

ДИАГНОСТИЧНИ ЗАТРУДНЕНИЯ ПРИ ИЗЯВАТА НА ТРИ СЛУЧАЯ С ВАПП (ВАКСИНО-АСОЦИИРАН ПАРАЛИТИЧЕН ПОЛИОМИЕЛИТ) ПРЕДИ ПОТВЪРЖДАВАНЕ НА ЕТИОЛОГИЧНАТА ДИАГНОЗА.

Л. Андонова¹, Т. Червенякова¹, Н. Янчева¹, Н. Владимирова²

¹ СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“

² Национален център по заразни и паразитни болести

Ключови думи: ВАПП, Сейбин тип 3 полиовирус, ОПВ (орална полиоваксина), ИПВ (инактивирана полиоваксина), менингит
Адрес за кореспонденция: Н. Янчева, Отделение за имunosупресирани пациенти, СБАЛИПБ “Проф.Иван Киров”,
 e-mail: dr.yancheva@abv.bg

Case report

Въведение

Използването на жива полиоваксина (ОПВ) в инициативата за изкореняване на полиомиелита доведе до елиминиране на дивия щам на полиовируса и установяването на Северна и Южна Америка, Западния Тихоокеански Регион и Европа като зони свободни от полиомиелит в периода между септември 1994 г. и юни 2002 г. Въпреки безспорните си качества, приложението на ОПВ крие и някои рискове: случаи на асоцииран с ваксината полиомиелит, дългосрочна устойчивост и отделяне на живи ваксинални щамове при имунокомпрометирани индивиди и паралитичен полиомиелит в резултат на изхождащи от ваксината полиовируси^{2,4,6,7,8,10-18}.

В последните години най-развитите и обявени за свободни от полиомиелит държави промениха своите национални програми за ваксинация в посока използването изключително и само на Инактивираната полиомиелитна ваксина (ИПВ)⁹. В държавите, които са постигнали елиминиране-

то на заболяването, но продължава използването на ОПВ, единствената причина за редките случаи на паралитичен полиомиелит е самата ваксина^{4,14-16,18}. В някои случаи на ваксина-асоцииран паралитичен полиомиелит пациентите са били в контакт с хора от държави, в които все още се прилага ОПВ³. Необяснимо нарастване на броя пациенти, страдащи от ваксина-асоцииран паралитичен полиомиелит^{8,12}, се регистрира през последните няколко години в Индия. Индия е една от страните, в които все още не е постигнато прекъсване на циркулацията на дивия вирус.

Единственият начин да избегнем рисковете, свързани с приложението на ОПВ, е да го прекратим. Ето защо, настоящата стратегия на СЗО за изкореняване на полиомиелита включва разработването на продукти, които потенциално да изведат ОПВ от употреба¹⁹.

През пролетта на 2006 г. в област Бургас бяха докладвани три случая на ваксина-асоцииран паралитичен полиомиелит (ВАПП) (два контактни и един директно придобит), свързани със Сейбин тип 3 полиовирус. Тези три случая,

Случаи на ВАПП в България

и особено първият и вторият, предизвикаха определени диагностични затруднения преди установяването на етиологичната диагноза. Основните трудности бяха свързани с продължителността на периода между изявата на първите симптоми и началото на острата вяла парализа (ОВП), а също и от многообразните и неспецифични клинични белези и симптоми, които изискваха обширна диференциална диагноза.

Пациенти и методи

Клиничното проучване включваше:

- Двойка неваксинирани братчета близнаци на 55 дни, с проявени редица неспецифични белези и симптоми на заболяване преди началото на ОВП, което доведе до значителни диагностични затруднения.
- Четири месечно кърмаче, което беше получило първата си доза ОПВ 30 дни преди началото на 7 дневен фебрилен период, респективно 37 дни преди изявата на ОВП.
- Изолиране и типизиране на вируса. Пробите от фецес бяха обработени в Националната референтна лаборатория по ентеровируси в София според стандартните протоколи. Изолирането на вируса беше извършено с използването на RD и L20B клетъчни линии. Получените изолати бяха идентифицирани чрез микронеутрализационни тестове, в съответствие с препоръките от СЗО стандартни методи.

Вътрешнотиповата диференциация (ВТД) и секвенирането на генома бяха извършени в Регионалната референтна лаборатория (РРЛ) на СЗО в Италия посредством ELISA метод, използващ кръстосано-адсорбирани типове специфични поликлонални антители (RIVM) и PCR техника със специфични праймери (CDC), отново според насоките на СЗО.

Серология:

Антителните титри към полиовируси типове 1, 2 и 3 бяха измерени в Националната референтна лаборатория по ентеровируси, София, чрез микронеутрализационни тестове, според препоръките на СЗО.

Резултати

Клинични случаи

Случай 1

Проследява се кърмаче от мъжки пол, родено преждевременно в 35-36 гестационна седмица на 9 януари 2006 г. Това е второто братче близнак от посочената двойка, с тегло 1700 гр. Престоява 21 дни в неонатален кувьоз в Интензивно отделение по неонатология (ИОН). След 22-ия ден детето е прехвърлено в Дом за медико-социални грижи (ДМСГ) в Бургас, който е специално лечебно заведение за новородени с ниско тегло. Хранено е изкуствено. На 24 февруари 2006 г. детето е изписано и изпратено у дома за първи път след раждането си. Седмица по-късно, на 3 март 2006 г., развива температура от 38°C, без симптоми на настинка или кашлица.

Наблюдаващият го общопрактикуващ лекар назначава антибиотично лечение (Osprexin). Два дни по-късно, на 5 март 2006 г., след като температурата не е овладяна, детето е хоспитализирано в Детско отделение с диагноза бронхиолит. Общият физически и неврологичен статус показват увредено състояние, обща мускулна слабост, ниска двигателна активност на лявата ръка и слаби сухожилни рефлексии. Към този момент са били обсъждани следните диагнози: вътремозъчен кръвоизлив, мозъчен абсцес и бактериален менингит. Първата и втората са отхвърлени след проведения магнитен резонанс (MRI) на мозъка. Изследването на цереброспиналната течност (ЦСТ) разкрива протеин – 1.63 гр/л и плеоцитоза: полинуклеарни клетки – 311/мм³ и лимфоцити – 80/мм³. Поради неизяснената етиология – вирусна или бактериална, лечението стартира според препоръките за неуточнен бактериален менингит. На следващия ден, детето е с гастроинтестинални симптоми и е прехвърлено към Инфекциозно отделение с диагноза: Ентероколитис акута, Менингоенцефалитис акута.

На 14 март 2006 г. (единадесет дни след началото на заболяването) за първи път е обсъдена клиничната диагноза: Остра вяла парализа (ОВП) на лявата ръка, с вероятна ентеровирусна ети-

ология. На същия ген аскултаторно и рентгенологично се потвърждава началото на пневмония, съчетана с развитието на дихателна недостатъчност. Евентуална бактериална или пневмоцистна причина също са взети под внимание на 15 март и за кратко време към терапията е добавена и транскраниална магнитна стимулация (ТМС).

Лабораторни изследвания: кръвни култури – отрицателни; серология за *Toxoplasma gondii*; *Listeria monocytogenes*; *Rubeolla*; *CMV*; *Herpes simplex viru*; *Influenza A, B* - отрицателни.

На 30-ия ден от началото на ОВП, детето изпитва затруднение в движението на лявата ръка, с най-голям двигателен дефицит в областта на лакътната става с наченки на контрактура.

Случай 2

Проследява се кърмаче от мъжки пол, рогено преждевременно в 35-36 гестационна седмица на 9 януари 2006 г. То е първото братче близнак от обсъжданата двойка, с тегло 2250 гр. Детето е с хипербилирубинемия и поради тази причина е лекувано с фототерапия. На 23 януари 2006 г. е изписано и изпратено у дома в добро здраве. На изкуствено хранене.

На 5 март, два дни след разболяването на братчето му, детето вдига температура 37.2°C – до 38°C. На 8 март 2006 г. е хоспитализирано в Детско отделение с диагноза: Ларингит. Започва се лечение с Serphazoline, като първата доза е инжектирана интрамускулно и може би това предразполага развитието на ВАПП и тежката му изява⁵. В следващите 2 дни състоянието на детето се влошава. На 10 март 2006 г. се прибавят тежка диария и обща мускулна слабост и то е прехвърлено в Инфекциозно отделение с диагноза: Ентероколитис акута и съмнение за вирусен менингит. Изследването на цереброспиналната течност (ЦСТ) показва плеоцитоза: полинуклеарни клетки – 292/мм³ и лимфоцити – 56/мм³, като протеин не е измерен. С предположението на вирусна етиология, се започва лечение с Асусловиг, но след отрицателните резултати за HSV, то е прекратено. Мускулната слабост прогресира, включвайки вратната и дихателна-

та мускулатура. В последващите дни дихателният статус се влошава драстично с изявата на тахипнея, повърхностно дишане, асинхронизъм и моменти на апнея. На 3 март детето прави тежък гърч (при температура 37.4°C), който се повтаря след два часа. Междувременно е преведено два пъти в ИОН, с оглед тежкия дихателен статус и напредващата дихателна недостатъчност. На 16 март (единадесет дни след началото на заболяването) детето е диагностицирано с ОВП на десния крак, с липса на активни движения и отсъстващи сухожилни рефлексии.

Лабораторни изследвания: кръвни култури – отрицателни; серология за *Toxoplasma gondii*; *Listeria monocytogenes*; *Rubeolla*; *CMV*; *Herpes simplex viru*; *Influenza A, B* - отрицателни. Титрите за Epstein Barr вируса не са сигнификантно завишени.

На 30-ия ден от появата на ОВП се манифестира увреда на дихателната мускулатура с изявено абдоминално дишане.

Състоянието прогресира с липса на двигателен контрол на главата. Дори след поставяне в коремно положение, детето не прави опит за движение на главата, което да му позволи да диша. Налични са само ограничени спонтанни движения с десния крак, като детето поддържа позиция на тялото само с помощта на левия крак, без да прилага усилие с десния.

Двете кърмачета никога не са били ваксинирани с ОПВ, но някои деца в ИОН и ДМСГ в същото време са били подложени на ваксинация с ОПВ.

Случай 3

Разглежда се случай с нормално родено на 7 януари 2006 г. в Бургас дете от мъжки пол, тежащо 4100 гр. На 10 януари 2006 г. детето е изписано и е изпратено у дома в добро здраве. Кърмено е в продължение на 3 месеца, след което е хранено изкуствено. Началото на неговото заболяване то е на 1 май 2006 г., 32 дни след ваксинацията с ОПВ, когато се изявява температура – 37.4°C. На следващия ден температурата е 39°C и наблюдаваният го ОПЛ назначава антибиотично лечение с Осратох, поради диагностициран ос-

Случаи на ВАПП в България

тър отит. На 6 май, антибиотикът е сменен с Cefclor, поради неповлияващата се висока температура, като повторната диагноза е пневмония. Вечерта на 7 май 2006 г. бабата на детето забелязва отслабено движение на гясната ръка. Случаят е консултиран с ортопед, инфекционист и детски невролог, като впоследствие детето е хоспитализирано със съмнение за вирусен менингит. Цереброспиналната течност (ЦСТ) показва протеин – 0.90 гр/л и плеоцитоза: полинуклеарни клетки – 130/мм³ и лимфоцити – 90/мм³. На следващия ден детето извява слабост в движението на левия крак също. От този ден нататък то е трайно афебрилно. Актуалните общ и неврологичен статус същия ден, както и последващите наблюдения, показват сравнително добро състояние, много добър емоционално-психичен статус, без движения в десния крак, ниска двигателна активност в левия крак и липса на сухожилни рефлексии и в двата крайника – типичните белези на вяла парализа. Началото на ОВП е 38 дни след ваксинацията с ОПВ.

Със загриженост констатираме следното при тези деца:

1. Първичната основна диагноза е била менингит или менингоенцефалит;
2. Цереброспиналната течност (ЦСТ, ГМТ) показва плеоцитоза: полинуклеарни клетки и лимфоцити;
3. Няма данни за имунна недостатъчност;
4. ЕМГ показва данни за мускулна увреда на спинално ниво;
5. Остатъчни парализи са наблюдавани 60 дни след началото на ОВП;
6. Тип 3 Сейбин-подобен полиовирус е бил изолиран от фекалните проби.

Резултатите от серологичното изследване на случаите 1 и 2 с ВАПП показаха наличие на антигенов и сероконверсия само към тип 3 полиовирус. Серумната проба от случай 3 с ВАПП показва нали-

чие на антигенов към всички типове полиовирус.

Заклучение

Продължителният предшествващ период преди излягането на острата вяла парализа предизвика сериозни диагностични затруднения. Голямата група от разнородни клинично проявени симптоми доведе до обсъждането на множество диагнози и провеждането на тестове и изследвания, които нямат отношение към крайната диагноза. В резултат на диагностицирането на ОВП, проведените вирусологични тестове, епидемиологичното проучване, както и последващият 60 дневен период на наблюдение, всичките 3 случая (два от контактен тип и един като реципиент) бяха определени като ваксина-асоциирани паралитични полиомиелити, според приетите от СЗО стандарти за наблюдение и контрол¹.

Окончателното решение на българските медицински институции за промяна на националния имунизационен календар несъмнено беше повлияно от случаите на почти едновременната изява в един и същи град на три случая с ВАПП (два от които при неваксинирани братя близнаци). През 2007 г. беше въведено използването изключително и само на ИПВ.

Заб. прев. Статията е представена в оригинал на английски език

Библиография

1. *Case definition: Poliomyelitis. Epidemiological Bulletin. 1999; 20(2):1-3*
2. *CDC. Poliovirus infections in four unvaccinated children—Minnesota, August– October, 2005. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. 2005;54(41):1053–5*
3. *CDC. Imported vaccine-associated paralytic poliomyelitis—United States, 2005. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. 2006; 55(4): 97–99.*
4. *De Oliveira L.H., Struchiner C. J. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a retrospective cohort study of acute flaccid paralysis in Brazil. International Journal of Epidemiology. 2000; 29: 757-763*

5. Gromeir M., E.Wimmer. Mechanism of injury-provoked poliomyelitis. *J Virol.* 1998; 72(6): 5056-5060
6. Immunization Safety Surveillance: Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization, WPRO /EPI/ 99.01.
7. Ivanova O.E., Eremeeva T.P., Karaganova G.G. Poliomyelitis in Russia 1998-1999 *Dev Biol (Basel)* 201;105:219-23
8. Kohler K.A., K. Banerjee, G.W. Hlady et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in India during 1999: decreased risk despite massive use of oral polio vaccine. *Bull.World Health Organ.* 2002; 80 (3): 210-216.
9. Lorraine N. Al. at al. Vaccine Policy Changes and Epidemiology of Poliomyelitis in the United States. *JAMA.* 2004; 292: 1696-1701
10. Maass G., U.Ouast. Acute spinal paralysis after the administration of oral poliomyelitis vaccine in the Federal Republic of Germany (1963–1984). *The International Association of Biological Standardization.* 1987; 15: 185–191
11. Mermel et al. Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis *NEJM.* 1993; 329:810-811.
12. Mittal S.K., Mathew L.L. Polio Eradication In India; the Way Forward. *Indian J Pediatr.* 2007; 74 (2): 153-160
13. Nkowane BM, Wassilak SG, Orenstein WA, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *JAMA.* 1987; 257:1335-1340.
14. Okuda B., Uetani E., Okamoto K. Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis Caused by Contact Infection *Internal Medicine.* 2006; 45(6):373-375
15. Paz J.A., Vallada M.G., Marques M.N. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a case report of domiciliary transmission. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2000 May-Jun; 55(3):101-4
16. Samilovich E.O., Feldman E.V., Yermolovich M.A. at al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and other diseases with acute flaccid paralysis syndrome in Belarus. *Cent Eur J Publ Health.* 2004; 11(4): 213-218
17. Schonberger LB, McGowan JE Jr, Gregg MB. Vaccine-associated poliomyelitis in the United States: 1961-1972. *Am J Epidemiol.* 1976;104:202-211
18. Shibasaki K., T. Murakami, R. Kushida at al. Acute Disseminated Encephalomyelitis Associated with Oral Polio Vaccine. *Internal Medicine.* 2006; 45(20):1143-1146
19. WHO Global polio Eradication initiative Annual report 2006