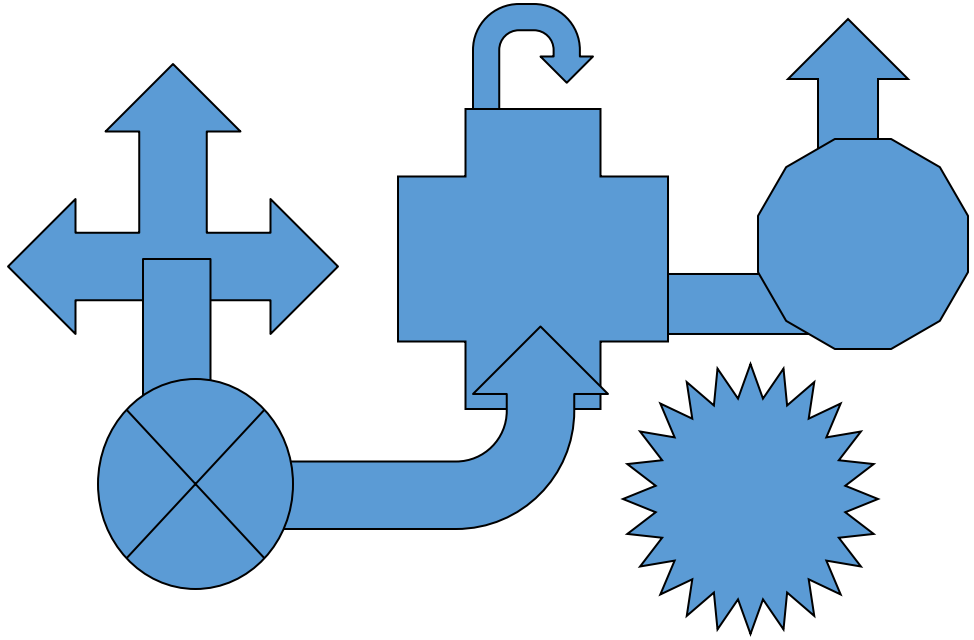
Bioterorismus a vysoce nebezpečné situace



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)
- **bioterorismus:** 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 – bioterorismus a biologická válka

Předpokládá se, že jako biologické bojové prostředky může být použito asi 70 původců (viry, baktérie, mikrobiální toxiny, houby) může být 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 vlády Muammara Qaddáfího)
- V posledních desetiletích se občas hovoří o hrozbě použití biologických zbraní ze strany mezinárodních teroristů.

Pořadí nebezpečnosti (z hlediska použitelnosti k bioterorismu nebo válce)

1. **Antrax** *Bacillus anthracis*
2. **Pravé neštovice** *Poxvirus variolae*
3. **Hemoragické horečky** (Lassa, Ebola)
4. **Dengue** (virus dengue)
5. **Brucelóza** *Brucella abortus*
6. **Mor** *Yersinia pestis*
7. **Cholera** *Vibrio cholerae*
8. **Hemoragická horečka** se selháním ledvin (hantaviry)
9. *Další pořadí najdete ve skriptech*

Jiná věc je obecná nebezpečnost

- *Pro práci s pacientem nebo laboratorním vzorkem jsou stanoveny třídy nebezpečnosti a s tím spojené požadavky na vybavení laboratoře nebo infekčního oddělení. Tyto třídy nijak nesouvisí s tím, jestli jde o mikroby použitelné nebo nepoužitelné k výrobě BBL.*
- **Biosafety level 1 (BSL-1)** se týká mikrobů, které u zdravého člověka nezpůsobují choroby. S takovými mikroby může v zásadě pracovat každá laboratoř bez speciálních opatření.
- **Biosafety level 2 (BSL-2)** se týká mikrobů, které způsobují poměrně běžné nemoci, které jsou léčitelné nebo samoúzdravné. Předpokládá se zamezení přístupu nepovolaných osob, základní osobní ochranné pomůcky (rukavice, popř. rouška). *(Pokračování na dalším obrázku.)*

Biosafety levels – pokračování

- *BSL 2 (pokračování)* Do této skupiny patří naprostá většina mikrobů, se kterými se pracuje v běžné klinickomikrobiologické laboratoři, a také práce v nemocnicích, kde leží pacienti těmito mikroby infikovaní (u těch je ovšem riziko větší, protože laboratoř převážně pracuje s čistými kmeny, které již byly přeočkovány a ztrácejí část virulence, případně s izolovanou DNA/RNA apod.)
- **Biosafety level 3 (BSL-3)** se týká mikrobů, u kterých mohou nastat smrtelná onemocnění, případně je omezená léčitelnost. Vyžaduje se očkování personálu, je-li k dispozici; je také nutné, aby místnost měla speciální ventilaci s použitím filtrů. Personál musí používat speciální oděv a dekontaminovat se.

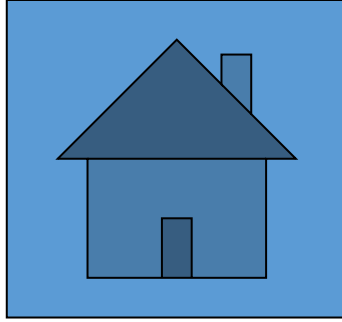
Biosafety levels – konec

- *BSL 3 (pokračování)* V případě laboratoře se pracuje ve sterilních boxech, popřípadě i s využitím štítů apod.
  V případě laboratoře se pracuje ve sterilních boxech, popřípadě i s využitím štítů apod. Do této skupiny patří *Francisella tularensis* (původce tularémie), *Mycobacterium tuberculosis* (původce TBC), *Chlamydia psittaci* (původce psitakózy čili "papouščí nemoci"), viry SARS, **SARS-Cov-2**, MERS a některé další viry, rickettsie a chlamydie.
- **Biosafety level 4 (BSL-4)** se týká zvláště nebezpečných mikrobů, které vyžadují zcela speciální zacházení s využitím speciálních ochranných pomůcek (v podstatě "skafandrů") a zcela mimořádných opatření. Mezi patogeny této třídy patří virus Ebola, *Bacillus anthracis, Yersinia pestis* a další podobně nebezpečné organismy.

Normální infekce × bioterorismus

Přirozený proces	Umělý proces
Mikrob nepomnožený, nebo náhodou pomnožený např. v potravině (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

- **Centrum biologické ochrany** v Těchoníně (slouží i k výcviku studentů), v podstatě „spící nemocnice“, kterou lze v případě potřeby aktivovat, a která je vybavená až do úrovně BSL 4
- **Civilní centrum** buduje Infekční klinika FN Na Bulovce prim. Roháčová a doc. Machala, zatím není zcela hotovo, úroveň BSL 3–4

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 českém civilním sektoru aktuálně existuje 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 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

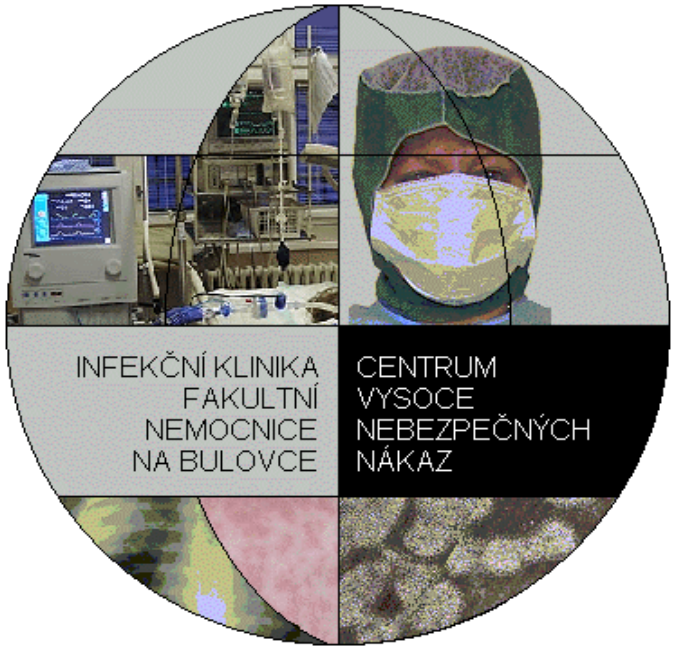
Školení a výcvik personálu

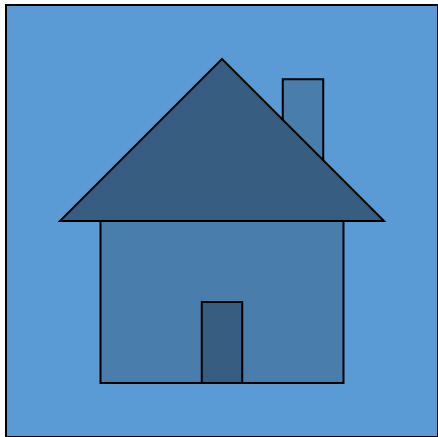
- **zdravotnický tým je průběžně cvičen**
- **1x měsíčně se konají semináře**
  - nové ochranné pomůcky
  - dezinfekční prostředky
  - metody ošetřování

Nadační fond Centra vysoce nebezpečných nákaz

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 nákaz





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

- **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 zapomněl 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.

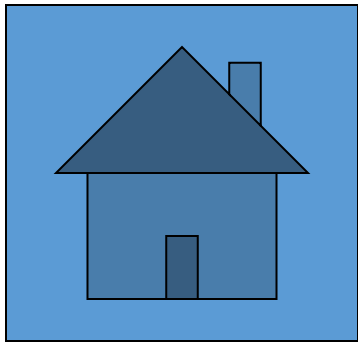
Bylo diagnostikováno přes 96 nakažených (většinou plicní forma), **66 lidí zemřelo** (šlo o velmi virulentní kmen). Rusko dodnes incident oficiálně nepřiznalo

Příbuzní antraxového bacila (tedy z rodu *Bacillus* a blízce příbuzného rodu *Geobacillus*)

Bacillus cereus je původcem alimentárních intoxikací z obilných produktů.

Geobacillus stearothemophillus 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



Mor

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 – nastává takzvaná diseminovaná intravaskulární koagulopatie (závažná porucha srážlivosti krve) a šokový stav
- **Přenos moru:** přirozeným rezervoárem jsou hlodavci, zejména krysy. Způsob přenosu se liší podle formy infekce:
  - **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 nakaženého hlodavce)

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 odúmrtí tkáně
    - možná úzdrava i bez léčení nebo přechod do septické formy s DIC, šokovým stavem, morová meningitida
  - **střevní mor** vzácně
  - **plicní mor** – kašel, špatné dýchání, vykašlávání krve, rozsáhlý RTG nález

Mor

- **Diagnostika**
  - kultivace
  - pokus na zvířeti
  - sérologie
- **Přirozený výskyt dnes:** jižní Asie, Mozambik, ale mezi zvířaty i v některých oblastech USA
- K **léčbě i profylaxi** se používají antibiotika (streptomycin, tetracyklin)

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%

Botulismus

Botulismus

Charakteristika: není to (zpravidla) infekce, ale otrava bakteriálním jedem (toxinem) bakterie *Clostridium botulinum*, která sama vůbec nevstupuje do organismu (a pokud přece jen ano, její přítomnost není vůbec podstatná)

Mechanismus působení: toxin blokuje uvolňovaní acetylcholinu na nervových spojeních

Zdroj a přenos: součást střevní flory domácích zvířat, kontaminovaná potrava (konzervy, klobásy)

Botulismus

Inkubace: 6–72 hodin

Formy onemocnění

- **požití potraviny s toxinem** (domácí konzervy) → nervové příznaky (obrny různých nervů
- **ranný botulismus** (narkomani, ale i kontaminovaná zranění při úrazech)
- **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 %

Obrázek je z Wikipedie, popisek k němu říká: Pět dní poté, co utrpěl komplikovanou zlomeninu pravé paže, si tento čtrnáctiletý chlapec všiml, že má rozmazané vidění. O čtyři dny později nemohl polykat, pohnout rty ani vypláznout jazyk. Mezi další nálezy patřila bilaterální totální oftalmoplegie s ptózou (vlevo) a dilatovaná fixní zornička (vpravo). Jeho duševní stav a smyslové vyšetření byly normální. Když se čtyři až 14 dní po otevřeném zranění rozvine symetrická sestupná paralýza lebečních nervů při zachovaných mentálních a smyslových funkcích, myslete na ranný botulismus. U tohoto pacienta vyrostlo z kultivace serosanguinózní tekutiny z místa zlomeniny *Clostridium botulinum*.

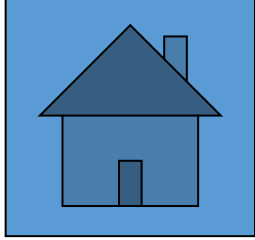
Zdroj: <img width="512" alt="Botulism1and2" src="https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b4/Botulism1and2.JPG/512px-Botulism1and2.JPG">

Klostridia – přehled

C. tetani	Původce tetanu
C. botulinum	Producent botulotoxinu
Clostridium perfringens, C. septicum, C. welchii a aj.	Klostridia plynatých snětí
Clostridioides (Clostridium) difficile	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** (pro pacienta ovšem obě možnosti znamenají nemožnost řádného ovládání svalstva, což v případě dýchacích svalů vede ke smrti)

Variola

Pravé neštovice (variola)

Charakteristika: vysoce nakažlivé onemocnění, s vyrážkou, v současnosti v přírodě 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 prokrvácená forma nebo forma se splývajícími neštovicemi

This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), with identification number #4728. Note: Not all PHIL images are public domain; be sure to check copyright status and credit authors and content providers.

Variola

Diagnostika

mikroskopický nález zvláštních 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

Eradikace pravých neštovic

- Podíleli se na ní významně i čeští odborníci, zejména prof. Karel Raška (otec virologa Karla Rašky)
- 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 **severovýchodní 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). Teoreticky samozřejmě existuje stále možnost jejich úniku a zneužití, i když je málo pravděpodobná.

Konec

Bakterie rodu *Clostridium*, foto archiv Mikrobiologického ústavu