

616.981.452-084.47 (615.371)

OČKOVÁNÍ PROTI MORU

Sledování přecitlivělosti pozdního typu

Pplk. MUDr. K. HONEGR, mjr. MUDr. M. ŠPLIŇO

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav JEP v Hradci Králové

Věnováno k 50. narozeninám plk. doc. MUDr. F. Kynterovi, CSc.

Mor stále znamená velké nebezpečí pro svou vysokou letalitu, která se i v současné době pohybuje u plicní formy od 25 do 50 % a u žlázové formy od 5 do 10 %. V soustavě preventivních opatření má důležité místo i aktivní imunizace. Ve světovém měřítku se používá inaktivovaných vakcín, živých, vakcín různě preparovaných nebo jejich kombinací.

Předmětem sdělení je sledování přecitlivělosti pozdního typu po imunizaci mladých mužů inaktivovanou vakcínou *Yersinia pestis* EV (ÚSOL, Šarišské Michaľany).

Materiál a metodika

1. Očkovací látka

Bylo použito mrtvé vakcíny z kultury kmene *Yersinia pestis* EV, pomnožené na polosyntetické

tické půdě. Jedna ampule obsahuje 0,5 ml specifické účinné látky (ekvivalent $2,5 \times 10^9 \pm 30 \%$) adsorbované na hydroxid hlinitý, suspendované v izotonickém roztoku NaCl, 0,05 % thiomersalu, stopy glycinu, NaOH a HCl ve formě neutrálních sloučenin.

2. Soubor očkovaných a způsob vakcinace

Očkování bylo provedeno u mužů ve stáří 19–20 let, u nichž byla zhodnocena osobní anamnéza a výsledky vyšetření zdravotního stavu (zvláště interní vyšetření). Vakcína byla aplikována hluboko podkožně až intramuskulárně střídavě do horního kvadrantu gluteálních svalů v dávce 0,5 ml. Interval mezi 1. a 2. dávkou vakcíny byl 4 týdny a mezi 2. a 3. sedm měsíců (oddálení v důsledku chřipkové epidemie). Počet sledovaných se během vakci-

nace snižoval z původních 32 při první dávce na 18 po třetí dávce.

Kontrolu tvořilo 10 osob, kterým bylo aplikováno placebo. Po očkovaní byl 4 dny sledován interní nález a týden celková a lokální reakce. Za měsíc po vakcinaci se odebírala krev na sérologické vyšetření komplement-fixační reakcí (dr. Böhm, ÚSOL, Šariš. Michalany).

3. Kožní test

K průkazu přecitlivělosti pozdního typu bylo použito alergenu EV (alergen získán od prof. H. H. Mollareta, Institut Pasteur, Paříž). Alergen byl aplikován intradermálně v množství 0,1 ml na volární straně pravého předloktí. Kontrola na odpovídajícím místě levého předloktí (aplikován fyziologický roztok). Kožní test jsme prováděli za měsíc po vakcinaci třetí dávkou. Reakce jsme odečítali za 1, 5, 24 a 96 hodin. Jako pozitivní reakci jsme hodnotili induraci a erytém větší než 5×5 mm, přetrvávající minimálně 2 dny.

Výsledky

Výsledky intradermálního testu s alergenem EV uvádí tab. 1. Bezprostředně po aplikaci alergenu docházelo u některých očkovaných k časné reakci, tj. k vývinu erytému za 1 až 2 hodiny (u 25 %). Erytém buď vymizel do 10 hodin nebo přetrvával až do vzniku indurace. K vývoji indurace docházelo po 18–24 hodinách s maximem po 48 hodinách; byla dobře hmatná s výraznou prominencí nad niveau. V okolí místa vpichu jsme pozorovali výrazný pilární reflex. V několika případech jsme 2.–4. den zaznamenali u očkovaných pocit silného svědění až mravenčení v místě aplikace alergenu EV. Indurace přetrvávala 5–6 dnů a po odeznění reakce okolí místa vpichu zůstávalo lehce depigmentováno. Konverze kožního testu za měsíc po třetí dávce inaktivované vakcíny dosahovala 90 %. Kožní testy s alergenem EV u kontrolní skupiny a kontrolní testy s fyziologickým roztokem byly negativní.

Po 1. a 2. dávce vakcíny byly prokázány komplement-fixační protilátky v titrech 1:5 až 1:40. Pozitivní sérokonverze u našeho souboru se pohybovala kolem 70 %. Před třetí dávkou vakcíny klesly protilátky k nulovým hodnotám, kromě jednoho případu. Zdůrazňujeme, že očkovaní neproběhlo podle původního schématu, tj. třetí dávka nebyla aplikována ve 4. měsíci, ale až za 7 měsíců od zahájení vakcinace (pro chřipkovou epidemii). Po třetí dávce sérokonverze u očkovaných dosahovala hodnot 50 %.

Pro doplnění uvádíme několik stručných poznámek k reaktogenosti inaktivované vakcíny. Lokální reakce po její aplikaci jsme zaznamenali 1.–3. den — erytém s indurací až do velikosti 4×4 cm. Spontánní bolestivost trvala obvykle 2 dny; palpační a lokomoční nejdéle 3 dny, přitom byla nejvýraznější první den — u 80 % očkovaných.

Aplikace vakcíny vede ke zvýšení teploty první den na $37,4$ – $38,5^\circ\text{C}$, ojediněle i vyšší.

Ve 4 případech jsme pozorovali zduření regionálních lymfatických uzlin do velikosti hrášku. Ojediněle byly po očkovaní zaznamenány subjektivní potíže — malátnost a bolesti hlavy.

Tab. 1

Výsledky intradermálního testu u očkovaných po třetí dávce inaktivované vakcíny *Yersinia pestis* EV

Očkova- nec číslo	Kožní test alergenem EV			
	Indurace v mm	Erytém do 5 hod. v mm	Trvání indurace dny	Kontrola fyz. roz- toku
1	13×10	20×15	4	0
2	15×15	0	5	0
4	10×10	15×15	4	0
5	7×7	0	3	0
7	28×25	10×8	6	0
8	16×15	0	3	0
10	0	0	0	0
14	6×7	0	3	0
17	11×11	0	4	0
18	15×10	13×12	4	0
19	15×10	0	5	0
21	20×15	13×10	4	0
22	0	0	0	0
24	7×7	0	3	0
25	11×11	0	5	0
27	8×7	0	2	0
28	15×12	0	4	0
30	25×20	0	6	0
34	25×22	0	4	0
42	12×12	0	4	0

Testováno za 4 týdny po 3. dávce vakcíny i. d. aplikací 0,1 ml alergenu EV

Diskuse

Problematika očkování proti moru je známa déle než 70 let a nelze říci, že by byla vyřešena. Je dána především charakterem imunogenních vlastností *Yersinia pestis* a je známo, že i imunita získaná po prodělané nákaze je relativní.

Mimo ověření účinnosti přímo v epidemii jsou k dispozici jen nepřímé metody, jejichž výsledky jsou ovlivňovány nutně charakterem původce.

Po imunizaci lidí i zvířat dochází obvykle k produkci protilátek, z čehož možno do jisté míry usuzovat na stupeň specifické imunity. Výše titru protilátek však nekoreluje se skutečným stavem imunity.

Korobkova et al. uvádí, že při vakcinaci lze jako ukazatele imunity proti moru použít intradermálního testu s alergenem *Y. pestis*. Prokázala, že po intradermální aplikaci alergenu imunizovaným zvířatům dochází k vývoji erytému a indurace. Zaznamenala, že zvířata s pozitivním kožním testemjevila vyšší rezistenci po zátěži virulentním kmenem *Y. pestis*. Hlavní úlohu v protimorové imunitě přikládá Korobkova imunokompetentním buněčným strukturám.

Při testování našich očkovanců jsme pozorovali jak časnou, tak i pozdní reakci přecitlivělosti. Časnou reakci jsme hodnotili do 6 hodin, pozdní — tuberkulinový typ od 18—24 hodin. Naše výsledky jsou v souladu s nálezy jiných autorů. Rozhodující pro pozdní typ reakce je indurace, která po testování alergenem EV přetrvává 3—6 dnů. Reakci pozdního typu jsme zaznamenali jen u vakcinovaných osob, a to téměř v 90 %. Časný typ reakce jsme pozorovali 2krát u kontrolní skupiny. Kožní test (90 %) nekoreloval vždy s průkazem protilátek (u 50 % očkovaných).

Sérokonverze po třetí dávce vakcíny v 50 % se jeví jako slabá, je nižší než po prvních dvou dávkách, které byly aplikovány v rozpětí 30 dnů. Možno se domnívat, že tento fakt mohl být způsoben větším intervalem mezi aplikací 2. a 3. dávky. Sérokonverze po vakcinaci lidí i v experimentu na zvířeti je různá, často se pohybuje od nulových hodnot až k 90 %. Reaktogenost naší vakcíny odpovídala reaktogenitě podobných zahraničních vakcín.

Souhrn

Je popsáno sledování přecitlivělosti pozdního typu a komplement-fixačních protilátek u souboru mladých mužů (19 až 20 let) po očkování inaktivovanou vakcínou *Yersinia pestis* EV (ÚSOL, Šarišské Michaľany). Testování bylo prováděno intradermálně aplikací alergenů EV po třetí dávce vakcíny za 8 měsíců od první aplikace vakcíny. Reakce časného typu byla zaznamenána u 25 % souboru, reakce tuberkulinového typu u 90 % očkovaných. Kožní test byl pozitivní i u očkovaných, u kterých nebyly prokázány protilátky. Jako pozitivní kožní test byla hodnocena reakce, kdy indurace s erytémem přesahovala plochy 5 x 5 mm a indurace přetrvávala minimálně 2 dny. Po třetí dávce vakcíny dosáhla sérokonverze 50 %.

Poděkování

Autoři děkují prof. H. H. Mollaretovi, Institut Pasteur, Paříž, za laskavé poskytnutí alergenů *Yersinia pestis* EV. Rovněž děkují dr. Böhmovi, ÚSOL, Šarišské Michaľany za provedení sérologického vyšetření.