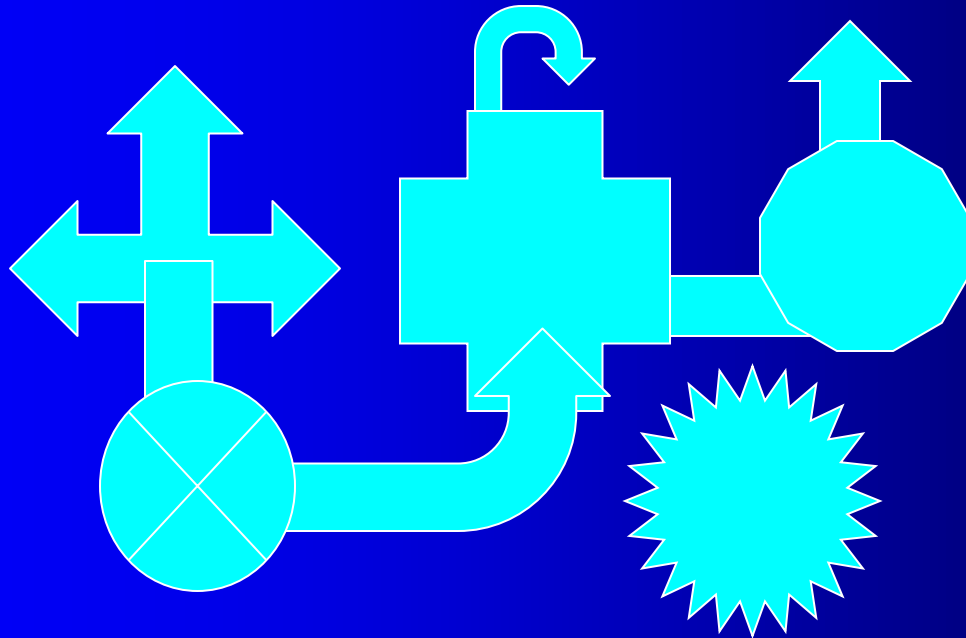


Bioterorismus a vysoce nebezpečné situace



Klinická mikrobiologie – BZMI021p + c

Téma 7B (pro ZACH)

Ondřej Zahradníček

Bioterorismus a vysoce nebezpečné infekce

Tato prezentace vznikla s
využitím prezentací prim.
MUDr. Roháčové a doc.
MUDr. Machaly z FN na
Bulovce v Praze



Obsah prezentace

Nebezpečné situace obecně

Možnosti řešení nebezpečných situací

Anthrax

M o r

Botulismus

Variola

Nebezpečné
situace
obecně

Nebezpečné situace – možnosti

- **import závažného onemocnění:** neúmyslné zavlečení mikroba nakaženým cestovatelem, zvířetem, potravinou či vodou
- **nehoda v laboratoři** (skutečně se může stát, např. únik viru pravých neštovic)
- **bioterrorismus:** úmyslné zneužití biologického prostředku k vyvolání onemocnění lidí nebo zvířat či rostlin (*jednotlivcem či skupinou v době míru*)
- **biologické napadení (válka):** záměrné použití mikroorganismů nebo jejich toxinů v podobě biologických bojových prostředků (BBP)

Ve všech těchto případech by připadala v úvahu mimořádná opatření

Úmyslné použití biologických prostředků k onemocnění lidí nebo zvířat – bioterrorismus a biologická válka

- Předpokládá se, že jako biologické bojové prostředky může být použito asi 70 původců (viry, bakterie, mikrobiální toxiny, houby) může být použito jako BBP
- Nejvýznamnější z nich jsou **původci antraxu, moru, pravých neštovic a botulotoxin**

Obecné předpoklady agens

Pro výrobu biologické zbraně lze samozřejmě použít jakýkoliv patogen způsobující dostatečně závažné infekční onemocnění. U každého patogenu se vždy zvažovala následující kritéria:

- **Jak závažné onemocnění vyvolává?** (běžná viróza, která se vyléčí sama, by nebyla dobrou biologickou zbraní/některé varianty chřipkového viru ano).
- Jak snadno ji lze **šířit v prostředí?** (lze použít pouze patogeny dostatečně odolné vůči vlivům vnějšího prostředí).
- Přenáší se patogen snadno **z člověka na člověka?** (pokud ano, umožňuje tím vznik a trvání epidemie)
- Lze **chránit vlastní armádu či obyvatelstvo** očkováním?
- **Praktické okolnosti:** Je jeho výroba nákladná? Jak dlouho vydrží? Dá se skladovat?

Historické zajímavosti

- **Mongolové** vrhali katapulty mrtvoly do obléhaných měst, aby podpořili vznik epidemií.
- **Husité** prý bombardovali Karlštejn bečkami s výkaly.
- **Američané a Angličané** prodávali Indiánům přikrývky infikované neštovicemi.
- **Japonsko za 2. světové války** prokazatelně používalo biologické zbraně v Číně.

Vývoj, výroba a skladování biologických zbraní je od 26. 3. 1975 zakázána tzv. Konvencí o biologických zbraních.

Přesto některé země konvenci nedodržovaly/nedodržují: Sovětský svaz, Irák, Írán, KLDR, Čína, Libye (za Qaddáfího)

V současnosti hrozí použití biologických zbraní ze strany mezinárodních teroristů.

Pořadí nebezpečnosti

Antrax *Bacillus anthracis*

Pravé neštovice *Poxvirus variolae*

Hemoragické horečky (Lassa, Ebola)

Dengue (virus dengue)

Brucelóza *Brucella abortus*

Mor *Yersinia pestis*

Cholera *Vibrio cholerae*

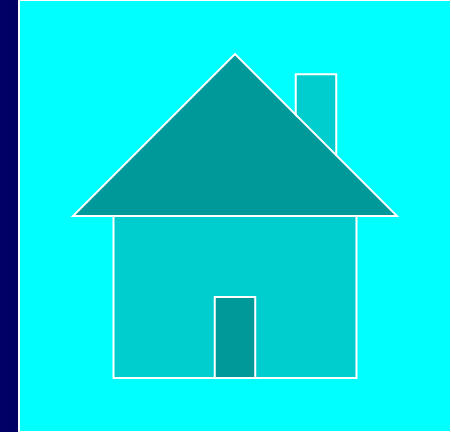
Hemoragická horečka se selháním ledvin
(hantaviry)

Další pořadí najdete ve skriptech

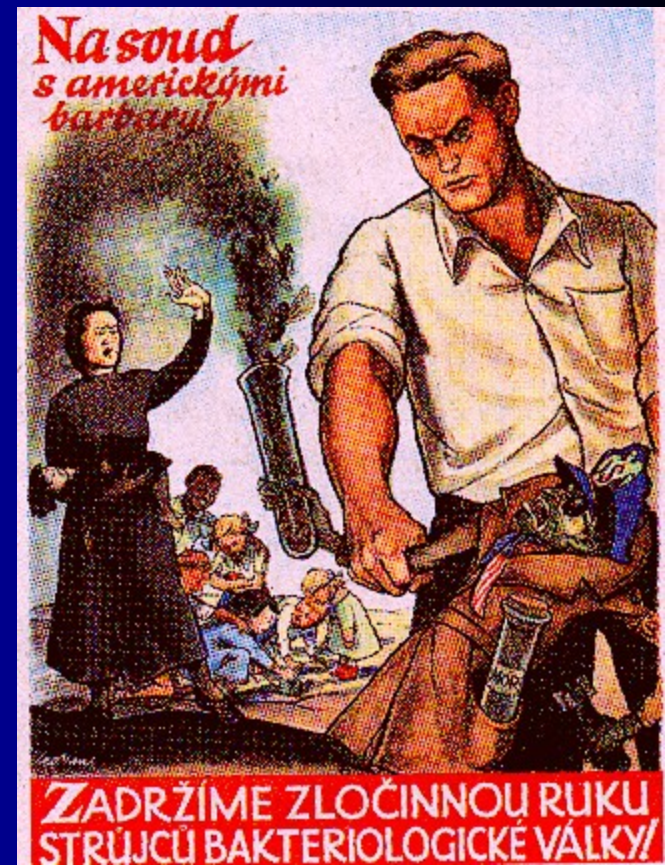
Normální infekce × bioterorismus

Přirozený proces	Umělý proces
Mikrob nepomnožený, nebo náhodou pomnožený např. v potravíně (salmonela)	Mikrob cíleně a záměrně pomnožený na umělém médiu
Mikrob je vylučován zdrojem a přenáší se ke vnímavému jedinci	Mikrob je dopraven na cíl uměle
Odpovídá přirozeným způsobům přenosu	Neodpovídá přirozeným způsobům přenosu
Infekce důsledkem přirozené snahy mikroba šířit se	Infekce je výsledkem umělé snahy nakazit co nejvíce lidí

Způsob použití bojových biologických látek (BBL)



- **Rozprašování biologického aerosolu** (obsahujícího mikroby)
- **Přenos nakaženým přenašečem** (členovci)
- **Diverze** (skrytá kontaminace potravin či pitné vody)



Možnosti

řešení

nebezpečných

situací

Zdravotnická opatření

- **detekce použitého biologického bojového prostředku**
- **diagnostika**
 - epidemiologická situace
 - klinické známky
 - výsledky laboratorních vyšetření
- **protiepidemická opatření izolace a léčba zasažených**



Postup při nálezu podezřelých předmětů



- **Nálezce** nemanipuluje s nálezem, **Hasičskou záchrannou službu** nebo **Policii ČR**, případně linku 112; je vhodné, když nálezce sepíše seznam osob, které se zásilkou nebo jejím obsahem přišly do styku, každopádně tyto osoby zaeviduje HZS či PČR
- Podezřelou zásilku převezme od HZS nebo PČR **ministerstvo vnitra**
- Neotevřenou zásilku MV předá **Státnímu ústavu jaderné chemické a biologické ochrany**

V případě otevřené zásilky

- **Otevřenou zásilku** zajistí opět Ministerstvo vnitra a neprodleně informuje hygienika, který dle Zákona 258 uloží zvýšený zdravotní dozor a poučí o příznacích předpokládané choroby všechny, kteří se zásilkou přišli do styku
- **V ohnisku nákazy** rozhodne hygienik o antibiotické profylaxi po konzultaci s krajským hygienikem a lékařem infekčního oddělení

Centra vysoce nebezpečných nákaz (VNN) v Česku

- **Vojenské centrum** v Těchoníně (podrobnosti nejsou známy vzhledem k utajení)
- **Civilní centrum** buduje Infekční klinika FN Na Bulovce prim. Roháčová a doc. Machala, zatím není hotovo



Teoretické požadavky na izolaci a léčbu VNN v civilním sektoru ČR

Pro případ výskytu VNN by měly být k dispozici v trvalé pohotovosti, resp. s možností rychlé aktivace

- izolační lůžkové zdravotnické zařízení
 - vybavení do tzv. **úrovně BSL-4**
- vycvičený tým
 - **vybavení ochrannými pomůckami**
- **laboratorní zázemí**

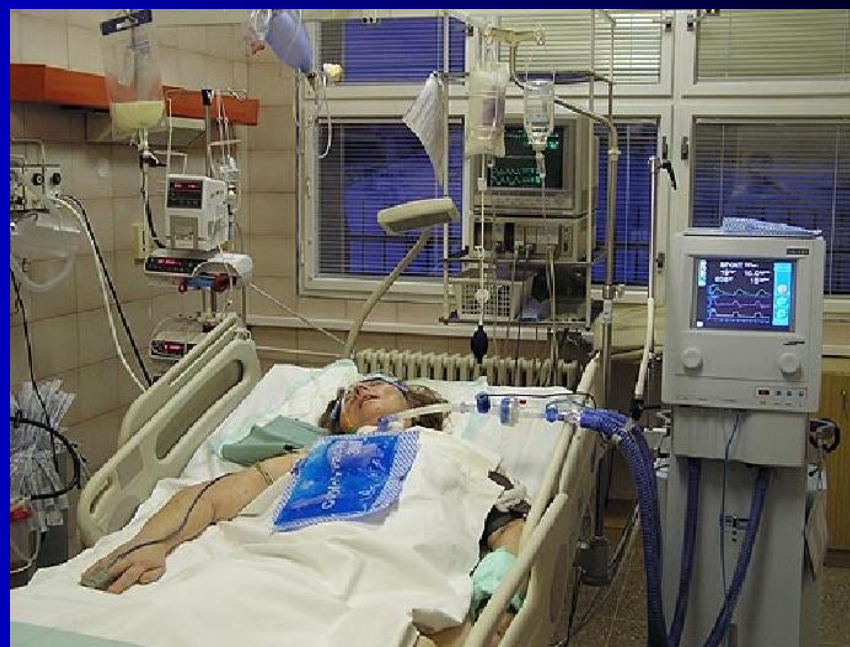
Současné možnosti izolace a léčby VNN v civilním sektoru ČR

v ČR zajištění do úrovně **BSL-3**

Centrum VNN FN Na Bulovce

- filtrační jednotky, ochranné pomůcky pro personál, biovak, biobox, skafandry s nuceným oběhem
- tým zdravotnických pracovníků

Současné možnosti izolace a léčby VNN v civilním sektoru ČR

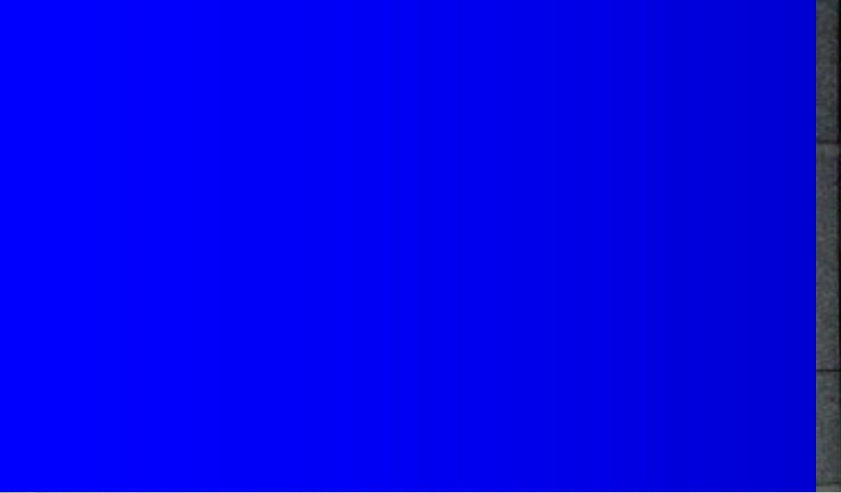


K dispozici jsou dva izolační boxy s osmi lůžky, plus dvě lůžka jednotky intenzivní péče. Vybavení je na úrovni BSL-3

Filtrování vzduchu v místnostech



- **filtrační odsávací zařízení** – motor vytváří podtlak
- **HEPA filtrační vložka** (skleněná vlákna se separátory) zachycuje částice $< 0,3 \text{ mm}$
- **filtrovaný vzduch** se částečně vrací očištěný, částečně odchází odsávací větví klimatizace



Osobní ochranné prostředky



Osobní ochranné prostředky



kukla vybavená
turbojednotkou
(Jupiter 3M) na
opasku vytváří
systém s nuceným
přívodem vzduchu



Transportní vak



zajištění bezpečného transportu pacienta

BioBox



Školení a výcvik personálu

- **zdravotnický tým je průběžně cvičen**
- **1x měsíčně se konají semináře**
 - nové ochranné pomůcky
 - dezinfekční prostředky
 - metody ošetřování

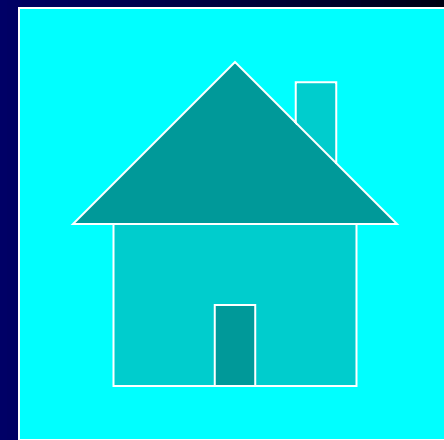
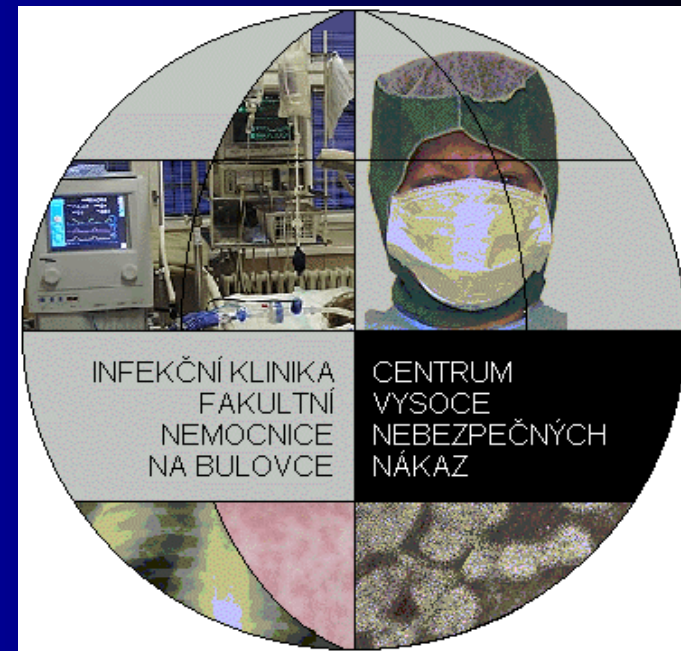


Nadační fond

Centra vysoce nebezpečných nález

byl zřízen za účelem

- finanční podpory činnosti a provozu Centra VNN ve FN Na Bulovce
- podpory edukace zdravotnických pracovníků o VNN
- pomoci při trvalém informování laické veřejnosti – šíření znalostí o příčinách, prevenci a možnostech terapie vysoce nebezpečných nález



Anthrax

Anthrax (česky uhlák, sněť slezinná)

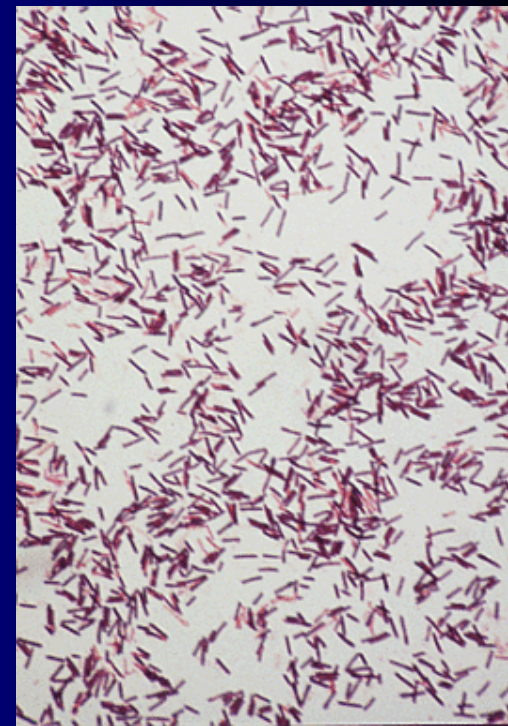
Bacillus anthracis je G+ sporulující tyčinka.

Příznaky onemocnění způsobuje komplex **anthraxových toxinů**

Zdrojem jsou – nemocná zvířata – kůže, vlna, výkaly, kostní moučka

Přenos:

- přímý kontakt se zvířetem, zvířecí kůží
- kontaminovaná voda, potraviny
- vzduchem
- mezilidský přenos nepravděpodobný



Anthrax – onemocnění

- inkubace 12 hodin až 5 dnů (výjimečně ale může trvat až 60 dní)
- příznaky mohou být různé podle brány vstupu mikroba do organismu:
 - **kožní** – nebolestivý vřed na kůži s krvácením a odumřením tkáně, zánět okolních uzlin; tato forma může odeznít nebo přejít do celkového onemocnění (sepse); nebezpečná je v obličeji
 - **střevní** – náhlá příhoda břišní, průjmy s krvácením, horečky
 - **plicní** – začíná jako „chřipka“, pak zápal plic s vykašláváním krve, rychlý průběh, † do 24 hod

Anthrax



Source: WebMD Scientific American® Medicine © 2003 WebMD Inc.



DOIA

[c] University Erlangen,
Department of Dermatology



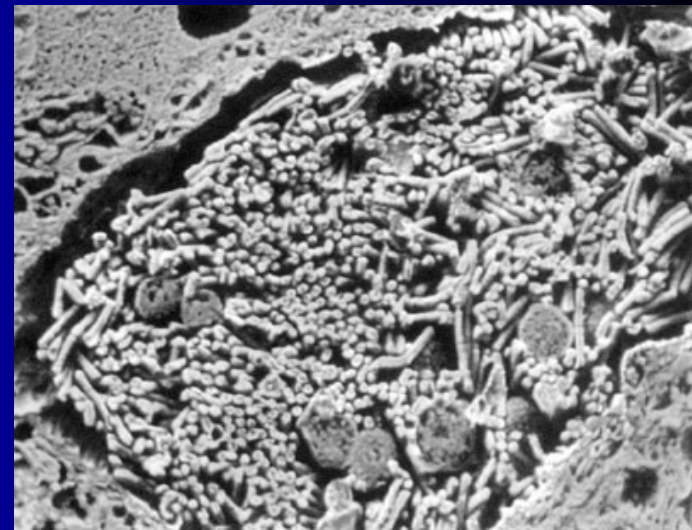
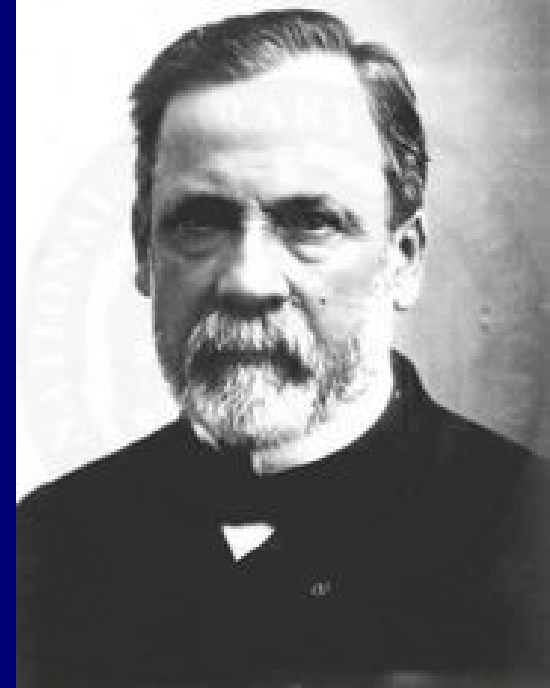
Anthrax

Léčba

- penicilin, doxycyklin, ciprofloxacin a jiná antibiotika

Diagnostika

- mikroskopie – přímá imunofluorescence
- kultivace
- sérologie, průkaz toxinů
- pokus na zvířeti



Anthrax

Prevence

- existuje očkování (v ČR není)

Desinfekce

- chlorové a jodové preparáty
(Chloramin 2% – 30 minut)

Spory velmi rezistentní (pára 120 °C účinná za 30 minut) přežívají desetiletí (životaschopné i ve fixovaných preparátech)

Sverdlovský incident (1)

- Ve Sverdlovsku už od konce 2. světové války fungovalo **zařízení pro výrobu biologických zbraní** (pod dohledem 15. správy KGB)
- V zařízení, které fungovalo jako běžná farmaceutická továrna, se **ve velkém pěstovaly spory *Bacillus anthracis***
- Výrobní proces byl velmi jednoduchý, bakterie antraxu se pomnožovaly v živném roztoku, dokud nevytvořily spory. Ty se poté ve speciální sušárně sušily a vzniklý prášek se dopravoval do jiných zařízení, kde se plnil do bojových hlavic.

Sverdlovský incident

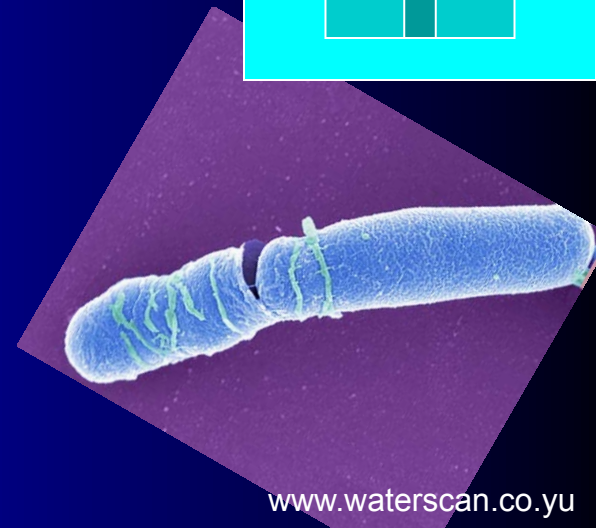
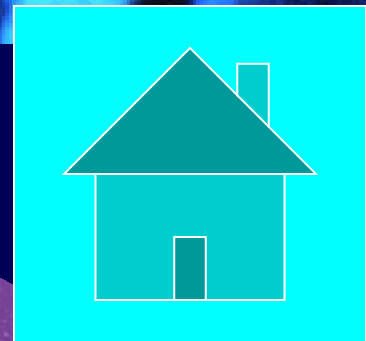
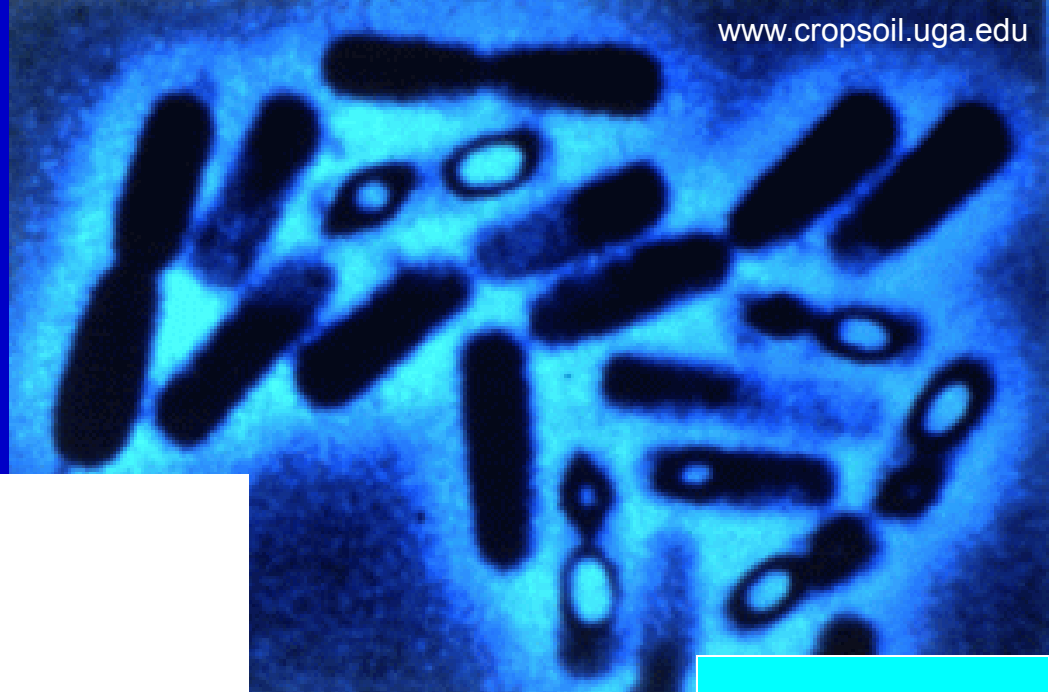
- V pátek 2.dubna 1979 technik při údržbě **odmontoval zanesený HEPA filtr** (speciální ultrafiltr) ve ventilačním zařízení sušárny spor. Poté odešel domů. Ve velínu zanechal vzkaz veliteli, který ale vzkaz zapoměl zanést do provozního deníku.
- Velitel noční směny proto zahájil provoz bez filtru. Až za několik hodin si toho všimli. Do okolí **uniklo několik kg prachu se sporami**. Naštěstí vítr foukal od města, takže se nakazili "jen" pracovníci nočních směn továren kolem a dělníci oslavující poblíž v baru.
- Bylo diagnostikováno přes 96 nakažených (většinou plicní forma), **66 lidí zemřelo** (šlo o velmi virulentní kmen). Rusko dodnes incident oficiálně nepřiznalo

Příbuzní antraxového bacila

(tedy z rodu *Bacillus* a blízce příbuzného rodu *Geobacillus*)

- *Bacillus cereus* je původcem alimentárních intoxikací z obilných produktů.
- *Geobacillus stearothermophilus* a *Bacillus subtilis* se vzhledem ke své schopnosti přežívat při velmi vysokých teplotách používají jako indikátory účinnosti sterilizátorů
- Ostatní bacily jsou běžně se vyskytující kontaminace mikrobiologických vzorků, naprosto neškodné a nevýznamné

Bacily a jejich spory



Mor

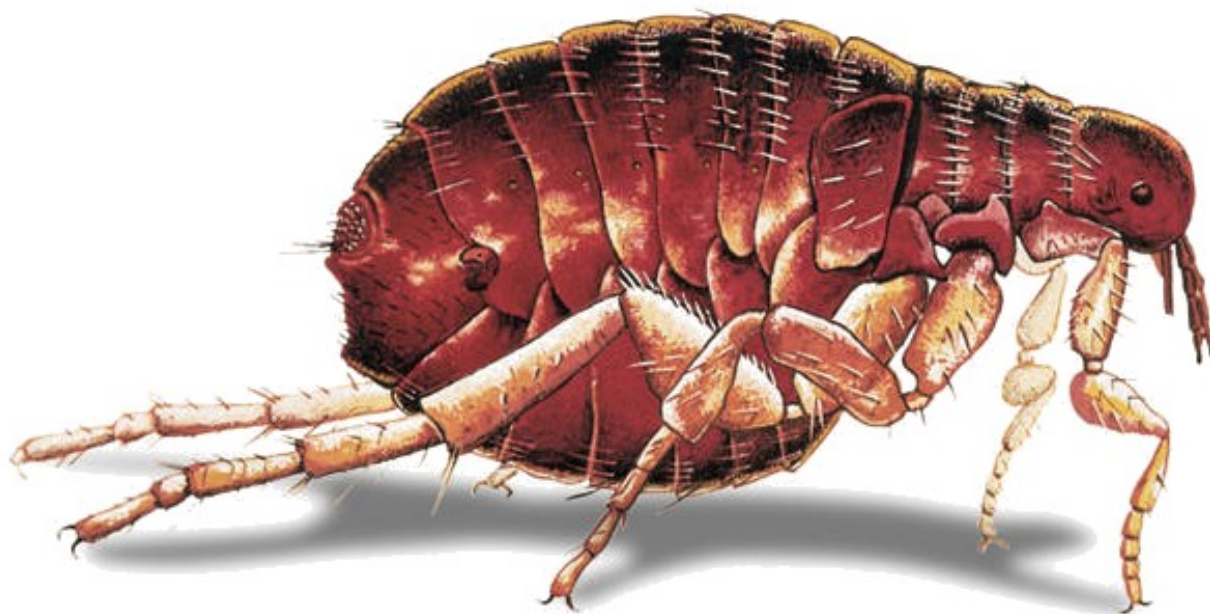
Původcem moru je *Yersinia pestis*. Je to G– tyčinka, enterobakterie (příbuzná střevních bakterií), odolná v zevním prostředí

Nemoc vyvolává **exotoxin** s účinkem na mitochondrie, periferní cévy – takzvaná diseminovaná intravaskulární koagulopatie (závažná porucha srážlivosti krve), šokový stav

Přenos moru: přirozeným rezervoárem jsou hlodavci, zejména krysy

- **kožní forma a forma s postižením uzlin** – přenos zde zajišťuje blecha morová (*Xenopsyla cheopis*)
- **plicní forma moru** vzniká pokud se člověk nadýchá aerosolu s morovými bakteriemi
- **střevní forma moru** vzácná (konzumace)

Blecha obecná a blecha morová



Mor

Inkubace 2–5 dnů, plicní i jen několik hodin
vždy náhlý začátek, vysoká teplota, bolesti
hlavy, blouznění, zvětšení sleziny

- **bubonický čili dýmějový mor** – bolestivé pakety uzlin, modročerná kůže
- **kožní mor** – vřed s krvácením a odúmrťí tkáně
 - možná úzdrava i bez léčení nebo přechod do septické formy s DIC, šokovým stavem, morová meningitida
- **střevní mor** vzácně
- **plícní mor** – kašel, špatné dýchání, vykašlávání krve, rozsáhlý RTG nález

Mor



Diagnostika

- kultivace
- pokus na zvířeti
- sérologie

Mor

Přirozený výskyt dnes:
jižní Asie, Mozambik,
ale mezi zvířaty i
v některých oblastech
USA

K léčbě i profylaxi se
používají antibiotika
(streptomycin,
tetracyklin)



bubony se nemají řezat

Mor

Prevence – očkování (imunita po nemoci jen dočasná)

- karanténa kontaktů 6 dnů
- izolace nemocných zvláště plicním morem!

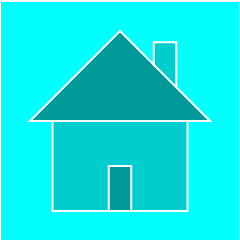
Prognóza vždy vážná u generalizovaných forem

- neléčený bubonický či kožní mor má smrtnost asi 60 %, při léčbě 2,5 %
- plicní, střevní, septická, meningeální forma neléčená 100% smrtnost, léčená 20%

Příbuzní morové yersinie

- *Enterobacteriaceae* je klinicky nejdůležitější čeleď gramnegativních tyčinek (ale důležitá je i pro ne-klinická odvětví mikrobiologie)
- Nejhorší patogeny způsobují **celkové infekce**: je to nejen *Yersinia pestis*, ale i tzv. antropopatogenní serovary salmonel (serovary Typhi, Paratyphi A, Paratyphi B a Paratyphi C), způsobující břišní tyfus
- Závažné jsou ale i obligátní patogeny působící zpravidla „jen“ střevní infekce. I u nich je však riziko sepse, hlavně u oslabených osob. Týká se to rodů *Salmonella*, *Shigella* a *Yersinia*

Mor (*Yersinia pestis*)



Botulismus

Botulismus

- **Charakteristika:** není to infekce, ale otrava bakteriálním jedem (toxinem) bakterie *Clostridium botulinum*
- **Mechanismus působení:** toxin blokuje uvolňování acetylcholinu na synapsích
- **Zdroj a přenos:** součást střevní flory domácích zvířat, kontaminovaná potrava (konzervy, klobásy)

Botulismus

Inkubace: 6–72 hodin


Formy onemocnění

- **požití potravin s toxinem** (domácí konzervy) → nervové příznaky (obrný různých nervů)
- **ranný botulismus** (narkomani)
- **střevní forma:** pomnožení klostridií a tvorbě toxinu ve střevě – kojenecký botulismus
- **inhalační forma aerosolem** – možnost použití při bioterorismu

Botulismus

- **Komplikace:** selhání dýchání (při postižení nervů ovládajících dýchací svaly)
- **Léčba:** používají se protilátky proti botulinu získané z koní. Pacienta je často nutno připojit na dýchací přístroj
- **Smrtnost:** bez léčby 25 %, u léčených 6 %

Klostridia – přehled

<i>C. tetani</i>	 <p>Copyright © 2001 Dennis Kunkel Microscopy, Inc. / Dennis Kunkel</p>	Původce tetanu
<i>C. botulinum</i>		Producent botulotoxinu
<i>Clostridium perfringens</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. welchii</i> a aj.		Klostridia plynatých snětí
<i>C. difficile</i>		Enteropatogenní

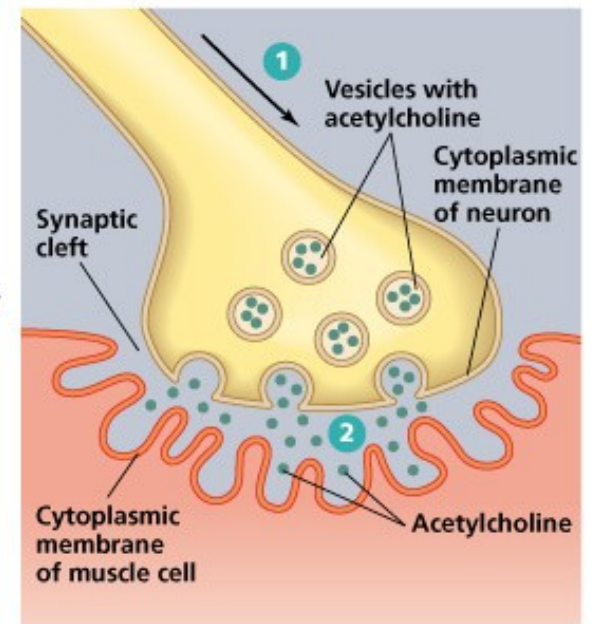
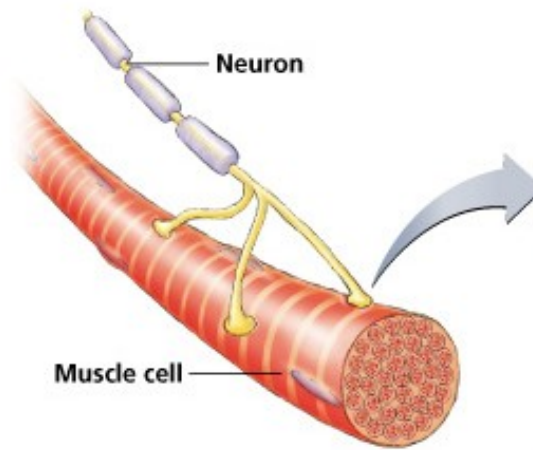
Některá klostridia (nikoli ale *C. botulinum*) se úplně normálně podílejí na běžné střevní mikroflóře.

Problém nastává, pokud se přemnoží, dostanou tam, kam nemají, vyskytne se kmen produkující velké množství toxinu apod.

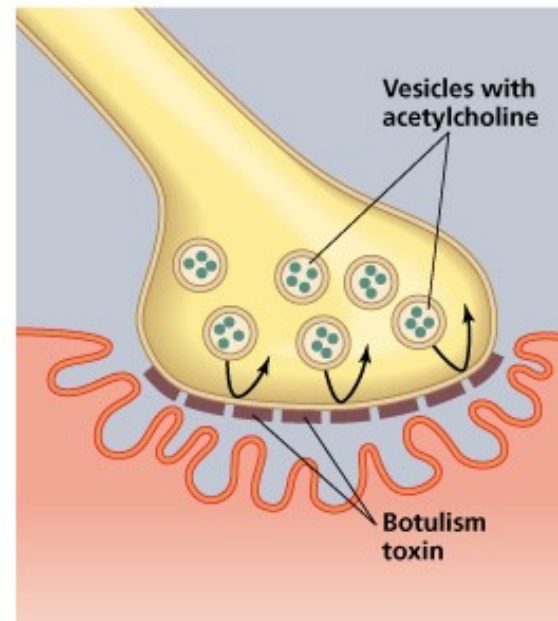
Neurotoxická klostridia

- Dvě z klostridií produkují neurotoxiny. Jedno je ***Clostridium tetani***, původce **tetanu**. Nemoc je typická místním drobným zánětem, a celotělovým šířením toxinu. Toxin vyvolává **křeče**.
- Další neurotoxické klostridium je ***Clostridium botulinum***, původce **botulismu**. Zde původce vůbec nevstupuje do těla. Jen jeho toxin vstupuje do těla (zpravidla z nedostatečně upraveného konzervovaného masa) a opět účinkuje jako neurotoxin, zde však vyvolává **obrny**.

Botulismus

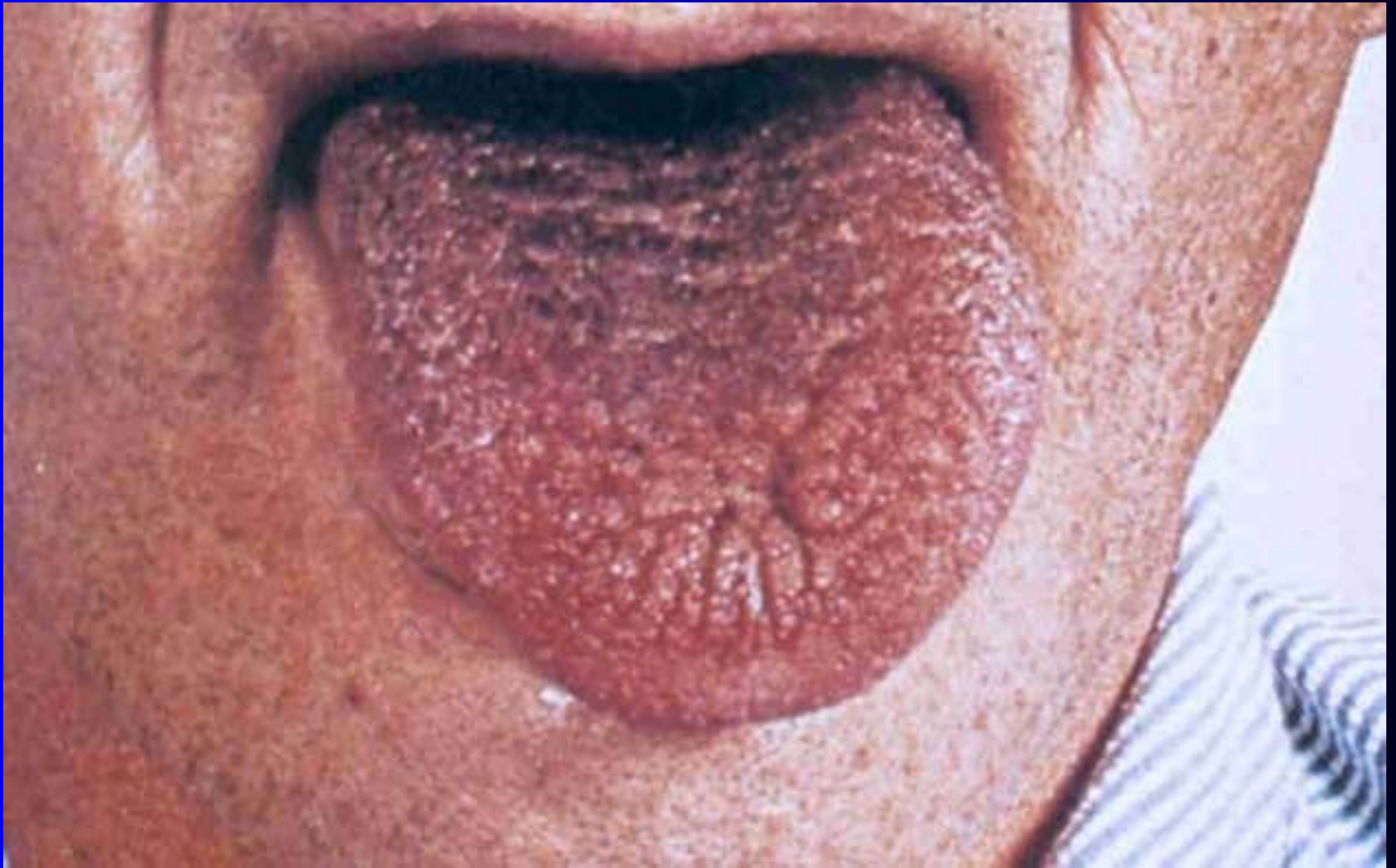


(a) Normal neuromuscular junction



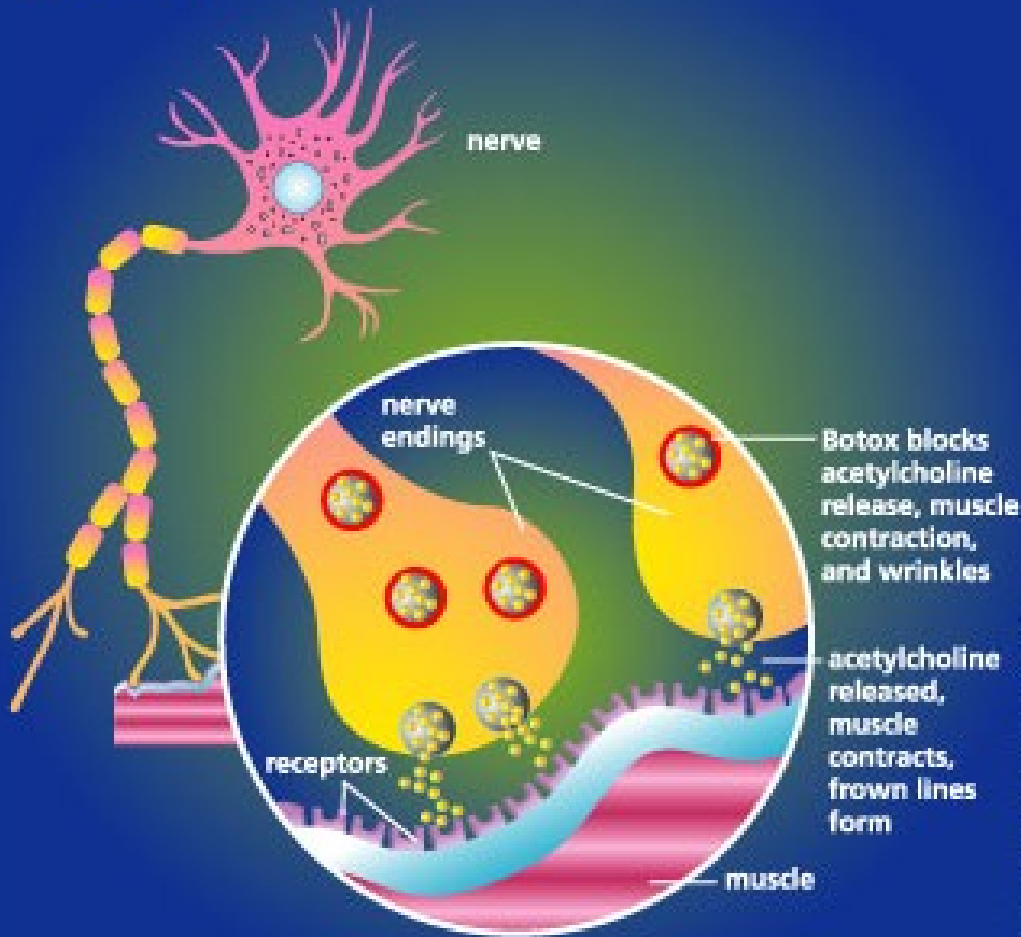
(b) Neuromuscular junction with botulism toxin present

Typický vzhled jazyka při botulismu



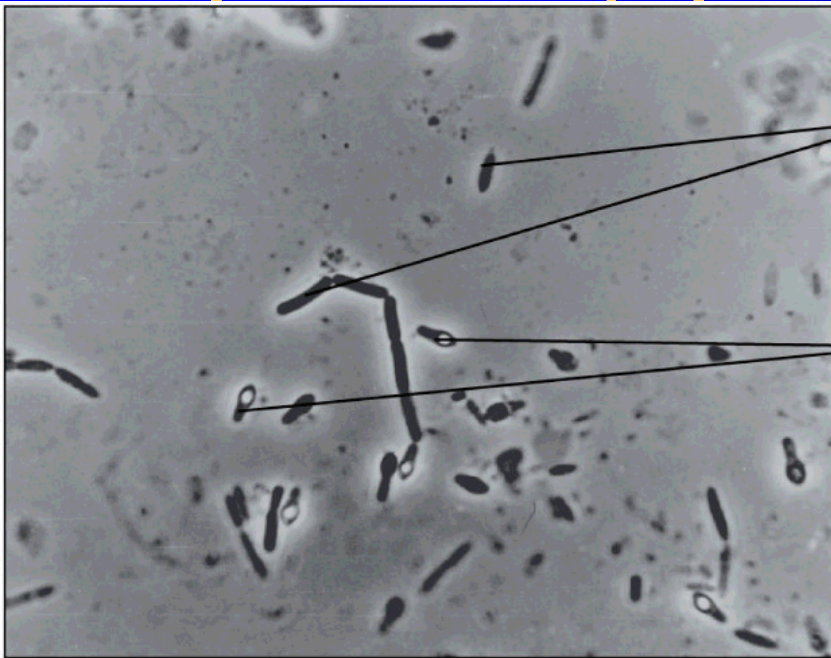
Botox: použití jedu *Clostridium botulinum* pro mladistvý vzhled

How Botox Works



Infographic by Renée Gordon

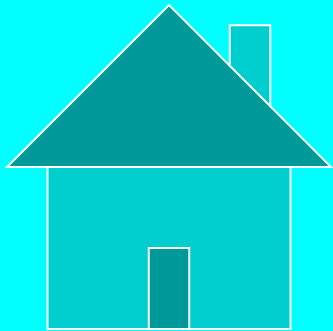
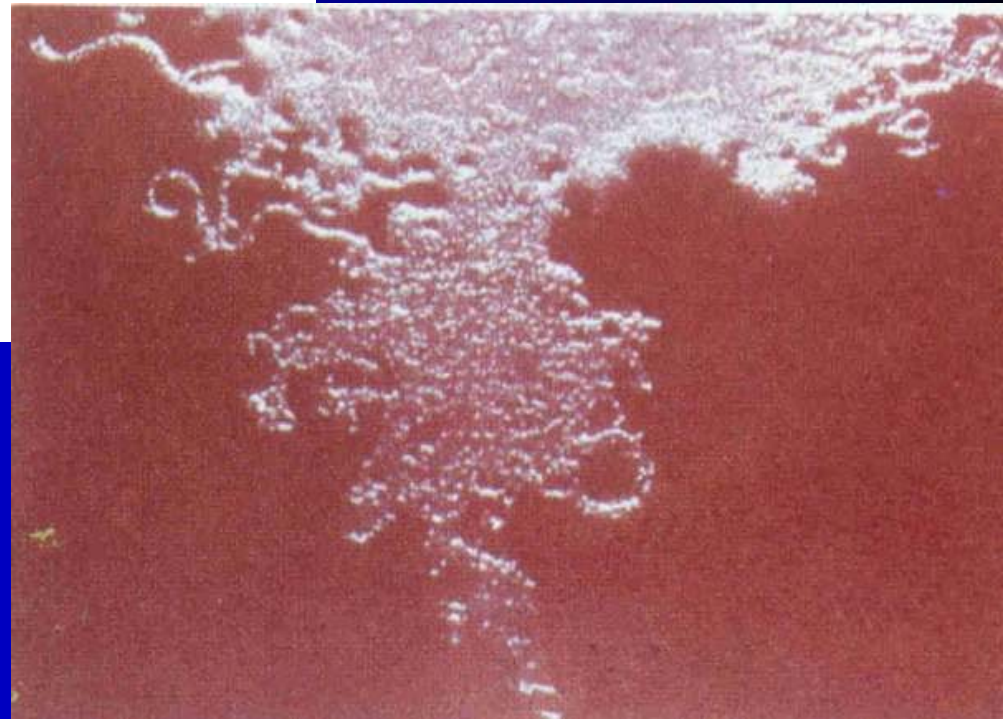
Klostridia: *C. botulinum* (vlevo), *C. septicum* (vpravo)



Vegetative cells

Endospore-bearing cells

10 μ m



Varoliola

Pravé neštovice (variola)

Charakteristika: vysoce nakažlivé onemocnění, s vyrážkou, v současnosti eradikované (celosvětově vymýcené)

Původce: *Poxvirus variolae* odolný vůči zevnímu prostředí

Zdroj: nemocný člověk (ne zvíře – právě to umožnilo vymýcení neštovic)

Přenos: vzdušnou cestou nebo přímým kontaktem

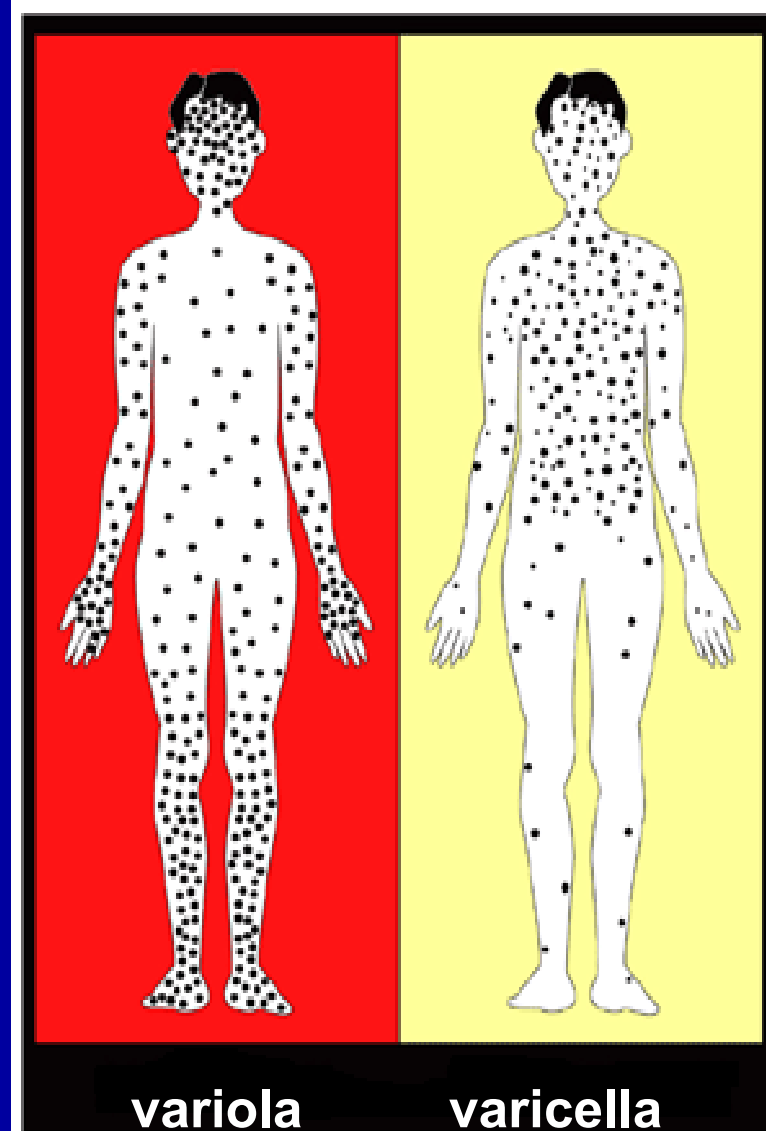
Inkubační doba: 12–14 dnů

Pravé neštovice

Příznaky: velmi vysoké teploty, bolesti hlavy, bolesti v zádech, schvácenost, od třetího dne rozvoj vyrážky

Jsou možné zvláštní formy, například prokrváčená forma nebo forma se splývajícími neštovicemi

Pravé neštovice (variola), vpravo porovnání s planými (varicella)



variola

varicella

Variola

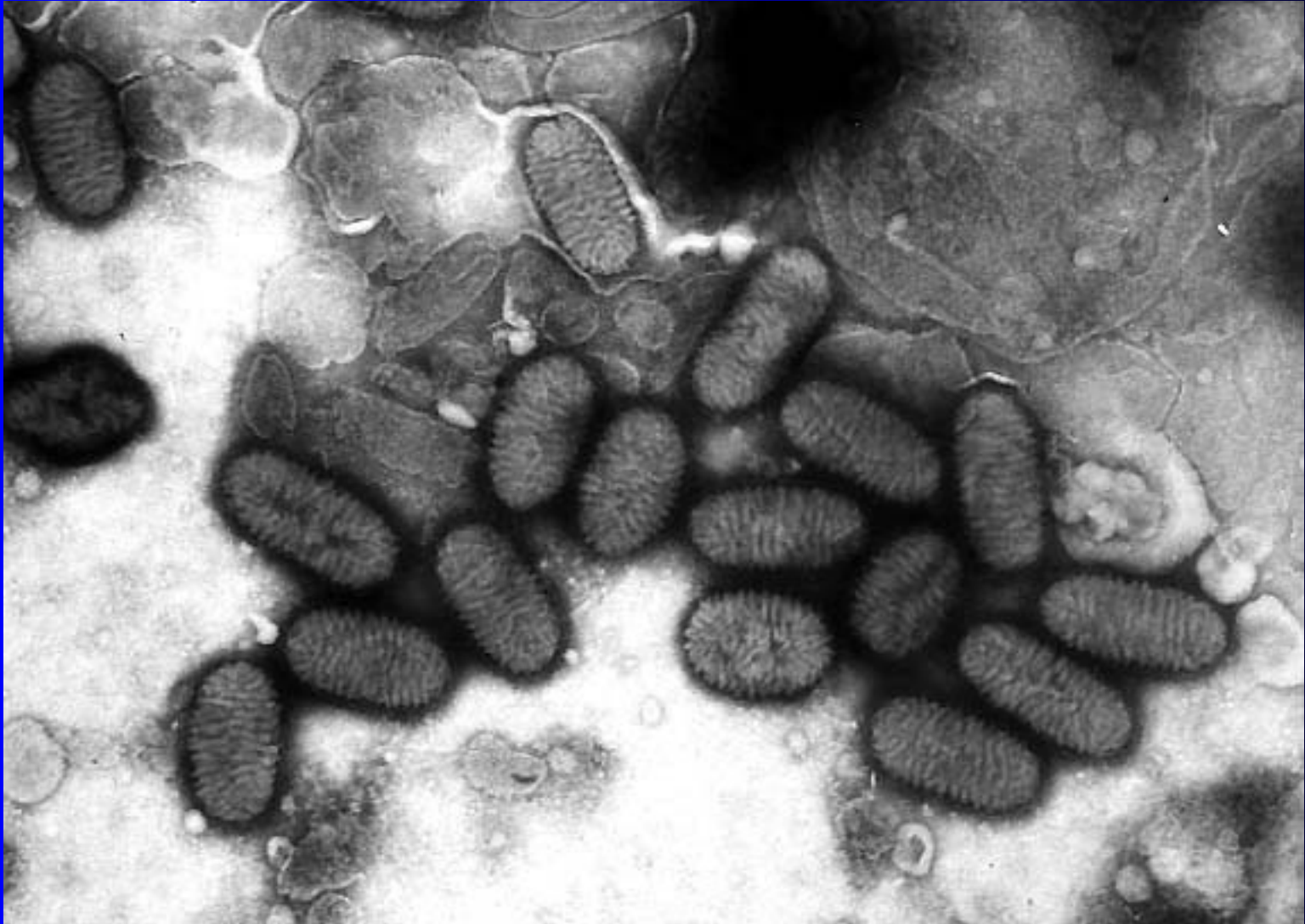
Diagnostika

- mikroskopický nálezn zvláštých tělísek v buňkách
- průkaz viru elektronovou mikroskopií
- izolace na tkáňových kulturách.

Léčba: buď se léčí jen příznaky, nebo se používají protivirové léky (cidefovir)

Prevence a profylaxe: do roku 1980 se očkovalo

Poxviry

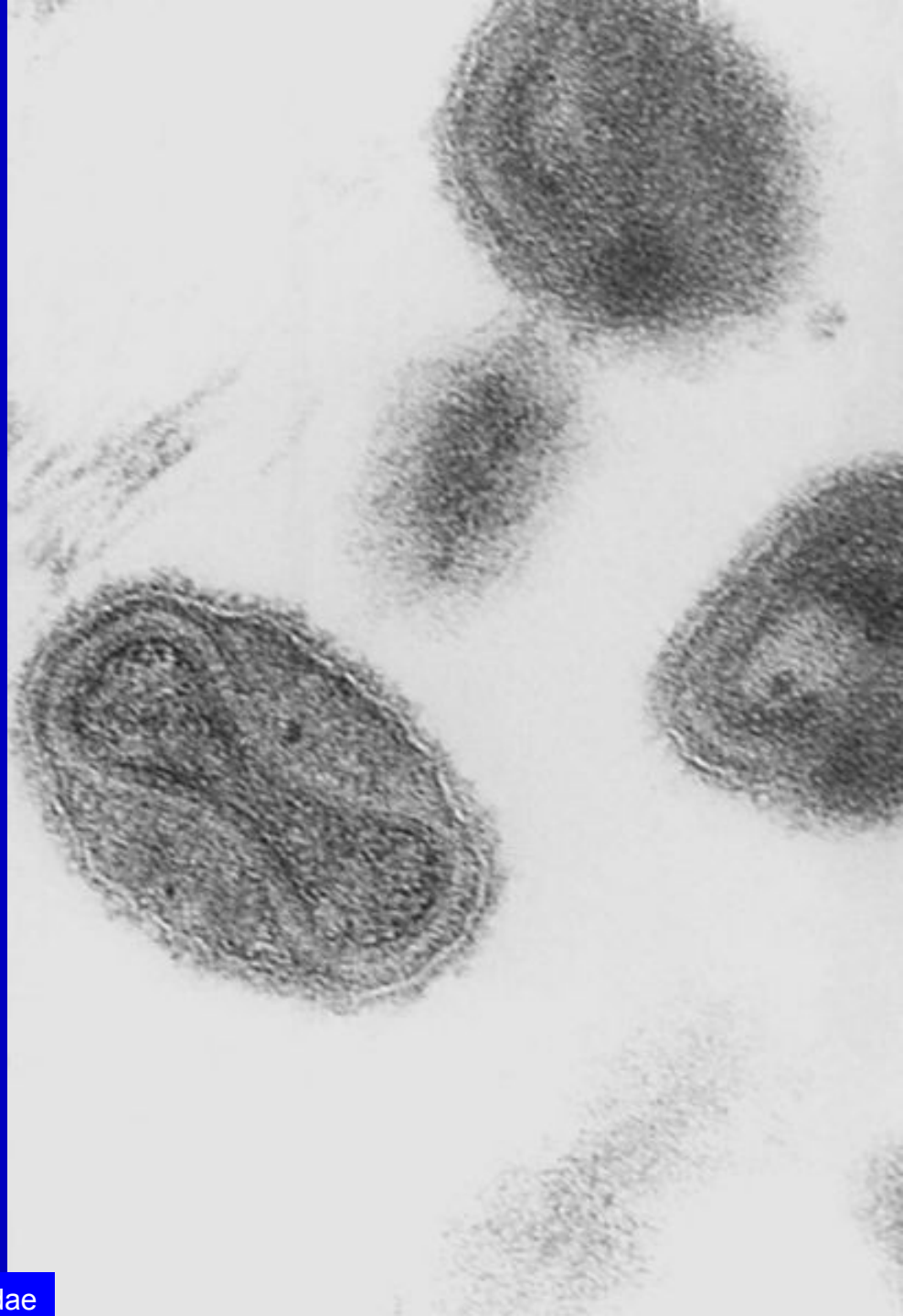


<http://www.ucm.es/info/genetica/grupod/Cromovibac/cromovibac.htm>

Eradikace pravých neštovic

- Podíleli se na ní významně i čeští odborníci
- Byla umožněna tím, že neštovice **nemají zvířecí hostitele**, a že se **nevyskytují bezpříznakové případy**, které by mohly uniknout pozornosti
- Podařila se díky **očkování** a izolaci nemocných
- Poslední ložiska byla zničena v **SV Africe**
- Po eradikaci byly neštovice uchovávány na několika místech na světě. V Anglii se však **nakazil laboratorní personál**
- Dnes se viry neštovic uchovávají pouze v USA a v Rusku (pro případ epidemie)

Virus pravých neštovic



Konec

