ВАКСИНОПРОФИЛАКТИКА ПРИ БАКТЕРИАЛНИ ИНФЕКЦИИ

Виктория Димова[1], Илияна Велева[1], Моника Момчилова[1], Пламен Бекяров[2,3]

[1]Студент, УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна
[2] УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна
[3]Специализирана болница по акушерство и гинекология за активно лечение „Проф. д-р Димитър Стаматов“ – Варна

VACCINATION PROPHYLAXIS FOR BACTERIAL INFECTIONS

Victoria Dimova[1], Iliyana Veleva[1], Monika Momchilova[1], Plamen Bekyarov[2,3]

[1] Student, TS Assistant Pharmacist, Medical University of Varna
[2]TS Assistant Pharmacist, Medical University of Varna
[3]Specialized Hospital of Obstetrics and Gynecology for Active Treatment “Prof. Dr. D. Stamatov” - Varna, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Въведение: *Бактериалните инфекции засягат все по-голяма част от населението и са една от основните заплахи за човешкото здраве в световен мащаб. Лечението им е все по-трудно поради резистентността на бактериите към различни групи антибиотици. Това води до използването на алтернативни методи за борба с тези инфекции, един от които е използването на ваксини за профилактика.*

Цел: *Целта на нашето проучване е да анализираме данни от различни научни публикации и да проучим ефективността на ваксините срещу едни от най-разпространените патогени, причиняващи инфекции.*

Материали и методи: *Проучването е проведено чрез използването на литературен метод. Включени бяха статии, публикувани в следните бази данни: PubMed и Google Scholar, като търсенето обхвана публикации от 2019 г. до 2024 г.*

Резултати: *Направеното проучване показа, че ваксинопрофилактиката е широко използван метод за борба с различни бактериални патогени. Наличието на стриктна ваксинационна програма и спазването й води до намаляване на разпространението на животозастрашаващи инфекциозни заболявания. В България имунизирането започва още от родилните домове, дока-*

ABSTRACT

Introduction: *Bacterial infections affect an increasing portion of the population and pose a significant threat to global health. Treatment has become more challenging due to bacterial resistance to various antibiotics, leading to the need for alternative methods to combat these infections. One such method is vaccination prophylaxis.*

Aim: *The aim of this study is to analyze data from scientific publications and assess the effectiveness of vaccines against some of the most common bacterial pathogens.*

Materials and Methods: *This study was conducted using a literature review approach, focusing on articles published in PubMed and Google Scholar from 2019 to 2024.*

Results: *Our study found that vaccination prophylaxis is a widely used method for combating various bacterial pathogens. A strict vaccination program and adherence to it significantly reduce the spread of life-threatening infectious diseases. In Bulgaria, immunization begins in maternity wards, while in some European countries, it starts after the second month of life.*

Conclusion: *The increasing spread of bacterial infections can be mitigated by developing new vaccines and optimizing the prophylaxis of existing ones. Adherence to immunization schedules significantly re-*

то в някои страни в Европа то започва чак след втория месец от раждането на бебетата.

Заключение: *Все по-широкото разпространение на бактериалните инфекции може да се ограничи чрез разработване на нови ваксини и профилактика с вече наличните. Стриктното спазване на имунизационните календари значително намалява разпространението на сериозни инфекции и подобрява общественото здраве.*

Ключови думи: *ваксини, профилактика, патогени, бактериални инфекции*

duces the spread of serious infections and improves public health.

Keywords: *vaccines, prophylaxis, pathogens, bacterial infections*

УВОД

Бактериалните инфекции оказват голямо влияние върху общественото здраве. Бактериите се предават на хората чрез въздух, вода, храна или живи вектори, а някои от тях са част от нормалната микрофлора. Превантивните мерки оказват голямо въздействие върху заболеваемостта и смъртността. Такива мерки включват пречистване на питейната вода, имунизация на животни и хора чрез ваксини, спазване на протоколи за ограничаване на вътреболничните инфекции и др. Използването на антибиотици е довело до революция в лечението на бактериалните инфекции, спасявайки безброй животи и подобрявайки здравето на хората по целия свят. Въпреки това глобалната заплаха от развитие на антимикробна резистентност (AMR) се увеличава, превръщайки се в едно от най-големите предизвикателства за общественото здраве в днешно време. Нарастващата резистентност към множество лекарства изисква нови и ефективни терапии, както и стратегии за превенция (1).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването е проведено чрез използването на литературен метод. Включени бяха статии, публикувани в следните бази данни: PubMed и Google Scholar, като търсенето обхвана публикации от 2019 г. до 2024 г.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Ваксинацията е едно от най-големите постижения в медицината и общественото здраве през миналия век. Тя играе важна роля в намаляването на разпространението и тежестта на много инфекциозни заболявания, като предотвратява милиони смъртни случаи всяка година. Примери за такива заболявания включват полиомиелит, морбили, дифтерия, тетанус, коклюш и други. Чрез използването на ваксини, които стимулират имунната система да разпознава и унищожава патогени, човечеството е успяло да елиминира или значително да намали честотата на тези заболявания (2).

Ваксините са биологични препарати, които помагат на организма да развие имунитет и да се защити срещу специфични патогени като вируси или бактерии. Ваксините съдържат антигени, идентични с тези на болестотворните микроорганизми. Когато тези антигени попаднат в тялото, имунната система ги разпознава като заплаха, унищожава ги и запомня как да реагира при бъдещ контакт с тях. Това създава така наречената имунна памет, която позволява на организма да отговори бързо и ефективно при ново излагане на същия патоген.

Ваксините могат да бъдат разделени на два основни вида: профилактични и терапевтични. Профилактичните ваксини се използват за предпазване от заболявания, като стимулират организма да произведе антитела, преди да бъде изложено на патогена. Терапевтичните ваксини, от друга страна, се прилагат при вече настъпили заболявания с цел да подпомогнат лечението или да засилят имунната реакция срещу конкретни клетки, като например туморни клетки. Ваксините могат да съдържат отслабени или инактивирани патогени или техни компоненти, които се разпознават от имунната система като чужди агенти и предизвикват имунен отговор.

Атенюираните (живи) ваксини съдържат отслабена форма на патогена, която не може да причини заболяване при здрави хора, но предизвиква силен имунен отговор. Една-единствена доза от тези ваксини може да осигури доживотна защита срещу бактерията или вируса (3).

Инактивираните ваксини съдържат убити патогени. Те също предизвикват имунен отго-

вор, но в повечето случаи предоставят по-слаба защита в сравнение с атенюираните, поради което са необходими бустерни дози. Инактивирани ваксини се използват срещу грип, полиомиелит, бяс и други особено опасни инфекции (4).

Целоклетъчните ваксини (Whole-Cell Vaccines) се състоят от цели патогени, убити чрез формалин или отслабени чрез друг метод, за да не могат да предизвикат инфекции. Тези ваксини стимулират имунния отговор срещу различни антигени на бактерията. Може да предизвикат странични ефекти като треска, локални реакции на мястото на приложение (болка, зачервяване и подуване) и в редки случаи сериозни реакции като конвулсии.

Ацелуларните ваксини (Acellular Vaccines) се състоят от части на патогените. Появяват се през 90-те години, за да намалят страничните ефекти, свързани с „whole-cell" ваксините, като същевременно осигуряват висока степен на защита (3).

Субединичните, конюгирани, рекомбинантни и полизахаридни ваксини съдържат само части от патогена (например белтък, капсид или захар), което минимизира риска от странични ефекти. Тези ваксини предизвикват силен имунен отговор. Коклюшната и противогрипната ваксина са примери за субединични ваксини (3,5).

Токсоидните ваксини се прилагат при някои бактериални заболявания и създават имунитет срещу частите на микроба, който предизвиква инфекция. Осигуряват защита при тетанус - симптомите не се причиняват от бактерията *Clostridium tetani*, а от произвеждания от нея невротоксин (тетаноспазмин).

Векторните ваксини представляват тип живи ваксини, които са разработени чрез генетично модифициране на безвредни микроорганизми. В техния геном по изкуствен път са вградени нуклеинови последователности, които кодират антигени, способни да предизвикат необходимия имунен отговор. Аденовирусът например се използва като вирусен вектор в някои от ваксините срещу COVID-19, които се тестват в клинични изпитвания (3).

1. Ваксини срещу Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae е патоген, отговорен за значителен брой случаи на пневмония, свързан с над 2 милиона смъртни случая годишно, като най-уязвими са малките деца и възрастните хора над 65 години. Той представлява грам-положителна бактерия, която се отличава с наличието на най-малко 98 различни капсулни серотипа. Пневмонията като възпалително заболяване на белите дробове допринася за висока смъртност в глобален мащаб и се причинява от разнообразни патогени, включително бактерии, вируси и гъбички. Фактори като сърдечна недостатъчност, бъбречни и белодробни заболявания повишават риска от развитие на пневмококова пневмония. Въпреки значителното намаляване на заболеваемостта, след въвеждането на пневмококовата ваксина през 80-те години на миналия век, съществуващите ваксини осигуряват ограничена защита само срещу серотиповете, включени в тях. Това създава условия за възход на резистентни на антибиотици щамове, чиито серотипове не са включени в самите ваксини (6).

В момента ваксините за профилактика на инфекции, причинени от *Streptococcus pneumoniae*, са:

- **PCV10** (Synflorix®) **и PCV13** (Prevenar-13®) (пневмококова конюгирана ваксина, съответно 10- и 13-валентна) (7).

- PCV10 (Synflorix®) се препоръчва за рутинна имунизация на деца от 6 седмици до 2 години за профилактика на инвазивната пневмококова инфекция. От 2 до 6-месечна възраст се поставят общо 4 дози, разпределени по схемата 3+1. Схемата „3+1 дози" означава, че първоначално се прилагат три последователни дози от ваксината през определени интервали, а след това се добавя една допълнителна (бустерна) доза след определен период. Първите три дози се прилагат на бебето в ранна възраст, на 2, 4 и 6 месеца. Бустерната доза се прилага след няколко месеца, обикновено между 12 и 15 месеца. Тя е необходима за поддържане и усилване на имунния отговор, като по този начин осигурява по-дългосрочна защита срещу пневмококови инфекции. От април 2010 г. ваксината е включена в задължителния имунизационен календар на Република България;

- PCV13 (Prevenar-13®) се препоръчва за всички деца от 2 месеца до 5-годишна възраст. Препоръчителните схеми за прилагане са 3+1 (2-ри, 3-ти, 4-ти месец и бустерна доза през втората година). Може да се прилага като еднократна доза и при деца от 6 до 18-годишна възраст, които страдат от хронични заболявания (8).

- **PPV23** (пневмококова полизахаридна ваксина, 23-валентна) е препоръчителна за лица на и над 65-годишна възраст, както и при деца над 2-годишна възраст, при които съществуват рискови фактори (аспления, хронични сърдечни, белодробни или чернодробни заболявания, захарен диабет, синдром на Даун и др). Обикновено тази

ваксина се прилага като еднократна доза, но при някои пациенти може да се наложи бустер доза след 5 години, в зависимост от състоянието на имунната им система. Ваксинирането не се препоръчва за здрави деца и възрастни, тъй като рискът от развитие на пневмококова инфекция е малък (9). Тези ваксини са доказано ефективни в превенцията на заболявания, причинени от *Streptococcus pneumoniae*, особено при уязвими групи, като кърмачета, малки деца, възрастни хора над 65 години, лица с хронични заболявания и тези с имунен дефицит.

В имунизационния календар на Република България има ваксина срещу пневмококови инфекции (Synflorix), която се прилага от 6-ата, 14-ата седмица и от 12-ия месец (не по-рано от 6 месеца след прилагане на втория прием). Пневмококовата ваксина в България е задължителна за кърмачетата и препоръчителна при определени категории (лица над 65 години, лица с имунодефицит, HIV и др.) (10).

В процес на разработване са нови пневмококови ваксини. Във Фаза 3 на клинични изпитвания са PCV15 (V114) и 20vPnC, които представляват конюгирани пневмококови ваксини. Разработват се и инактивирани „whole-cell" и протеинови ваксини, които са във Фаза 1 или 2 на клиничните изпитвания (11).

2. Ваксини срещу Bordetella pertussis

Коклюшът, предизвикан от бактерията *Bordetella pertussis*, все още представлява сериозна опасност за нашето здраве. Това се дължи на доброволното отказване от ваксинация в последните години. Коклюшът е изключително заразно респираторно заболяване, което може да предизвика тежки пристъпи на кашлица. Той е особено опасен за бебетата, тъй като може да доведе до сериозни усложнения като пневмония, гърчове, мозъчни увреждания и дори смърт.

Ваксината срещу коклюш играе ключова роля в предотвратяването на разпространението на болестта, която лесно се предава по въздушно-капков път. Освен това ваксинацията спомага за постигане на групов имунитет, като защитава онези, които не могат да бъдат ваксинирани. Тя е включена в комбинираните ваксини DTaP (за деца) и Tdap (за юноши и възрастни), които осигуряват защита и срещу дифтерия и тетанус.

Производството на ваксини срещу коклюш започва в началото на XX век. Първата „whole-cell" ваксина срещу коклюш е разработена през 1940 г. и е базирана на убити бактерии *Bordetella pertussis* или техните компоненти, които предизвикват имунен отговор в организма. Ваксината е широко използвана през 50-те и 60-те години на миналия век и демонстрира значителен успех в намаляването на заболеваемостта от коклюш. Въпреки това тя е свързана с редица нежелани реакции, включително треска и локални реакции на мястото на приложение. DTP (Diphtheria, Tetanus, Pertussis) е комбинирана ваксина, която включва имунна защита срещу дифтерия, тетанус и коклюш (12).

От 1990 г. насам, се появяват „acellular" ваксини, които съдържат само определени антигени на *B. pertussis*, а не цели клетки. Тези ваксини са по-специализирани и водят до по-малко странични ефекти, като по този начин осигуряват по-добър профил на безопасност и толерантност. DTaP (Diphtheria, Tetanus, and Pertussis) е комбинирана ваксина срещу дифтерия, тетанус и коклюш. Съдържа пречистени антигени на *B. pertussis* като адхезинови и токсинни антигени (13). Tdap (Tetanus, Diphtheria, and Pertussis) се използва като бустерна ваксина при юноши и възрастни. Съдържа пречистени антигени на *Bordetella pertussis*, подобно на DTaP, но с по-ниска доза от коклюшния антиген. Предназначена е главно за деца под 7-годишна възраст. Ваксината се прилага в пет дози на възраст 2 месеца, 4 месеца, 6 месеца, 15–18 месеца и 4–6 години като част от рутинната имунизационна програма за деца.

Имунната защита започва да отслабва след около 4 до 12 години, което налага използването на бустерни дози (Tdap) за поддържане на дългосрочен имунитет.

„Whole-cell" ваксината, въпреки ефективността си, е свързана с по-висок риск от странични ефекти, което е довело до преход към пречистени („acellular") ваксини, които предлагат подобрен профил на безопасност (14).

В България масовата ваксинация срещу коклюш започва през 1957г. с въвеждането на ваксина тип „Whole-cell" (wcP). През 2008 г. е въведена предучилищна подсилваща доза с ацелуларна коклюшна ваксина (acP) на 6-годишна възраст, а през 2010 г. се преминава изцяло от wcP към acP ваксини. След тези промени годишната заболеваемост от коклюш в страната е сравнително ниска в сравнение с други европейски държави. На 6-годишна възраст децата получават подсилваща доза от acP, а от 1 януари 2020 г. в имунизационния календар е включена още една подсилваща доза acP (като част от Tdap) на 12-годишна възраст (14).

3. Ваксини срещу Corynebacterium diphtheriae

Дифтерията е инфекция, която може да бъде смъртоносна и се причинява основно от токсигенни щамове на *Corynebacterium diphtheriae*. Обикновено заболяването протича като остра респираторна инфекция, характеризираща се с образуване на псевдомембрана в гърлото, въпреки че може да се прояви и с кожни инфекции. Системните ефекти на дифтерията като миокардит и невропатия, които повишават риска от смърт, са свързани с дифтериен токсин - екзотоксин, който инхибира синтеза на протеини и предизвиква клетъчна смърт (15).

През XX век е разработен дифтериен токсоид чрез обработка с формалин и топлинна инактивация, без използване на антитоксин, за да предизвика безопасно активен имунитет при хората. Този токсоид, наречен анатоксин, става основа за създаването на ефективна ваксина срещу дифтерия. До днес тези ваксини са претърпели различни модификации, за да се постигне по-висока чистота и да се намали нуждата от многократни подсилващи дози. В момента масовата ваксинация в детска възраст значително намалява тежестта на заболяванията. В Съединените щати педиатричната формула на ваксината (DTaP) е достъпна под търговските наименования Infanrix® и Daptacel®. Ваксините за тийнейджъри и възрастни (Tdap), които са одобрени през 2005 г., се предлагат под марките Boostrix® и Adacel® (16).

В България за предпазване от дифтерия най-често се използват Infanrix® , Boostrix® , Hexacima® и Tetraxim® . Тези ваксини се използват в различни възрастови групи и ситуации в зависимост от имунизационния календар и специфичните нужди на пациента.

4. Ваксини срещу Mycobacterium tuberculosis

Въпреки широката употреба на ваксината срещу туберкулоза при деца, известна като BCG® (Bacillus Calmette-Guérin), болестта все още представлява глобален проблем. За да бъде ефективна една нова ваксина срещу туберкулоза, която да замени или подобри BCG®, тя трябва да съдържа антигени, които могат да предизвикат правилните Т-клетъчни отговори (17).

Туберкулозата се характеризира със специфичен механизъм за оцеляване, при който около 10% от заразените хора развиват активно заболяване, докато останалите не проявяват симптоми, но остават носители на бактерията *Mycobacterium tuberculosis* за дълъг период. За да бъде успешна, ваксината срещу туберкулоза трябва да постигне две основни цели: в краткосрочен план да предотврати нови инфекции и реактивиране на латентни случаи и в дългосрочен план напълно да елиминира инфекцията с *M. tuberculosis.* В момента съществуващите профилактични и терапевтични ваксини срещу туберкулоза се фокусират главно върху първата цел (17).

MTBVAC® е първата жива атенюирана ваксина срещу *Mycobacterium tuberculosis,* която е достигнала до клинични изпитвания и демонстрира сходен профил на безопасност с ваксината BCG®. В момента се планират допълнителни изследвания, които ще включват повече параметри за оценка на имунния отговор и ще обхванат по-голям брой участници, включително възрастни и юноши. Целта е да се направи по-пълно сравнение на имуногенността на MTBVAC® и BCG® в страни, където туберкулозата е широко разпространена (18).

В България срещу туберкулоза се използва ваксината BCG® . Тя е част от задължителния имунизационен календар на страната и се прилага на новородени през първата седмица след раждането. В някои случаи се прави реваксинация на деца на 7-годишна възраст, ако резултатът от туберкулиновия тест (Манту) е отрицателен.

5. Ваксини срещу Vibrio cholerae

Vibrio cholerae е основна причина за тежки диарийни заболявания и остава сериозен здравен проблем в страни с нисък и среден доход, където достъпът до безопасна питейна вода, санитарни условия и хигиена е ограничен. Има два фекално-орални механизма на предаване на *V. cholerae*: единият включва директно разпространение от човек на човек вследствие на консумация на храна или вода, заразени с бактерията, а другият включва пиене на екологично замърсена вода от езера или реки. Тежко протичащата холера може бързо да доведе до хиповолемичен шок след появата на диария и повръщане. Въпреки това чрез водно-електролитна терапия лекарите могат да намалят процента на смъртност от над 50% до по-малко от 1% (19).

Съществуват два основни типа ваксини срещу холера:

- Инактивирани (убити) ваксини - Тези ваксини съдържат убити бактерии *Vibrio cholerae* и обикновено се приемат орално. Те стимулират имунната система, като създават защита срещу бъдеща инфекция.

Пример за такава ваксина е Dukoral®, която се използва в много страни за профилактика при пътуващи. Тази ваксина е лицензирана в началото на 90-те години на миналия век, след като е доказано, че е безопасна и ефективна в голе-

ми проучвания. В първото проучване, проведено сред 90 000 деца и жени в Бангладеш, ваксината показва 85% защита срещу холера през първите 4–6 месеца след ваксинацията и 50–60% защита през следващите 3 години (20). Второ проучване, проведено сред перуански войници, показва 86% ефективност на ваксината срещу холера 6–8 месеца след ваксинацията. Ваксината осигурява и известна защита срещу диария, причинена от *E. Coli* (21).

- Живи атенюирани ваксини - Vaxchora® е жива атенюирана ваксина срещу холера, която се приема в една доза. Тя е разработена така, че бактериите да не могат да произвеждат токсина, който причинява симптомите на холера. Разработването на тази ваксина започва през 1980 г. и служи като модел за създаването на други подобни ваксини като Vivotif®, Rotarix®, MMR®, OPV® (22).

Ваксините срещу холера като Dukoral® и Vaxchora® играят важна роля в защитата на пътуващите и населението в ендемични зони, като осигуряват значителна защита срещу заболяването (23).

ИЗВОДИ

Ваксините са ключов инструмент в борбата срещу инфекциозни заболявания, като те не само предотвратяват индивидуални случаи на заболявания, но и допринасят за изграждането на колективен имунитет. Съществуват различни типове ваксини, всяка със специфичен начин на действие и предназначение, което позволява гъвкавост в подходите за контрол на болестите. Исторически ваксинацията е довела до елиминиране или значително намаляване на разпространението на тежки заболявания като полиомиелит, дифтерия и коклюш. Новите разработки в областта на ваксините, като генетичните и векторните ваксини, продължават да разширяват възможностите за предпазване от инфекциозни заболявания в глобален мащаб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R, Serruto D. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. Nat Rev Microbiol. 2021 May 4;19(5):287–302.
2. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. EMBO Mol Med. 2014 Jun 6;6(6):708–20.
3. Office of Infectious Disease and HIV/AIDS Policy (OIDP). https://www.hhs.gov/immunization/basics/types/index.html. 2022. Vaccine Types.
4. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. Nat Med. 2005 Apr 5;11(S4):S5–11.
5. Kayser V, Ramzan I. Vaccines and vaccination: history and emerging issues. Hum Vaccin Immunother. 2024 Mar 11;17(12):5255–68.
6. Kim GL, Seon SH, Rhee DK. Pneumonia and Streptococcus pneumoniae vaccine. Arch Pharm Res. 2017 Aug 22;40(8):885–93.
7. Мангъров А. Пневмококови ваксини. Списание "Мединфо." 2011;10.
8. https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/pcv.pdf [Internet]. 2023. Pneumococcal Conjugate Vaccine: What You Need to Know.
9. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23). https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/pubinfo/adult/pneumo/ppvfaq.pdf.
10. https://plusmen.bg/bg/mandatory-vaccination/calendar/2024 [Internet]. Имунизационния календар на Република България за 2024 г.
11. Masomian M, Ahmad Z, Ti Gew L, Poh CL. Development of Next Generation Streptococcus pneumoniae Vaccines Conferring Broad Protection. Vaccines (Basel). 2020 Mar 17;8(1):132.
12. Mattoo S, Cherry JD. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to Bordetella pertussis and Other Bordetella Subspecies. Clin Microbiol Rev. 2005 Apr;18(2):326–82.
13. Wolf MA, O'Hara JM, Bitzer GJ, Narayanan E, Boehm DT, Bevere JR, et al. Multivalent mRNA-DTP vaccines are immunogenic and provide protection from Bordetella pertussis challenge in mice. NPJ Vaccines. 2024 Jun 10;9(1):103.
14. Hall JM, Bitzer GJ, DeJong MA, Kang J, Wong TY, Wolf MA, et al. Mucosal Immunization with DTaP Confers Protection against Bordetella pertussis Infection and Cough in Sprague-Dawley Rats. Infect Immun. 2021 Nov 16;89(12).
15. Chaudhary A, Pandey S. Corynebacterium Diphtheriae. 2024.
16. Vasco A. Pathogenesis of Corynebacterium diphtheriae and available vaccines: An Overview. Global Journal of Infectious Diseases and Clinical Research. 2017 Oct 30;020–4.
17. Tang J, Yam WC, Chen Z. Mycobacterium tuberculosis infection and vaccine development. Tuberculosis. 2016 May;98:30–41.
18. Spertini F, Audran R, Chakour R, Karoui O, Steiner-Monard V, Thierry AC, et al. Safety of human immunisation with a live-attenuated Mycobacterium tuberculosis vaccine: a

randomised, double-blind, controlled phase I trial. Lancet Respir Med. 2015 Dec;3(12):953–62.

19. Chowdhury F, Ross AG, Islam MT, McMillan NAJ, Qadri F. Diagnosis, Management, and Future Control of Cholera. Clin Microbiol Rev. 2022 Sep 21;35(3).

20. Clemens J, Harris J, Khan MR, Kay B, Yunus M, Svennerholm AM, et al. FIELD TRIAL OF ORAL CHOLERA VACCINES IN BANGLADESH. The Lancet. 1986 Jul;328(8499):124–7.

21. Sanchez JL, Vasquez B, Begue RE, Meza R, Castellares G, Cabezas C, et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. The Lancet. 1994 Nov;344(8932):1273–6.

22. Song KR, Lim JK, Park SE, Saluja T, Cho SI, Wartel TA, et al. Oral Cholera Vaccine Efficacy and Effectiveness. Vaccines (Basel). 2021 Dec 15;9(12):1482.

23. Holmgren J. An Update on Cholera Immunity and Current and Future Cholera Vaccines. Trop Med Infect Dis. 2021 Apr 28;6(2):64.

Пламен Бекяров
Медицински колеж
бул „Цар Освободител“ 84
Варна, 9000
e-mail: plamen.bekyarov@mu-varna.bg