

Обзорная статья

## К ПРОБЛЕМЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ СВИНОГО ГРИППА И ЕЕ СВЯЗИ С НАРКОЛЕПСИЕЙ В НЕСКОЛЬКИХ ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАНАХ

И. Бострум<sup>1</sup>, О. Линдбергер<sup>2,3</sup>, М. Партинен<sup>3,4</sup>, А.-М. Ландтблом<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической и экспериментальной медицины университета Линчepinga, Швеция, SE-581 83, г. Линчeping

<sup>2</sup>Кафедра неврологии университета Уппсалы, Швеция, SE-752 36, г. Уппсала, Хусаргатан, 3

<sup>3</sup>Оздоровительный центр Ekeby Hälsocenter, Швеция, SE-752 63, г. Уппсала, ул. Экеби Брук, 21

<sup>4</sup>Кафедра неврологии университета Хельсинки, Финляндия, г. Хельсинки, 00014, ул. Хаартманнкату, 4

<sup>5</sup>Клиника расстройств сна исследовательского центра Vitalmed, Финляндия, 00420, г. Хельсинки, ул. Ситратори, 3

*Нарколепсия – редкое расстройство сна, которое отличается приступами быстрого сна и чрезмерной сонливостью в дневное время. Она подразделяется на два типа: нарколепсия первого типа вызывает дефицит орексина и катаплексию, в то время как нарколепсия второго типа не вызывает подобные расстройства. Предполагается, что нарколепсия первого типа является аутоиммунным заболеванием, которое вызывает разрушение клеток, производящих орексин, однако механизм патологии до конца не изучен.*

*Существует сильная взаимосвязь с аллелем второго класса HLA-DQB1\*06:02. Также с нарколепсией связаны вирусы ВИЧ и стрептококковые инфекции. Тяжесть заболевания у пациентов разная, среди них есть те, кто в состоянии справиться с заболеванием без лекарств, но есть и пациенты, страдающие от огромного воздействия болезни на их повседневную жизнь. Между появлением первых симптомов и постановкой правильного диагноза проходит длительный период, который в отдельных случаях может превышать десять лет. Средняя распространенность заболевания в мире составляет 30 случаев на 100 тысяч человек. Заболеваемость среди детей в Северной Европе возросла за период с 2010 г.*

*Изучение пандемии, вызванной штаммом гриппа H1N1, выявило высокую смертность от заболевания и обусловило необходимость скорейшей разработки вакцины. Одной из разработанных вакцин является вакцина «Пандемрикс», которая наиболее широко использовалась в Европе, и ею было вакцинировано около 61 % населения Швеции. Исследования показали увеличение заболеваемости нарколепсией первого типа среди населения европейских стран, привитой «Пандемриksom», однако применение других вакцин не приводило к увеличению риска.*

**Ключевые слова:** нарколепсия, вирус H1N1, «Пандемрикс», заболеваемость, распространенность, задержка в постановке диагноза.

Нарколепсия – редкое расстройство сна, вызывающее чрезмерную сонливость в дневное время. Пациент может заснуть днем против своего желания, его сон является быстрым, в поведении появляются автоматические реакции, галлюцинации на грани сна и пробуждения, паралич во сне, периодические движения конечностей, психиатрические симптомы и увеличение веса [1–3]. Нарколепсия первого типа также вызывает катаплексию – эмоции, приводящие к потере мышечного тонуса, и недостаток орексина, определяемый в цереброспинальной жидкости. Катаплексия и дефицит орексина не возникают вследствие нарколепсии второго типа [4]. Общепризнанным симптомом нарколепсии первого типа является прерывистый ночной сон с несколькими пробуждениями [1].

Исследования доказывают, что нарколепсия оказывает влияние на жизнь пациента в самых разных областях: она влияет на способность детей к обучению, вызывает поведенческие проблемы примерно у половины пациентов детского возраста, а среди взрослых с нарколепсией процент безработных и людей с низким уровнем дохода выше [1]. Многие пациенты с нарколепсией жалуются на проблемы с памятью, однако результаты разных исследований в этой сфере довольно противоречивы, и объективных доказательств подобного симптома получено не было. Исследование с участием подростков не выявило дефицита памяти среди пациентов с нарколепсией по сравнению с контролем, но можно предположить, что у пациентов могли быть проблемы с удержанием внимания [5].

© Бострум И., Линдбергер О., Партинен М., Ландтблом А.-М., 2020

**Бострум Ингер** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник подразделения неврологии отдела клинической и экспериментальной медицины, доцент (e-mail: bostrom.i@live.se; тел.: +461-328-10-00).

**Линдбергер Оскар** – профессор кафедры нейронаук (e-mail: sari.thunberg@neuro.uu.se; тел.: +461-861-15-034).

**Партинен Марк** – профессор, директор (e-mail: markpart@mac.com; тел.: +358-10-23-11-480; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8182-9368>).

**Ландтблом Анна-Мария** – профессор отделения неврологии (e-mail: anne-marie.landtblom@neuro.uu.se; тел.: 460-705-59-16-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9567-470X>).

Заболеемость составляет один случай в год на 100 тысяч жителей, но за период с 2010 г. среди детского населения Северной Европы уровень заболеваемости возрос [1, 4]. Среднемировая распространенность заболевания составляет 30 случаев на 100 тысяч населения, причем наиболее высокий уровень зарегистрирован в Японии ( $160/10^5$ ), а самый низкий – в Израиле ( $0,23/10^5$ ). Отчасти это может быть объяснено генетическими факторами, а также тем, что расчет распространенности проводился для разных возрастных интервалов. Нарколепсия наиболее часто возникает в возрасте от 10 до 30 лет. Случаи заболеваемости после 40 лет, а также среди детей младше 10 лет, встречаются довольно редко [1].

Между появлением симптомов и постановкой диагноза, как правило, возникает определенный временной разрыв, который может быть довольно значительным. Однако существует тенденция к его сокращению [5, 6]. В разных исследованиях сообщается о задержке в постановке диагноза длительностью от 7,4 до 16 лет [7–13]. Обзор литературы, проведенный Lindberger, который включает изучение вышеупомянутых работ, выявил, что в большинстве исследований упоминается задержка в постановке диагноза длительностью более 10 лет [14].

#### **Диагностические критерии согласно ICSID-3 [1].**

**Нарколепсия первого типа.** Должны быть выполнены критерии А и В.

**А.** У пациента в течение дня возникает непреодолимое желание заснуть. Подобные симптомы продолжаются не менее трех месяцев.

**В.** Присутствие хотя бы одного из нижеперечисленных симптомов или обоих сразу:

1. Катаплексия: среднее время засыпания длительностью  $\leq 8$  мин и два приступа быстрого сна или более в многочисленных тестах по скорости засыпания, выполненных согласно стандартной методике. Приступ быстрого сна в течение 15 мин после засыпания на предшествующей ночной полисомнограмме может заменять один из приступов быстрого сна в многочисленных тестах по скорости засыпания.

2. Уровень орексина в цереброспинальной жидкости, измеренный посредством иммунной реактивности, составляет либо  $\leq 110$  пикограмм/мл или  $< 1/3$  средних величин, полученных для случаев контроля в такой же стандартизированной выборке.

**Нарколепсия второго типа.** Должны выполняться критерии А–Е.

**А.** У пациента в течение дня возникает непреодолимое желание заснуть. Подобные симптомы продолжаются не менее трех месяцев.

**В.** Среднее время засыпания длительностью  $\leq 8$  мин и два приступа быстрого сна или более в многочисленных тестах по скорости засыпания, выполненных согласно стандартной методике. Приступ быстрого сна в течение 15 мин после засыпания на предшествующей ночной полисомнограмме может заменять один из приступов быстрого сна в многочисленных тестах по скорости засыпания.

**С.** Катаплексия не возникает.

**Д.** Уровень орексина в цереброспинальной жидкости не измерялся или уровень орексина

в цереброспинальной жидкости, измеренный посредством иммунной реактивности, составляет либо  $> 110$  пикограмм/мл, либо  $> 1/3$  средних величин, полученных для случаев контроля в такой же стандартизированной выборке.

**Е.** Гиперсонливость и / или показатели тестов на время засыпания не могут быть объяснены такими причинами, как недостаток сна, obstructивное апноэ, расстройство, связанное с задержкой смены фаз сна, или эффект, вызванный приемом лекарств (прекращением их приема).

**Лечение заболевания в Швеции.** На встрече экспертов, организованной в Швеции в феврале 2013 г. Агентством по медицинским продуктам, была составлена схема симптоматического лечения нарколепсии. Очень важно добиться наличия у пациента регулярных привычек, связанных со сном, избегать лишения сна, планировать регулярные периоды для сна в течение дня и избегать наличия в рационе легко усваиваемых углеводов. Также подчеркивалась важность поддержки и советов со стороны медиков, обладающих знаниями о нарколепсии, и лечение сопутствующих заболеваний [15].

Медицинское лечение гиперсонливости у взрослых пациентов включает применение модафинила, метилфенидата или амфетамина. Метилфенидат можно сочетать с модафинилом.

Катаплексию у взрослых пациентов можно лечить натриумоксидатом или антидепрессантами. Натриумоксидат также может сокращать частоту пробуждений в ночное время и субъективное ощущение сонливости днем. Антидепрессанты могут оказывать эффект на галлюцинации и сонный паралич, связанные с засыпанием и пробуждением [15]. Питолизант принадлежит к новому классу препаратов и, как было показано, помогает в лечении катаплексии, дневной сонливости, галлюцинаций и сонного паралича у некоторых пациентов [16, 17].

Гиперсонливость у детей и подростков можно лечить модафинилом или метилфенидатом. Антидепрессанты (в основном ингибиторы серотонина и эпинефрина) используются для лечения катаплексии. Расстройства сна обычно лечат мелатонином и иногда натриумоксидатом [15].

Предполагается, что нарколепсия первого типа является аутоиммунным заболеванием, которое вызывает дефицит орексина путем разрушения нейронов в той части гипоталамуса, которая производит орексин, но патологический процесс, стоящий за этим, пока неизвестен. В качестве возможных механизмов предполагались опосредованный клетками аутоиммунитет, аутоантитела или цитотоксичность. ВИЧ-инфекция и стрептококковые инфекции также связывались с развитием нарколепсии [1, 4]. Еще одним подтверждением гипотезы, связанной с аутоиммунитетом, является присутствие аллеля второго класса HLA HLA-DQB1\*06:02 у 98 % пациентов с нарколепсией первого типа. HLA-DQB1\*06:02 распространен в западных странах, где 20–30 % населения являются носителями данного аллеля. Но, согласно оценкам, он повышает риск развития нар-

колепсии в 250 раз по сравнению с теми, у кого он отсутствует. С нарколепсией связывают и другие гены, большинство из которых вовлечены в процесс регуляции иммунной системы [4, 18].

#### **Вакцина «Пандемрикс» и риск нарколепсии.**

Ранние исследования пандемии гриппа А H1N1 в 2009 г. показали, что вирус влечет за собой высокую смертность, особенно среди молодых людей и беременных женщин. Это обусловило необходимость как можно скорее найти эффективную вакцину против штамма гриппа А H1N1 [4].

Вакцина «Пандемрикс» является наиболее распространенной в Европе [4]. Она была одобрена в рамках ускоренных процедур оценки, принятых в Европе. В Швеции примерно 61 % населения получили прививку «Пандемриksom» в период с октября 2009 г. по март 2010 г., но охват вакцинацией был даже шире среди конкретных групп населения, например детей, здоровых работников, и наиболее уязвимых групп населения [19]. В целом в Европе применялись восемь разных вакцин [4]. Три из них, включая «Пандемрикс», имели в своем составе вспомогательные вещества, которые усиливали их эффект. В двух вакцинах использовалось вещество MF59, а в «Пандемриксе» было применено вещество AS03, которое также использовалось в составе «Арепанрикс» – вакцины, применяемой в Канаде [20]. «Пандемрикс» и «Арепанрикс» различались по количеству антигена, которое было выше в «Пандемриксе», а также модификациями белка и белковой структуры [4].

После массовой вакцинации населения вакциной «Пандемрикс» в нескольких европейских странах заболеваемость нарколепсией первого типа возросла [1, 4]. В Швеции первые признаки повышенного риска нарколепсии среди детей, вызванной прививкой «Пандемрикс», возникли в июне 2010 г., а в Финляндии подобное наблюдалось летом 2010 г. [1, 19]. Повышенный риск нарколепсии после вакцинации «Пандемриksom» наблюдался в основном среди детей и молодых людей в последующий период вплоть до 2011 г. с трех-, четырехкратным увеличением риска среди людей, привитых в возрасте младше 21 года, и повышенным, но все же не до такой степени, риском среди людей, привитых в возрасте 21–30 лет [19]. В Саудовской Аравии, напротив, не было выявлено никакой повышенной заболеваемости нарколепсией после вакцинирования «Пандемриksom», но охват населения данной вакцинацией неизвестен [21].

В когортном исследовании I. Persson et al. [22] описана попытка анализа, приводила ли вакцинация «Пандемриksom» к повышению риска некоторых аутоиммунных и неврологических заболеваний, например рассеянного склероза, полинейропатии, эпилепсии, ревматоидного артрита, болезням щитовидной железы, миастении и болезни Аддисона. Исследование выявило повышенный риск нарколепсии после вакцинации «Пандемриksom», повышенных рисков других неврологических или аутоиммунных заболеваний выявлено не было.

Метаанализ и системный обзор выявил повышенную заболеваемость нарколепсией в Финляндии,

Франции, Ирландии, Нидерландах, Норвегии, Швеции и Великобритании, то есть в странах, где использовалась вакцина «Пандемрикс». Подобный риск не был выявлен в странах, где применялись другие вакцины, включая «Арепанрикс». Заболеваемость среди детей и подростков возросла в 5–14 раз, среди взрослого населения – в 3–7 раз [20]. В Китае заболеваемость нарколепсией после пандемии H1N1 в 2009 г. возросла и без вакцинации, но в других странах подобный эффект не наблюдался [1, 4]. Однако L. Trogstad et al. [23] сообщили о синергетическом эффекте, вызываемом одновременным воздействием инфекции, вирусом гриппа H1N1 и вакцинацией «Пандемриksom» на риск развития нарколепсии среди населения Норвегии. Вполне возможно, что генетическая предрасположенность в сочетании с несколькими средовыми факторами, одним из которых является вакцина «Пандемрикс», вносит свой вклад в развитие нарколепсии [1].

Высказывалось предположение, что люди, обладающие аутоиммунитетом или имеющие родственников с ним, подвержены риску возникновения аутоиммунных реакций после вакцинации так же, как и люди с генетической предрасположенностью. T. Sarkanen et al. [4] предположили, что, например, стрептококковая инфекция могла привести к временному снижению внутренней толерантности в дополнение к вакцинации.

Тяжесть нарколепсии, вызванной прививкой «Пандемриksom», варьируется от случаев, когда пациентам не нужны лекарства, до случаев тяжелой инвалидности и серьезных психиатрических синдромов [4]. Исследования, в которых сравнивались пациенты детского возраста, больные нарколепсией первого типа, привитые «Пандемриksom», и пациенты, которые не были вакцинированы, выявили более стремительное развитие заболевания среди привитых пациентов. Среди привитых детей чаще выявлялись такие признаки катаплексии, как лицевая гипотония и выпячивание языка, для привитых пациентов было более характерно проявление катаплексии как начального симптома заболевания, а также наличие двух симптомов и более [19]. Среди финских детей, привитых «Пандемриksom» и страдающих от нарколепсии первого типа, был более распространен беспокойный сон в ночное время, чем среди непривитых итальянских детей с нарколепсией первого типа [3]. В одном из исследований выявлено, что пациенты, привитые «Пандемриksom» и страдающие от нарколепсии, чаще страдали от катаплексии, и что у 10 % пациентов, у которых нарколепсия была выявлена еще до вакцинации «Пандемриksom», после вакцинации наблюдалось ухудшение симптомов катаплексии [3].

Клиническое течение развития нарколепсии первого типа отличается разнообразием, и общая клиническая картина, наблюдаемая у вакцинированных и невакцинированных пациентов, кажется довольно схожей [3]. В странах, где применялась вакцина «Пандемрикс», нарколепсия считается неблагоприятным последствием вакцинации, и пациентам, у которых заболевание развилось после вакцинации, была выплачена компенсация, но правила

выплаты этой компенсации в разных странах различались [3]. Временное окно повышенного риска нарколепсии после вакцинации «Пандемриksom» оценивается примерно в два года после вакцинации в исследованиях, проведенных в Швеции и Финляндии, но до конца еще точно не определено [4].

В неврологической клинике в Уппсале мы часто сталкиваемся с пациентами с нарколепсией, заболевание у которых диагностировано с задержкой. Например, мы выявили семь пациентов с нарколепсией, вызванной вакцинацией «Пандемриksom», у которых задержка в постановке диагноза превысила 10 лет. Предыдущими неправильными диагнозами были анемия, астма, психосоциальные проблемы, депрессия и синдром неутраченной усталости.

**Выводы.** Как было показано в нескольких исследованиях, вакцина «Пандемрикс» приводит к повышенному риску заболевания нарколепсией в течение двух лет после вакцинации. Нарколепсия оказы-

вает огромное влияние на повседневную жизнь, заболевание распространено в основном среди молодых людей. Также отмечается задержка в постановке диагноза, что означает, что некоторые пациенты годами не получают необходимого лечения. Так как развитие нарколепсии может оказать огромное влияние на жизнь молодого поколения и привести к развитию сопутствующих заболеваний, очень важно как можно скорее поставить правильный диагноз. Представление о том, что вакцинация может запустить развитие аутоиммунного заболевания, увеличивает важность идентификации возможных факторов риска для каждого отдельного человека, которые следует принимать во внимание во время массовой вакцинации.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination / M. Partinen, B.R. Kornum, G. Plazzi, P. Jennum, I. Julkunen, O. Vaarala // *Current Neurology and Neuroscience reports*. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. 600–613. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70075-4
2. Psychiatric symptoms in patients with post-H1N1 narcolepsy type 1 in Norway / S.E.H. Nordstrand, B.H. Hansen, T. Rootwelt, T.-I. Karlsen, D. Swanson, K.B. Nilsen, S. Knudsen // *SLEEPJ*. – 2019. – Vol. 42, № 4. – P. 1–9. DOI: 10.1093/sleep/zsz008
3. Sarkanen T., Alakuijala A., Partinen M. Clinical course of H1N1-vaccine-related narcolepsy // *T. Sleep Medicine*. – 2016. – Vol. 19. – P. 17–22. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.11.005
4. Narcolepsy associated with Pandemrix Vaccine / T. Sarkanen, A. Alakuijala, I. Julkunen, M. Partinen // *Current Neurology and Neuroscience reports*. – 2018. – Vol. 18. – P. 43. DOI: 10.1007/s11910-018-0851-5
5. Evidence for cognitive resource imbalance in adolescents with narcolepsy / S.T. Witt, N.M. Drissi, S. Tapper, A. Wretman, A. Szakács, T. Hallböök, A.-M. Landtblom, T. Karlsson [et al.] // *Brain Imaging and Behavior*. – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 411–424. DOI: 10.1007/s11682-017-9706-y
6. Thorpy M.J., Krieger A.C. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact // *Sleep Med*. – 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 502–507. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.01.015
7. The burden of narcolepsy with cataplexy: How disease history and clinical features influence socio-economic outcomes / F. Ingravallo, V. Gnucchi, F. Pizza, L. Vignatelli, A. Govi, A. Dormi, A. Cicognani, Y. Dauvilliers, G. Plazzi // *Sleep Med*. – 2012. – Vol. 13, № 10. – P. 1293–1300. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.08.002
8. BaHammam A.S., Alenezi A.M. Narcolepsy in Saudi Arabia. Demographic and clinical perspective of an under-recognized disorder // *Saudi. Med. J*. – 2006. – Vol. 27, № 9. – P. 1352–1357.
9. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy / E. Morrish, M.A. King, I.E. Smith, J.M. Shneerson // *Sleep Med*. – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 37–41. DOI: 10.1016/j.sleep.2003.06.002
10. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study / G. Luca, J. Haba-Rubio, Y. Dauvilliers, G.J. Lammers, S. Overeem, C.E. Donjacour, G. Mayer, S. Javidi [et al.] // *J. Sleep Res*. – 2013. – Vol. 22, № 5. – P. 482–495. DOI: 10.1111/jsr.12044
11. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy / R.J. Broughton, J.A. Fleming, C.F. George, J.D. Hill, M.H. Kryger, H. Moldofsky, J.Y. Montplaisir, R.L. Morehouse [et al.] // *Neurology*. – 1997. – Vol. 49, № 2. – P. 444–451. DOI: 10.1212/wnl.49.2.444
12. Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the Innsbruck narcolepsy cohort / B. Frauscher, L. Ehrmann, T. Mitterling, D. Gabelia, V. Gschliesser, E. Brandauer, W. Poewe, B. Högl // *J. Clin. Sleep Med*. – 2013. – Vol. 9, № 8. – P. 805–812. DOI: 10.5664/jcsm.2926
13. Diagnostic delay in narcolepsy type 1: combining the patients' and the doctors' perspectives / R.N. Taddei, E. Werth, R. Poryazova, C.R. Baumann, P.O. Valko // *J. Sleep Res*. – 2016. – Vol. 25, № 6. – P. 709–715. DOI: 10.1111/jsr.12420
14. Lindberger O. Characterizing the diagnostic delay in Narcolepsy: A literature review. – Uppsala: Uppsala University, 2019. – 63 p.
15. Läkemedelsbehandling av narkolepsi – ett kunskapsdokument // Läkemedelsverket. Pharmaceutical treatment of narcolepsy from Swedish medical products agency. – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 21–27.
16. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study / Y. Dauvilliers, I. Arnulf, Z. Szakacs, S. Leu-Semenescu, I. Lecomte, C. Scart-Gres, J.-M. Lecomte, J.-Ch. Schwartz [et al.] // *SLEEPJ*. – 2019. – Vol. 42, № 11. – P. 1–11. DOI: 10.1093/sleep/zsz174
17. The cost utility of pitolisant as narcolepsy treatment / K. Bolin, P.-Å. Niska, L. Pirhonen, P. Wasling, A.-M. Landtblom // *Acta. Neurol. Scand*. – 2020. – Vol. 141, № 4. – P. 301–310. DOI: 10.1111/ane.13202
18. Pandemrix-induced narcolepsy is associated with genes related to immunity and neuronal survival / P. Hallberg, H. Smedje, N. Eriksson, H. Kohnke, M. Daniilidou, I. Öhman, Q.-Y. Yue, M. Cavalli [et al.] // *EBioMedicine*. – 2019. – Vol. 40. – P. 595–604. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.041

19. A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009–2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden / N. Feltelius, I. Persson, J. Ahlqvist-Rastad, M. Andersson, L. Arnheim-Dahlström, P. Berman, F. Granath, C. Adori [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 278. – P. 335–353. DOI: 10.1111/joim.12391

20. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis / T.O. Sarkanen, A.P.E. Alakuijala, Y.A. Dauvilliers, M.M. Partinen // *Sleep Medicine Reviews.* – 2018. – Vol. 38. – P. 177–186.

21. Narcolepsy in Saudi patients before and after the 2009 H1N1 vaccination. The experience of 2 referral centers / S.O. Qasrawi, A.M. Albarrak, A.S. Alharbi, S. Nashwan, A.S. Almeneessier, S.R. Pandi-Perumal, M.M. Alsaadi, A.S. BaHamam // *Saudi. Med. J.* – 2017. – Vol. 38, № 12. – P. 1196–1200. DOI: 10.15537/smj.2017.12.21046

22. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up / I. Persson, F. Granath, J. Askling, J.F. Ludvigsson, T. Olsson, N. Feltelius // *J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 275, № 2. – P. 172–190. DOI: 10.1111/joim.12150

23. Narcolepsy and hypersomnia in Norwegian children and young adults following the influenza A (H1N1) 2009 pandemic / L. Trogstad, I.J. Bakken, N. Gunnes, S. Ghaderi, C. Stoltenberg, P. Magnus, S.E. Häberg // *Vaccine.* – 2017. – Vol. 35. – P. 1879–1885. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.02.053

*К проблеме вакцинации против свиного гриппа и ее связи с нарколепсией в нескольких европейских странах / И. Бострум, О. Линдбергер, М. Партинен, А.-М. Ландтблом // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 182–187. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.22*

UDC 614.47:616.8

DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.22.eng



Review

## VACCINATION AGAINST SWINE FLU CAUSED NARCOLEPSY IN SEVERAL EUROPEAN COUNTRIES

**I. Boström<sup>1</sup>, O. Lindberger<sup>2,3</sup>, M. Partinen<sup>4,5</sup>, A.-M. Landtblom<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Departments of Neurology and Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, SE-581 83, Linköping, Sweden

<sup>2</sup>Department of Neurosciences, Uppsala University, 3 Husargatan Str., Uppsala, SE-752 36, Sweden

<sup>3</sup>Uppsala Innovative Wellness Center Ekeby Hälsocenter, 21 Ekebi Bruk Str., Uppsala, SE-752 63, Sweden

<sup>4</sup>Department of Neurological Sciences, University of Helsinki, 4 Haartmaninkatu Str., Helsinki, 00014, Finland

<sup>5</sup>Helsinki Sleep Clinic, Vitalmed Research Centre, 3 Sitratori Str., Helsinki, 00420, Finland

*Narcolepsy is a rare sleeping disorder that gives sleep onset rapid eye movement periods and excessive daytime sleepiness. It is divided into two subgroups, narcolepsy type 1 where there also is orexin deficiency and cataplexy and narcolepsy type 2 that lack these features. Narcolepsy type 1 is assumed to be an autoimmune disease with destruction of orexin-producing cells. The pathology behind is unclear. There is a strong association to a class II HLA allele, HLA-DQB1\*06:02 and the H1N1-virus and streptococcal infections has also been associated with narcolepsy. The severity of narcolepsy differs between patients from those who can manage their disease without medication to those who has a severe impact on their everyday life. There is a diagnostic delay between the onset of symptoms and time for diagnosis that in some cases can be more than a decade. The global mean prevalence is 30 per 100 000 inhabitants. The incidence in children in northern Europe has risen since 2010. An early study of the 2009 H1N1 influenza A pandemic indicated a high mortality and prompted efforts to rapidly come up with a vaccine. One of these was Pandemrix that was the most widely used in Europe and 61 % of the inhabitants in Sweden was vaccinated. Studies have shown an increased incidence of narcolepsy type 1 in European countries that had used Pandemrix, but no increased risk was seen in countries that had used other vaccines than Pandemrix.*

**Key words:** narcolepsy, H1N1-virus, Pandemrix, incidence, prevalence, diagnostic delay.

© Boström I., Lindberger O., Partinen M., Landtblom A.-M., 2020

**Inger Boström** – PhD, Researcher, Division of Neurology, Department of Clinical and Experimental Medicine, Associate Professor (e-mail: inger.bostrom@liu.se; tel.: +461-328-10-00).

**Oskar Lindberger** – Professor at Department of Neurosciences (e-mail: sari.thunberg@neuro.uu.se; tel.: +461-86-11-50-34).

**Markku Partinen** – Professor, Director (e-mail: markpart@mac.com; tel.: +358-10-23-11-480; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8182-9368>).

**Anne-Marie Landtblom** – Professor at Department of Neuroscience (e-mail: anne-marie.landtblom@neuro.uu.se; tel.: +460-705-59-16-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9567-470X>).

## References

1. Partinen M., Kornum B.R., Plazzi G., Jennum P., Julkunen I., Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Current Neurology and Neuroscience reports*, 2018, vol. 13, no. 6, pp. 600–613. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70075-4
2. Nordstrand S.E.H., Hansen B.H., Rootwelt T., Karlsen T.-I., Swanson D., Nilsen K.B., Knudsen S. Psychiatric symptoms in patients with post-H1N1 narcolepsy type 1 in Norway. *SLEEPJ*, 2019, vol. 42, no. 4, pp. 1–9. DOI: 10.1093/sleep/zsz008
3. Sarkanen T., Alakuijala A., Partinen M. Clinical course of H1N1-vaccine-related narcolepsy. *T. Sleep Medicine*, 2016, vol. 19, pp. 17–22. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.11.005
4. Sarkanen T., Alakuijala A., Julkunen I., Partinen M. Narcolepsy associated with Pandemrix Vaccine. *Current Neurology and Neuroscience reports*, 2018, vol. 18, pp. 43. DOI: 10.1007/s11910-018-0851-5
5. Witt S.T., Drissi N.M., Tapper S., Wretman A., Szakács A., Hallböök T., Landtblom A.-M., Karlsson T. [et al.]. Evidence for cognitive resource imbalance in adolescents with narcolepsy. *Brain Imaging and Behavior*, 2018, vol. 12, no. 2, pp. 411–424. DOI: 10.1007/s11682-017-9706-y
6. Thorpy M.J., Krieger A.C. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med*, 2014, vol. 15, no. 5, pp. 502–507. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.01.015
7. Ingravallo F., Gnucci V., Pizza F., Vignatelli L., Govi A., Dormi A., Cicognani A., Dauvilliers Y., Plazzi G. The burden of narcolepsy with cataplexy: How disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep Med.*, 2012, vol. 13, no. 10, pp. 1293–1300. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.08.002
8. BaHammam A.S., Alenezi A.M. Narcolepsy in Saudi Arabia. Demographic and clinical perspective of an under-recognized disorder. *Saudi. Med. J.*, 2006, vol. 27, no. 9, pp. 1352–1357.
9. Morrish E., King M.A., Smith I.E., Shneerson J.M. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med.*, 2004, vol. 5, no. 1, pp. 37–41. DOI: 10.1016/j.sleep.2003.06.002
10. Luca G., Haba-Rubio J., Dauvilliers Y., Lammers G.J., Overeem S., Donjacour C.E., Mayer G., Javidi S. [et al.]. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J. Sleep. Res.*, 2013, vol. 22, no. 5, pp. 482–495. DOI: 10.1111/jsr.12044
11. Broughton R.J., Fleming J.A., George C.F., Hill J.D., Kryger M.H., Moldofsky H., Montplaisir J.Y., Morehouse R.L. [et al.]. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology*, 1997, vol. 49, no. 2, pp. 444–451. DOI: 10.1212/wnl.49.2.444
12. Frauscher B., Ehrmann L., Mitterling T., Gabelia D., Gschliesser V., Brandauer E., Poewe W., Högl B. Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the Innsbruck narcolepsy cohort. *J. Clin. Sleep. Med.*, 2013, vol. 9, no. 8, pp. 805–812. DOI: 10.5664/jcsm.2926
13. Taddei R.N., Werth E., Poryazova R., Baumann C.R., Valko P.O. Diagnostic delay in narcolepsy type 1: combining the patients' and the doctors' perspectives. *J. Sleep. Res.*, 2016, vol. 25, no. 6, pp. 709–715. DOI: 10.1111/jsr.12420
14. Lindberger O. Characterizing the diagnostic delay in Narcolepsy: A literature review. Uppsala, Uppsala University Publ., 2019, 63 p.
15. Läkemedelsbehandling av narkolepsi – ett kunskapsdokument. *Läkemedelsverket. Pharmaceutical treatment of narcolepsy from Swedish medical products agency*, 2013, vol. 24, no. 4, pp. 21–27.
16. Dauvilliers Y., Arnulf I., Szakacs Z., Leu-Semenescu S., Lecomte I., Scart-Gres C., Lecomte J.-M., Schwartz J.-Ch. [et al.]. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study. *SLEEPJ*, 2019, vol. 42, no. 11, pp. 1–11. DOI: 10.1093/sleep/zsz174
17. Bolin K., Niska P.-Å., Pirhonen L., Wasling P., Landtblom A.-M. The cost utility of pitolisant as narcolepsy treatment. *Acta. Neurol. Scand.*, 2020, vol. 141, no. 4, pp. 301–310. DOI: 10.1111/ane.13202
18. Hallberg P., Smedje H., Eriksson N., H Kohnke., Daniilidou M., Öhman I., Yue Q.-Y., Cavalli M. [et al.]. Pandemrix-induced narcolepsy is associated with genes related to immunity and neuronal survival. *EBioMedicine*, 2019, vol. 40, pp. 595–604. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.041
19. Feltelius N., Persson I., Ahlqvist-Rastad J., Andersson M., Arnheim-Dahlström L., Berman P., Granath F., Adori C. [et al.]. A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009–2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden. *J. Intern. Med.*, 2015, vol. 278, pp. 335–353. DOI: 10.1111/joim.12391
20. Sarkanen T.O., Alakuijala A.P.E., Dauvilliers Y.A., Partinen M.M. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 2018, vol. 38, pp. 177–186.
21. Qasrawi S.O., Albarrak A.M., Alharbi A.S., Nashwan S., Almenessier A.S., Pandi-Perumal S.R., Alsaadi M.M., BaHammam A.S. Narcolepsy in Saudi patients before and after the 2009 H1N1 vaccination. The experience of 2 referral centers. *Saudi. Med. J.*, 2017, vol. 38, no. 12, pp. 1196–1200. DOI: 10.15537/smj.2017.12.21046
22. Persson I., Granath F., Askling J., Ludvigsson J.F., Olsson T., Feltelius N. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *J. Intern. Med.*, 2014, vol. 275, no. 2, pp. 172–190. DOI: 10.1111/joim.12150
23. Trogstad L., Bakken I.J., Gunnes N., Ghaderi S., Stoltenberg C., Magnus P., Håberg S.E. Narcolepsy and hypersomnia in Norwegian children and young adults following the influenza A(H1N1) 2009 pandemic. *Vaccine*, 2017, vol. 35, pp. 1879–1885. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.02.053

Boström I., Lindberger O., Partinen M., Landtblom A.-M. Vaccination against swine flu caused narcolepsy in several european countries. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 3, pp. 182–187. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.22.eng

Получена: 30.04.2020

Принята: 17.08.2020

Опубликована: 30.09.2020