

## КОРЕСПОНДЕНЦИЯ CORRESPONDENCE

### БЪЛГАРСКИЯТ ПРИНОС В СЪЗДАВАНЕТО НА ПАРОТИТНА ВАКСИНА

*Хр. Одисеев*

### BULGARIAN CONTRIBUTION TO THE INVENTION OF MUMPS VACCINE

*Hr. Odiseev*

**Резюме:** Менингеалните реакции при болните от епидемичен паротит са често явление. Този факт се обяснява със засягане на менингите от паротитния вирус. Със създаването на паротитни ваксини това становище се пренесе и върху редките менингеални реакции при ваксинираните. В настоящата статия се излага становището, че тези реакции, патогенетично обусловени и неизбежни, се дължат на възпаление на плексус хориоидеус от паротитния вирус, вирулентни или ваксинални щамове, увеличаващо ликворната секреция и интракраниалното налягане, в резултат на което се явяват менингеалните симптоми. При ваксинираните деца морфологичните промени в плексус хориоидеус са много по-слаби, поради което изявата на клинични симптоми е изключение (1 на 5000-10 000 ваксинирани). Те са леки, бързопреходни и без остатъчни явления. Въз основа на това авторът е на мнение, че ваксиналните менингеални реакции не представляват контраиндикация за паротитна ваксинация и започна приложението ѝ в практиката от самото начало (1968 г.). Впоследствие това становище бе прието и от другите страни, и накрая – и от СЗО (2007 г.).

**Ключови думи:** епидемичен паротит, паротитни вируси и ваксини, плексус хориоидеус, менингеални реакции

**Адрес за кореспонденция:** д-р Христо Одисеев, дмн, ул. „Цветна градина“ 52, 1421 София, тел.: 02/865 55 32

---

*Summary: Meningeal reactions in patients with mumps are common due to involvement of the meninges by the mumps virus. With the introduction of the mumps vaccines all that was associated with the post vaccination reactions as well. In this paper the author states that all that pathological and inevitable effects are due to viral inflammation of choroid plexus by virulent or vaccine strains which increases the secretion of meningeal fluid and intracranial pressure that results in the presence of meningeal reactions. The morphological changes in choroid plexus in vaccinated children are minimal, the clinical symptoms are rare (1 per 5000-10 000 vaccinations), transient and with no residual consequences. Based on that evidence the author considered that the meningeal reactions are not contraindication for vaccination and started its clinical application in 1968. Afterwards that was confirmed and accepted in other countries and WHO (2007).*

*Key words: mumps (epidemic parotitis), virus of parotitis, vaccines, choroid plexus, meningeal reactions*

*Address for correspondence: Hristo Odiseev, MD, DrMedSc, 52 "Tsvetna gradina", St., 1421 Sofia, tel.: 02/865 55 32*

---

### РОЛЯТА НА ПАРОТИТНИЯ ВИРУС

Паротитният вирус е добре проучен и не е необходимо да се спираме подробно на него [4]. Само ще споменем, че принадлежи към фамилията Paramyxoviridae. Отличава се от другите членове на фамилията по различното подреждане на аминокиселините в протеините, кодирани от неговите гени. Като новост следва да отбележим, че единственият му серотип включва 12 различни генотипа, а три от тях : D, G и H имат и по 2 субгенотипа [10, 16]. От широко известните ваксинални щамове, Jeryl Lynne

(САЩ) принадлежи към генотип А, а Urabe (Япония) към В. За съжаление щамове Ленинград 3 и София 6, не влязоха във вирусната банка на СЗО и не са изследвани генетично.

Всеки вид вирус от фамилията има собствени повърхностни рецептори към съответни клетки на човешкото тяло. Известно е, че паротитният вирус засяга само екскреторните жлези – слюнчените – екскретиращи слюнка; тестисите – сперматозоиди; панкреаса – панкреасен сок, и плексус хориоидеус – ликвор. Следователно по повърхността на паротитния вирус има рецептори, съответстващи

на подобни рецептори върху екскретиращите клетки на споменатите органи. С тяхното съдействие той прониква в клетката, където се размножава, а потомството му излиза от нея. Следва да се отбележи, че вирусът не засяга клетките, инкретиращи инсулин, тестостерон, амилаза, мозъчни и всички други ензими в тялото.

Докато обаче инфектирането на слюнчените жлези, панкреаса и тестисите е приемливо, засягането на плексус хориоидеус предизвиква често менингеален синдром, който се смята за сериозен патологичен процес. Този факт изостря вниманието на специалистите от средата на XX век, след създаването на първите паротитни ваксини и предизвиква драматични спорове и остри реакции по отношение на техните реактогенни свойства, което оказва негативно влияние върху ваксинапрофилактиката на паротитната инфекция [9].

Ето защо в настоящата статия ще се спрем само върху връзката паротитен вирус и плексус хориоидеус.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА ВИРУЛЕННИЯ ПАРОТИТЕН ВИРУС И ПЛЕКСУС ХОРИОИДЕУС

След попадането си в горната част на респираторния тракт паротитният вирус се размножава в ендотела му, вирионите нахлуват в регионалните лимфни възли и чрез тях преминават в кръвното русло и причиняват вiremия в тялото [13,14]. Вирионите се отправят към екскретиращите жлези, в това число и към плексус хориоидеус. Това се потвърждава от изолирането на вируса от кръвта, слюнката, урината и ликвора.

Привлечени от съответстващите рецептори, паротитните вириони навлизат в епителните клетки на плексуса [8, 17, 26], размножават се в тях и причиняват възпалителен процес. В резултат следва увеличена секреция на ликвор, съдържащ и вириони. За разлика от другите жлези, които имат директни канали за изтичане на увеличения секрет, тук изходът на ликвора от интракраниалното пространство е дълъг процес [18]. През вентрикулните отвори той навлиза в канала на спиналния мозък и в междуклетъчното пространство на главния мозък, къпейки невроните и глиалните клетки, след това нахлува в субарахноидалната кухина и накрая достига до синус сагиталис супериор и чрез гранулите на Raschioni напуска "черепната кутия", отнасяйки и вируса, и отпадните продукти, резултат на дейността на мозъчните клетки. По пътя вирусът засяга някои нервни и глиални клетки на мозъка, а повишеният обем на ликвора увеличава интракраниалното налягане, в резултат на което болните развиват менингеален синдром.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА ВАКСИНАЛНИТЕ ПАРОТИТНИ ЩАМОВЕ И ПЛЕКСУС ХОРИОИДЕУС

От вирулентния паротитен вирус са получени ваксиналните щамове Jeryl Lynne, Urabe, Leningrad 3, Leningrad 3-Zagreb, Ленинград 3-Панков и София 6, използвани за получаване на ваксини.

Ваксиналните паротитни щамове развиват целия процес на вирулентните. Като живи ваксини паротитните ваксинални щамове преминават същия път. След ваксинацията вирионите попадат в кръвното русло, предизвикват вiremия и достигат до екскреторните жлези, където се размножават и предизвикват инфекциозни процеси. Дори при Ленинград 3 и Ленинград 3-Загреб са описани случаи на трансмисивно предаване на ваксиналния вирус чрез слюнката [11,12]. **За разлика от вирулентния вирус обаче инфекциозните процеси на ваксиналните щамове са далеч по-слаби и дискретни.** Все пак при единични случаи те са по-изразени и повишената секреция на ликвора предизвиква клинични признаци на менингизъм. Честотата им зависи от степента на атенюацията и степента на вiremията. Навярно се намесват и други фактори, влияещи негативно на имунната защита.

За съжаление експерименталните проучвания на мозъчните процеси, предизвиквани от вирулентния и ваксиналните вирусни щамове, са оскъдни [8, 17, 26]. Според резултатите от изследване [8], в което се сравняват патологичните процеси в централния мозък на маймуни, инокулирани с три щамове: два атенюирани, използвани за производство на ваксини – **Ленинград 3 (XXI)**, преминал 15 пасажа на клетъчна култура от бъбреци на новородени морски свинчета, и 6 на фибробласти от японски пъдпъдъци, **София 6 (XVII)**, преминал 17 пасажа на култура от бъбреци на новородени морски свинчета и един неатенюиран, **Ленинград 3 (VI)**, преминал само 6 пасажа на клетъчната култура от бъбреци на морски свинчета.

За експеримента са използвани маймуни от рода *Macacus mulata*: 31 опитни и 11 контролни. Всички са инжектирани интрацеребрално – опитните с ваксиналните щамове, с доза 30 000 ИЕ, а контролните – с течност от незаразени клетъчни култури от бъбреци на новородени морски свинчета. Наблюдаването им продължава 21 дни, а хистологичното проучване на мозъчни проби е проведено на 9-ия и 30-ия ден от инжектирането.

Резултатите показват, че при *Щам Ленинград 3 (VI)* най-интензивни изменения са наблюдавани в съдовите сплетения на плексус хориоидеус (увеличени по обем и пълнокръвни), в епителните клетки – хиперплазия, с ектопия на ядрата и увеличен брой секреторни гранули в цитоплазмата, в стромата –

ексудативни и пролиферативни изменения. Във венрикулите се установяват увеличен обем, периваскуларна инфилтрация и грануломни изменения в ендотелните клетки. В менингите се констатират огнищни лимфоклетъчни инфилтрации, а около травматичния ръбец – дегенеративни и некробиотични изменения. От мозъчен материал е изолиран вирус. При *Щам Ленинград 3* (XXI) и *София 6* (XVII) се наблюдават главно промени в съдовите сплетения на плексус хориоидеус, увеличени по обем и пълнокръвни, а в стромата – периваскуларни лимфоцитни инфилтрати. В стените на венрикулите се наблюдават подобни промени плюс увеличена грануларност в цитоплазмата. В менингите липсват морфологични промени. През периода на наблюдение липсват клинични признаци на паротит, а при мъжките – и на орхити. При контролите липсват патологични процеси. При отчитане на горните патологични процеси следва да се има предвид и директната инокулация на вируса в мозъчната тъкан.

## ОБСЪЖДАНЕ

Описаните морфологични промени показват, че вирулентните и ваксиналните паротитни щамове, циркулиращи в кръвта, привлечени от съответстващите клетъчни рецептори на плексус хориоидеус, предизвикват доброкачествен възпалителен процес, навлизат във венрикулите и оттам в мозъчното пространство и в канала на гръбначния мозък. Както споменахме патологичните промени при ваксиналните щамове са значително по-слабо изразени и с по-кратка продължителност. Този факт може да се използва и за оценка на степента на атенюацията на ваксиналните щамове [8].

**Разгледаните факти ни дават основание да считаме, че основната причина за проявата на ваксиналните паротитни менингеални реакции у някои ваксинирани е хиперсекрецията, резултат на възпалението на плексус хориоидеус, водещо до увеличено налягане в интракраниалното пространство [1, 5, 6, 7].**

Това наше мнение е в унисон и с клиничните наблюдения при проявяващите менингеални симптоми: **дисоциация между клиничните симптоми и ликворната находка** – леки клинични симптоми, отзвучаващи бързо и напълно, без никакви неврологични или други последици, **срещу** бистър ликвор, изтичащ под налягане при пункция, с висока плеоцитоза и увеличен белтък.

Въпросното становище изразявахме при всички дискусии в България и в писмо до СЗО [15].

Неотдавна това бе потвърдено и от СЗО, че от ваксинираните до сега милиони деца с паротитни

ваксини, моно- или в асоциация, не е регистрирано нито едно с остатъчни неврологични симптоми, включително и сред диагностицираните менингеални енцефалити.

Ваксиналните менингеалните реакции, считани за възпаление на менингите, бяха предмет на бурни дискусии – от СЗО до периферните звена на отделните страни, на многократни интернационални конгреси и конференции [19, 20, 21], неколкостратни годишни заседания на отделните комисии към СЗО, в многобройни инструкции и апели за търсене на гените, причинители на **реактогенността** на ваксиналните щамове. На тях бяха посветени десетки публикации. Накрая СЗО се убеди в тяхната **патогенетична неизбежност и безвредност и оповести, че всички паротитни ваксини могат да се използват в практиката [22]. Проблемът паротитни ваксини отпадна от бъдещите планове на СЗО.** По отношение на тривалентната ваксина MMR (Measles-Mumps-Rubella) в перспективните планове на комисииите към СЗО съществуват единствено проблемите на морбили и рубеола [23, 24, 25].

Според нас дългогодишните проучвания на ваксиналните паротитни менингеални симптоми **са провеждани едностранчиво**, единствено клинично и епидемиологично, без връзка с паротитната естествена и ваксинална патофизиология. Хвърляйки вина единствено върху вирусните щамове, не е вземано под внимание, че като жива ваксина, ваксиналният вирус повтаря процесите, предизвиквани от дивия вирус, но **в изключително по-лека и приемлива степен.** Така, както е и при морбилната, рубеолната и другите живи вирусни ваксини.

Този едностранчив подход на проучване на менингеалните реакции при паротитните ваксини доведе до излишни загуби на време, материални разходи и до спънки за приложението на ваксините. Някои от тях неколкостратно прекъсвани и подновявани, а други – неоснователно отречени.

## ВАКСИНАЛНАТА ПРОГРАМА В БЪЛГАРИЯ

В България събитията по ваксинапрофилактиката на паротита протекоха драматично. Паротитната ваксина бе атакувана от клиницисти и епидемиолози в широк диапазон – от неимуногенност до висока реактогенност. Създателят на българската паротитна ваксина още от самото начало на създаването и приложението ѝ, уповавайки се на собствения си клиничен опит (като бивш инфекционист) и след щателно проучване на патогенезата на инфекцията, застана на **твърдата позиция**, че менингеалните реакции са **патогенетично обосно-**

вани и неизбежни, но приемливи. И въпреки появата на единични менингеални реакции, за **първи път в света**, с чиста съвест създаде паротитната „реактогенна“ ваксина **София 6** и я внедри в практиката още в самото начало (1968 г.), а след това стана инициатор и на асоциацията с морбилната. В резултат на това заболяемостта от паротит спадна рязко [2]. Получен бе и съществен икономически ефект. Ваксинацията на над 2 000 000 деца до 1980 г. носи около 9 000 000 лева чиста печалба за държавата [3]. В началото това не е оценено не само от местните капацитети, но и от чуждите сътрудници по линията на СИВ (Москва, Ленинград, Берлин и Загреб). След като ръководителите и редица специалисти на съответните институти, занимаващи се с проблема, посещават мястото на производството и се запознават с резултатите от приложението на нашата ваксина, тяхното мнение се променя. Русия и Хърватска прекъсват връзките със СЗО и започват да произвеждат и прилагат масово **„реактогенни ваксини“** не само за собствените си страни, но и за износ.

Нашата лаборатория, производител на паротитната и асоциираната ваксина, беше пред прага за създаване и на българска тривалентната ваксина морбили-паротит-рубеола с приседняване на рубеоления ваксинален щам RA27/3, използван от всички чужди ваксини.

В критиките срещу нашата ваксина надделя становището, че е недостатъчно имуногенна и бе наложена за **първи път в света** прибързана и недобре подготвена реваксинация. В резултат на 412 хил. реваксинирани бяха регистрирани 78 случая на „серозни менингити“ (1 на 5286 реваксинирани), с нито една трайна последица.

От „неимуногенна“ ваксината се превърна във „висока реактогенна“ и с **административна заповед** ваксината е отхвърлена и като монопрепарат, и в комбинацията морбили-паротит. Така страната ни се лиши от собствена ваксина и започна внос на чужди – MMR, а в бъдеще (с прибавянето и на варицелна ваксина) MMRV.

#### Библиография

1. Василенко, Св. и др. Проучвания върху реактогенността на паротитната ваксина, щам София 6, Доклад, 21.02.1979 г.
2. Гачева, Н. и П. Георгиев. Четиринадесетгодишен. опит от масовото приложение на жива паротитна ваксина в НРБ. Епидемиологични проучвания. Бюлетин на НИЗПБ, 5, 1989, № 2, 29-39.
3. Дончев, Д. и др. Епидемиологична и социално-икономическа ефективност от масовата ваксинация против епидемичен паротит в НР България. Летописи на ХЕС, 13, 1980, № 4, 100-113.
4. Михайлов, А. и З. Михнева. Сб. Клинична вирусология, М.Ф., 2006, 164-167.
5. Одисеев, Хр. Получаване на паротитна ваксина с Щам София 6. Канд. дис., 12.02.1971 г.
6. Одисеев, Хр. Проучвания върху епидемичния паротит в България. Док. дис., 17.05.1976 г.
7. Одисеев, Хр. За възстановяване на първичната ваксинация на децата от 1 до 3 годишна възраст с българската асоциирана ваксина морбили-паротит. Доклад, 28.05.1983 г.
8. Розина, Е., Т. Капцова, О. Анджапаридзе, Хр. Одисеев и др. Сравнително морфологично изследване на невровирулентността на ваксиналните паротитни щамове Ленинград-3 и София-6. – Епидемиол. Микробиол. Инфек. Болести, 15, 1978, № 3, 174-179.
9. Miller, E. et al. Risk of aseptic meningitis measles, mumps and rubella vaccine in UK children. – Lancet, 341, 1993, 979-982.
10. Nature Reviews microbiology. Nature Publishing Group, 2006.
11. Atrashenskaya, A. V. et al. Horizontal transmission of the Leningrad-3 live attenuated mumps vaccine strain virus. – Vaccine, 24, 2006, № 10, 1530-1536.
12. Caić, B. et al. Transmissions of the Leningrad-Zagreb mumps vaccine virus – time for reflect. Croatia, 2005-2008. Special Issue European Immunization week 2008.
13. Fleischer, B. et H. W. Kretz. Lymphoid mumps virus replication in human lymphocytes cell lines and in peripheral blood: preference T cells. – Infect. Immun., 35, 1982, 25-31.
14. Overman, J. R. Viremia in human mumps infection. – Arch. Inter. Med., 102, 1958, 354-356.
15. Odiseev, Ch. Lettre to Chairman of the Global Advisory Committee in Switzerland, 03.10.2006. Sofia.
16. Mersch, J. Nature reviews microbiology, Box 1-classification, doi: 10.1038/nrmicro.1323.
17. Rosina, E. E. et N. Hildgenfeldt. Comparative study on the neurovirulence of different vaccine strains of parotitis virus in monkeys. – Acta Virologica, 29, 1985, 225-230.
18. Spector, R. et C. Johanson. "Les reins" du serveau. – Pour la Science, 1990, 147, 82-87.
19. WHO. Global meeting on mumps vaccine and immunization policy. – WER, 76, 2001, № 45, 346-355.
20. WHO. Global Advisory Committee on vaccine safety: Adverse events following mumps vaccination. – WER, 78, 2003, № 32, 282-286.
21. WHO. Global status of mumps immunization and surveillance. – WER, 80, 2005, № 48, 418-427.
22. WHO. Mumps virus vaccines. WHO position paper. – WER, 82, 2007, № 7, 58-60.
23. WHO. Meeting of the Advisory Committee on Immunizations and Vaccine related Implementation Research, 25-26.IX. 2012. – WER, 88, 2013, № 4, 43-46.
24. WHO. Meeting of the Strategic Group of Experts on Immunizations, 6-7.X.2012. – WER, 88, 2013, № 1, 1-16.
25. WHO. Meeting of the Global Advisory Committee on vaccine Safety, 5-6.XII.2012. – WER, 88, 2013, № 6, 65-72.
26. Wolinsky, J. S. Ultrastructure of mumps virus replication in newborn hamster central nervous system. – Lab. Invest., 31, 1974, 403-412.