ реакции се явяват като подсказка за имунодефицит. Същевременно ранното откриване на PID (напр. SCID) може да бъде животоспасяващо и да предотврати последващи тежки постваксинални последствия.

По тези причини в някои страни е стартиран скрининг за някои имунодефицити като рутинна програма за новородени (напр. в САЩ от 2008 г.).

Някои PID са по-често срещани в страни с високи нива на родствени бракове и така заченати деца (каквито се срещат и в България), но за съжаление именно тези страни са настоятелно насърчаващи БЦЖ ваксинацията при раждане.

Силно се препоръчва ранното диагностициране на лица с PID, прецизен контрол и мерки, насочени за избягване прилагането на БЦЖ при раждане при бебета с фамилна анамнеза за повтарящи се инфекции и имунодефицит. Предварителното познаване на фамилната анамнеза при такива пациенти може да е животоспасяващо или да избегне тежки постваксинални реакции и преждевременна смърт.

Тази информация е желателно да се вземе предвид заради ваксинацията в България 48 часа след раждането при липса на провеждани гореописаните изследвания преди това, непроведени на този ранен етап всички противопоказания за ваксинация, нито евентуален имунодефицит. По тези причини, а и заради нередките вътреболнични инфекции в родилните и неонатологични отделения, които най-често не се обявяват и не се вземат предвид, е основателен въпросът защо продължава практиката за ваксинация в първите

дни след раждането на бебетата, особено след като в повечето европейски страни първите ваксинации започват от 2-месечна възраст.

Вътрекожен туберкулинов тест, (ППД Туберкулин Мамалиан, проба Манту)

Проба Манту е неспецифичен тест с нередки фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателни резултати, а също с потенциални нежелани реакции.

От проба Манту, прилагана преди БЦЖ реваксинация, в редки случаи може да настъпи уголемяване на регионалните лимфни възли; температура; кожни реакции, включително локална некроза на тъканите; главоболие; алергични реакции. Анафилактичните реакции, макар и много редки, не трябва да се пренебрегват и да има готовност за спешни животоспасяващи мерки при употребата на кожния туберкулинов тест [6].

Има предишни съобщения за преходна треска, треперене, повръщане и болки в ставите (артралгия) след туберкулинов тест. Така нареченият „системен туберкулинов шок“ се появява в рамките на 24 часа след инжектирането и включва тръпки, гадене и повръщане, артралгия, главоболие, жълтеница, надбъбречна недостатъчност, хрипове и бъбречна недостатъчност с белтък в урината (протеинурия) и намалено количество урина, отделяно от бъбреците (олигурия). Реакциите намаляват в рамките на 48 часа или прогресират с допълнително клинично влошаване (Spiteri et al., 1986).

В редки случаи след приложение на проба Манту са наблюдавани анафилаксия, уртикария, ангиоедем, оток на гърлото. В 1-2% от положителните Манту реакции е възможна локална тъканна некроза (Youssef & Woollorton, 2005).

Докладът описва честотата и характеристиките на сериозни реакции на свръхчувствителност към туберкулиновия кожен тест. Наблюдават 24 сериозни съобщения в САЩ за 11-годишен период. Предишни автори съобщават за по-висока от тази честота (Froeschle et al., 2002).

БЦЖ L-формите – непознатите потенциални капани за ваксинираните и поколенията

Димова и съавтори (2017) в свое проучване разглеждат темата за микобактериалните L-форми - самовъзпроизвеждащи се бактериални форми с дефектна или напълно липсваща клетъчна стена; по специално способността на БЦЖ (M.Bovis) L-формите да преминават и остават в новородените бебета от ваксинираните им в детството майки, и възможните негативни последици, причинени от тези форми.

Авторите установяват, че има БЦЖ L-форми в кръвта на новородени бебета, чиито майки са били ваксинирани преди 31,2 години. Проучването показва, че предаването на L-формите от ваксинирана с БЦЖ майка на бебе става чрез плацентата и пълната връв. БЦЖ ваксинацията на майката повлиява плацентарния микробиом. L-формите могат да се „превърнат“ обратно в „класически“ микобактерии (M.Bovis) с клетъчна стена - нестабилни и обратими са - и БЦЖ бактериите могат да преминат във форми с липсваща клетъчна стена, което е адаптивен механизъм за оцеляване, репродукция и персистенция на патогенните бактерии при неблагоприятни условия, включително L-формите

парадоксално успешно живеят вътре в човешките имунни клетки (макрофаги), чиято роля е да убиват бактерии.

Веднъж влезли в макрофагите, L-формите на бактериите вече не могат да бъдат откривани от имунната система. L-формите не са имуногенни (не предизвикват изграждане на имунитет срещу тях) и са в състояние да продължават да съществуват в организма много дълго време. Например, предишни публикации са показали, че микобактериалните L-форми продължават да съществуват дълго в кръвта на ваксинирани с БЦЖ. Също така е установено, че *M. bovis* БЦЖ като жив шам е намиран много години след ваксинирането при пациенти със СПИН. В БЦЖ ваксината са открити жизнеспособни филтрабилни L-форми.

L-формите могат да бъдат причина за латентни, хронични и рецидивиращи инфекции, както и за заболявания с неизвестен инфекциозно-алергичен или автоимунен произход.

В обобщение, проучването установява нови данни за микобактериалните L-форми (в частност БЦЖ формите), колонизация на гестационните тъкани (плацента, децидуа - маточната лигавица по време на бременност) и кръвта от пъпната връв на здрави новородени, доставени от БЦЖ ваксинирани в по-ранни години здрави бременни жени. Също така изследването осигурява първото официално свидетелство, че майчината БЦЖ ваксинация засяга плацентата.

Предишни изследвания на Маркова и съавтори разглеждат в детайли темата за микобактериалните L-форми, включително БЦЖ-произхождащите, и възможните рискове за организма, индуцирани от тях (Markova et al., 2012; Славчев, 2014; Markova et al., 2015; Markova et al., 2016).

Много бактерии са в състояние да преминават в L-форми (Dienes et al., 1939; Gutman et al., 1965; Allan et al., 2009), въпреки това проучването от 2017 г. на българските учени показва, че L-образните изолати от гестационни тъкани и кръв от пъпната връв са предимно от микобактериален произход. Откриването на L-формите е направено през 1935 г. от Emmy Klieneberger и са наречени на Института Lister в Лондон (Klieneberger, 1935). Тези форми са в латентно състояние в гостоприемника и при определени условия могат да причинят различни заболявания (Domingue & Woody, 1997; Onwuamaegbu et al., 2005).

Използва ли се БЦЖ в страните от ЕС + Норвегия и Швейцария?

Според официални източници [7-13] БЦЖ е изключена от имунизационните календари на:

- Австрия
- Белгия
- Дания
- Германия
- Исландия
- Италия
- Холандия
- Словакия

- Испания
- Швейцария

БЦЖ е препоръчителна в следните страни:

- Естония (1-5 ден от раждането) - препоръчителна за всички.
- Кипър - препоръчителна само за групи в сериозен риск и при определени условия.
- Финландия - препоръчителна само за групи в сериозен риск.
- Франция - препоръчителна само за групи в сериозен риск.
- Гърция - препоръчителна само за рискови групи, реимунизация на 5 в групи със сериозен риск.
- Ирландия - препоръчителна за всички, но се очаква да отпадне от календара.
- Латвия - препоръчителна за всички.
- Лихтенщайн - препоръчителна само за деца, чиито родители са от страни с високо разпространение на туберкулоза (до 12 месеца).
- Литва - препоръчителна за всички.
- Люксембург - препоръчителна само при специфични индикации.
- Малта - препоръчителна само за строго дефинирани групи в риск.
- Норвегия - препоръчително само за специфични групи в риск (на 6 седмици).
- Португалия - препоръчителна само за групи в риск.
- Словения - препоръчителна само за бебета на емигранти от страни с висока заболяемост от туберкулоза през последните 5 год.
- Хърватия – препоръчителна за всички. За предпочитане по време на престоя в болница след раждането, в противен случай трябва да се прилага преди навършване на 1 година.
- Швеция - препоръчителна само за бебета, изложени на сериозен риск да заболят (поставя се на 6 месеца).
- Обединено кралство - препоръчителна само за деца от високорискови райони със заболяемост от туберкулоза 40/100хил.
- Румъния - препоръчителна за всички (поставя се 2-7 ден от раждане).

БЦЖ е задължителна в:

- България (до 48ч след раждане), с 3 реваксинации при негативен Манту тест - на 7 месеца, 7 и 11-год.
- Чехия, задължителна само за рискови групи (поставя се от 4 ден след раждането до 6-та седмица). Няма реваксинации.
- Унгария. Няма реваксинации.
- Полша. Няма реваксинации (до 24 ч. след раждане).

Обобщение

БЦЖ не се използва в доста европейски страни, в други се прилага само за рискови групи, в трети само в една доза, а единствено в някои бивши социалистически страни се прилагат реваксинации (1 или 2), като понастоящем България е единствената страна в света с толкова много прилагани дози БЦЖ. Дори с предвидените половинчати промени – отпадане само на една БЦЖ реваксинация (и проба Манту), България пак остава сред малкото страни с най-много прилагани БЦЖ дози въпреки известната ѝ непредпазност спрямо туберкулоза и разпространението ѝ, потенциалният риск от нежелани реакции и болестни последици при неоткрити противопоказания за ре/ваксинации. Въпреки че СЗО не препоръчва БЦЖ реваксинациите, българските здравни власти продължават да ги налагат и то със задължителен статут за всички деца. Притеснение буди и продължаващата БЦЖ ваксинация скоро след раждането, още повече при неизяснени противопоказания за ваксинация на този ранен етап и установената непредпазност срещу туберкулоза и разпространението ѝ.

2. Пневмококова ваксина

Кратка обща информация

Пневмококовите ваксини са инактивирани, серотипово специфични – съдържат антигени на само част от известните досега над 90 серотипа (според някои източници около 100) на *Streptococcus pneumoniae*. Използваните понастоящем ваксини са адсорбирани върху алуминиев адювант и са конюгирани с протеинов носител за усилване на ефикасността. Провокират поляризиран към Th2 имунен отговор. Конюгираните пневмококови ваксини биват 7-, 10- и 13-валентни, като в България от самото начало (2010 г.) се използва единствено 10-валентната ваксина.

Степен на не/ефикасност срещу пневмококите, замяна на серотиповете и характеристика на ваксиналната серотипова специфичност

Още през 1928 г. е открито, че пневмококите имат способност за придобиване на нова генетична информация - в опити с мишки Ф. Грифит установява, че генетичен материал от убити капсулирани вирулентни пневмококи преминава в живи безкапсулни невирулентни. Грифит наблюдава, че получените от серотип 2 живи некапсулирани пневмококи придобиват способността да направят капсулен полизахарид тип 3, което ги прави патогенни. Вирулентността се дължи на полизахаридната капсула. През 1944 г. Ейвъри и колеги показват, че нуклеиновите киселини, а не протеините, са отговорни за процеса на придобиване на ДНК, наречен "трансформация". Тя изисква пряк физически контакт между ДНК от един тип и жива бактерия от друг тип.

Richter и Musher (2017) обсъждат, че назофаринксът на малките деца е добра среда за насърчаване на трансформацията. Бебетата и малките деца са склонни да са колонизирани

от голям брой пневмококи и повече от един серотип може да колонизира едновременно. Затова не е изненадващо, че един серотип пневмококи чрез трансформация може да придобие ДНК от друг серотип, като така "превключва" капсулите. Тъй като пневмококовата ваксина е насочена срещу капсулния полизахарид, тя няма да има ефект срещу пневмококов щам, придобил неваксинален тип полизахарид. В статията се съобщава за нарастващата честота на инвазивните пневмококови болести, дължащи се на неваксиналния нов клон пеницилин-резистентен серотип 35В, в резултат на капсулно превключване. Пневмококите демонстрират забележителна способност да се адаптират по време на ваксиналната ера. Авторите заключават, че производството на ваксини с конюгирани с протеин полизахаридни капсули за борба с микроорганизъм с повече от 90 взаимозаменяеми серотипа, предизвиква добре познатия образ на куче, преследващо собствената си опашка. Тоест сега използваните пневмококови ваксини са непродуктивни като цяло срещу пневмококите.

Wantuch и Avcı (2019) обсъждат, че въпреки ваксиналните програми, *S. pneumoniae* продължава да води до висока заболяемост и смъртност в световен мащаб. Изненадващо е, че случаите на инвазивна пневмококова болест все още са силно свързани с ваксинозастъпени серотипове като 3 и 19А. Паралелно се увеличават неваксиналните серотипове като 35В. Персистирането на ваксинозастъпените пневмококи и увеличението на неваксиналните показва необходимостта от още изследвания на дизайна на конюгираните ваксини и необходимостта от нови стратегии за справяне с ИПД.

Mott и съавтори (2019) също изтъкват, че използването на пневмококови конюгатни ваксини е довело до появата на неваксинални серотипове. Авторите установяват повишена честотата на серотип 19А след въвеждане на 10-валентната пневмококова ваксина в Порто Алегре, Бразилия. Увеличението е придружено и с лекарствена резистентност.

Отделно от това, в КХП на 10-валентната пневмококова ваксина е записано, че „функционалният имунен отговор към (ваксинозастъпените) серотипове 1 и 5 е изразен в по-малка степен в сравнение с отговора срещу всички други серотипове на ваксината. Не е изяснено дали този по-слаб функционален имунен отговор срещу серотиповете 1 и 5 ще доведе до намалена защитна ефикасност срещу инвазивно заболяване, пневмония или отит на средното ухо, причинявани от тези серотипове“ [14].

Немалко са описаните в научната литература случаи на инвазивни пневмококови заболявания при ваксинирани с пневмококова ваксина деца, включително напълно ваксинирани.

Aktürk и съавтори (2019) съобщават за случай на пневмококов менингит при напълно ваксинирано (4 дози) 6-годишно момиченце, здраво преди това. Заболяването се дължи на пневмококовия рядко срещан неваксинален серотип 24А. Авторите отбелязват, че този нов щам вероятно е възникнал чрез капсулна трансформация на друг серотип. Така

пневмококите избягват ваксиналните антитела, които са насочени към капсулните полизахариди и ваксината е безполезна. Авторите подчертават нарастващата честота на неваксиналните серотипове сред инвазивните пневмококови болести (менингит, пневмония, бактериемия).

Emiroglu и колеги (2019) описват рецидивиращ пневмококов менингит при напълно ваксинирано 4,5-год. момиченце. Детето е ваксинирано с 4 дози пневмококова ваксина и 1 допълнителна доза 23-валентна пневмококова след първия менингит, но въпреки това преживява 3 менингита за година. Момиченцето е с кохлеарен имплант и травма на главата (след първите 4 ваксини), които са предразполагащи фактори за инфекция. Менингитът е бил от ваксиназастъпения пневмококов серотип 1. Когато има пневмококов менингит от ваксиназастъпен серотип при получило една или повече пневмококови ваксини дете се дефинира като ваксинален пробив, а ваксинален провал е при напълно ваксинирано с пневмококова ваксина, както в случая. Според авторите при повтарящ се менингит трябва да се насочи внимание към възможните предразполагащи фактори независимо от ваксиналния статус.

Alkan и екип (2019) докладват за некротизираща пневмококова пневмония при напълно ваксинирано 20-месечно момченце, дължаща се на серотип 3, който е ваксиназастъпен и въпреки това пълната ваксинация (4 дози) не го е предпазила. Авторите обсъждат и други случаи на тежко пневмококово заболяване при напълно ваксинирани деца, също че инвазивните пневмококови инфекции трябва да се имат предвид и при напълно ваксинирани, а активното продължаващо наблюдение е важно за определяне на неуспеха на ваксината и проектиране на нови ваксини.

Keu и съавтори (2018) докладват за напълно ваксинирано с пневмококова ваксина 16-месечно дете с температура, кръв в изпражненията и бъбречна недостатъчност след гноен перикардит. Окончателната диагноза е пневмококов хемолитично-уремичен синдром след гноен перикардит.

LeMeur и колеги (2019) проучват заболяемостта от инвазивна пневмококова болест (ИПБ, включваща пневмонии, менингити и фебрилна бактериемия) и наблюдават увеличение след въвеждането на пневмококовите ваксини в сравнение с преди тях в района Нунавик, Квебек. В различни периоди са използвани всички използвани понастоящем ваксини – 23-валентната полизахаридна, последвана от 7-, 10- и 13-валентните конюгатни. Въпреки че след употребата на последните 3, ИПБ от ваксиназастъпените серотипове намалява, компенсирана е от увеличение на неваксиналните серотипове, като общото ниво на ИПБ е 43/100,000 човеко-години в периода преди ваксинацията 1997-1999 г., и 58/100 000 човеко-години през 2010-2016 г. (след въвеждането и).

Проспективното проучване на Korona-Główniak и съавтори (2018) установява висок риск от персистираща колонизация на пневмококи при деца с остър среден отит след лечение. Интересен факт е, че 84% и 92% от изолираните пневмококови щамове са ваксиносъдържащи се в 10- и 13-валентните пневмококови ваксини. Резистентност към много лекарства е намерена при 84% от щамовете. Проучването е проведено в Полша сред диагностицирани с отит деца на 1-16 години. Най-често изолираните пневмококови серотипове са 14 и 19F - съдържащи се и в двете ваксини.

Bergenfelz и Hakansson (2017) подчертават незадоволителната защита на пневмококовите ваксини, особено срещу отита. Няколко години след въвеждането на пневмококовите ваксини става очевидно, че нито една от тях не е имала значително влияние върху назофарингеалната колонизация с пневмококи. Въпреки че има намаление на ваксиналните серотипове, замяната с неваксинални се е появила скоро след това.

Доклад на Diawaga и колеги (2017) съобщава за 2,5-годишно имунокомпетентно дете, развило остра пневмония с усложнен парапневмоничен плеврален излив с емпием. Момиченцето е ваксинирано и пневмококовият щам, причинил болестта, е ваксинозастъпен.

Grijalva и съавтори (2010) установяват, че след въвеждането на ваксината в САЩ, броят на усложнените пневмококови пневмонии и делът на инвазивни пневмококови заболявания (емпием) се е увеличил.

Изследване на Houseman и колеги (2017) показва увеличена честота на инвазивните пневмококови инфекции след 2014 година в Североизточна Англия, въпреки ваксиналните програми.

Според Linley и колеги (2019) след въвеждането на 13-валентната пневмококова ваксина, редица проучвания показват ограничената ефикасност на ваксиналния пневмококов компонент серотип 3. Факти от седем страни (Дания, Франция, Гърция, Португалия, Швеция, Обединеното кралство, САЩ) показват ограничена или никаква ефективност на 13-валентната пневмококова конюгатна ваксина срещу причинено от серотип 3 инвазивно пневмококово заболяване и пренос на инфекцията. Капсулата на серотип 3 има някои уникални характеристики, които могат да обяснят тази неефикасност. Предполага се, че 10-валентната пневмококова ваксина също няма въздействие към този серотип, още повече че той не е включен в нея.

Oligbi и съавтори също съобщават за неуспех на пневмококовата ваксина спрямо серотип 3, довел до тежка некротизираща пневмония при напълно ваксинирано бебе.

Доклад на Iroh Tam и съавтори (2015) съобщава за пневмококова пневмония с бактериемия от ваксиназастъпен щам при дете, получило 4 дози пневмококова ваксина.

Намалена ефективност на пневмококовата ваксина срещу пневмококова пневмония се наблюдава в по-голяма възраст. Резултатите от научно проучване на Vila-Corcoles и колеги (2018) за предотвратяване на хоспитализация от пневмония сред хора на средна възраст и пенсионери от 13-валентната ваксина, показват, че не само не е намалила риска от пневмония, а в действителност го е увеличила сред ваксинираните. Изследването също така установява, че смъртността е 60% по-висока при ваксинираната популация, отколкото при неваксинираното население.

Ramos-Sevillano и колеги разглеждат механизмите на естествено придобития имунитет срещу пневмококи. Последните данни показват, че колонизацията на назофаринкса от *S. pneumoniae* предизвиква антитяло-отговори към протеинови и капсулни антигени при мишки и при хора, също индуцира Th17 CD4+ клетъчни имунни отговори в мишки и увеличава съществуващите отговори при хора. Тези отговори са защитни и показват, че пневмококовата колонизация е имунизиращо събитие. Данните при мишки предполагат, че CD4+ Th17 клетки предотвратяват както първичен, така и вторичен назофарингеален пренос, без роля на индуцирани от предишна колонизация антитела. За разлика от това, антитялото е необходимо за предотвратяване на сепсис, а CD4+ клетъчните отговори не. Защитата срещу пневмония изисква комбинация от антитела и Th17 клетки, в двата случая насочени по-скоро към протеин, отколкото към капсулен антиген. Доказателствата за наличен значителен естествено придобит имунитет към *Стрептококус пневмоние*, независим от анти-капсулен полизахарид, има клинични последици за откриване на пациенти с риск от инфекции със *S. pneumoniae*, и данните показващи важността на протеиновите антигени като мишени за антитяло и Th17-медиран имунитет, трябва да подпомогнат разработването на нови стратегии за ваксиниране.

Нежелани реакции, влияние на ваксинацията върху назофарингеалната колонизация и за увеличена заболяемост от неваксинни патогени

Пневмококовата ваксина е фактор за увеличение на други колонизиращи микроорганизми и съответно увеличена заболяемост. Olwagen и колеги (2018) съобщават, че ваксинацията е свързана с по-висока честота на неваксиналните пневмококови серотипове и Хемофилус инфлуенце, също така на Мораксела катаралис и Стафилококус ауреус при бебетата. Колонизацията на тези бактерии в носоглътката се увеличава, провокирана от пневмококовата ваксинация.

Camilli и съавтори (2015) коментират възможността пневмококовата ваксинация да влияе на състава на микробната флора, обитаваща същата екологична ниша на *Стрептокок* пневмоние, и проучват ефекта върху колонизацията с пневмококи и хемофилус инфлуенце при малки деца в Италия. Проучването установява, че пневмококовата ваксинация променя и смущава състава на назофарингеалната флора при децата, като се наблюдава увеличение на неваксиналните пневмококови изолати и най-вече на колонизацията с нетипизирани (безкапсулни) щамове на *Хемофилус инфлуенце*.

Съставът на нормалната назофарингеална флора обикновено се разглежда като критичен фактор за защита от потенциално по-вирулентни опортюнистични организми. Същевременно множество учени в поредица научни изследвания (Bogaert et al., 2004; Lysenko et al., 2005; Regev-Yochay et al., 2006; Pettigrew et al., 2008; van Gils et al., 2011; Verastegui et al., 2013; Reiss-Mandel & Regev-Yochay, 2016) отчитат, че ваксиналните стратегии могат да повлияят по непредвидим и потенциално негативен начин на бактериалната флора и да доведат до увеличена заболеваемост от конкурентни инфекциозни агенти. Установено е, че при ваксинирани с пневмококова ваксина, особено след 3 дози, са се увеличили случаите на колонизация и отит на средното ухо от *Стафилокок* ауреус. Механизмът е чрез естествената колонизация и конкуренция в носоглътката между ваксиналния тип пневмококи и *С. ауреус*. Наблюдава се обратна корелация между тях – намалена пневмококова колонизация води до увеличена стафилококова. Това увеличение е притеснително предвид разпространението на метицилин-резистентни бактерии *Стафилокок* ауреус, причиняващи редица труднолечими инфекциозни болести. Установена е повишена честота на отита от *С. ауреус* при ваксинирани в сравнение с неваксинирани. Потенциалните клинични последствия от увеличението са неизвестни и наблюдението е оправдано.

Описаните в КХП (листовката) на пневмококовата ваксина нежелани реакции са:

Алергични реакции (като алергичен дерматит, атопичен дерматит, екзема); Ангиоедем, Загуба на апетит; Раздразнителност; Необичаен плач; Сънливост; Гърчове (включително фебрилни гърчове); Болест на Kawasaki; Апнея при недоносени кърмачета (≤ 28 гестационна седмица); Диария, повръщане; Обрив; уртикария; Болка, зачервяване, подуване на мястото на инжектиране, висока температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ректално (възраст < 2 години); Реакции на мястото на инжектиране като уплътняване на мястото на инжектиране, висока температура $>39^{\circ}\text{C}$ ректално (възраст < 2 години); Реакции на мястото на инжектиране като хематом на мястото на инжектиране, кръвоизлив и възелче; Главоболие (възраст от 2 до 5 години); Гадене (възраст от 2 до 5 години); Висока температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ректално (възраст от 2 до 5 години); Реакции на мястото на инжектиране като пруритус, висока температура $> 40^{\circ}\text{C}$ ректално (възраст < 2 години),

висока температура > 39°C ректално (възраст от 2 до 5 години), дифузно подуване на инжектирания крайник, понякога с включване на съседна става; Анафилаксия; Хипотоничен-хипореспонсивен епизод.

Monfries и Goldman (2017) коментират, че ваксинациите са свързани с повишен риск от фебрилен гърч. Съответните ваксини са МПР, 5-компонентната комбинирана ваксина, МПРВ (МПР+варицела), пневмококова ваксина, включително едновременното ѝ поставяне заедно с грипна ваксина или с ДТК-съдържаща ваксина. Рискът се увеличава от едновременно прилагане на ваксини. Комбинираните ваксини имат по-висок риск от моноваксините. Пневмококовата ваксина увеличава двойно риска от гърч, а в комбинация с ДТК-съдържаща ваксина (напр. 6-компонентната) или грипна - над 3 пъти.

Ваксините са включени като потенциални причинители на синдрома на Sweet. Pedrosa и съавтори (2013) описват случай на този синдром при пациент след пневмококова ваксинация.

Bergfors и колеги (2014) обсъждат постваксиналните грануломи на инжекционното място, придружени с продължителен сърбеж, настъпили след прилагане на алуминий-съдържащи ваксини. Наблюдават са по-често от очакваното по-рано след прилагане на често използваните 5-компонентни комбинирани ваксини и пневмококовите ваксини. Рискът нараства с броя ваксини. Повечето деца със сърбежни грануломи развиват контактна алергия към алуминий. Сърбежните грануломи след ваксинация са доброкачествени, но могат да създадат дискомфорт.

Доклад описва миокардит с хипотонични-хипореактивни епизоди (колапс или подобно на шок състояние) 24 часа след едновременно приложени пневмококова и 5-компонентна ваксини при 2-месечно бебе (Ese et al., 2014).

Fotis и колеги (2014) съобщават за хипотонично-хипореактивни епизоди след пневмококова ваксина при 3-месечно здраво преди това момиченце.

За еритема мултиформе при 2,5-годишно момченце след пневмококова ваксинация съобщават Monastirli и съавтори (2017). Системните странични ефекти на 13-валентната пневмококова ваксина включват втрисане, треска, главоболие, повръщане, умора, артралгия, миалгии, намален апетит и диария, а кожните нежелани реакции са локални реакции на инжекционното място, синдром на Sweet и дълбока морфея.

Аггобагген и съавтори (2016) съобщават за случай на анафилаксия след 4-та доза 13-валентна пневмококова конюгирана ваксина при здраво преди това 12-месечно бебе. Предполага се, че протеиновият носител CRM₁₉₇, нетоксичен мутант на дифтериен токсин, е задействал реакцията.

Гореизброените случаи са нищожна част от публикуваните доклади в научната литература за постваксинални реакции от сега използваните по света педиатрични пневмококови конюгатни ваксини.

По-малкото е повече

Choi и съавтори (2019) разглеждат влиянието на схема 1+1 за пневмококовата ваксина в Англия и Уелс и установяват, че би имало малка разлика във въздействието върху случаите на ИПД спрямо ваксиналната схема 2+1.

Според констатациите на Goldblatt и колеги (2018) имунните отговори след реваксинация при кърмачета с една първична доза пневмококова ваксина са еквивалентни или по-добри от наблюдаваните при стандартната схема 2+1 на Великобритания. Въвеждането на график 1+1 в страни с развита програма за пневмококова ваксинация и установен колективен имунитет вероятно ще поддържа контрола на пневмококовите заболявания от вакинозастъпените типове пневмококи.

Досега България е известна като една от страните, въвели първи някои ваксинации в календарите си. Такива са примерите с ваксините БЦЖ, за хепатит Б, пневмококовата ваксина, 6-компонентната комбинирана ваксина. Някои може да го приемат с гордост, но други да го считат като експерименти върху българските бебета с нови ваксини, които макар да са получили разрешение за употреба, са с проведени преди това клинични изпитвания с малки групи и контролни групи с друга ваксина или адювант, а не с инертно плацебо. По този начин веднага след пускането им в употреба, няма яснота за всички нежелани реакции, най-вече по-редките.

Защо да не бъдем и една от страните, които първи значително ограничават ваксиналния календар в условията на задължителност на този етап, както и маниакално въвеждане на още и още ваксини в световен мащаб, без да има предварителна яснота какъв ще е д/ефектът от тях върху самите ваксинирани и популацията.

Обобщение

В условията на продължаващо налагане на ваксинациите като задължителни в България и докато се премине към изцяло препоръчителен имунизационен календар, би следвало да се подхожда с разбиране към възможността за максимално ограничение на дози и ваксини, особено на тези, които са известни с по-малък, временен или частичен ефект върху съответната заболяемост, а същевременно носят потенциален риск от нежелани реакции, включително сериозни.

Поради добрата еволюционна адаптивност на пневмококите, включително за избягване на постваксиналния специфичен серотипово-ограничен имунитет и наблюдаваното характерно за тях заместване на серотиповете в популацията преди и след въвеждане на ваксината, тя не оказва драстично влияние върху цялостната пневмококова заболяемост, включително инвазивната. Въздействайки върху назофарингеалната колонизация с конкурентни коменсали, пневмококовите ваксинални антигени може да провокират процеси, водещи до увеличена заболяемост не само от неваксинозастъпени пневмококи, но и от други бактериални болестни причинители. Този допълнителен негативен ефект от ваксинацията също би следвало да се вземе предвид по повод щаденето на децата от излишни ваксинации и неизяснените напълно последствия за популацията.

3. Ваксина за коклюш

Ефикасността на безклетъчната коклюшна ваксина – големи очаквания, разочароваща действителност

Solans и Lochт (2019) обсъждат, че въпреки високия обхват на ваксинация в световен мащаб, заболяването не е под контрол в никоя страна и честотата му дори се увеличава в няколко части на света. Коклюшните ваксини не успяват да предотвратят инфекцията и предаването на коклюш. За разлика от ваксинацията, която не осигурява мукозен имунитет, естествената инфекция при хора и тестовите инфекции при животински модели предизвикват силни секреторни IgA-отговори в назофаринкса и в белите дробове. Освен това, проучвания при мишки показват, че естествената коклюшна инфекция индуцира мемори Т-клетки, а не коклюшната ваксина.

В свое изследване Queenan и колеги (2019) отбелязват, че възстановяването на заболяемостта от коклюш предполага ниска ефикасност на съществуващите ваксини и спешно са необходими нови стратегии за подобряване на ефикасността на ацелуларните (безклетъчни) коклюшни ваксини.

Mir-Cros и съавтори (2017) докладват за увеличени случаи на магарешка кашлица от *Bordetella holmesii* в Испания, като е установено, че всичките заболели са напълно ваксинирани за възрастта си и ваксината не предпазва не само от причинителя на коклюш, но и от родствениите бактерии, и спомага за увеличение на тези случаите. *Bordetella holmesii* може да е причина също за бактериемия и други инвазивни заболявания. Сравнително непознат патоген, открит през 1995 г.

Също така се увеличават случаите на паракоклюш, причинен от *B. parapertussis*, като именно ваксината възпрепятства имунитета на организма към него и съдейства за увеличеното разпространение на паракоклюш. Според даните е повишена възможността широко разпространената ваксинация с безклетъчна ваксина да създава гостоприемници, по-податливи на инфекция с *B. parapertussis*. (Long et al., 2010).

Проучвания с нечовекоподобни примати са показали, че нито целоклетъчните коклюшни ваксини, нито ацелуларните (безклетъчни) предотвратяват инфекция и предаване на коклюшната бактерия. Математически модели показват, че безсимптомното предаване на *B. Pertussis* може да бъде основната причина за настоящото възобновяване на коклюша (Locht, 2016).

Burdin и съавтори (2017) коментират неуспехите на безклетъчната коклюшна ваксина, бързо намаляващ имунитет, неосигуряването на клетъчно-медиран имунитет, по-голяма неефикасност срещу назофарингеална колонизация на *Bordetella pertussis*, отколкото целоклетъчната ваксина или естествена инфекция.

Coutte и Locht (2015) съобщават за открити коклюшни бактерии-мутанти с променена токсिनска експресия, избягващи ваксината, които са изолирани в страни с високо ваксинално покритие. Това явление показва необходимостта от подобряване на ваксините.

Mooi и съавтори (2001) обсъждат адаптацията на коклюшния патоген към ваксинацията, като причина за завръщането на коклюша. Наблюдавани са антигенни различия между клиничните изолати и ваксиналните щамове. Обсъжда се възможността дългогодишното прилагане на коклюшни ваксини да е повлияло еволюцията на *Bordetella pertussis*. Адаптирането е позволило на патогена да остане ендемичен въпреки широко разпространената ваксинация и може да е допринесло за повторното възникване на коклюш в Холандия.

van Boven и колеги (2005) разглеждат последиците при коклюш при несъвършена/неефикасна ваксина (каквата е коклюшната). Тя може да окаже селективен натиск, да повиши нивото на разпространение на патогените и евентуално да увеличи вирулентността им. Отстраняването на патогена може да се окаже по-трудно при ваксинирана популация, отколкото при неваксинирана. Нещо повече - възприемчиви неваксинирани индивиди във ваксинирана популация могат да бъдат изложени на по-висок риск от инфекция, отколкото възприемчиви индивиди в неваксинирана популация, като по този начин се увеличава вероятността от инфекции и намаляване на средната възраст на болелите. Популацията на патогена може да се адаптира към заобикаляне на имунните отговори, предизвикани от ваксината. Мутантни щамове, които са в състояние да избегнат имунитета от инфекция или ваксинация, са селективно облагодетелствани.

Следователно може да се очаква, че патогенната популация ще се развива, за да стане силно полиморфна.

Проучване на Weigand и съавтори (2017) отчита повишени нива на заболяемост от коклюш сред всички възрастни групи ваксинирани лица в САЩ, въпреки високото ваксинално покритие. Установени са дискретни промени в генния ред на *B. pertussis*, които диференцират геномите от ваксинните референтни щамове и клинични изолати от различни генотипове.

Разлики между клиничните коклюшни изолати и ваксиналните щамове се наблюдават и при целоклетъчната ваксина, използвана в националната ваксинална програма в Иран, показва изследване на Fathi и колеги (2017).

Sala-Farré и съавтори (2015) проучват 421 случая на потвърден коклюш в испански регион и установяват, че 90% от болелите на възраст между 2 месеца и 1 година са ваксинирани за възрастта си според испанския календар. В групата на 5-9-годишните 87% от болелите са напълно ваксинирани - с 5 дози. 8% от децата са били хоспитализирани, а при кърмачетата - 30%, въпреки получените ваксини за възрастта си. Циркулацията на коклюш изобщо не може да бъде контролирана при все че има високо ваксинално покритие.

Matthias и колеги (2016) описват продължителна трансмисия на коклюш в детска градина във Флорида, като контагиозността в един от класовете е достигнала 50% при 100% ваксинирана популация.

Нежелани реакции след ваксини, съдържащи безклетъчна коклюшна компонента

Тъй като ваксината за коклюш е част от поликомпонентни ваксини – 3-, 4-, 5- и 6-компонентни комбинирани, ваксинацията за коклюш носи потенциалния риск не само от специфичните за антигена нежелани реакции, но и от другите основни съставки и помощните вещества в съответната прилагана ваксина. Всеки компонент във ваксината добавя потенциален риск от нежелана реакция [15].

Според предложенията за нови промени се предвижда за 6-годишните да се използва триваксината ДТаК – антигени на дифтерия, тетанус и ацелуларна коклюшна компонента. Описаните в листовката на такава ваксина [16] нежелани реакции са:

Реакции на свръхчувствителност – анафилактична, ангиоедем, едем, обрив, ниско кръвно налягане; анорексия (понижен апетит); главоболие; парестезия, хипоестезия, синдром на Гилен-Баре, брахиален неврит, лицева парализа, гърчове, синкоп, миелит; миокардит; диария, гадене, повръщане; пруритус, уртикария; генерализирани болки, мускулна

слабост, артралгия, оток на ставите; миозит; умора, астения, физическо неразположение, втрисане; болка, еритем, оток на инжекционното място; фебрилитет, аксиларна аденопатия; кръвонасядане, стерилен абсцес на инжекционното място; обширни реакции на мястото на инжектиране (>50mm), включващо масивен оток на крайника от ваксинираното място до едната или двете съседни стави, може да са придружени със зачервяване, загаряване, чувствителност или болка и преминават спонтанно за 3-5 дни.

Sheikh и съавтори (2012) използват данни от системата VAERS, за да идентифицират случаи на менингит в САЩ за периода 1990-2010 г. Установени са 89 менингита, настъпили след ДТаК ваксинация.

Rosengard и колеги (2018) коментират, че вероятно много ваксино-предизвикани случаи на лихен планус са останали непубликувани или неразпознати. Лихен планус се получава най-често след ваксинации за хепатит Б, грипна ваксина и ДТаК.

Дълготрайни сърбящи подкожни възли (ваксинални грануломи) на инжекционното място са съобщавани след прилагане на различни алуминий-съдържащи ваксини (повечето в имунизационния календар). Контактната алергия към алуминий е силно свързана с наличието на ваксинални грануломи. По време на проучванията с алуминий-съдържаща ДТаК ваксина се наблюдава свръхчувствителност към алуминий при 77% от децата със сърбящи възли. Те са персистиращи (дълготрайни), но малко се знае за прогнозата. Данните представят Kelly и съавтори (2019), които съобщават за 12 деца, развиващи сърбящи възли на инжекционните места след ваксинация. Средната възраст на поява на симптомите е 12 месеца (6-19.5). 8 деца са с основен симптом сърбеж; 3 деца са с болка. 6 от 7-те изследвани за алергия деца са положителни. Едно дете е развило кожен псевдолимфом, потенциален неблагоприятен ефект от алуминий-съдържащи ваксини. Това е първият такъв описан случай при дете след ваксинация според авторите. 2 деца са с венозни малформации.

Santoro и колеги (2019) обсъждат честите алергични реакции в детството от кравето мляко. Протеините от краве мляко могат да присъстват във фармацевтичните компоненти. Има съобщения за случаи на анафилаксия след инжектиране на ДТК (с безклетъчна коклюш компонента) ваксина при деца, алергични към мляко. Протеините на кравето мляко могат да бъдат открити и в оралната полиоваксина, някои пробиотици, лактулозен сироп и различни лекарства. Казеините са открити чрез ELISA при ниска концентрация (8,1 и 18,3 ng/mL) в хранителна среда на ДТаК. В тази връзка се съобщава, че 6 от 8 деца с анафилаксия след инжектиране на триваксината са имали незабавни алергични реакции към млечните протеини. Авторите препоръчват предпазливост при прилагане на лекарства, съдържащи млечни алергени при деца с алергии към млякото.

В научната литература има множество съобщения за разнообразни локални и системни нежелани реакции от съдържащи коклюшна компонента ваксини, включително тежки, продължителни и инвалидизиращи последствия, настъпили на всякаква възраст. Ограничихме примерите само до някои нежелани реакции конкретно след триваксината ДТаК и единствено в детска възраст, предвид конкретното предложение за въвеждане в календара.

Обобщение

Предишната промяна в българския имунизационен календар за коклюш е въвеждането на допълнителна реваксинация с 4-компонентна ваксина за 6-годишните деца, с което дозите нараснаха на 5. Преди това инжекциите за коклюш са били на 2, 3, 4 месеца и реваксинация до 24-месечна възраст. Предвижданото сега поредно вкарване на още една коклюшна ваксинация - за 12-годишните, сигнализира, че въвеждането на предишната не е довело до контрол на коклюша. Нима при тези обстоятелства се очаква 6 дози на дете да го направят? Дали след 5-10 години за пореден път ще чуем старата-нова идея за още една доза – този път 7-ма, и пак с мотивите „да ограничи“ коклюша?

При установените научни факти за неспособността на ваксината да предотврати инфекцията и предаването на коклюш, придружени с персистиращата упоритост на здравни лица да проверяват още колко допълнителни дози могат да понесат децата (чуждите?), защото световната политика е такава, изглежда да е поредната загубена битка на човека срещу природата. Все пак има и спечелили, но това не са децата и родителите им.

4. Грипна ваксина, предлагана на пенсионерите

Добра реклама, лоша ефикасност

Неефикасността на грипната ваксина е пословична.

Според все повече проучвания повтарящата се ежегодна грипна ваксинация има отрицателно влияние върху ефикасността ѝ. Ново изследване на Khurana и съавтори (2019) отново потвърждава това.

Акmatov и колеги (2019) насочват внимание към слабия ваксинален имунен отговор при възрастните хора, установен в поредица научни публикации, и идентифицира някои

придружаващи заболявания, като диабет и херпес зостер, за фактор в допълнително намалената ефикасност на грипната ваксина.

В по-млада възраст грипната ваксина също показва неуспех. Научно проучване на Dermont и Elmer (2019) разглежда ефективността на противогрипната ваксина сред военнослужещите в Обединеното Кралство. Сравняват се ваксинирани против грип с неваксинирани против грип. Учените заключават, че ваксината не е ефективна и клиничните ползи от ваксиниране против грип са под въпрос.

Sykes и съавтори (2017) демонстрират провала на грипната ваксина в предпазването от грип на болни от левкемия деца, които е вероятно да развият грип колкото и неваксинираните. Допълнителна доза също не е свързана с намаляване на грипно заболяване. Също така, ваксинацията не забавя появата на грип.

Abramson (2012) прави преглед на литературата в Medline, който демонстрира, че публикуваните проучвания показват незначителна лична полза от ваксинирането срещу сезонен грип на здрави индивиди в активна възраст, и няма доказателства, че при медицинските лица е по-различно. Ваксинирането не е имало статистически значим ефект върху хоспитализацията или усложненията и не е намерено доказателство, че ваксините предотвратяват предаването на вируса. Проучванията, целящи да докажат широко разпространеното убеждение, че ваксинацията на здравни лица намалява заболеваемостта и смъртността на пациентите, са силно погрешни и препоръките за ваксинация са предубедени. Аргументите за единна ваксинация срещу грип на медицинските лица не се подкрепят от съществуващата литература.

Paules и колеги (2018) обсъждат ниската ефикасност на грипната ваксина от едва 10% срещу грипен вирус А за сезон 2016-2017 г. в Австралия, което не се дължи основно на антигенното несъответствие между ваксиналните антигени и циркулиращите вируси, а по-скоро на размножените в яйца ваксинни вируси, които претърпяват аминокиселинни промени, допринасящи за неефикасността срещу грипните вируси в популацията.

Изследване на Lei и съавтори от 2019 г. също демонстрира силната генетична изменчивост на грипния вирус и неоптималната ефикасност на грипната ваксина.

Henry и колектив (2019) обръщат внимание, че грипната ваксинация предизвиква лошо адаптиране на В-клетъчните отговори при хора в напреднала възраст. Ключов аспект на антияло-медиацията антигрипен вирусен имунитет е адаптирането към антигенно различни епитопи при новопоявяващи се щамове. Авторите изследват фактори, допринасящи за намаляване на ефикасността на грипната ваксина при възрастни хора, и откриват драматичен спад на натрупването на *de novo* имуноглобулинови генни соматични мутации при ваксинация. Той е свързан със значително намален капацитет на

антителата, които трябва да елиминират вирусния гликопротеин, хемаглютинин (H) и критичните защитни епитопи, обграждащи целевата клетка, към която е насочен хемаглютинина. Изключително се усилва имунното избягване чрез антигенно отклонение, при което вирусите генерират мутации в ключови антигенни епитопи. Поради тази намалена адаптивност повечето В-клетки, активирани в кохортата при хора в напреднала възраст, са добре запазени, но с по-неефикасни епитопи.

Друг аспект в недостатъците на грипните ваксини разглеждат Herrera-Rodriguez и съавтори (2019). Грипните инактивирани ваксини може да не са инактивирани много добре, което да води до запазване на инфектиращия фактор. От друга страна формалдехид-инактивираният ваксинален грипен вирус показва по-лоша имунна стимулация. Първата стъпка в производствения процес на грипните неживи ваксини е инактивация на вируса с β -пропиолактон (BPL) или формалдехид (FA). Препоръките за производство определят само максималната концентрация за двата реагента, оставяйки на производителите оптимизацията на процеса. Проучването установява, че инактивирането с BPL води до неоткриваеми нива на инфекциозност, докато FA-третираният вирус запазва много ниски инфекциозни титри. А BPL-инактивираният грипен вирус предизвиква по-високи нива на TLR7-активация (важен фактор за отключване на имунен отговор), отколкото формалдехид-инактивирания вирус. Причинените от BPL или FA третиране промени са зависими от вирусния щам. Данните показват, че процедурите по инактивация трябва да са приспособени към вирусния щам и че много други елементи освен концентрацията на инактивиращото средство, като време на инкубация и температура, буфер и концентрация на вируса, трябва да са уточнени, за да се постигне функционален продукт.

Освен това, грипната ваксинация е причина за фалшиво-положителни резултати за ХИВ според проучване на Erickson и колеги (2012).

Систематичен обзор на Jefferson и съавтори (2009) показва, че проучванията със заключения в полза на грипните ваксини са със значително по-ниско методологично качество. Повечето от спонсорираните от индустрията проучвания за грипните ваксини са с лошо качество и прекалено оптимистични изводи, които не се подкрепят от представените данни, а същевременно се публикуват в списания с по-висок импакт фактор, цитирани са повече и им се отдава по-голямо значение. Докато изследванията с по-високо качество са значително по-склонни да показват съгласуваност между представените данни и заключенията, и по-малко вероятно да са в полза на ефективност на грипните ваксини. Държавно-финансираните изследвания са по-малко склонни да имат изводи в полза на ваксините за грип.

Нежелани реакции след грипна ваксинация

Описаните в листовката (КХП) на 4-валентната грипна ваксина [17], каквито понастоящем се предлагат в България, са:

Преходна лимфоденопатия, преходна тромбоцитопения; алергични реакции, в редки случаи шок, ангиоедем; главоболие, невралгия, парестезия, фебрилни конвулсии, неврологични нарушения, като енцефаломиелит, неврит и синдром на Гилен-Баре; васкулит, свързан в много редки случаи с преходно бъбречно заболяване; изпотяване, генерализирани кожни реакции, включително пруритус, уртикария или неспецифичен обрив; миалгия, артралгия; умора, локални реакции: зачервяване, подуване, екхимоза, уплътняване, болка, неразположение, треперене, температура. Тези реакции са наблюдавани или по време на клиничното изпитване на 4-валентния ваксинален продукт, или от постмаркетингови данни за 3-валентния съответстваща ваксина от същия производител.

Sinzobahamvya и колеги (2018) описват остър хеморагичен левкоенцефалит след 4-валентна грипна ваксина при здрав преди това мъж на 72 г. 3 дни след реваксинацията е приет в спешно отделение, започва лечение след предполагаема диагноза, но се влошава и на 5-тия ден изпада в кома. След 3 седмици умира. Окончателната диагноза е остър хеморагичен левкоенцефалит (AHL), рядък и често фатален вариант на остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM).

Watad и съавтори (2019) изследват адювант-индуцираните автоимунни заболявания (синдромът ASIA) при 500 пациенти и установява, че полигенните автоимунни болести, като заболявания на съединителната тъкан, са значително свързани с хепатит Б ваксината, а полигенните автовъзпалителни заболявания са значително свързани с получаването на грипна ваксинация.

Nolasco и Souayah (2019) проучват съобщенията за синдрома на Гилен-Баре след грипна ваксинация в САЩ и установяват 1351 случая. 83% са съобщени в рамките на шест седмици след ваксинацията, като 63,37% от тях са докладвани през първите две седмици. Според анализа повече от 1061 (78.53%) от всички случаи на Гилен-Баре синдрома са в рамките на рисковия постваксинален период за появата.

След грипна ваксинация настъпва кръвотечение от носа, кръв в урината и тежка тромбоцитопения при възрастен пациент. Almohammadi и колеги (2019) съобщават за три епизода на епистаксис (кръвотечение от носа), всеки в рамките на седмица след годишната ваксинация с грипна тривалентна инактивирана ваксина, като последният епизод е по-тежък и придружен с макроскопска хематурия (кръв в урината, видимо оцветена в червено урина). Епистаксисът може да се дължи на тромбоцитопения (ниско

ниво на тромбоцити в кръвта, водещо до кръвотечения и др.). Имунната тромбоцитопенична пурпура (ИТП) е автоимунно заболяване, причиняващо тромбоцитопения. Ваксините, предимно МПР, са свързани с развитието на ИТП. За МПР ваксината е доказана причинно-следствената връзка с ИТП. Има няколко публикувани доклада и за случаи на предизвикана от грипна ваксина ИТП.

Leslie и екип (2017) правят пилотен епидемиологичен анализ, показващ, че появата на някои невропсихични разстройства може да бъде временно свързана с предшестващи ваксинации в подгрупа от индивиди. Включително връзка между скорошна ваксинация и ментални разстройства като обесивно-компулсивно разстройство (ОСД) и анорексия нервоза (АН). Грипните ваксинации през предходните 3, 6 и 12 месеца също са свързани с диагнози като АН, ОСД и тревожно разстройство. Грипната ваксина води до продукция на антитела, които се свързват неспецифично с протеини в мозъка. Констатациите налагат допълнително проучване, без да доказват причинната роля на предшестващите инфекции или ваксинациите в патоетиологията на тези състояния.

Glaess и съавтори (2018) разглеждат случай на остра хипергликемия след ваксинация за грип при пациент с диабет тип 2. Въпреки че хипергликемията не е отбелязана като нежелана реакция в листовките, сигнали за нейното възникване са документирани в Системата за съобщаване на поствакцинални реакции в САЩ - VAERS. От 1991 г. насам има 946 съобщения за хипергликемия с всички налични ваксини и 361 съобщения за хипергликемия с всички видове грипни ваксини. Конкретно за тривалентната грипна ваксина има 235 съобщени случая, като 70,6% са докладвани през първите 4 дни след приложението ѝ. Ваксината по принцип не се води противопоказна при пациенти с диабет.

След грипна ваксина се наблюдава заболяване от спектъра на оптичния невромиелит (NMOSD), съобщен от Cho и колеги (2019). Случаи на NMOSD могат да са свързани с прилагане на различни ваксини. Има съобщения за възпалителни заболявания на централната нервна система, свързани с ваксинация. Ваксините могат да ускорят преминаването към изявено заболяване при пациенти със субклинична автоимунна болест. Пациентката развива надлъжно екстензивен трансверзален миелит, като 3 дни след ваксинацията получава силни болки в шията и гърба, задържане на урина, слабост в крайниците с усилен рефлекс.

Donzelli (2019) прави критичен анализ относно грипната ваксинация на бременни и демонстрира данни за предубеденост и пристрастност на препоръчващи ваксинацията статии, които надценяват ефективността на ваксината и подценяват нежеланите реакции. Също така предоставя данни от независими изследвания, показващи прекомерни локални неблагоприятни ефекти, наблюдавани сериозни нежелани реакции и нищожна ефикасност, а проучвания в страни с ниски доходи установяват и тежки последствия и смъртни случаи при бебета в групата с приложена грипна ваксина на майките им.

Затова авторът апелира за по-независими изследвания преди препоръчване на масова грипна ваксинация за бременни, и информираният избор да се насърчава. Въпреки че в случая не се касае за ваксинация в напреднала възраст, проучването е сигнал за нуждата от повече независими проучвания на ваксините и внимание относно политиките за ваксинация.

Norton и съавтори (2019) описват двойно серопозитивен васкулит след грипна ваксинация. Прилагането на грипната ваксина е свързано с развитието на няколко автоимунни събития. 72-годишен мъж е с васкулит след ваксината, като е едновременно с положителни антинеутрофилни цитоплазмени антитела срещу миелопероксидазата и антитела срещу гломерулната базална мембрана (автоимунни антитела). Той е получил трета степен остро бъбречно увреждане, изискващо диализа, и има съпътстваща 7-сантиметрова аневризма на коремната аорта. Все пак е възстановил бъбречната функция. Авторите предполагат, че грипната ваксина директно предизвиква системна имунна реакция при предразположеност и според тях това е първият случай на двойно серопозитивен васкулит, настъпващ в тясна времева връзка с грипна ваксинация.

Jun и Fraunfelder (2017) описват атипичен оптичен неврит след инактивирана грипна ваксина. Наличието на ваксина-свързан оптичен неврит се основава на времевата връзка между прилагането на ваксината и развитието на оптичен неврит при пациенти без други данни за инфекциозно или неинфекциозно възпаление, което би могло да бъде причина за оптичния неврит. Грипната ваксина (инактивирана или жива атенюирана) се счита за една от ваксините, които могат да бъдат свързани с оптичен неврит.

Su и съавтори (2019) анализират 828 съобщения за анафилаксия след ваксинация в системата за поствакцинални реакции в САЩ за 1990-2016 г. 654 (79%) са класифицирани като сериозни, а 669 (81%) са имали медицинска документация. От 478 доклада при деца на възраст <19 години, 65% са били момчета; най-често се съобщава за рутинните детски ваксини. От 350 съобщения на възраст ≥19 години, 80% са били жени, най-често пострадали от грипни ваксини. Като цяло, 41% от съобщенията описват хора без анамнеза за свръхчувствителност. Има 8 смъртни случая, 4 без анамнеза за свръхчувствителност.

Неутрофилна дерматоза, включваща белодробен абсцес след ваксинация за грип при 66-годишна жена, описват Окатига и съавтори (2019).

Мак (2017) съобщава за синдром на Гилен-Баре след сезонна ваксина за грип при 77-годишен мъж. Симптомите са с начало 8 дни след ваксинацията. Временната връзка междугрипната ваксинация и развитието на синдрома в този случай подсказва за ваксина-индуцирана причина и клиничните последици от тази асоциация налагат допълнителни изследвания.

Mei и съавтори (2018) докладват за рецидив на перикардит след грипна ваксинация при 87-годишен пациент. Мъжът е получил ваксина за грип 5-7 дни преди първия прием, също грипна реваксинация една година по-късно, само няколко дни преди втория прием в болница. Поради липсата на други възможни причини (инфекциозни заболявания, аутоимунни заболявания, рак, лекарства), се разглежда хипотезата за перикардит и рецидиви, причинени от грипна ваксина.

При ваксинирани с жива грипна ваксина се наблюдава по-голяма колонизация с пневмококи и стафилококи, установяват Mina и колеги (2014). Обсъждат също възможността да касае всички живи вирусни ваксини като увеличаващи бактериалната колонизация с различни патогени. В контекста на изследването на Herrera-Rodriguez и съавтори (2019) относно възможността за недобро инактивиране на грипните неживи ваксини, е неясно дали има рядък потенциален риск и при тях.

Rikin и колеги (2018) установяват, че след грипна ваксинация сред децата е налице увеличение на опасността от остри респираторни болести, причинени от негрипни респираторни патогени, в сравнение с неваксинирани деца през същия период. Не е ясно дали тази зависимост се наблюдава и при възрастни хора, затова бъдещи изследвания са оправдани.

Обобщение

Според научните данни ефикасността на грипните ваксини е спорна, дори драстично ниска в някои години. За сметка на това, има научни данни за сериозни нежелани реакции и съчетани с напреднала възраст и придружаващи заболявания, са още по-лоша комбинация. Това предполага наистина добре информиран избор. Той може да е такъв, ако се предоставя обективна информация. Дали обаче нашите родители и деди ще бъдат адекватно информирани от медицинските специалисти за рисковете и ниската ефикасност на тази ваксина, или настойчиво ще се преследва поставената в Националната програма за профилактика на грипа цел от 25% ваксинален обхват, а пенсионерите ще бъдат поредните отмятани цифри в отчета, това зависи от съвестта на медиците и на взелите решение за въвеждане на Програмата. Силно се надяваме, че принципът да не се вреди ще е водещият, за да не се злоупотребява с наивността и неинформираността по темата на нашите родители.

Искрено се надяваме на възможност да се преразгледа Националната програма за подобряване на ваксинопрофилактиката на сезонния грип за 2019-2022 г. относно ваксинацията на българските пенсионери и предвидените финансови средства да бъдат пренасочени за други цели, които да са в полза на хората в напреднала възраст в България.

5. Заключение

Като отговорни граждани и родители, заинтересовани за здравето на децата ни, родителите ни и нашето здраве, считаме, че проектът за промяна в Наредба 15/05 в този му вид е неосигуряващ щадяща ваксинация, намаление на риска от постваксинални реакции и непредлагащ приемлива ефикасност. Не намираме за далновидно решение частичното изваждане вместо пълно премахване на показали неефикасност ваксини, особено в контекста на задължителността им, както и вкарването в имунизационния календар на още ваксини, показали ограничена ефикасност, съчетана с допълнителен риск от нежелани реакции, независимо че е под давлением на идващи извън България препоръки за постигане на висок ваксинален обхват на всяка цена и при всички обстоятелства. Тази ситуация не изглежда като особена загриженост към българските деца и възрастни хора, най-вече в условията на настойчива и непрекъсната натрапчивост и със спекулативни закани от сферата на гадателството за тежки увреждания или смърт от болести в неизвестното бъдеще при отказ от използване на фармацевтичния продукт.

Оставаме с впечатление, че предприеманите мерки в българската ваксинопрофилактика са бюрокраични и тенденциозни, гонещи единствено изрядни отчети с цената на всичко при вменена задължителност, понякога с налаган психически тормоз и дискриминиращи похвати спрямо български граждани и родители; липса на загриженост, емпатия и подпомагане на семействата с пострадали от ваксини деца, същевременно разхищавани милиони левове без изгледи за спестяване на повече; поддържане на неефективна и непопулярна система за съобщаване и отчитане на нежеланите реакции след ваксинация, което рефлектира в дискредитиране на реалната им честота и тежест.

Старателното поддържане на мита за „липса“ на сериозни нежелани реакции след ваксинация в България и драстичният контраст в това отношение с други страни; фалшиво звучащите „информационни кампании“ и маркетингови стратегии спестяващи сведения за възможните постваксинални рискове и по-голямата реална неефикасност от съобщаваната; възможна зависимост на някои лица от бизнес интереси; цялостното надменно, фамилиарно и подигравателно отношение на здравни чиновници и специалисти към българските граждани и родители; липсата на внимание, разбиране и грижа към отделния индивид, спомагат за все по-голямото недоверие към здравните учреждения и организации. Дори проучвателните анкети за нагласите и проблемите във ваксинопрофилактиката са тенденциозни с предварително търсени определени резултати или с несъответстващи и неразбиращи притесненията на обществеността изводи.

Налаганата задължителност на ваксините в България предполага реципрочна отговорност

от страна на здравни власти и експерти спрямо подлежащите на ваксинация български граждани. А през цялото време като че ли се забравя основният медицински принцип „Преди всичко не вреди“. Често се дава за пример, че всяко лекарство има нежелани реакции, но огромната разлика е, че лекарствата са за терапия и са по избор, а не по задължение, и се прилагат на вече болен човек, където рискът от прилагането им е оправдан с цел оздравяване. Докато ваксините се прилагат за профилактика на здрави хора, като има потенциален риск част от тези здрави хора да бъдат увредени от интервенцията.

Когато има риск, дори минимален, трябва да има постановен със закон информиран избор и внимание към излишните ваксинации.

Бележки:

1. Мотиви относно проект на Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 15 от 12.05.2005 г. за имунизациите в Република България.
https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2019/08/09/motivi_proekt_nar_j_01-08-2019__final.pdf
2. Проект на Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 15 от 12.05.2005 г. за имунизациите в Република България.
https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2019/08/09/proekt_nid_nar_j_18-07-2019_final.pdf
3. Националната програма за подобряване на ваксинапрофилактиката на сезонния грип за 2019-2022 г. <https://www.strategy.bg/StrategicDocuments/View.aspx?lang=bg-BG&Id=1275>
4. CDC, 2012. <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/general/mbovis.htm>
5. КХП на БЦЖ –
<https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/BCG1002551d.pdf>
6. КХП на ППД Туберкулин Мамалиан (проба Манту) –
<https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2016-02-24-3713.pdf>
7. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=14&SelectedCountryIdByDisease=-1>
8. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules
9. <https://www.efvv.eu/vaccination-by-country/>
10. https://intra.tai.ee/images/Immunization_in_Estonia__TAI__23.01.2017.pdf
11. <https://www.moh.gov.cy/Moh/MOH.nsf/All/54D2487EB7E56075C2257AFB00469C87?OpenDocument>

12. <https://thl.fi/en/web/vaccination/national-vaccination-programme/vaccination-programme-for-children-and-adolescents>
13. <https://www.pasteur.fr/en/medical-center/vaccination/vaccination-schedule>
14. КХП на Synflorix - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information_bg.pdf
15. <http://vaccine-safety-training.org/adverse-events-causes.html>
16. КХП на Adacel - <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2019-07-15-115536.pdf>
17. КХП на Influvac Tetra - <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2019-05-13-114722.pdf>

Цитирана литература:

Велизарова Св, Спасова А. Случай на туберкулозен менингоенцефалит при дете след операция на "тумор" в белия дроб, Български медицински журнал, 7, 2013, №3, 66-8.

Върбанова Б, Василева В, Минчев П, Недева Р, Дянков Е. BCG остейт. Български медицински журнал, 4, 2010, № 4, 68-72.

Генова С, Стоянова-Делева А, Пешев Ж, Данев Вл, Митковски Д. BCG остейт. Детски и инфекциозни болести, 5, 2013, № 2, 7-11.

Димитрова М, Пекова Л, Йосифова Г, Караславова Зл. Съвременни аспекти в протичането на туберкулозната невроинфекция в детската възраст. 8-ма Национална конференция по Инфекциозни болести. Варна 7-9.10.2013 г.

Михайлов Г, Бойкинов Б, Клинканова М, Шмилев Т, Панова М, Иванов И, Генев Е.. Трудности при диагнозата на туберкулозния менингит в детска възраст. Педиатрия, Педиатрия 2001; 41(1): 24-26.

Славчев Г. Молекулярно-биологични и структурно-функционални аспекти при формиране на L-форми при видове от *Mycobacterium tuberculosis* комплекс. Изд. Марин Дринов, София 2014, ISBN 978-954-322-782-2

Abramson ZH. What, in Fact, Is the Evidence That Vaccinating Healthcare Workers against Seasonal Influenza Protects Their Patients? A Critical Review. *Int J Family Med.* 2012;2012:205464. doi: 10.1155/2012/205464.

Akmatov MK, Riese P, Trittel S, May M, Prokein J, Illig T, Schindler C, Guzmán CA, Pessler F. Self-reported diabetes and herpes zoster are associated with a weak humoral response to the seasonal influenza A H1N1 vaccine antigen among the elderly. *BMC Infect Dis.* 2019 Jul 23;19(1):656. doi: 10.1186/s12879-019-4214-x.

Aktürk H, Akoğlu HA, Öksüz L, Gürler N, Uyur Yalçın E, Eldeş Hacifazlıoğlu N, et al. Meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* serotype 24A in a child vaccinated with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *J Pediatr Inf* 2019;13(1):e39-e41

- Al-Hammadi S, Alsuwaidi AR, Alshamsi ET, Ghatasheh GA, Souid A-K. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infections in infants with immunodeficiency. *BMC Res Notes*. 2017; 10: 177. doi: 10.1186/s13104-017-2499-7
- Alkan G, Emiroğlu M, Dağı HT, Gürbüz V, Ceyhan M. Necrotizing pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae serotype 3 despite PCV13. *Arch Argent Pediatr*. 2019 Apr 1;117(2):e155-e157. doi: 10.5546/aap.2019.eng.e155.
- Allan EJ, Hoischen C, Gumpert J. Bacterial L-forms. *Adv Appl Microbiol*. 2009;68:1-39. doi: 10.1016/S0065-2164(09)01201-5.
- Almohammadi A, Lundin MS, Abro C, Hrinchenko B. Epistaxis and gross haematuria with severe thrombocytopaenia associated with influenza vaccination. *BMJ Case Rep*. 2019 May 6;12(5). doi: 10.1136/bcr-2019-229423.
- Aquilina S, Gatt P, Boffa MJ. Pilomatricoma arising at a BCG vaccination site. *Clin Exp Dermatol*. 2005;31:296–297.
- Arroabarren E, Anda M, Sanz ML. Anaphylaxis to pneumococcal vaccine; CRM(197): novel cause of vaccine allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:425–37.
- Attia E. BCG vaccine-induced lupus vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2007;17:547–548.
- Aytekin C, Dogu F, Tuygun N, Tanir G, Guloglu D, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, Feinberg J, Casanova J-L, Ikinçiogullari A. BCG Lymphadenitis and Recurrent Oral Candidiasis in an Infant with a New Mutation Leading to Interleukin-12 Receptor Beta-1 Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(5): 401–404.
- Bergfors E, Hermansson G, Nyström 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 Oct;173(10):1297-307. doi: 10.1007/s00431-014-2318-2.
- Bergenfelz C, Hakansson AP. Streptococcus pneumoniae Otitis Media Pathogenesis and How It Informs Our Understanding of Vaccine Strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2017;5(2):115-124. doi: 10.1007/s40136-017-0152-6.
- Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, de Groot R, Rümke HC, Verbrugh HA, Hermans PW. Colonisation by Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus in healthy children. *Lancet*. 2004 Jun 5;363(9424):1871-2.
- Bonnetblanc JM, Gualde N, Catanzano G, Roux J. Juvenile melanoma after BCG vaccination. *Dermatologica*. 1981;163(2):195-8.
- Braithwaite IJ, Miller G, Burd DA. Basal cell carcinoma in a BCG scar in a young woman. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1992;26(2):233-4.
- Burdin N, Handy LK, Plotkin SA. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? The Problem of Waning Effectiveness of Pertussis Vaccines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017 Dec 1;9(12). doi: 10.1101/cshperspect.a029454.

Camilli R, Vescio MF, Giufrè M, Daprai L, Garlaschi ML, Cerquetti M, Pantosti A. Carriage of *Haemophilus influenzae* is associated with pneumococcal vaccination in Italian children. *Vaccine*. 2015 Aug 26;33(36):4559-64. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.009.

Carpentier O, Piette F, Delaporte E. Sweet's syndrome after BCG vaccination. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(3):221.

Chien YW, Vidal JE, Grijalva CG, Bozio C, Edwards KM, Williams JV, Griffin MR, Verastegui H, Hartinger SM, Gil AI, Lanata CF, Klugman KP. Density interactions among *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* in the nasopharynx of young Peruvian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jan;32(1):72-7. doi: 10.1097/INF.0b013e318270d850.

Chiu YK, Huang CC, Jeng J, Shiea J, Chen WJ. Foreign body granuloma caused by monosodium glutamate after BCG vaccination. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Aug;55(2 Suppl):S1-5.

Cho JH, Park Y2, Woo N. A case of neuromyelitis optica spectrum disorder following seasonal influenza vaccination. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:110-113. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.052.

Choi YH, Andrews N, Miller E. Estimated impact of revising the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine schedule from 2+1 to 1+1 in England and Wales: A modelling study. *PLoS Med*. 2019 Jul 3;16(7):e1002845. doi: 10.1371/journal.pmed.1002845.

Coutte L, Locht. Investigating pertussis toxin and its impact on vaccination. *Future Microbiol*. 2015;10(2):241-54. doi: 10.2217/fmb.14.123.

Dara M, Acosta CD, Rusovich V, Zellweger JP, Centis R, Migliori GB; WHO EURO Childhood Task Force members. Bacille Calmette-Guérin vaccination: the current situation in Europe. *Eur Respir J*. 2014 Jan;43(1):24-35. doi: 10.1183/09031936.00113413.

Dermont MA, Elmer T. Influenza syndromic surveillance and vaccine efficacy in the UK Armed Forces, 2017-2018. *J R Army Med Corps*. 2019 Mar 5. pii: jramc-2018-001067. doi: 10.1136/jramc-2018-001067.

Diawara I, Zerouali K, Elmdaghri N, Abid A. A case report of parapneumonic pleural effusion caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in a child immunized with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine. *BMC Pediatr*. 2017 Apr 27;17(1):114. doi: 10.1186/s12887-017-0872-2.

Dienes L. 1939. L Organisms of Klieneberger and *Streptobacillus moniliformis*. *J. Infect. Dis.* 65, 24–42. <https://www.jstor.org/stable/30093854>

Dimova T, Terzieva A, Djerov L, Dimitrova V, Nikolov A, Grozdanov P, Markova N. Mother-to-newborn transmission of mycobacterial L-forms and Vδ2 T-cell response in placentobiome of BCG-vaccinated pregnant women. *Sci Rep*. 2017 Dec 12;7(1):17366. doi: 10.1038/s41598-017-17644-z.

Domingue GJ, Woody HB. Bacterial persistence and expression of disease. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Apr;10(2):320-44.

Donzelli A. Influenza vaccination for all pregnant women? So far the less biased evidence does not favour it. *Hum Vaccin Immunother*. 2019 Jan 11:1-6. doi: 10.1080/21645515.2019.1568161.

Ece I, Uner A, Balli S, Kibar AE. Myocarditis with hypotonic-hyporesponsive episode after multiple vaccination. *Indian J Pediatr.* 2014 Apr;81(4):410-2. doi: 10.1007/s12098-013-1291-5.

Emiroglu M, Alkan G, Feyzioglu B, Ayca AE, Ceyhan M. Recurrent meningitis by *Streptococcus pneumoniae* in a girl with cochlear implant and head trauma despite 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Arch Argent Pediatr.* 2019 Aug 1;117(4):e373-e376. doi: 10.5546/aap.2019.eng.e373.

Erickson CP, McNiff T, Klausner JD. Influenza vaccination and false positive HIV results. *N Engl J Med.* 2006 Mar 30;354(13):1422-3.

Farsinejad K, Daneshpazhooh M, Sairafi H, Barzegar M, Mortazavizadeh M. Lupus vulgaris at the site of BCG vaccination: report of three cases. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:167–169. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03041.x.

Fathi M, Haghghi F, Shahcheraghi F, Abbasi E, Eshraghi SS, Ghourchian S, Zeraati H, Yaseri M, Douraghi M, Shokri F. Variation of Housekeeping Genes in Clinical Isolates and Vaccine Strains of *Bordetella pertussis*. *Clin Lab.* 2017 Apr 1;63(4):809-815. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160920.

Figueiredo A, Poyares-Baptista A, Branco M, da Mota HC. Papular tuberculids post-BCG vaccination. *Int J Dermatol.* 1987 Jun;26(5):291-4.

Fotis L, Vazeou A, Xatzipsalti M, Stamoyannou L. Hypotonic hyporesponsive episode and the 13-valent pneumococcal vaccine. *Turk J Pediatr.* 2014 Jul-Aug;56(4):427-9.

Froeschle JE, Ruben FL, Bloh AM. Immediate hypersensitivity reactions after use of tuberculin skin testing. *Clin Infect Dis.* 2002 Jan 1;34(1):E12-3. Epub 2001 Nov 27.

Glaess SS, Benitez RM, Cross BM, Urteaga EM. Acute Hyperglycemia After Influenza Vaccination in a Patient With Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr.* 2018 May;31(2):206-208. doi: 10.2337/ds16-0068.

Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, Burbidge P, Partington J, Roalfe L, Valente Pinto M, Thalasselis V, Plested E, Richardson H, Snape MD, Miller E. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared with two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018 Feb;18(2):171-179. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30654-0.

Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis.* 2010 Mar 15;50(6):805-13. doi: 10.1086/650573.

Gutman LT, Turck M, Petersdorf RG, Wedgwood RJ. 1965. Significance of bacterial variants in urine of patients with chronic bacteriuria. *J. Clin. Invest.* 44, 1945–1952.

Henry C, Zheng NY, Huang M, Cabanov A, Rojas KT, Kaur K, Andrews SF, Palm AE, Chen YQ, Li Y, Hoskova K, Utset HA, Vieira MC, Wrammert J, Ahmed R, Holden-Wiltse J, Topham DJ, Treanor JJ, Ertl HC, Schmader KE, Cobey S, Krammer F, Hensley SE, Greenberg H, He XS, Wilson PC. Influenza Virus Vaccination Elicits Poorly Adapted B Cell Responses in Elderly Individuals. *Cell Host Microbe.* 2019 Mar 13;25(3):357-366.e6. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.002.

- Herrera-Rodriguez J, Signorazzi A, Holtrop M, de Vries-Idema J, Huckriede A. Inactivated or damaged? Comparing the effect of inactivation methods on influenza virions to optimize vaccine production. *Vaccine*. 2019 Mar 14;37(12):1630-1637. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.01.086.
- Houcke-Bruge C, Delaporte E, Catteau B, Martin De Lassalle E, Piette F. [Granuloma annulare following BCG vaccination]. *Ann Dermatol Venereol*. 2001 Apr;128(4):541-4.
- ICMR (Tuberculosis Research Centre). Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai. *Indian J Med Res*. 1999 Aug;110:56-69.
- ICMR, WHO. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report. *Bull World Health Organ*. 1979; 57(5): 819–827.
- Infuso A, Falzon D; EuroTB network. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Euro Surveill*. 2006;11(3):6-11.
- Iroh Tam PY, Hanisch BR, Forward B. Serotype 19A Bacteremic Pneumococcal Pneumonia After 4 Doses of 13-Valent Conjugate Vaccine: A Review of Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015 Jun;54(6):591-3. doi: 10.1177/0009922814562550.
- Izumi AK, Matsunaga J. BCG vaccine-induced lupus vulgaris. *Arch Dermatol*. 1982 Mar;118(3):171-2.
- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Debalini MG, Rivetti A, Demicheli V. Relation of study quality, concordance, take home message, funding, and impact in studies of influenza vaccines: systematic review. *BMJ*. 2009 Feb 12;338:b354. doi: 10.1136/bmj.b354.
- Jun B, Fraunfelder FW. Atypical Optic Neuritis After Inactivated Influenza Vaccination. *Neurophthalmology*. 2017 Aug 17;42(2):105-108. doi: 10.1080/01658107.2017.1335333
- Kelly E, Leahy R, Connors S, Kyne L, McDermott M, Dvorakova V, Watson R. P362 Delayed type hypersensitivity reactions to aluminium-adsorbed vaccines: a case series *Archives of Disease in Childhood* 2019;104:A301.
- Key L, Hijano DR, Arnold SR. A Toddler With Fever, Melena, and Renal Failure. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018 Dec 3:9922818816505. doi: 10.1177/0009922818816505.
- Khurana S, Hahn M2, Coyle EM2, King LR2, Lin TL3, Treanor J4, Sant A4, Golding H. Repeat vaccination reduces antibody affinity maturation across different influenza vaccine platforms in humans. *Nat Commun*. 2019 Jul 26;10(1):3338. doi: 10.1038/s41467-019-11296-5.
- Klieneberger E. 1935. The natural occurrence of pleuropneumonia-like organisms in apparent symbiosis with *Streptobacillus moniliformis* and other bacteria. *J. Pathol. Bacteriol*. 40, 93–105.
- Kluger N, Monthieu JY, Guillot B. Basal cell carcinoma arising in a bacille Calmette-Guérin vaccination scar. *Cutis*. 2012 Mar;89(3):137-9.
- Korona-Glowniak I, Zychowski P, Siwec R, Mazur E, Niedzielska G, Malm A. Resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in children with acute otitis media- high risk of persistent colonization after treatment. *BMC Infect Dis*. 2018 Sep 25;18(1):478. doi: 10.1186/s12879-018-3398-9.

- Lee PP. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin and Susceptibility to Mycobacterial Infections-Implications on Bacillus Calmette-Guérin Vaccinations. *Ann Acad Med Singapore*. 2015 Aug;44(8):297-301.
- Lei N, Wang HB, Zhang YS, Zhao JH, Zhong Y, Wang YJ, Huang LY, Ma JX, Sun Q, Yang L, Shu YL, Li SM, Sun LL. Molecular evolution of influenza B virus during 2011-2017 in Chaoyang, Beijing, suggesting the free influenza vaccine policy. *Sci Rep*. 2019 Feb 21;9(1):2432. doi: 10.1038/s41598-018-38105-1.
- LeMeur JB, Lefebvre B, Proulx JF, De Wals P. Limited impact of pneumococcal vaccines on invasive pneumococcal disease in Nunavik (Quebec). *Can J Public Health*. 2019 Feb;110(1):36-43. doi: 10.17269/s41997-018-0138-2.
- Leslie DL, Kobre RA, Richmand BJ, Aktan Guloksuz S, Leckman JF. Temporal Association of Certain Neuropsychiatric Disorders Following Vaccination of Children and Adolescents: A Pilot Case-Control Study. *Front Psychiatry*. 2017 Jan 19;8:3. doi: 10.3389/fpsy.2017.00003.
- Linley E, Bell A, Gritzfeld JF, Borrow R. Should Pneumococcal Serotype 3 Be Included in Serotype-Specific Immunoassays? *Vaccines (Basel)*. 2019 Jan 3;7(1). pii: E4. doi: 10.3390/vaccines7010004.
- Locht C. Live pertussis vaccines: will they protect against carriage and spread of pertussis? *Clin Microbiol Infect*. 2016 Dec 1;22 Suppl 5:S96-S102. doi: 10.1016/j.cmi.2016.05.029.
- Lokich JJ. Letter: Malignant melanoma arising de novo within a B.C.G. scarification site. *Lancet*. 1975 Feb 8;1(7902):331-2.
- Long GH, Karanikas AT, Harvill ET, Read AF, Hudson PJ. Acellular pertussis vaccination facilitates *Bordetella parapertussis* infection in a rodent model of bordetellosis. *Proc Biol Sci*. 2010 Jul 7;277(1690):2017-25. doi: 10.1098/rspb.2010.0010.
- Lysenko ES, Ratner AJ, Nelson AL, Weiser JN. The role of innate immune responses in the outcome of interspecies competition for colonization of mucosal surfaces. *PLoS Pathog*. 2005 Sep;1(1):e1. Epub 2005 Jul 22.
- Mak, J. Guillain-Barre Syndrome Following Seasonal Influenza Vaccination. *Journal Of Neurology Research*, 2017 Oct 27; 7(4-5), 97-101.
- Markova N, Slavchev G, Djerov L, Nikolov A, Dimova T. Mycobacterial L-forms are found in cord blood: A potential vertical transmission of BCG from vaccinated mothers. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Oct 2;12(10):2565-2571. doi: 10.1080/21645515.2016.1193658.
- Markova N, Slavchev G, Michailova L. Presence of mycobacterial L-forms in human blood: Challenge of BCG vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(5):1192-200. doi: 10.1080/21645515.2015.1016682.
- Markova N, Slavchev G, Michailova L. Unique biological properties of *Mycobacterium tuberculosis* L-form variants: impact for survival under stress. *Int Microbiol*. 2012 Jun;15(2):61-8.
- Matthias J, Pritchard PS, Martin SW, Dusek C, Cathey E, D'Alessio R, Kirsch M. Sustained Transmission of Pertussis in Vaccinated, 1-5-Year-Old Children in a Preschool, Florida, USA. *Emerg Infect Dis*. 2016 Feb;22(2):242-6. doi: 10.3201/eid2202.150325

- McLelland J, Chu T. Dermatofibrosarcoma protuberans arising in a BCG vaccination scar. *Arch Dermatol.* 1988 Apr;124(4):496-7.
- Mina MJ, McCullers JA, Klugman KP. Live attenuated influenza vaccine enhances colonization of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in mice. *MBio.* 2014 Feb 18;5(1). pii: e01040-13. doi: 10.1128/mBio.01040-13.
- Miyakura T, Yamamoto T, Tsuboi R. Case of Bowen's disease occurring in an old Bacille Calmette-Guerin vaccination site. *J Dermatol.* 2007 Jun;34(6):416-7.
- Mir-Cros A, Codina G, Martín-Gómez MT, Fàbrega A, Martínez X, Jané M, Van Esso D, Cornejo T, Rodrigo C, Campins M, Pumarola T, González-López JJ. Emergence of *Bordetella holmesii* as a Causative Agent of Whooping Cough, Barcelona, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2017 Nov;23(11):1856-1859. doi: 10.3201/eid2311.170960.
- Monfries N, Goldman RD. Prophylactic antipyretics for prevention of febrile seizures following vaccination. *Can Fam Physician.* 2017 Feb;63(2):128-130.
- Monastirli A, Pasmatzis E, Badavanis G, Tsambaos D. Erythema multiforme following pneumococcal vaccination. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2017 Mar;26(1):25-26.
- Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis.* 2001;7(3 Suppl):526-8. DOI: 10.3201/eid0707.017708
- Mott MP, Caierão J, Cunha GR, Del Maschi MM, Pizzutti K, d'Azevedo P, Dias CAG. Emergence of serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* after PCV10 associated with a ST320 in adult population, in Porto Alegre, Brazil. *Epidemiol Infect.* 2019 Jan;147:e93. doi: 10.1017/S0950268819000013.
- Muto J, Kuroda K, Tajima S. Papular tuberculides post-BCG vaccination: case report and review of the literature in Japan. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Jul;31(4):611-2.
- Nielsen T. Basal cell epithelioma in a BCG vaccination scar. *Arch Dermatol.* 1979 Jun;115(6):678.
- Nolasco K, Souayah N. Guillain- Barré Syndrome following Influenza Vaccination in the United States: A CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System Study, 1990–2016 (P2.4-003). *Neurology Apr 2019, 92 (15 Supplement) P2.4-003*
- Nomiyama T, Takenaka H, Kishimoto S, Katoh N. Granuloma annulare-like reaction to the bacillus Calmette-Guerin vaccination. *Australas J Dermatol.* 2013 Feb;54(1):e4-7. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00814.x.
- Norouzi S, Aghamohammadi A, Mamishi S, Rosenzweig SD, Rezaei N. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases. *J Infect.* 2012 Jun;64(6):543-54. doi: 10.1016/j.jinf.2012.03.012.
- Norton B, Kon SP, Perera R2, Hull R. Vaccine: friend or foe? Double seropositive vasculitis following influenza vaccination. *Oxf Med Case Reports.* 2019 May 31;2019(5):omz031. doi: 10.1093/omcr/omz031.

Okamura K, Saitoh H, Saitoh S, Suzuki T. Case of a neutrophilic dermatosis involving lung abscess after influenza vaccination. *J Dermatol.* 2017 Mar;44(3):e11-e12. doi: 10.1111/1346-8138.13539.

Oligbu G, Ahmed L, Chia G. Severe necrotising pneumonia in a fully immunised infant: A case of serotype 3 pneumococcal conjugate vaccine failure. *Vacunas.* 2018 Jul;19(6):99-102. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2018.09.005>.

Olwagen CP, Adrian PV, Nunes MC, Madhi SA. Evaluation of the association of pneumococcal conjugate vaccine immunization and density of nasopharyngeal bacterial colonization using a multiplex quantitative polymerase chain reaction assay. *Vaccine.* 2018 May 31;36(23):3278-3285. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.068.

Onwuamaegbu ME, Belcher RA, Soare C. Cell wall-deficient bacteria as a cause of infections: a review of the clinical significance. *J Int Med Res.* 2005 Jan-Feb;33(1):1-20.

Osborne GE, Mallon E, Mayou SC. Juvenile sarcoidosis after BCG vaccination. *J Am Acad Dermatol.* 2003 May;48(5 Suppl):S99-102.

Oztas P, Catal F, Dilmen U. Localised hypertrichosis following BCG Vaccination: Case Report. *Niger J Paediatr.* 2003;30:93–5.

Panizzon R. Basal cell epithelioma in a BCG vaccination scar. *Arch Dermatol.* 1980 Apr;116(4):381.

Paules CI, Sullivan SG, Subbarao K, Fauci AS. Chasing Seasonal Influenza - The Need for a Universal Influenza Vaccine. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4;378(1):7-9. doi: 10.1056/NEJMp1714916.

Pedraza-Sánchez S, Herrera-Barrios MT, Aldana-Vergara R, Neumann-Ordoñez M, González-Hernández Y, Sada-Díaz E, de Beaucoudrey L, Casanova JL, Torres-Rojas M. Bacille Calmette-Guérin infection and disease with fatal outcome associated with a point mutation in the interleukin-12/interleukin-23 receptor beta-1 chain in two Mexican families. *Int J Infect Dis.* 2010 Sep;14 Suppl 3:e256-60. doi: 10.1016/j.ijid.2009.11.005.

Pedrosa AF, Morais P, Nogueira A, Pardal J, Azevedo F. Sweet's syndrome triggered by pneumococcal vaccination. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013 Sep;32(3):260-1. doi: 10.3109/15569527.2012.759960.

Pettigrew MM, Gent JF, Revai K, Patel JA, Chonmaitree T. Microbial interactions during upper respiratory tract infections. *Emerg Infect Dis.* 2008 Oct;14(10):1584-91. doi: 10.3201/eid1410.080119.

Queenan AM, Dowling DJ, Cheng WK, Faé K, Fernandez J, Flynn PJ, Joshi S, Brightman SE, Ramirez J, Serroyen J, Wiertsema S, Fortanier A, van den Dobbelen G, Levy O, Poolman J. Increasing FIM2/3 antigen-content improves efficacy of Bordetella pertussis vaccines in mice in vivo without altering vaccine-induced human reactogenicity biomarkers in vitro. *Vaccine.* 2019 Jan 3;37(1):80-89. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.028.

Radef B, Harms M. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) following BCG vaccination. *Acta Derm Venereol.* 1986;66(4):357-8.

Ramos-Sevillano E, Ercoli G, Brown JS. Mechanisms of Naturally Acquired Immunity to Streptococcus pneumoniae. *Front Immunol.* 2019 Mar 1;10:358. doi: 10.3389/fimmu.2019.00358.

Regev-Yochay G, Trzcinski K, Thompson CM, Malley R, Lipsitch M. Interference between *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*: In vitro hydrogen peroxide-mediated killing by *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol*. 2006 Jul;188(13):4996-5001.

Reiss-Mandel A, Regev-Yochay G. *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* interaction and response to pneumococcal vaccination: Myth or reality? *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):351-7. doi: 10.1080/21645515.2015.1081321.

Richter S, Musher D. The Ongoing Genetic Adaptation of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2017 Mar; 55(3): 681–685. doi: 10.1128/JCM.02283-16

Rikin S, Jia H, Vargas CY, Castellanos de Belliard Y, Reed C, LaRussa P, Larson EL, Saiman L, Stockwell MS. Assessment of temporally-related acute respiratory illness following influenza vaccination. *Vaccine*. 2018 Apr 5;36(15):1958-1964. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.105.

Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, Hijjar MA, Dourado I, Cruz AA, Sant'Anna C, Bierrenbach AL, Barreto ML. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1290-5.

Rosengard HC, Wheat CM1, Tilson MP1, Cuda JD. Lichen planus following tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination: A case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep*. 2018 Jan 4;6:2050313X17750335. doi: 10.1177/2050313X17750335.

Sala-Farré MR, Arias-Varela C, Recasens-Recasens A, Simó-Sanahuja M, Muñoz-Almagro C, Pérez-Jové J. Pertussis epidemic despite high levels of vaccination coverage with acellular pertussis vaccine. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Jan;33(1):27-31. doi: 10.1016/j.eimc.2013.09.013.

Santoro A, Andreozzi L, Ricci G, Mastroilli C, Caffarelli C. Allergic reactions to cow's milk proteins in medications in childhood. *Acta Biomed*. 2019 Jan 29;90(3-S):91-93. doi: 10.23750/abm.v90i3-S.8169.

Sheikh Z, Abukwaik W, Souayah N. Meningitis after Vaccination in United States, a Report from the CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System [1990–2010] (P03.243) *Neurology* Apr 2012, 78 (1 Supplement) P03.243;

Singal A, Sonthalia S, Pandhi D. Ulcerated lupus vulgaris at the site of Bacille Calmette-Guérin vaccination. *Pediatr Dermatol*. 2013 Jan-Feb;30(1):147-8. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01607.x.

Sinzobahamvya E, Borrelli S, Rutgers MP, Clause D, Gille M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis after seasonal influenza vaccination. *Acta Neurol Belg*. 2018 Mar;118(1):127-129. doi: 10.1007/s13760-017-0861-0

Solans L, Loch C. The Role of Mucosal Immunity in Pertussis. *Front Immunol*. 2019 Jan 14;9:3068. doi: 10.3389/fimmu.2018.03068.

Spiteri MA, Bowman A, Assefi AR, Clarke SW. Life threatening reaction to tuberculin testing. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Jul 26; 293(6541): 243–244.

Su JR, Moro PL, Ng CS, Lewis PW, Said MA, Cano MV. Anaphylaxis after vaccination reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Apr;143(4):1465-1473. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.1003.

- Svindland HB, Wetteland P. A case of pigmentary hair naevus (Becker). *Acta Derm Venereol.* 1975;55(2):141-5.
- Sykes A, Gerhardt E, Tang L, Adderson EE. The Effectiveness of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Children with Acute Leukemia. *J Pediatr.* 2017 Dec;191:218-224.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.071.
- Thakur BK, Verma S. BCG-induced lupus vulgaris complicated by squamous cell carcinoma in a 7-year-old child. *Int J Dermatol.* 2011 May;50(5):542-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04820.x.
- Udani PM. BCG vaccination in India and tuberculosis in children: newer facets. *Indian J Pediatr.* 1994 Sep-Oct;61(5):451-62.
- van Boven M, Mooi FR, Schellekens JF, de Melker HE, Kretzschmar M. Pathogen adaptation under imperfect vaccination: implications for pertussis. *Proc Biol Sci.* 2005 Aug 7;272(1572):1617-24. DOI: 10.1098/rspb.2005.3108
- van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, Español T, Fischer A, Kurenko-Deptuch M, Mouy R, Petropoulou T, Roesler J, Seger R, Stasia MJ, Valerius NH, Wantuch PL, Avci FY. Invasive pneumococcal disease in relation to vaccine type serotypes. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(4):874-875. doi: 10.1080/21645515.2018.1564444.
- van Gils EJ, Hak E, Veenhoven RH, Rodenburg GD, Bogaert D, Bruin JP, van Alphen L, Sanders EA. Effect of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine on *Staphylococcus aureus* colonisation in a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2011;6(6):e20229. doi: 10.1371/journal.pone.0020229.
- Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Satue E, Aragón M, Vila-Rovira A, Gomez-Bertomeu F, Magarolas R, Figuerola-Massana E, Raga X, Perez MO, Ballester F. Evaluating clinical effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination against pneumonia among middle-aged and older adults in Catalonia: results from the EPIVAC cohort study. *BMC Infect Dis.* 2018 Apr 27;18(1):196. doi: 10.1186/s12879-018-3096-7.
- Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Quaresma M, Amital H, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol.* 2019 Jun;203:1-8. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.007.
- Weening RS, Wolach B, Roos D, Kuijpers TW. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One.* 2009;4(4):e5234. doi: 10.1371/journal.pone.0005234.
- Weigand MR, Peng Y, Loparev V, Batra D, Bowden KE, Burroughs M, Cassiday PK, Davis JK, Johnson T, Juieng P, Knipe K, Mathis MH, Pruitt AM, Rowe L, Sheth M, Tondella ML, Williams MM. The History of *Bordetella pertussis* Genome Evolution Includes Structural Rearrangement. *J Bacteriol.* 2017 Mar 28;199(8). pii: e00806-16. doi: 10.1128/JB.00806-16.
- Youssef E, Woollorton E. Serious allergic reactions following tuberculin skin tests. *CMAJ.* 2005 Jul 5; 173(1): 34. doi: 10.1503/cmaj.050710

С уважение:

2266 български граждани и родители

За контакт:

Ирена Светославова - irenasvet@yahoo.com

Златка Стратева - zlatka84@abv.bg

Нина Георгиева - Ninna_georgieva@abv.bg

Величка Дамянова - vili_decheva@abv.bg

Лилия Димитрова - lilic_dimitrova1@abv.bg

Наталия Станева - natalil21@gmail.com

Цветелина Андреева - tsvetelina_andreeva@yahoo.com

Андрей Едрев - andrey.edrev@gmail.com

Николай Димитров - ferrarist75@gmail.com, tolonka33@gmail.com

Деница Груева, Веселина Калемджиева, Александър Калемджиев, Димка Войникова, Боряна Виденова, Андрей Калемджиев, Светлин Митов, Светлин Митов, Невена Георгиева, Филип Калемджиев, Тенчо Бонев, Валерия Коева, Йорданка Миланова, Анелия Александрова, Десислава Иванова, Десислава Стилиянова, Надежда Димитрова, Певин Георгиев, Кирил Джуканов, Ренета Ставрева, Силвия Романова, Марина Ангелова, Марияна Христова, Кристина Хаджиколева, Иван Хаджиколев, Радостин Тимчев, Цветелина Ангелова, Петя Христова, Селиха Мусова, Зенун Мухамед, Диляна Аршинска, Иванка Стоянова, Бояна Милева, Цветомира Христова, Цветина Караджова, Симона Дамянова, Петьо Василев, Мариан Чакалов, Кирил Стоянов, Силвана Тодорова, Данчо Жеков, Магдалена Тончева, Костадин Паскалев, Петя Атанасова, Вяра Разпопова, Бистра Петрова, Елена Манева, Валентин Белчев, Иванка Разпопова, Даниел Белоперкин, Виолета Димитрова, Йорданка Костова, Дида Димова, Десислава Дунчева, Деница Григорова-Саморли, Симона Панайотова, Катерина Драганова, Павел Христова, Борислава Паскова, Евелина Йорданова, Весела Йорданова, Петко Петков, Елена Кьосева, Веселка Петкова, Даниела Петкова, Радостина Пулева, Пенка Георгиева, Димитър Пулев, Галя Царска, Моника Борисова, Цветослава Симеонова, Биляна Пулийска, Румен Радев, Трайчо Пулийски, Ралица Пашова, Георги Пулийски, Йоана Пулийска, Ива Антонова, Галина Дзобелова, Михаела Авкатева, Ивелина Михайлова, Димитринка Татарова, Изабела Аврамова, Атанас Татаров, Мария Костова, Алекс Михайлов, Христина Александрова, Теодора Малчева, Аспарух Польовски, Гергана Пенева, Пламен Пенев, Зоя Петрова, Светослава Йорданова, Юлия Георгиева, Градимир Георгиев, Снежана Василева, Бойко Славов, Гергана Цветкова, Силвия Найденова, Милена Любенова, Евгени Антонов, Людмила Тенева, Румяна Тумбева, Петя Маджарова, Валерия Маринова, Юлия Василева, Теодора Тодорова-Алиева, Недялка Сивкова, Ангелина Ширкова, Красимира

Балтаджиева, Елиз Денкова, Иван Влайков, Ирина Печева, Татьяна Ботяновска, Здравка Попова, Боян Боянов, Елеонора Гоцева, Ралица Ангелова, Даниел Стоянов, Петя Младенова, Гергана Николова-Кръстева, Маргарита Иванова, Валентина Касърова, Татьяна Мороза, Янтра Александрова, Костадин Костадинов, Надя Ефремова, Мариана Христова, Магдалена Петрова, Мариана Йорданова, Мария Петкова, Цветелина Атанасова, Елена Николова, Нела Пейкова, Ваня Николова, Анастасия Златанова, Ивайло Иванов, Кирил Василев, Марина Иванова, Пепа Кирова, Надежда Христова, Милиян Живков, Елена Попова-Живкова, Силвия Дончева, Даниела Иванова, Маргарита Дончева, Станислав Иванов, Симеон Райков, Надя Каймакчийска, Ана Паскалева, Ангелина Христова, Весела Маринова, Иванка Иванова, Ванка Каймакчийска, Станислав Татаров, Иван Иванов, Станка Татарова, Георги Татаров, Мирена Генчева, Генчо Генчев, Деница Петкова, Николай Трифонов, Даниела Стоянова, Нели Иванова, Боряна Карл, Ела Христова, Мария Бакалова, Екатерина Петрова, Елена Георгиева, Мима Георгиева, Елена Маркова, Искра Берова, Десислава Белоперкина, Велина Ванкова, Лора Иванова, Иванка Шопкина, Катя Панова, Надежда Паскалева, Мирослав Динков, Спас Шопкин, Мартина Тасева, Мина Александрова, Мария Бялкова, Цветана Йорданова, Ангел Колешов, Илка Тодорова, Силвия Стефанова, Шинка Кирчева, Ваня Жекова, Юлияна Ситнилска, Златан Томов, Маргарита Заркова, Илияна Тонева, Кирил Стоянов, Куна Атанасова, Антония Станчева, Адриана Огнянова, Камелия Димитрова, Силвана Тодорова, Виктория Пенева-Тончева, Севда Добрева, Гюляй Мехмедалиева, Нина Георгиева, Красимир Тончев, Сибила Лафазанска, Димитър Добрев, Анка Добрева, Методи Паунов, Мария Оладеджи, Лилия Димитрова, Катерина Златкова, Методи Златков, Румяна Решевска, Севда Добрева, Николина Георгиева, Наталия Казакова, Зорница Бойчева, Бойка Георгиева, Яна Златанова, Борислав Ангелов, Маргарита Георгиева, Миряна Михайлова, Диана Салджиева, Ивелина Иванова, Евгени Спасов, Любомира Димитрова, Йорданка Чанкова, Теодора Дойнова, Гюлер Зекериева, Чавдар Чанков, Петранка Кръстева, Пламена Величкова, Кристиан Кръстев, Веница Атанасова, Метин Зекериев, Анна Иванова, Йордан Тодоров, Мирослава Атанасова, Антон Величков, Божанка Маринова, Марин Маринов, Пламен Атанасов, Ралица Лалева, Антония Гидулска – Събева, Мариана Чамурджиева, Маринета Цонева, Янис Настев, Виктория Докузова, Йордан Анев, Яна Дончева, Цветомира Маринова, Катя Божилова-Славова, Миглена Миланова, Пенка Иванова, Елена Шойлева, Мариана Милева, Бедрие Скендерова, Женья Бърч, Радостина Георгиева, Милен Милев, Сунай Шукри, Пламен Маринов, Лидия Иванова, Кънчо Колев, Мая Костова, Златка Стратева, Вяра Макавеева-Попова, Гергана Георгиева, Силвия Карагеоргиева, Весела Вангелова, Димитър Карагеоргиев, Румяна Желева, Михаела Мирчева, Живко Желев, Венцислав Михайлов, Катина Кавърова, Магдалена Славова, Валерия Караиванова, Елизабета Комолска, Илияна Ангелкова, Ваня Маврова-Панайотова, Мариана Кръстева, Велина Райкова, Анета Иванова-Атанасова, Пенчо Добрев, Георги Панайотов, Романа Регина Янчура, Йорданка Вичева, Гълъбина Георгиева, Радост Иванова, Нина Воденичарова, Николай Минков, Калинка Узунова, Стефка Джоргова, Ана Желязкова, Даниела Любчева, Светла Иванова, Ралица Казакова, Ивайла Коцева, Стела Шошолова, Любомир Цанков, Гергана Николова-Кръстева, Анелия Моллова, Антония Димитрова, Ивелина Загорчева, Кирилка Илиева, Иван Илиев, Станислава Димитрова, Димитър Вангелов, Адриана Селинска, Добромир Балъкчиев, Юлия Асенова, Златина

Лалова, Десислава Цанкова, Станислав Хаджиев, Магдалена Тончева, Йорданка Кръстева, Шон Макнийли, Лиляна Анчева, Савина Григорова, Ана Алексиева, Стефан Тодоров, Мария Камбурова, Стелка Костова, Ралица Генова, Ангел Тончев, Станислав Алексиев, Илия Анчев, Николай Телкиев, Вера Кесова, Анна Исаева-Василева, Калина Йорданова, Владимир Павлов, Таня Данчева Георгиева, Васил Василев, Вивиан Митова, Вера Качулска, Таня Шереметева-Тодорова, Величка Стойнова, Любомир Иванов, Десислава Накова, Светлин Гълъбов, Румяна Русева, Петър Христов, Любка Христова, Аксения Христова, Антония Бъчварова, Вероника Колева, Виолета Карамешева, Анна Савова, Деница Боюклиева, Тодор Савов, Емил Боюклиев, Анна Баненска, Йорданка Георгиева, Виолета Георгиева, Мергюл Мустафова, Татьяна Иванова, Цветина Беловска, Велина Илиева, Мария Желязкова, Мария Костова, Ива Гаргова, Ани Джаникян-Колегова, Павел Панчев, Иванка Тодорова, Теодора Янкова, Даниела Станоева, Цветелина Павлова, Николай Станоев, Георги Вичев, Даниел Христов, Орлин Райков, Камелия Иванова, Илона Георгиева, Десислава Василева, Силвия Факалиева, Гергана Николова, Мария Хаджиева, Пенка Димитрова, Елисавета Асенова, Емил Николов, Мелинда Божинова, Таня Боянова, Силвия Стойчева, Валерия Маджарова, Ирена Димова, Велина Арнаудова-Идриз, Петя Стоянова, Мария Полякова, Даниел Стоянов, Маргарита Иванова, Иван Иванов, Невена Гавраилова, Биляна Борисова, Цветанка Стърчикова, Веско Стърчиков, Даринка Илиева, Галина Петкова, Румяна Гаманска, Габриела Димитрова, Десислава Иванова, Мария Александрова, Елена Узунова, Александър Вълев, Мария Александрова Александрова, Владимир Кюлханов, Биляна Фолева, Стефка Тачева, Митка Цанкова, Мария Дерижан, Румяна Кръстева, Николай Димитров, Дарина Михайлова-Драгнева, Катерина Божанова, Светлана Димитрова, Силвия Калчева, Росена Стоянова, Петя Генова, Цена Иванова, Венцислав Иванов, Ивелина Генова, Елка Тодорова, Людмил Велинов, Стефан Калчев, Радослав Иванов, Марго Жекова, Анна Иванова, Галя Стаматова, Теодора Франгина, Мария Филипова, Георги Цонев, Маринела Спинова, Борис Зонев, Фатима Исмаил-Кауаш, Айше Исмаил, Цветелина Илиева, Инна Маринова, Диана Иванова, Маргарите Нанкова-Гатева, Светлана Николова, Таня Димитрова, Руслан Димитров, Деница Михайлова, Наталия Легарска, Осман Илиев, Снежана Борисова, Петя Димитрова-Илчева, Христо Илчев, Христина Горанова, Божидар Влахов, Венцислав Георгиев, Елена Алексиду, Ралица Сербезова, Радмила-Кристи Сенди-Димитрова, Яна Паскалева, Галина Костова, Силвия Калчева, Дина Николова, Евгения Рашкова, Мария Стоянова, Николай Стоилов, Юрий Иванов, Дияна Чифчиева, Анна Пенева, Теодора Сивкова, Инна Иванова, Цанка Ненова, Моника Терзийска, Николай Цонев, Стефан Чешмеджиев, Гюрга Терзийска, Татьяна Костадинова, Йордан Велков, Цветомира Велкова, Марина Николова, Ваня Петрова, Юли Генов, Албена Родопска, Владимир Димитров, Глория Гачева, Светлана Николова, Николай Николов, Даниела Кръстева, Адрияна Йосифова, Божидар Христов, Камелия Вълчева, Емине Салиева, Небие Салиева, Самира Салиева, Петя Дакова, Александър Даков, Елвира Дюлгерова, Петя Цонева, Мариана Ангелова, Станислав Ангелов, Емилия Раклева, Радина Василева, Свилен Василев, Станислав Иванов, Севдалина Зейнелова, Жасмина Мирчева, Анелия Илиева, Ивелина Батембергска, Димка Кехайова, Росица Иванова, Георги Факалиев, Анастасия Мундева-Бакалова, Адрияна Уручева, Здравка Петровалиева, Надя Иванова, Георги Петровалиев, Величка Шопова, Георги Шопов, Светозар Иванов, Златка

Василева, Христина Петровалиева, Лиляна Шопова, Гергана Манолова, Маринела Ботева, Елица Исакова, Рачо Илиев, Каролина Събева, Теменуга Кирова, Петя Борисова, Борислав Борисов, Мария Стоянова, Марияна Атанасова, Вероника Джерманова, Александрина Смилянова, Галина Бенкин, Ели Кръстева, Магдалена Керемидчиева, Моника Илиева Илиева-Иванова, Лилия Ласкина, Адриана Раднева, Александра Николова, Венцислав Цветков, Стела Вюнше, Цветанка Андонова, Стоян Андонов, Елица Пенчева, Мария Велева, Йордан Николов, Люся Ванчева, Надя Щерева, Християна Дочева, Ирена Шишкова, Галина Ангелова, Мадлен Георгиева, Пенка Георгиева, Боянка Ангелова, Иван Георгиев, Динко Динев, Емине Джихан, Явор Недялков, Валентина Младенова, Гергана Тончева, Тамара Димитрова, Юлия Маринова, Илка Калница, Десислава Василева, Добринка Селинска, Роза Манова, Любен Грънчаров, Ванина Ненова, Снежана Чолакова, Лидия Боюклиева, Красимир Манов, Мая Гвоздева, Тодор Гвоздев, Мая Йорданова, Стефан Йорданов, Нели Костова, Антоанета Патазова, Елена Тодорова-Стоянова, Атанас Йорданов, Богдана Христова, Милена Тодорова, Искра Лазарова, Нели Велева, Илиян Гергинов, Живка Желева, Цветомила Христова, Елица Стоянова, Антоанета Ангелова, Любомир Стоянов, Веселина Мичева, Мариела Велева, Наталия Иванова, Есма Мехмед, Ева Гуджова, Станислав Гуджов, Габриела Борисова, Иван Русев, Даниела Иванова, Мелине Бакърджиева, Калин Димов, Валентина Кирова, Неда Спаски, Радостина Станоева, Венелин Спаски, Станислав Станоев, Деница Атанасова, Гергана Ангелова, Константин Атанасов, Кристина Великова, Мариана Начева, Христина Дечева, Юлия Кидикова, Мария Чакърва, Теодора Найденова, Димитър Найденов, Николета Пейчева, Антоанета Ванкова, Илко Ванков, Даниела Ангелова, Елка Дишкова, Павлета Георгиева, Велина Видолова, Георги Георгиев, Виктор Николчовски, Анна Апостолова, Евгения Петкова, Величко Видолов, Соня Асенова, Евгения Петрова, Кирил Личев, Марияна Атанасова, Александър Тенишев, Стилиана Тодорова, Лидия Бечева, Адриана Ценкова, Снежана Желева, Лиляна Станчева, Ана Попова, Деси Дончева, Наталия Петева, Орхан Чакърв, Станислава Кючукова, Десислава Илиева, Диана Иванова, Айше Дженева, Тереза Иванова, Венцислав Иванов, Моника Радева, Теодора Цанева, Валентина Генкова, Георги Цанев, Светослава Делчева, Радина Камбурова, Виктор Камбуров, Петя Колева, Гергана Илиева, Стефка Колева, Илиян Илиев, Несрин Алиева, Асия Маджарска, Адриана Панайотова, Илина Петкова, Иван Петков, Христина Чомберова, Иван Чомберов, Царина Аспарухова, Траян Панайотов, Кадрие Чакърв, Лора Пехливанова, Димитър Трендафилов, Росица Иванова, Десислава Димов, Селвина Топчиева, Гергана Генчева, Милен Генчев, Десислава Костадинова, Валентина Петрова, Гергана Димова, Николай Тонев, Ваклин Москов, Райна Топчиева, Добринка Димитрова, Станимира Костова, Младен Топчиев, Виолета Агова, Цветелина Полихронова, Милена Петкова, Росен Полихронов, Стоянка Иванова, Севдалин Иванов, Христо Иванов, Борислава Трифонова, Адриана Узунова, Елена Антимова, Милена Милева, Любка Гълбачева, Виолета Венкова, Цветан Георгиев, Кристина Гаврилова, Божан Божанов, Донна Спасова, Валя Йотова, Павел Първанов, Милена Митева, Димитрина Пичанова, Благой Пичанов, Костадина Темелкова, Красимир Георгиев, Ани Владова, Ана Русева, Камелия Китанова, Александър Китанов, Росен Русев, Александрина Коева, Калинка Спасова, Елена Семерджиева, Здравко Йовчев, Костадинка Хранова, Луиджа Димитрова, Дона Зайкова, Мариела Стрехин, Веселина Калцова, Мария Кирякова, Живко Шопов, Мария Апостолова, Валя

Кирякова, Георги Райчев, Катя Бонева, Ангел Бонев, Пролет Иванова, Цветелин Петков, Стела Колева, Недялка Костадинова, Ивелин Костадинов, Диана Тодорова-Каличка, Тонка Петкова, Силвестър Каличка, Ивайла Герджилова, Мария Брайкова, Надежда Ел Агтар, Мария Влахова, Станислава Александрова, Теодора Тодоринска, Петър Пандурски, Георги Кръстев, Иван Танев, Илияна Ковачева, Величко Великов, Николета Евлогиева, Мария Илиева, Радослав Илиев, Лалка Биринджиева-Илчева, Красимира Караданова, Диана Иванова, Вивиан Мишева, Христина Жилова, Теодора Луканова, Константин Кръстев, Зорница Кръстева, Таня Пушкарлова, Мартина Иванова Гърневска, Милена Попова, Благовест Попов, Диана Николова, Албена Георгиева, Виктория Иванова, Маргарита Станоева, Преслава Николова, Божидара Александрова, Цветелина Стаменова, Димитър Христов, Цветанка Петкова, Диана Петкова Христова, Кристина Станкова, Величка Арахангелова, Анифе Джелил, Полина Иванова, Александра Христова Иванова, Миглена Йорданова, Красимира Николова, Радка Минкова, Красимира Пенчева, Тодорка Чайкова, Стефка Ганева, Юлияна Владова, Антония Делева, Милена Евлогиева, Георги Янков, Виктория Ангелова, Христина Лъчезарова, Милена Димитрова, Юлиан Димитров, Ивелина Василева, Рафие Кадирова, Георги Бибишков, Евгени Иванов, Дарина Русева, Ивелина Цвяткова, Ралица Узунова, Вяра Стоянова, Надя Иванова, Ралица Иванова, Пенка Щерева, Деница Георгиева, Румяна Беева, Стефания Даскалова, Ивайло Станчев, Диляна Василева, Петя Арnaudова, Таня Караулева, Станимир Станчев, Симона Симеонова, Теодор Тодоров, Бистра Бонефон, Юлия Вълчева, Жан-Мишел Бонефон, Галина Ангелова-Шърбън, Мирослава Томова, Борислав Зарков, Пламен Михайлов, Катя Михайлова, Таня Динкова, Илиан Михайлов, Цветан Борисов, Снежана Иванова, Радостина Савоя, Катерина Александрова, Евгения Аргирова, Миглена Димитрова, Виктория Мутафис, Йорданка Димова, Филип Мутафис, Светла Павлова, Николина Динкова, Любомир Цветанов, Вера Тодоринска, Веселин Савоя, Фикирназ Мехмед, Елка Александрова, Евгения Драганова, Асен Иванов, Пламена Дошева, Трифон Христов, Цветомир Цветков, Стелияна Симеонова, Соня Иванова, Любомир Димитрова, Деница Христова, Николай Митев, Диана Миленкова, Кристина Мичева, Марияна Димитрова, Лилия Ангелова, Дида Илиева, Анелия Крумова, Иван Георгиев, Пеньо Халачев, Донка Колева, Яна Петрова, Тодорка Мараджиева, Росица Тодорова, Деница Баликова-Халачева, Яна Славова, Теодора Тренева, Ася Асенова, Жана Маринова, Биляна Цокова, Ивелина Пейкова, Лидия Стефанова, Георги Андонов, Калина Беливанова, Александър Саваков, Анатоли Иванов, Наталия Легарска, Моника Токушева, Моника Ненова, Мая Тодорова, Деница Михайлова, Маруся Дачева, Иво Петров, Биляна Златева, Райна Зафирова, Мирослава Станчева, Веселин Крумов, Петя Манолова-Ламбова, Надя Нашков, Жечка Рангелова Павлова, Георги Нашков, Александър Везенков, Деница Бодурова-Велева, Светла Иванова, Десислава Владимирова, Софка Денчева, Елена Николова, Инна Сидерова, Гергана Костадинова, Кристияна Иванова, Стела Динева, Светослав Динев, Кристина Иванова, Изабела Токушева, Диана Василева, Димитър Димитров, Петя Стоянова, Цветелина Григорова, Николай Григоров, Анета Колева, Анастасия Балтакова, Александра Сиракова, Иван Тодоров, Надежда Кърмакова, Галина Павлова, Калина Тодорова, Румяна Михайлова, Антон Йосифов, Десимира Петрова, Нели Антонова, Даниела Щерев, Матилда Антонова, Елизабет Антонова, Магдалена Добрева, Руска Пашова, Гергана Рашкова, Зорница Семерджиева, Кристиана Коева-Дончева, Василина

Миткова, Димитрина Павлова, Антоанета Димитрова, Даниел Деянов, Габриела Стефанова, Мария Калчева, Пламен Павлов, Димитър Калчев, Нели Ненова, Десислава Николова, Даниела Димитрова, Недка Петрова, Иванка Петрова, Деница Ташева, Васил Киров, Десислава Минева, Анета Николова, Георги Николов, Диана Проконова, Ирина Дойчева, Ангел Първанов, Кристиан Минев, Милка Симеонова, Димитрина Савова, Мария Градева, Лиляна Попова, Малин Манов, Светлозара Лесева, Ния Бенева-Димитрова, Елица Радулова, Росен Петров, Наталия Величкова, Десислава Попова, Светлана Жекова, Нели Морева, Велислава Димитрова, Валентина Цанкова, Роза Найденова, Мартин Денков, Живко Донеv, Ани Минкова, Любов Ванак, Гергана Бакалова, Тодор Бакалов, Елица Крачанова, Благовест Петров, Илиана Трайкова, Катерина Иванова, Марина Петрова, Йорданка Желязкова, Жени Димитрова, Пламен Петров, Ненка Андреева, Николета Микова, Катя Дончева, Пламена Иванова, Цветелина Димова, Атанас Андреев, Петя Милушева, Галина Вълчева, Галина Андреева, Галина Камберова, Нели Минкова, Мелек Добрева, Георги Минков, Лора Филипова, Гергана Мерджанова, Петя Иванова, Даниела Савова, Павел Савов, Недялка Рашева, Надя Димитрова, Емилия Алексиева, Петър Алексиев, Стефан Александров, Валентина Чомакова, Йорданка Йорданова-Велева, Мария Тютюнджиева, Росен Енчев, Мария Малцева, Ангелина Цончева, Петя Васкова, Снежана Капитанска, Ренета Борисова, Добри Борисов, Владимир Даракчиев, Биляна Дачева-Тодорова, Ирена Димитрова, Радина Казанджиева, Филипина Цонева, Мая Тодорова, Моника Токушева, Моника Ненова, Дария Чолакова, Фатиме Тиберова, Мирослава Иванова, Христина Рачева, Елена Панайотова, Мирослава Маркова, Никола Иванов, Мирослава Иванова, Елина Валентинова, Петя Рачева, Биляна Гелева, Нелия Христова, Румен Воденичаров, Десислава Райкова, Пламена Дочева, Силвия Петкова, Валерия Цветкова, Камелия Стаматова, Боряна Въргулева, Ангелина Колева, Мариана Марин, Николай Славчев, Иван Иванов, Симона Витанова, Катерина Велева, Пламена Бакалова-Радева, Елена Николаева, Станка Желева, Калоян Кондов, Йоана Димитрова, Татяна Косекова, Катя Павлова, Ася Дилянова, Веселин Борисов, Виолета Борисова, Ирина Ечевери, Валентин Божилов, Антония Груева, Росица Тачева, Жеко Ганчев, Красимир Георгиев, Теменужка Ганчева, Павлина Господинова, Емил Викторов, Дора Стоянова, Петя Николова, Антоанела Станева, Николай Попов, Поля Кокошарова, Мария Хитева, Виктор Витков, Светла Виткова, Мирослава Димитрова, Анна Дървенска, Тодор Тодоров, Красимир Николов, Екатерина Дуева, Мария Христова, Иван Чолаков, Жени Филипова, Миглена Авгарска, Христина Бохачек, Антония Колева, Ирина Георгиева, Веселина Раденкова, Аспарух Панайотов, Мария Петрова, Галина Цекова, Ангел Божанов, Мария Славова-Христова, Марияна Георгиева, Борислав Арапчев, Светла Асенова, Нели Георгиева, Георги Георгиев, Анна Абаджиева, Вилиана Димитрова, Гергана Георгиева, Анжел Димитрова, Катерина Стоилова, Христинка Пелинкова, Светлана Драганова, Мехмед Мехмедов, Тодор Младенов, Калоян Парчев, Десислава Михайлова, Мина Парчева, Ралица Иванова, Десислава Митева, Десислава Боянова Илиева, Владимир Колев Колев, Лидия Рангелова Илиева, Методи Колев, Марияна Димитрова, Хростомира Стоянова, Васил Петков, Мария Иванова, Пламена Начева, Мария Драгнева, Теодора Аждерова, Светлана Вътова, Христо Вътов, Мария Лулев, Весела Георгиева, Георги Йорданов, Валентина Готева, Румяна Иванова, Лучия Таскова, Шери Бекирова, Петър Тасков, Иван Тасков, Атанас Даков, Даниела Гоцева, Милена

Сабинова, Георги Милчев, Деница Стоянова, Николай Николов, Мирела Банчева, Юлиана Тотова, Иван Тотов, Красимира Костова, Веселин Костов, Теменужка Георгиева, Пепа Пейчева, Благой Георгиев, Петранка Атанасова, Цветан Атанасов, Марийка Станчева, Симона Охова, Кремена Георгиева, Ирина Христова, Анна Иванова, Ангел Христов, Никола Иванов, Калин Иванов, Симеон Парапатиев, Десислава Стоянова, Димитър Манолов, Кристина Генчова, Евгени Генчов, Жанна Василева, Анета Запрянова, Камелия Николова, Мариана Лазарова, Ваня Саманджиева, Теодора Атанасова, Бедрие Али, Теодора Добрева, Величка Дамянова, Фанка Царева, Биляна Попова, Петя Пеева, Вилияна Георгиева, Георги Георгиев, Биляна Попова, Десислава Василева, Невелина Тодорова, Любомира Никлева, Иван Генчов, Татяна Габровска, Диана Парапатиева, Саша Тачева, Ивелина Милушева, Десислава Банкова, Павел Павлов, Виолета Стоянова, Патриция Николова, Стилиян Стоянов, Донка Рашева, Снежана Андонова, Росица Желязкова, Симеон Сираков, Росица Гусева, Евелина Балъкчиева, Цветан Панчев, Кристина Кирчева, Цветомир Георгиев, Десислава Янева, Анастасия Сивкова, Калоян Великов, Феликс Григоров, Анна Григорова, Деница Великова, Мария Таскова, Ивелина Попова, Петя Димитрова, Димитринка Трендафилова, Виолета Ганева, Емилия Бонева, Петя Константинова, Вероника Терлегкас, Веска Годуманова, Мерин Кирилов, Таня Дабижева (Диркендел), Мариана Стратиева, Мария Шентова, Кирилка Тенева, Христо Христов, Петя Ангелова, Силвия Нинчева, Вергиния Гергова, Румен Аврамов, Емилия Аврамова, Нинчо Тодоров, Пламена Арнаудова, Наталия Тодорова, Александра Димитрова Хендерсън, Александра Бедрозова, Кирил Киров, Симона Бедрозова, Ненка Бедрозова, Павел Бедрозов, Стоянка Божкова, Диана Радева, Радка Кирова, Владислав Киров, Радиана Янева, Цветелина Андреева, Мариела Тодорова, Павла Узунова, Илчо Маринов, Валентина Георгиева, Магдалена Младенова, Габриела Мицова-Върбанова, Яна Илиева, Диана Панайотова, Биляна Манц, Татяна Димитрова, Елена Ангелова, Айше Бабечка, Георги Малинов, Ива Дикова, Кристина Цонева, Милица Борисова, Николай Георгиев, Пенка Костадинова, Диана Атанасова, Добрин Атанасов, Маргарита Тодорова, Людмила Августинова, Даниела Попова, Анна Стоянова, Силвия Таслакова, Христо Живков, Жанет Табакова, Александра Асенова, Екатерина Петрова, Георги Петров, Иванка Петрова, Айнур Ахмедова, Ахмед Ахмедов, Светла Стоянова, Надя Димитрова, Цветелина Хинкова, Лилия Дамянова, Цветелина Първанова, Маргарита Варимезова, Мина Липкова, Стефан Братанов, Галина Николова, Деяна Николова, Румен Стоилов, Красимира Костадинова, Мария Апостолова, Дарина Троянова, Антоанета Христова, Анелия Иванова, Ивайло Иванов, Десислава Янкулова, Диляна Димова, Малина Илиева, Андрей Димитров, Елина Минкова, Мая Душкова, Теодора Божилова, Женя Недкова, Александър Недков, Михаела Цветкова-Дечева, Деян Дечев, Бистра Димитрова, Илонка Радева, Боряна Йотова, Павлина Иванова, Анита Василева, Божидар Иванов, Мариан Маринов, Юлиан Иванов, Митко Иванов, Радостин Георгиев, Светослава Грудева, Росен Николов, Таня Георгиева, Ралица Пеева, Драгомир Бейчев, Нели Райкова, Мая Попова-Димитрова, Галина Славова, Таня Колева-Дуйнова, Стеляна Георгиева, Милен Иванов, Неделя Грандебул, Диляна Маринова, Галина Цонкова, Иглика Иванова, Биляна Павлова, Албена Костадинова, Валерия Митова-Благоева, Гергана Борисова, Елена Малинчева, Пенка Стоянова Георгиева, Зорница Тупанкова, Александра Паунова, Таня Дилковска-Петрова, Веселина Панова, Зорница Атанасова, Вяра георгиева, Илияна Зашева, Елена

Хамамджиева, Илияна Хамамджиева, Фатме Хасан, Олександр Бурлаченко, Хасан Хасан, Гюсюм Кямилова, Десислава Ламбринова, Камелия Валеова, Марияна Павлова, Снежана Христова, Жаклина Чимева, Борис Петраков, Жана Дочева, Теодора Атанасова, Мирослава Алексова, Стефан Манев, Борис Атанасов, Нели Джерманова, Нели Каркелева, Надежда Даскарева, Елица Караенева Деврня, Валентина Желева, Пламена Златева, Севдалина Комитова, Женья Димитрова, Станимира Борисова, Гергана Алексиева, Борислав Митов, Ивелина Колева, Яница Недялкова, Стилиян Парушев, Любомира Райкова, Любомира Аргирова, Венета Гаджева, Ерол Мустафов, Анифе Лавчи, Богдан Кирчев, Надежда Аршинкова, Александър Живков, Милена Върбанова, София Пенева, Радостина Стоянова, Кристина Михайлова, Калин Терзиев, Антоанета Иванова, Анита Иванова, Кристина Върбанова, Николай Миролесков, Мадлена Илиева, Кремена Балчева, Женья Бъчварова, Даниела Върбанова, Иван Върбанов, Диана Миролескова, Богдана Миленкова, Пламен Миролесков, Гергана Стоянова, Ивелина Петкова, Надежда Янакиева, Симон Йорданова, Вергиния Николова, Кристияна Донева, Нина Содаджиева, Десислав Касъров, Албена Илиева, Илия Илиев, Ивелина Маринова, Александра Христова, Ивелина Валентинова, Стефан Раднев, Веселина Илич, Катя Златева, Янета Ганчева, Силвия Маринова, Веселка Донова, Стефан Ганчев, Сия Малешкова, Наталия Йорданова, Олеся Стоянова, Зоя Стоянова, Ивета Кузманова, Деница Денева, Христов Христов, Ваня Денева, Цанка Димитрова, Светлана Качакова, Пенка Плугарова, Стефан Плугаров, Нели Неделкова, Надежда Иванова Чипилска, Ирена Димитрова, Ваня Палчина, Веселина Вътева, Боряна Димова, Гергана Хаджийска, Илияна Венциславова Гешева, Стоян Тачев, Силвия Терзиева, Мирослав Мирославов, Десислава Кирчева, Боян Кирчев, Лилия Спасова, Емилия Тасева, Константин Атанасов, София Кехайова, Кирил Кехайов, Снежана Иванова, Елионора Недялкова, Христо Христов, Bogiana Valkova, Деница Петкова, Айше Бабучева, Деница Иванова, Десислава Йоргова-Тупалийска, Петър Николаев, Виолета Станчева, Антоанета Николова, Елена Симова, Стойчо Симов, Мариана Мишева, Стиляна Чекичева, Диана Щерева, Димитър Щерев, Нели Колева, Диляна Уручева, Силвия Андонова, Атанас Иванов, Михаела Гелова, Александър Спасов, Велина Гепргиева, Александър Петров, Мария Кашерова, Милена Илиева, Марина Михайлова, Нина Господинова, Янко Костадинов, Мима Господинова, Мариета Кръстева, Геновева Николова, Филка Беломорска –Александрова, Валентина Траянова, Ростислав Денев, Кристина Кирилова, Виргиния Копривленска, Райчо Копривленски, Ралица Жекова, София Късева, Радост Цекова, Надежда Семерджиева, Елица Кирилова, Наталия Станева, Людмила Табакова, Данаил Дражев, Симона Русинова, Христина Христова, Калин Тухлов, Георги Николаев, Ваня Петкова, Зина Христова, Галя Дойчева, Жени Димитрова, Симона Гълъбова, Жанета Митрева, Нина Душкова, Даниела Пенелова, Теодора Обретенова, Петя Янкова, Галина Радин, Нина Жекова, Силвия Жекова, Силвия Георгиева, Севдалина Ненчева, Антон Терзиев, Елица Иванова, Михаила Добрева, Петя Проданова, Благвест Проданов, Дида Грудева, Красимира Петкова, Емануил Манолов, Анелия Георгиева, Пламена Антонова, Зорница Василева, Дона Кузева, Борис Попов, Васка Цветкова, Иван Цветков, Свобода Велкова, Йордан Цветков, Изабела Дилянова, Виктория Шунина, Невена Крумова, Мария Тодорова, Дора Йорданова, Стоян Йорданов, Александра Субашева, Весела Михайлова, Марин Маринов, Десислава Маринова, Куман Николов, Елена Сърбинска, Мария Иванова, Мария Алексиева, Георги Дренски, Марияна

Робска, Мая Вуцова, Иван Вуцов, Статира Петрова, Константина Станева, Свилен Станев, Лозена Янева, Невена Шомова, Илиана Михнева, Мануела Милева, Елисавета Василева, Пламена Аврамова, Стефан Аврамов, Мартин Стефанов, Силвия Кязим, Мариана Стефанова, Ирена Виденова, Чанка Драганова, Антоанета Гатева, Десислава Коцова, Надежда Атанасова, Сергей Мижорски, Силвия Гемеджиева, Женя Чешмеджиева, Анета Чилева, Росен Чилев, Гергана Димитрова, Вели Аслан, Мария Йорданова, Даниела Желева, Атидже Биркин, Анелия Симеонова, Ивайло Симеонов, Мая Симеонова, Стефани Иванова, Нина Лечева, Мария Николова, Ивелина Пеева, Мария Евтимова, Яна Янчева, Лилия Иванова, Александър Стефанов, Аделина Димитрова, Илиана Михайлова, Костадин Спасов, Виолета Илиева, Борис Неделчев, Ралица Спасова, Ирена Денчева, Ивелина Стефанова, Лора Нейкова, Мариела Стрехин, Галина Първанова, Светослав Димитров, Анатоли Владимиров, Таня Димитрова, Румяна Ангелова, Теодор Ангелов, Джемиле Калъч, Вася Дишова, Галина Илиева, Мария Попова, Анелия Христова, Иванка Илиева, Явор Христов, Петя Атанасова, Русан Атанасов, Бистра Иванова, Аксиния Младенова, Надя Николаева, Ирена Младенова, Сабрина Калъчова, Димитър Байрактаров, Калина Мишева, Мариела Митева, Ралица Христова-Рафаилова, Светослав Рафаилов, Анета Тумбева, Марияна Георгиева, Иван Спасов, Атанаса Газунова, Моника Стоянова, Радост Борисова, Елена Попадийна, Златина Илиева, Веселина Пенева, Добри Пенев, Станка Аламунзарова, Иван Каратабанов, Мария Аламунзарова, Грета Шалапатанова, Петя Евстатиева, Галина Тонева, Деница Узунова, Петър Петров, Ралица Кирова, Димитър Евстатиев, Ангел Желязков, Теодора Желязкова, Даниела Шойлева, Ани Иванова, Боряна Антонова, Анета Паунова, Мария Йовчева, Ася Мутафчийска, Арзие Търпанчева, Пламен Николов, Борислав Пейковски, Екатерина Железарова, Калоян Иванов, Анита Георгиева, Иванка Апостолова, Георги Апостолов, Мая Добрева, Мария Желязкова, Марийка Божкова, Николай Божков, Дарина Михайлова-Паскова, Илия Пасков, Катя Михайлова, Румен Михайлов, Диляна Боевска, Цветелина Авджийска, Стиляна Хаджийска, Анелия Иванова, Георги Ангелов, Велина Генова, Милена Чолакова, Милена Ненова, Даниел Илиев, Елена Манолова, Десислава Михайлова, Мирослава Хаджиева, Симона Стоянова, Младен Михайлов, Евгения Петкова, Пепа Георгиева, Константин Георгиев, Фатме Юнуз, Елена Георгиева, Ралица Наумова, Фатиме Халиблям, Валентин Борисов, Камен Събев, Христиана Тодорова, Ана-Мария Цветкова Маджарова, Георги Маджаров, Светослав Тодоров, Валентина Янакиева, Стефан Янакиев, Радина Данчева, Димитър Борисов, Мартина Стоянова, Милена Бирова, Румяна Стефчева, Полет Георгиева, Цветомир Георгиев, Силвия Балкова-Вангелова, Койо Вангелов, Иванка Балкова, Костадин Балков, Ангелина Вангелова, Николай Вангелов, Юлия Панчева, Добромора Добричкова, Красимир Николов, Нели Добричкова, Атанас Добричков, Патриция Николова, Севда Николова, Диана Стоянова, Елена Калинкова, Росица Георгиева, Зоя Димитрова, Жасмина Лисичкова, Алеко Пехливанов, Полина Илиева, Добриня Радева, Ева Андреева, Цонка Томова, Златка Петрова, Даниела Лилова, Диана Божкова, Иван Божков, Веска Димова, Димитрина Динева, Малина Иванова, Ана Патазов, Мария Димитрова, Данирла Николова, Димитър Николов, Ирина Апостолова, Георги Апостолов, Вероника Христова, Луиза Петрова, Искра Джупанова, Соня Митева, Моника Илиева Илиева-Иванова, Антония Дерекювлиева, Лиляна Дерекювлиева, Евелина Пейчева, Илиана Цанкова, Яна Александрова, Мирослав Александров, Юлия Герасимова, Радослава Златкова, Цветомира

Сирянова, Доника Дончева, Антоанета Ангелова, Юлиана Ченкова, Веселина Стаматова, Росица Доленска, Десислава Георгиева, Павел Ничев, Добринка Райчева, Николета Мирковлиева, Диляна Йорданова, Ваня Димитрова, Мария Джавгова, Петя Виденова, Кристиана Цветкова, Мирена Ангелова, Калина Янколова, Стела Владимирова, Виктория Тахмисян, Николай Николов, Невена Русева, Щилияна Георгиева, Константин Георгиев, Камен Русев, Стефка Георгиева, Ваня Демирева, Соня Русева, Златина Александрова, Мария Димова, Константин Димов, Боряна Алексова, Християн Димитров, Михаил Гаврилов, Ивана Татарска, Алина Данчева, Орлин Димов, Красимира Данчева, Анелия Радева, Боряна Христова, Анелия Митова, Назми Хакъ, Лейля Али, Ахмед Али, Мюрвет Ибрям, Адриана Христова, Пламена Радкова, Светлана Камбурова, Георги Камбуров, Кристина Димитрова, Йоанна Георгиева, Павел Георгиев, Нели Стойкова, Паруш Иванов, Димитър Димитров, Николина Димитрова, Александра Тончева, Георги Тончев, Мила Ангелова, Владислав Ангелов, Мария Момчилова, Момчил Момчилов, Веселин Кацаров, Веселина Иванова, Ивайло Спиридонов, Антон Кинев, Десислава Гошев, Делян Гошев, Венцислава Атанасова, Даниела Габрилова-Илиева, Антоанета Тонева-Вълева, Калина Ангелова, Христо Ангелов, Вяра Баракова, Николай Антонов, Галина Трифонова, Хабибе Исмаил, Исмаил Исмаил, Валентина Лазарова, Стела Младенова, Георги Турлаков, Каменка Младенова, Ангел Младенов, Ирена Здравкова, Мартина Георгиева, Стела Самунева, Лазар Вълков, Величка Цветанова, Цветелина Цветанова, Вълко Цветанов, Десислава Христова, Зорница Костова, Гергана Кюбашиева, Емилия Николова, Велизара Матова, Гергана Стоичкова, Десислава Цонева, Ангела Джестанов, Рукие Зиннурейн, Полина Градинарова, Елена Лилова, Таня Вълчева, Валентина Христова, Станимир Иванов, Теодора Пенева, Силвия Христова Цветомира Тушева, Олег Златанов, Полина Христова, Десислава Йорданова, Юрий Йорданов, Мая Димитрова, Стануш Димитров, Дора Василева, Габриела Радева, Мария Караиванова, Светлана Иванова, Памела Бендерлийска, Галя Костадинова, Цветелина Христова, Мария Точева, Георги Георгиев, Боряна Начева, Жанета Жекова, Николай Иванов, Иванка Стаматова, Мирослав Стаматов, Николай Иванов, Маргарита Велева, Ваня Ганчева, Ирена Шишкова, Диана Симеонова, Диян Димитров, Живка Колева, Елица Христова- Анастасова, Георги Анастасов, Филип Филипов, Таня Русимова, Ивелина Александрова, Таня Гегова, Стела Пандалиева, Мария Велева, Радостина Янева, Йордан Николов, Камелия Бирникова, Антоанета Гергинова, Даниела Гергинова, Любчо Пенчев, Петър Вълков, Гергана Георгиева, Нели Симеонова, Жаклина Ялнъзова, Анелия Петкова, Катерина Вълчева, Борислава Тончева, Антон Тончев, Нели Василева, Силвана Георгиева, Цветелина Иванова, Михаела Чаушева, Калина Митева, Милена Куртева, Ралица Карапетрова, Деница Радкова, Димитър Нешев, Марина Фалджийска, Богдана Миленкова, Полина Георгиева, Се-вил Мустафова-Исмаилова, Десислава Маринова, Ивелина Василева, Бисерка Цонкова, Деян Василев, Иван Ганев, Деница Господинова, Таня Проданова, Бисерка Кръстева, Оля Тодорова, Теодора Цолова, Момчил Тодоров, Милко Димитров, Светлин Добрев, Силвия Кръстева, Кристина Костадинова-Трифорова, Силвия Николова, Диляна Миладинова, Станислава Спиридонова, Димитър Шопов, Стоянка Александрова, Станислава Славова-Маринова, Зорница Балабанова, Зорница Балабанова, Анета Чуткина, Илия Обрейков, Велимира Кирева, Галин Балчев, Анита Петкова, Светлана Мирчева-Траянова, Галина Илиева, Аниела Голешева, Петко Гангаров, Станимира Йорданова, Велислава Радкова Георгиева,

Георги Любофетов Георгиев, Мариам Благоева, Пенко Йорданов, Гергана Симеонова, Гергана Симеонова, Виолета Маринчешка, Иван Вуцов, Донка Янкова, Цветомир Гюров, Гергана Капнилова, Пенка Рангелова, Лилия Велчева, Цвета Димитрова, Веселин Димитров, Павел Захов, Радостина Христова, Милен Миленов, Деница Миленова, Светла Данева, Мария Търпова, Венелина Тодорова, Йордан Данев, Еленка Данева, Румен Данев, Тоню Тонев, Ива Вергиева, Алит Сайтов, Невена Кирилова, Елена Янева, Янка Динкова, Ангелина Ангелова, Руслана Стойчева, Деница Георгиева, Люба Канонова, Анита Наумовска, Светослав Праматаров, Христиан Праматаров, Силвия Йорданова, Мария Георгиева, Деница Върбанова, Георги Шопов, Величка Шопова, Лиляна Шопова, Даниела Василева, Наталия Христова, Мария-Мадлен Иванова, Петя Христова, Илхан Исметов, Анастасия Божидарова Петрова, Величка Иванова, Елена Бъчварова, Яна Манова, Искра Хотнишка, Татяна Шойлева, Павлина Белчева, Биляна Божилова, Радостина Щерева, Любомир Щерев, Кремена Горчева, Мария Димитрова, Искра Дончева, Надка Илиева, Иван Стойчев, Георги Георгиев, Моника Стойчева, Мария Стойчева, Костадин Попадийн, Ралица Гаврилова, Петя Петрова, Теодора Дикова, Наталия Попова, Ангел Попов, Екатерина Йосифова, Ралица Кунева, Димитър Станчев, Искра Петрова, Юлия Маркова, Сание Хакъ, Камелия Русева, Димитрийка Генова, Димитър Петков, Велина Вълканова, Георги Йовков, Петя Славина, Анна Данкина, Фигиан Джавид, Бейхур Сюлейман, Николай Стоянов, Милена Гъгнева, Елица Владимирова, Валентина Белчева, Елена Шаркова, Асен Шарков, Жасмина Анастасова, Десислава Христова, Ванина Колева, Динко Колев, Мария Герджикова, Лилия Александрова, Мона Кирязова, Йоана Влаевска, Даниела Борисова, Станислав Тасев, Алена Дякова, Красимира Ганчева, Любомир Николов, Тодора Димитрова, Александър Владимиров, Илина Карадачева, Величка Тонева, Недко Чечев, Емине Молаахмедова, Гергана Пожгай, Милена Хубавенска, Илия Илиев, Анета Кирилова, Татяна Джокло, Яна Попандреева-Донева, Иван Горанов, Десислава Бакалова, Полина Шаркова, Владимир Шарков, Миглена Петкова, Сузан Шабан, Фани Георгиева, Павлин Пенчев, Марко Костадинов, Sevim Murad, Hatice Murad, Виолета Маринчешка, Диана Димова, Елена Видева, Николай Видев, Дарина Василева, Деница Кирева-Михова, Дияна Недялкова, Вероника Мирчева, Красимира Влаевска, Ширин Стамболов, Владимир Караджов, Мартина Атанасова, Диана Йовчева, Светослава Балкалска, Блага Лалева, Адрияна Николова, Даниел Испорски, Диана Димова, Вероника Пиперкова, Зорница Ангелова Зафирова, Георги Петров Стоев, Десислава Симеонова, Павлин Панов, Анита Михайлова, Зорница Грънчарова, Станимира Пиндурска, Чана Лозева, Златко Каменаров, Станимира Пиндурска, Чана Лозева, Златко Каменаров, Полина Атанасова, Илияна Рангелова, Йоана Иванова, Силвия Янчева, Тодорина Тодорова, Мариета Митева, Марина Ованезова, Анелия Генова, Ивелина Христова, Ивелина Кацарова, Полина Христова, Християн Христов, Константина Минкова, Десимир Станев, Любов Йосифова Валентинова, Христина Чавдарова, Камелия Димитрова, Милен Михайлов, Ирина Хаджиева, Светослав Христов, Петя Калудова, Лилия Радкова, Кристина Иванова, Юлияна Русинова, Лора Цветкова, Цветомир Тодоров, Теодора Макендуди, Юлия Цале, Джоджи Цале, Даниела Йорданова, Антония Петкова, Ваня Николова, Виктор Кръстев, Петя Янева, Елена Николова, Надежда Трушкова, Любен Трушков, Силвия Зарева, Михаил Грауер, Елли Гарова, Диана Тенева, Петя Масри, Емилия Николова, Румен Стайков, Мария Балабанова, Йоана Славчева, Красимира

Христова, Юлиян Филипков, Елисавета Пенчева, Мануела Борисова, Станислава Димитрова, Веселина Илич, Янета Ганчева, Силвия Маринова, Галя Георгиева, Петко Георгиев, Мария Тонева, Ивелина Иванова, Стелиян Тонев, Цвета Георгиева, Вера Вулджева, Костадинка Тотева, Юлиана Иванчева, Петър Иванчев, Христина Джамбова, Мария Тенева, Таня Аничкина, Любомир Велинов, Даниела Грекова, Мая Бозева, Величко Бозев, Донка Павлова, Джейлян Юсуф, Самет Юсуф, Зорница Шарбанова, Ивелина Кърпачева, Величко Морев, Дафина Христова, Красина Антонова, Никола Качаков, Антония Митева, Георги Симеонов, Мустафа Атип, Ралица Михова, Петя Дончева, Гергана Дойнинска, Владислав Бараков, Иванина Черкезова, Мирослав Савов, Красимира Дукова, Джелил Джелил, Ивелин Аврамов, Цветелина Аврамова, Елеонора Бенджева, Иван Панайотов, Теодора Стефанова, Мирослава Попова, Невена Алтънова, Ирина Крумова, Мая Петкова, Александър Петков, Тоника Иванова, Здравко Иванов, Илина Ботева, Мирослав Радев, Татяна Борисова, Ружа Манолова, Йовица Поповски, Десислава Димитрова, Станислав Стоянов, Цветелина Кирова, Любка Драганова, Мариян Драганов, Милена Дормушева, Марияна Комитова, Василена Попова-Каварджиева, Благовест Крумов, Златина Стефанова, Ирена Незирова, Снежана Бахнева, Ивайла Неделчева, Иван Иванов, Борислав Славов, Борислава Коцева, Димитър Георгиев, Мери Неделчева, Любима Богданска, Крум Богдански, Кристина Георгиева, Тихомир Георгиев, Десислава Сарадинова, Христо Стоянов, Венета Пейкова, Емил Пейков, Авише Крантева, Магдалена Ламбева, Румяна Йорданова, Ивайло Косатев, Иванка Василева, Дарина Илиева, Данаил Панайотов, Диана Панайотова, Венцеслав Панайотов, Светлана Стоянова, Гинка Делчева, Милко Стефанов, Мариета Стоянова, Емилия Бойчева, Бойчо Бойчев, Милена Бойчева, Симеон Бойчев, Никола Шунин, Сейди Киневир, Атанас Тодоров, Кристина Кленска, Желка Тодорова, Веселин Тодоров, Мария Костадинова, Красимир Костадинов, Стойчо Кленски, Калина Кленска, Милен Кленски, Йонко Йовчев, Людмила Иванова, Ирина Иванова, Мелани Иванова, Вера Вълчева, Добринка Димитрова, Кристина Асенова, Любомир Томов, Преслава Костова, Надя Ортакчийска, Зорница Ковачева, Захари Захариев, Добромир Иванов, Недялка Иванова, Мирела Иванова, Йордан Иванов, Йоана Атанасова, Живко Живков, Пламена Стефанова-Кънчева, Радостина Стойкова-Григорова, Севинч Юмерова, Шенсой Юмеров, Миглена Маринова, Адриана Кърконьова, Цветелина Райдър, Едуард Кираджиев, Маргарита Кърконьова, Виктория Елкина.