

614.47:616.981.232:576.851.232

PROTILÁTKOVÁ ODEZVA PO OČKOVÁNÍ MENINGOKOKOVOU POLYSACHARIDOVOU VAKCÍNOU A+C U VOJÁKŮ ZÁKLADNÍ SLUŽBY AČR

¹MUDr. Slavomír KARTUSEK, ¹mjr. MUDr. Petr DOUDA, ¹pplk. MUDr. Peter GÁL, ¹MUDr. Martina KOUDELKOVÁ,²pplk. MUDr. František MACHULA, ²MUDr. Jitka MUŽÍKOVÁ¹Ústřední vojenský zdravotní ústav, České Budějovice

(náčelník: pplk. MUDr. P. Gál)

²Ústřední vojenský zdravotní ústav, Plzeň

(náčelník: pplk. MUDr. F. Machula)

Úvod

V souvislosti se zavedením cíleného očkování nováčků meningokokovou polysacharidovou vakcínou v AČR v létě 1995 bylo rozhodnuto prověřit vzestup specifických protilátek po této vakcinaci vyšetřením titru protilátek u reprezentativního vzorku osob před očkováním a po očkování. Cílem studie bylo přispět k poznatkům o účinnosti vakcinace u mladých zdravých mužů očkovaných ihned po nástupu do vojenské základní služby A+C meningokokovou polysacharidovou vakcínou.

Materiál a metodika

Pro prověření vzestupu specifických protilátek vakcinace byly vybrány kolektivy nováčků ze tří různých posádek AČR. První kolektiv z vojenského útvaru (VÚ) Litoměřice v počtu 26 osob a druhý kolektiv z VÚ Rokycany v počtu 39 osob byl vyšetřen v době od 4. 10. do 1. 11. 1995. Třetí kolektiv

z VÚ České Budějovice v počtu 44 osob byl vyšetřen v době od 2. 7. 1996 do 30. 7. 1996. Ve všech případech se jednalo o muže v průměrném věku 19 let. Kolektiv nováčků z Litoměřic se skládal z osob s trvalým bydlištěm převážně v Severočeském kraji, kolektiv z Rokycan měl trvalé bydliště převážně v Západočeském kraji a kolektiv z Českých Budějovic měl trvalé bydliště převážně v kraji Jihočeském.

Odběry krve a separace séra byly u každého kolektivu provedeny 3krát. První odběr byl proveden v den nástupu k útvaru, v době formování budoucího kolektivu, těsně před provedenou vakcinací. Do souboru byly zahrnuty pouze osoby, které neprodělaly invazivní meningokokové onemocnění, nebyly proti meningokokovým onemocněním již dříve očkovány a v době očkování u nich nebyla shledána kontraindikace tohoto výkonu.

Druhý odběr byl proveden za 14 dní po očkování, tedy v době, kdy se již předpokládal průkaz protilátek u naprosté většiny probandů. Třetí odběr za 28 dní od vakcinace měl potvrdit či doplnit zjiště-

né výsledky z odběru druhého, zejména v těch případech, kdy by se jednalo o nález při druhém odběru negativní či neprůkazný.

Po vytvoření kolektivů a po vakcinaci po celou dobu 28 dnů žili nováčci v úzkém kontaktu.

Očkování bylo provedeno vakcínou firmy Pasteur Mérieux Meningococcal Polysaccharide Vaccine A+C podle metodiky výrobce.

Antimeningokokové protilátky byly v laboratořích Vojenského zdravotního ústavu (VZÚ) Plzeň (1. a 2. kolektiv) a VZÚ České Budějovice (3. kolektiv) vyšetřeny mikrometodou baktericidního testu vůči *Neisseria meningitidis* A:4,21:P1.10, vůči *N. meningitidis* B:2a:P1.2,P1.5 a vůči *N. meningitidis* C:2a:P1.2,P1.5. Kmeny a metodika jsou stejné jako metoda a kmeny meningokoků používané NRL v imunologických přehledech zpracovávaných Národní referenční laboratoří pro meningokoky v Státním zdravotním ústavu (SZÚ) Praha (7, 8, 9, 10, 11). Nekapsulární antigeny *N. meningitidis* B a *N. meningitidis* C použité v baktericidním testu jsou identické s antigenní charakteristikou nového genetického klonu ET-15/37, který od roku 1993 působí v České republice závažnou klinicko-epidemiologickou situaci, která byla epidemiologickou indikací vakcinace v ČR.

Referenční kmeny byly dodány z NRL pro meningokoky SZÚ Praha.

Testované sérum naředěné geometrickou řadou BHI kultivační půdou (firma Oxoid) a „ochucené“ králičím „baby“ sérem (firma ITEST plus) se očkuje kulturou referenčního kmene *N. meningitidis* o známé koncentraci.

Vyšetření se provádí v mikrotitračních destičkách, veškerá manipulace se musí provádět za přísné sterility. Hodnocení se provádí na základě změny barvy po přidání triphenyltetrazolium chloridu jako indikátoru růstu. Za stanovenou dobu inkubace (18 h) se odečítá nejnižší titr naředěného séra, při kterém došlo k zastavení růstu a množení mikrobů. Jako pozitivní je sérum hodnoceno při vykazování baktericidní aktivity od ředění 1:6, které je mezinárodně uznáváno jako protektivní hladina. Protilátky proti *N. meningitidis* B, u kterých se předpokládá negativní výsledek, byly vyšetřovány pouze ve VZÚ České Budějovice.

Výsledky

Přítomnost antimeningokokových protilátek v séru byla testována proti třem v metodice uváděným kmenům *N. meningitidis*. V tabulce 1 jsou uvedeny výsledky z kolektivů nováčků z posádek Litoměřice a Rokycany. V tabulce 2 jsou výsledky z kolektivu nováčků, který nastupoval vojenskou základní službu do posádky České Budějovice. V této tabulce jsou i údaje o výskytu protilátek proti skupině B. V tabulce 3 jsou souhrnně uvedeny výsledky z obou pracovišť (pouze anti-A a anti-C).

Tabulka 1

**Antimeningokokové protilátky u VZS
z posádek Litoměřice a Rokycany**

Počet vzorků	Pořadí odběrů	Pozitivní anti-A		Pozitivní anti-C	
		abs.	%	abs.	%
65	1. odběr	9	13,8	1	1,54
65	2. odběr	65	100	63	96,92
65	3. odběr	65	100	63	96,92

Tabulka 2

**Antimeningokokové protilátky u VZS
z posádky České Budějovice**

Počet vzorků	Pořadí odběrů	Pozitivní anti-A		Pozitivní anti-B		Pozitivní anti-C	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
43	1. odběr	6	13,9	0	0	1	2,3
44	2. odběr	44	100	0	0	42	95,4
39	3. odběr	39	100	0	0	37	94,8

Tabulka 3

**Antimeningokokové protilátky souhrnně
u všech útvarů**

Počet vzorků	Pořadí odběrů	Pozitivní anti-A		Pozitivní anti-C	
		abs.	%	abs.	%
108	1. odběr	15	13,89	2	1,85
109	2. odběr	109	100	105	96,33
104	3. odběr	104	100	100	96,15

Z tabulek je zřejmá vynikající protilátková odpověď na A-složku vakcíny, protože k sérokonverzi došlo u všech 94 probandů před očkováním negativních. Přirozeně získané protilátky proti *N. meningitidis* A:4,21:P1.10 jsme zjistili u 15 osob, a to vždy pouze v nízkém titru 1:6 již při prvním odběru. Také u těchto osob došlo 14 dní po vakcinaci ke zvýšení titru nejméně o jedno ředění. Lze konstatovat, že vakcinací A-složkou vakcíny byla navozena 100% konverze.

Poněkud horší výsledky jsme zjistili u protilátkové odpovědi na C-složku vakcíny, protože u 4 osob ze sledovaného souboru nedošlo k detekovatelnému vzestupu titru protilátek ani po 28 dnech od vakcinace. K sérokonverzi došlo u 96,1 % osob. U dvou osob jsme zjistili pozitivní titr již při prvním odběru, tedy před vakcinací. V jednom případě dokonce v titru 1:192, což by mohlo svědčit o prodělaném meningokokovém onemocnění, aniž by tato etiologie byla prokázána a zaznamenána. U tohoto vojáka došlo po očkování po 14 dnech k dalšímu vzestupu titru na hodnotu vyšší než 1:384, za

dalších 14 dní však titr opět poklesl na původní hodnotu 1:192.

Anti-B (B:2a:P1.2,P1.5) protilátky jsme vyšetřovali pouze na pracovišti v Českých Budějovicích u 44 osob. U všech vyšetřených byl titr negativní.

Diskuse

Vyšetřením více než stočlenného souboru nováčků při prvním odběru před vakcinací potvrzujeme skutečnost opakovaně zjištěnou v nedávné minulosti (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11), že v populaci i takto mladých mužů existuje výskyt přirozené imunity proti *N. meningitidis* A:4,21:P1.10, což v našem souboru činí asi 14 % osob. Je zajímavé, že nikdo z těchto 15 osob v anamnéze meningokokové onemocnění neuvádí.

Je možné, že méně závažné horečnaté infekty proběhnou pod touto etiologií. Vzhledem k tomu, že se bakteriologické vyšetření akutních respiračních infekcí na detekci *N. meningitidis* všude běžně neprovádí (snad i proto, že nález *N. meningitidis* v nosohltanu je běžný i u zdravé populace), tato onemocnění jsou diagnostikována většinou jako virózy či jiné bakteriální nákazy. U části těchto osob dojde i k sérokonverzi a při imunologických přehledech lze namátkově antimeningokokové protilátky zjišťovat.

Dalším vysvětlením je i skutečnost, že k sérokonverzi může dojít také u zdravých nosičů *N. meningitidis*, a je znám i fakt, že detekci protilátek může způsobit zkřížená imunita s ostatními druhy neisérií i jedním typem *E. coli*.

Nízký výskyt detekovatelných protilátek vůči *N. meningitidis* B:2a:P1.2,P1.5 je v souladu s literaturou (3, 7).

Námi zjištěné 2 případy přirozené imunity *N. meningitidis* C:2a:P1.2, P1.5 svědčí o skutečnosti, že tento dříve se u nás nevyskytující fenotyp *N. meningitidis* má na svědomí řadu nepoznané proběhlých infekcí s reziduálním nosičstvím, o kterém jsme se přesvědčili i v naší armádní prevalenční studii (12). O této skutečnosti bylo několikrát referováno Národní referenční laboratoří pro meningokoky ve Zprávách CEM v posledních letech.

Vzestup specifických protilátek po vakcinaci lze hodnotit jako velmi dobrý, protože k sérokonverzi u složky A došlo u 100 % osob a u složky C u 96 % osob. Vzhledem k tomu, že údaje o spolehlivé době postvakcinační imunity zjištěné námi (5) i v literatuře (3) jsou delší než 1 rok, lze předpokládat, že vakcinace zavedená v AČR v r. 1995 spolehlivě chrání vojáky základní služby po celou dobu jejich jednoroční prezenční služby. Zavedení tohoto očkování mělo dramaticky příznivý vliv na nemocnost meningokokovými onemocněními v AČR (12).

Závěr

U souboru 104 nováčků - vojáků základní služby AČR očkováných A+C polysacharidovou vakcínou (Pasteur - Mérieux) byla zjišťována sérokonverze po 14 a 28 dnech od očkování. Pozitivní efekt očkování byl zaznamenán u složky A ve 100 %, u složky C v 96 %. Přirozené anti A-protilátky byly zjištěny v 15 %, anti C-protilátky u 2 osob (1,85 %). Anti B-protilátky nebyly zjištěny u nikoho. Příznivý efekt vakcinace, který je potvrzen i touto studií, se projevil i na skutečnosti, že po zavedení plošného očkování v AČR došlo k prudkému poklesu nemocnosti skoro na nulovou hodnotu. Za celou dobu 2,5 let došlo pouze k jednomu invazivnímu meningokokovému onemocnění s lehčím průběhem u očkováného vojáka, které skončilo vyléčením.

Literatura

1. BERAN, J.: Meningokoková meningitida v Armádě České republiky. Amimport, 1993, č. 1., s. 48.
2. DLHÝ, J.: Závažná epidemiologická situace ve výskytu invazivních meningokokových onemocnění ve vojenských kolektivech v r. 1993. Voj. zdrav. Listy, 1994, roč. 63, č. 5/6, s. 160 až 164.
3. DOMORÁZKOVÁ, E. - PETRÝDESOVÁ, A. - PETRÁŠ, M.: Manuál očkování. CHIRON Vaccines, 1997, s. 106-111.
4. GHEESLING, LL., et al.: Multicenter Comparison of *N. meningitidis* Serogroup C, Anti-Capsular Polysaccharide Antibody Levels, Measured by a Standardized Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. J. Clin. Microbiol., June 1994, p. 1475-1482.
5. KARTUSEK, S., et al.: Dlouhodobé sledování nosičství *N. meningitidis* v nosohltanu a séroprevalence specifických protilátek u imunizovaných a neimunizovaných osob. V tisku.
6. KRÍŽOVÁ, P. - KRÍŽ, B.: Significance of bactericidal antibodies directed against capsular and noncapsular antigens of *Neisseria meningitidis*. In: *Neisseria 94, 9th International Pathogenic Neisseria Conference*, Winchester 1994, Proceedings, p. 381-382.
7. KRÍŽOVÁ, P.: Sérologický přehled 1996: baktericidní antimeningokokové protilátky. Zprávy CEM, 1997, č. 12, s. 28-29.
8. KUZEMENSKÁ, P. - KRÍŽ, B. - ŠVANDOVÁ, E.: Imunologický přehled meningokokových protilátek anti A a anti C - 1984. AHEM, 1985, příloha č. 13, s. 80-93.
9. KUZEMENSKÁ, P.: Víceúčelový sérologický přehled populace ČSR v r. 1987 - nákaza meningokoková. AHEM, 1989, příloha č. 8, s. 62-74.
10. KUZEMENSKÁ, P.: Víceúčelový sérologický přehled populace ČSR v r. 1985 - nákaza meningokoková. AHEM, 1989, příloha č. 8, s. 75-81.
11. KUZEMENSKÁ, P. - KRÍŽ, B.: Víceúčelový sérologický přehled populace ČR v r. 1988 - nákaza meningokoková. AHEM, 1990, příloha č. 16, s. 49-61.
12. MACHULA, F., et al.: Epidemiologie meningokokových nákaz ve vojenských kolektivech Armády České republiky v l. 1994-1995. Klinická mikrobiologie. Inf. Lék., 1997, roč. 3, č. 1, s. 21-26.

Klíčová slova: *Neisseria meningitidis*; Vakcinace; Průkaz specifických protilátek.

Do redakce došlo 22. 4. 1998