

# Medicinska obrana i zaštita od bioloških i toksinskih ratnih agensa

bojnik Slavko Bokan, dr. med.

Zapovjedništvo za izobrazbu i obuku HkoV, Časnička škola, Laboratorij ABK zaštite

Tijekom rata ili terorističkog biološkog napada dolazi naglo do drastičnog pogoršanja zdravstvenih prilika, a naročito se pogorša higijensko-epidemiološko stanje uz porast broja oboljelih od zaraznih bolesti. Zbog toga je preventivno-medicinska zaštita od bitnog značaja za zbrinjavanje velikog broja otrovanih i oboljelih, poginulih i umrlih, psihotraumatiziranih, velikog broja mješovitih ozljeda ili tzv. *mixta*. Biološki terorizam i rat mogu provocirati i izazvati nesagledive psihološke učinke kao što su masovna panika i gubitak morala koji graniče s masovnim hororom. Dodatni psihološki učinak uzrokuje nemogućnost pružanja zaštite i medicinske skrbi svima. Zato je potrebna dobra organizacija protubiološke obrane kao i priprema za takvu obranu, što uključuje zaštitu izvora hrane i vode, kontrolu insekata i glodavaca, preventivno-higijenske postupke, opremu za detekciju i dijagnostiku, osobnu i kolektivnu zaštitu, medicinski tretman i profilaktičke mjere

Izolacija oboljelih u biološkom i otrovanih u toksinskom napadu ovisi o prirodi uzročnika, a na temelju kliničko-epidemioloških podataka. Ako se radi o visokokontagioznom ili nepoznatom uzročniku bolesti provode se stroge mjere izolacije oboljelih i sumnjivih, te zdravstvenog osoblja od ostalog pučanstva. Liječenje i zbrinjavanje se obavljaju u zoni biološkog napada ili žarištu epidemije ("liječenje na mjestu"). Zdravstveno i ostalo osoblje zaštićuje se osobnim zaštitnim sredstvima (zaštitna maska, odjeća, obuća i rukavice). Pri uzimanju uzoraka i pri pregledima bolesnika, a poglavito ako se radi o visokokontagioznim uzročnicima, prije nego su potrebne najstrože mjere zaštite, tzv. MOPP-IV (*Mission-oriented protective posture, level IV*) prema američkim autorima, koje uključuju obveznu uporabu zaštitne maske s filtrima visoke djelotvornosti tipa HEPA (*High efficiency particulate air*), koje se koriste za zaštitu od kemijskih ratnih agensa, ali se mogu koristiti i za zaštitu od bioloških i toksinskih ratnih agensa u trajanju do 6 sati.<sup>5</sup>

U prostor biološkog napada ili epidemijsko žarište upućuje se protuepidemijska skupina (epidemiolog, infektolog, mikrobiolog, toksikolog) s pokretnim mikrobiološkim laboratorijem i pratećim osobljem. Postupci izolacije pacijenata oboljelih ili otrovanih biološkim i toksinskim ratnim agensima prikazani su u TABlici 1.

U prostoru biološkog napada ili kontaminiranom prostoru, ako se radi o aerosolnoj inhalacijskoj ekspoziciji visokokontagioznog i posebno opasnog uzročnika infektivne bolesti ili toksina, prije nego je potrebno provesti sljedeće postupke:

1. stroga izolacija oboljelih, po mogućnosti u prostorijama s ventilacijom (negativan tlak),
2. zdravstveno i ostalo osoblje radi uza sve zaštitne mjere,
3. karantena za osobe s rizikom zaraženosti opasnim patogenima,
4. kontaminirani materijal prije obrade dezinficirati u 0,5% otopini natrij-hipoklorita ili fenola,
5. uzorci za laboratorijske pretrage uzimaju se i transportiraju u dvostrukim plastičnim vrećicama uz dezinfekciju vanjskih površina prije otvaranja, tijela mrtvih stavljaju se u plastične vreće i spaljuju,
6. izlučevine oboljelih se dezinficiraju kemijskim deficijensima i ne bacaju se u kanalizacijsku mrežu, već u posebne kontejnere,
7. uzorci se najhitnije šalju u vrhunske mikrobiološke laboratorije.

## Profilaksa

Profilaksa kao specifična zaštita od biološkog oružja provodi se hitno kao urgentna profilaksa, a označava uporabu imunoloških preparata i antibiotika prije biološkog napada (prijeekspozicijska profilaksa) ili nakon pojave prvih bolesnika (poslijeekspozicijska profilaksa). S obzirom da se biološki napad prepoznaje pojavom prvih bolesnika, profilaksa će biti poslijeekspozicijska jer masovna zaštita se ne može izvesti zbog velikog broja uzročnika za koje još nema specifične zaštite. Iako bi se i moglo predvidjeti uzročnika, ne može se osigurati cjepivo za sve zbog dugotrajne i skupe proizvodnje (npr. za zaštitu 200.000 ljudi od virusa istočnog konjskog encefalitisa potrebna je godina dana za proizvodnju cjepiva).

Cijepljenje (imunizacija, vakcinacija) namjerno je unošenje antigena u organizam kako bi se potaknulo stvaranje protutijela. Antigen je svaka tvar unesena u organizam koja potiče stvaranje protutijela. Antigen u cjepivu može biti živi ili mrtvi uzročnik bolesti ili posebno pripremljeni proizvod nekih uzročnika bolesti (toksina). Genetskim inženjerstvom se dobivaju cjepiva s čistim antigenima. Ako je antigen živi uzročnik bolesti mora biti oslabljen (atenuiran) jer bi u protivnom unesen u organizam mogao uzrokovati bolest a ne stvaranje protutijela. Kad se organizam prvi put izloži nekom antigenu, prođe nekoliko dana prije stečenog imunog odgovora, dok kod ponovnog kontakta s istim antigenom odgovor dolazi brže. Ukupna otpornost se postiže aktivnom i pasivnom imunizacijom.

Aktivna imunizacija se može obaviti prirodnom imunizacijom i cijepljenjem. Prirodna imunizacija se postiže preboljelom bolesti kada se ponekad stječe i trajni imunitet.

Pasivna imunizacija je primjena već proizvedenih protutijela za zaštitu od nekog antigena kad se ne može očekivati brzi imuni odgovor (npr. tetanus).

Mrtvog uzročnika nije potrebno oslabljivati jer je ionako neaktivan. Uz mrtvog uzročnika redovito se daju tzv. adjuvansi ili tvari koje pojačavaju imuni odgovor (imunogenost) mrtvog agensa. Adjuvansi mogu biti silikagel, spojevi aluminija, sintetički polimeri i mrtve mikobakterije.

Anatoksini ili toksoidi se koriste za prevenciju bolesti čiji uzročnici stvaraju toksine (npr. tetanus, difterija, botulin). Kao antigen u cjepivu se ne koristi sam uzročnik, nego njegov proizvod, toksin. Toksin se za tu svrhu mora učiniti netoksičnim ili detoksicirati, čime se uništava njegova toksična komponenta a ostaje mu antigenska

sposobnost pa može poticati organizam na stvaranje protutijela.

**Imunoprofilaksom** se može zaštititi od mogućeg retroaktivnog djelovanja bioloških ratnih agenasa. Poslijeekspozicijska profilaksa kao imunoprofilaksa (cijepljenje) ili seroprofilaksa (imuni serum ili imunoglobulini) i kao kemoprofilaksa (udarne doze antibiotika) primjerena je za eksponirane i ne može se dati masovno i za svakog uzročnika, već za dijagnosticiranu bolest.

### Imunoprofilaksa i seroprofilaksa

Profilaktička imunizacija se provodi za stalnu zaštitu protiv bioloških ratnih agenasa. Daju se imuni serumi ili čista protutijela, odnosno gamaglobulini (imunoglobulini). Imunoglobulini mogu biti nespecifični ako su dobiveni iz krvi odraslih osoba za koje se pretpostavlja da su imuni na više bolesti, ili specifični ako su dobiveni od rekonvalescenta ili od osoba koje su prije bile cijepjene protiv određene bolesti (hiperimuni gamaglobulini). Imuni serumi mogu biti homologni ako su dobiveni od čovjeka, ili heterologni ako su dobiveni od životinja.

**Seroprofilaksa** je pasivna specifična zaštita (antitoksini-tetanus, hiperimuni serum kod bjesnoće, gamaglobulini kod virusnih bolesti kao što su variola, rubeola, hepatitis epidemica).

**Kemoprofilaksa** je zaštita lijekovima odnosno uporaba antibiotika širokog spektra kao dodatna zaštita od bioloških ratnih agenasa. Za neke biološke agense kemoprofilaksa tijekom ekspozicije, ali prije pojave simptoma, može biti spasonosna. Poznavanje inkubacijskog razdoblja i patogeneze bolesti može poslužiti za određivanje doze i vremena primjene antibiotika, a uz poslijeekspozicijsko cijepjenje može na najbolji način zaštititi necijepljene osobe (na primjer kod inhalacijskog antraksa). Kemoprofilaksa tijekom ekspozicije može produljiti inkubacijsko razdoblje (kod Q-groznice).

Danas su teško dostupna cjepiva protiv bioloških ratnih agenasa. Samo neka od cjepiva su razvijena za zaštitu laboratorijskih djelatnika i za zaštitu od endemskih infektivnih bolesti.

Tijekom biološkog aerosolnog napada broj inficiranih je više puta veći nego kod prirodne epidemije. Mnogi bi se biološki agensi u biološkom napadu primjenjivali za aerosolnu inhalacijsku ekspoziciju. Cjepiva koja se primjenjuju protiv prirodnim putem nastalih epidemija ne mogu osigurati isti stupanj zaštite kao kod namjerne aerosolne ekspozicije.<sup>1</sup>

Učinkovito cijepljenje velikog broja ljudi se obavlja osiguravajući uporabu injektora, primjenom cjepiva aerosolnim putem, uporabom sredstava koja pojačavaju imunitet, što ubrzava odgovor na cjepivo, razvojem novih cjepiva koja ubrzavaju imuni odgovor i uporabom multivalentnih cjepiva.

Za biološki agens su dostupni antiserumi ili imunoglobulini za pasivnu imunizaciju. Danas se radi na istraživanjima polivalentnih cjepiva protiv različitih uzročnika (virus vakcinije bi bio nosač genetske informacije za nekoliko desetaka antigena).<sup>1,6</sup>

Najpouzdanija masovna zaštita od bioloških i toksinskih ratnih agenasa, a posebno od virusnih uzročnika, su visokospecifična monoklonska protutijela. Popis cjepiva je prikazan u TABlici 2.

### Monoklonska protutijela (Mp)

Monoklonska protutijela su u laboratoriju proizvedene molekule proteina koje se koriste u medicini za dijagnozu bolesti, uključujući i AIDS, hepatitis, razne oblike malignih tumora, za terapiju kod trovanja toksinima i drugim otrovnim tvarima (npr. otrov zmijs). Monoklonska protutijela su otkrivena 1970-ih godina, kad se mislilo da će se bitno unaprijediti liječenje raka. Tzv. protutijelo Y je protein koji se proizvodi pomoću leukocita poznatih pod nazivom B-stanice.

B-stanice nastaju u koštanoj srži i mogu se naći u slezeni i limfnim čvorovima. Zrele B-stanice prepoznaju strane antigene, blokiraju protutijela te ih uništavaju uz pomoć drugih stanica imunog sustava, kojeg čine organi, tkiva i stanice koji proizvode protutijela. Protutijela cirkuliraju u krvi spremna za napad na određeni antigen. Tako u krvi postoje tisuće različitih tipova protutijela.

Monoklonska protutijela su stvorena u laboratoriju sjedinjava-

njem normalnih B-stanica (koje žive nekoliko tjedana) i tumorskih B-stanica, koje žive neodređeno dugo. Ovo sjedinjavanje tvori tzv. hibridnu stanicu ili hibridom, koji može živjeti zauvijek i proizvoditi neograničene količine protutijela, koja inače produciraju normalne B-stanice. Pomoću raznih tipova B-stanica mogu se konstruirati hibridomi i mnoge različite vrste monoklonskih protutijela za određene antigene.

Godine 1975. njemački imunolog Georges F. Köhler i britanski imunolog Cesar Milstein stvorili su prva monoklonska protutijela. Ranije otkriće da stanice mijeloma u miša proizvode velike količine protutijela za specifične antigene nije se moglo koristiti u medicini. Ovi znanstvenici su otkrili tehniku koja kombinira sposobnost stanica mijeloma za brzu proizvodnju velikih količina istih protutijela sa sposobnosti normalnih B-stanica za proizvodnju uobičajenih protutijela. Oni su uzgojili normalne B-stanice i stanice mijeloma miša zajedno u laboratorijskoj kulturi i kemijski stvorili njihovu zajedničku membranu. Tako su dobili hibridom B-stanica. Za to su dobili Nobelovu nagradu za fiziologiju 1984. godine.

Danas se radi na uzgoju humanih B-stanica u miševa pa se nakon toga humane stanice ili geni protutijela prenose u imuni sustav čovjeka. Radi se također i na kloniranju gena za monoklonska protutijela, koja se udružuju s genima toksina i drugih tvari za tvorbu

Tablica 1. Postupci izolacije pacijenata oboljelih ili otrovanih biološkim i toksinskim ratnim agensima (Američki autori)<sup>4</sup>

#### 1. Biološka sigurnost 4. stupnja (BL-4), stroga izolacija u zasebnim hermetiziranim prostorijama, medicinsko osoblje koristi zaštitna odjela s pozitivnim tlakom

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| Ebola virus                                                                 |
| Marburg virus                                                               |
| Krim-Kongo hemoragijska groznica virus (KKHG)                               |
| Variola virus i virus majmunskih boginja                                    |
| Pacijenti su žrtve biološkog napada dok se ne utvrdi definitivna dijagnoza. |

#### 2. Biološka sigurnost 4. stupnja (BL-4), stroga izolacija u zasebnim hermetiziranim prostorijama, medicinsko osoblje koristi zaštitnu opremu (rukavice, odijelo, kirurška maska) ali kad postupaka s pacijentom koristi zaštitna odjela s pozitivnim tlakom:

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| Yersinia pestis (plućni oblik) (zaštita respiratornog trakta - maska) |
| Virus Lasinske groznice                                               |
| Junun virus (Argentinska HG)                                          |
| Machupo virus (Bolivijska HG)                                         |
| Guanarito virus (Venezuelska HG)                                      |

#### 3. Normalna bolnička soba, medicinsko osoblje koristi zaštitnu opremu u kontaktu s pacijentom i kod uklanjanja raznih sekreta

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| Virusi krpeljnih encefalitisa                                                    |
| Virus žute groznice (pacijent zaštićen od artropodnih vektora)                   |
| Venezuelski konjski encefalitis virus (pacijent zaštićen od artropodnih vektora) |
| Virus groznice doline Rift (pacijent zaštićen od artropodnih vektora)            |
| Čikungunija virus (pacijent zaštićen od artropodnih vektora)                     |
| Denga virus (pacijent zaštićen od artropodnih vektora)                           |
| Brucella sp.                                                                     |
| Vibrio cholerae                                                                  |
| Bacillus anthracis (plućni i kožni oblik)                                        |
| Francisella tularensis (plućni oblik)                                            |
| Yersinia pestis (bubonski i septikemijski oblik)                                 |

#### 4. Normalna bolnička soba bez posebnih zaštitnih postupaka

|                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|
| Istočni konjski encefalitis virus                                            |
| Zapadni konjski encefalitis virus                                            |
| Hemoragijska groznica s bubrežnim sindromom (Hantaan, Seoul, Puumala virusi) |
| Japanski encefalitis virus                                                   |
| Coxiella burnetii (Q-groznica)                                               |
| Chlamydia psittaci                                                           |
| Botulin toksin                                                               |
| Stafilokokni enterotoksin B (SEB)                                            |
| Ricin                                                                        |
| Saksitoksin                                                                  |
| Trihotecenski mikotoksini                                                    |

monoklonskih protutijela za terapiju. Mogućnost korištenja monoklonskih protutijela u dijagnostici i medicinskom tretmanu su mnogostruke.

### Imunološki sustav

Imunološki sustav čine skupine stanica, molekula i organa koji zajedno brane organizam od uzročnika bolesti kao što su bakterije, virusi i gljivice. Otpornost na bolest se naziva imunitet, i to prirođeni ili nespecifični i stečeni ili specifični.

**Prirođeni imunitet** je obrana organizma koja uključuje i zaštitu preko kože, sluznica, suza i sline. Ako antigen prođe prvu liniju obrane onda se uključuje imuni sustav (stanice, molekule i organi), što čini specifični ili stečeni imunitet.

**Stečeni imunitet** ima nekoliko značajki, a to su davanje odgovora samo kad je antigen prisutan, odgovara samo na specifični tip antigena, pamti prvo izlaganje antigenu i više godina. Stečeni imuni odgovor je reakcija imunog sustava sa strukturama na površini napadajućeg organizma zvanog antigen. Dva su tipa stečenog imuniteta, humoralni i stanični. Za vrijeme humoralnog imunog odgovora proteini zvani protutijela uništavaju antigene izvan stanice (bakterije i toksine) i u stanici (viruse). Tijekom staničnog imunog odgovora stanice uništavaju antigene i stanice koje su napadnute.

Komponente imunog sustava čine makrofagi, limfociti, receptori antigena i drugi antigeni receptori.

**Makrofagi** su bijele krvne stanice koje uništavaju bakterije i druge strane organizme procesom fagocitoze, što je dio upalne reakcije. Makrofagi igraju važnu ulogu u stečenom imunitetu jer uništavaju antigene.

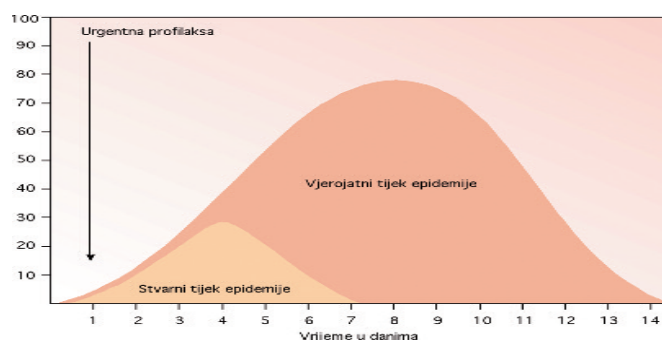
**Limfociti** su bijele krvne stanice čija je uloga otkriti i uništiti

antigene. Svi limfociti nastaju u koštanoj srži, ali sazrijevaju na dva različita mjesta. Limfociti koji sazrijevaju u koštanoj srži nazivaju se B-limfociti (ili B-stanice) i tvore protutijela.

Drugi limfociti zvani T-limfociti (ili T-stanice) sazrijevaju u timusu. T-limfociti naziva citotoksični ili T-limfociti ubojice uzrokuju stanični imuni odgovor neposredno uništavajući stanice koje imaju specifične antigene na svojoj površini, a koje prepoznaju T-stanice ubojice. Tzv. pomoćni T-limfociti su druga vrsta T-limfocita, koji reguliraju imuni sustav kontrolirajući snagu i kvalitetu imunog odgovora. Kontakt između antigena i limfocita se događa najviše u limfatičkim organima.

**Antigeni receptori** su specifična struktura na površini limfocita koja se veže na strukturu antigena. Limfociti mogu stvoriti milijune različitih antigenih receptora, a svaki pojedini limfocit tvori samo

Slika 1. Učinak urgentne profilakse na tijek epidemije



Tablica 2. Popis cjepiva, antitoksina i toksoida, do danas poznatih za masovnu i vojnu uporabu (prema raznim izvorima)

| Bolest                          | Uzročnik bolesti    | Aktivna tvar cjepiva                                                     | Glavne indikacije           |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Patogeni mikroorganizmi</b>  |                     |                                                                          |                             |
| Antraks                         | B. anthracis        | pročišćeni zaštitni antigen B. anthracis                                 | izložene skupine            |
| Bruceloza                       | Brucellae           | inaktivirano cjepivo                                                     | nedovoljno ispitano         |
| Denga groznica                  | Dengua virus        | -                                                                        | izložene skupine            |
| Difterija                       | C. diphtheriae      | purificirani toksoid                                                     | djeca-svi                   |
| Ebola hemorag. groznica         | Ebola virus         | nedovoljno ispitano                                                      | -                           |
| Encefalitis - istočni           | Virus               | inaktivirano cjepivo                                                     | izložene skupine            |
| Encefalitis - krpeljni          | Virus               | inaktivirano cjepivo                                                     | izložene skupine            |
| Venecuelski konjski encefalitis | Virus               | živo cjepivo (TC-83, C-84)                                               | izložene skupine            |
| Encefalitis - zapadni           | Virus               | inaktivirano cjepivo                                                     | izložene skupine            |
| Groznica doline Rift            | Virus               | inaktivirani virus                                                       | visoko rizične skupine      |
| Japanska hemorag. groznica      | Virus               | inaktivirani virus                                                       | kod epidemija               |
| Kolera                          | V. cholerae         | sirovi ekstrakt bakterija                                                | putnici-endemska područja   |
| Krim-Kongo hem. groznica        | Virus               | nedovoljno ispitano                                                      | visoko rizične skupine      |
| HGBS                            | Virus               | Ribavirin (Virazol)                                                      |                             |
| Kuga                            | Yersinia pestis     | inaktivirane cijele stanice                                              | putnici-endemska područja   |
| Lasinska groznica               | Virus               | nedovoljno ispitano                                                      | -                           |
| Limfocitni korioningitis        | Virus               | nedovoljno ispitano                                                      | -                           |
| Marburška hem. groznica         | Virus               | nedovoljno ispitano                                                      | -                           |
| Meningitis A+C                  | N. meningitidis     | purificirani polisaharid                                                 | visoko rizične skupine      |
| Q-groznica                      | C. burneti          | živa atenuirana bakterija                                                | izložene skupine            |
| Rabijes (bjesnoća)              | Virus               | humani imuni globulin protiv bjesnoće, humane diploidne stanice          | visoko rizične skupine      |
| Stafilokokne infekcije          | Staphylococcae      | toksoid                                                                  | visoko rizične skupine      |
| Tetanus                         | C. tetani           | toksoid                                                                  | izložene skupine, povrede   |
| Tifus pjegavac                  | R. prowazeki        | mrtva rikacija                                                           | putnici, epidemije          |
| Tifus trbušni                   | S. typhi            | mrtva bakterija                                                          | izložene skupine            |
| Tularemija                      | F. tularensis       | živa atenuirana bakterija                                                | visoko rizične skupine      |
| Variola                         | Virus               | živo poxvirus cjepivo                                                    | ne koristi se - eradicirana |
| Žuta groznica                   | Virus               | živi atenuirani virus                                                    | visoko rizične skupine      |
| <b>Toksini</b>                  |                     |                                                                          |                             |
| Botulin toksin                  | C. botulinum        | botulin toksoid, pentavalentni (A-E), apsorbiran s aluminijevim fosfatom | izložene skupine            |
| Ricin                           | Ricinus communis    | toksoid (prekliničko testiranje)                                         | -                           |
| Saksitoksin                     | Militis - školjke   | u fazi razvoja                                                           | -                           |
| Stafilokokni enterotoksin B     | Staphylococcae      | u fazi razvoja                                                           | -                           |
| Trichoteceni T-2                | Fusarium - gljivice | u fazi razvoja                                                           | -                           |

jednu vrstu. Kad antigen uđe u tijelo, potakne samo limfocite koji imaju receptore za vezanje tog antigena.

**Humoralni imuni odgovor** uključuje seriju događaja prije nego antigen uđe u tijelo. Prvo makrofagi preuzmu antigen i prezentiraju ga pomoćnim T-stanicama, koje ga vežu, i to ih potiče na izlučivanje molekula interleukina. Interleukini potaknu B-limfocite, koji vežu antigene i počnu proizvoditi protutijela koja na kraju vežu antigene i pomažu pri njihovom uništavanju. Protutijela su proteini Y-oblika zvani imunoglobulini (Ig) i proizvode ih samo B-limfociti, a vežu antigene. Protutijela su razvrstana u glavne skupine, i to IgM, IgG, IgA, IgD i IgE. Tijekom humoralnog imunog odgovora IgM su prva protutijela koja se stvaraju i nakon nekoliko dana nestaju. Koja će se protutijela stvarati, ovisi o interleukinima koji se oslobode iz pomoćnih T-stanica. Protutijela ponekad samo neutraliziraju antigene (tetanus) ili ih pripreme za makrofage, koji ih unište (SLIKA 1).

**Stanični imuni odgovor** je niz događaja nakon što je antigen ušao u tijelo. Pomoćne T-stanice vežu antigene i počnu izlučivati interleukine, koji nakon toga potiču T-stanice ubojice koje uništavaju antigene.

**Imuna deficijencija** je nedostatna funkcija imunološkog sustava kao posljedica nedostatka gena važnih za funkciju komponenti imunološkog sustava. Ljudi s imunom deficijencijom su neoporni na tzv. oportunističke infekcije, koje inače imuni sustav sprječava.

### Razvitak proizvodnje cjepiva

Jedan od najvećih učinaka novih metoda u genetičkom inženjerstvu, proteinskom inženjerstvu i imunim tehnologijama je razvitak i proizvodnja cjepiva, osobito virusnih cjepiva. Mnoga od konvencionalnih cjepiva su još uvijek učinkovita. Neka od njih su inaktivirana ili mrtva (toplinom, formalinom ili fenolom) cjepiva koja sadržavaju bakterije ili viruse. Posebna vrsta inaktiviranih cjepiva sadržavaju toksoide, toksine koji su izgubili svoja toksična obilježja tretiranjem formalinom ili drugim tvarima, ali su zadržali svoja imunogena obilježja. Vrsta inaktiviranih cjepiva koja se nazivaju razdjeljena cjepiva sastoje se od imunogenih dijelova (subfrakcija) koje proizvode patogeni (TABLICA 2).

Živa cjepiva se sastoje od oslabljenih patogena koji uzrokuju infekciju bez simptoma u svojim prirodnim domaćinima. Oslabljeni patogen je izgubio dosta od virulencije, ali pri oslabljivanju može nakupiti brojne mutacije u raznim genima.

### Zbrinjavanje masovnih gubitaka nakon biološkog i toksinskog napada

Medicinska skrb velikog broja oboljelih ili otrovanih nakon biološkog i toksinskog napada predstavlja veliki problem za zdravstvenu struku. Kod bioloških napada uzročnika bolesti koje imaju manju smrtnost (npr. VEE, Q-groznicu) medicinska skrb i tretman bi se mogli obaviti i na terenu. U slučaju bolesti kod koje je specifična terapija antibioticima (npr. tularemija) daju se instrukcije za masovnu primjenu antibiotika. Kod bolesti s visokom smrtnosti za koje nema specifične terapije (virusne) daje se opća simptomatska terapija koju ne moraju obavljati samo zdravstveni djelatnici.<sup>3,6</sup>

### Medicinski tretman oboljelih

Principi medicinskog tretmana:

a) Simptomatska terapija uključuje primjenu antipiretika, analgetika, održavanje spontanog disanja, i i.v. primjenu lijekova i tekućina.

b) Izolacijski postupci kod pacijenata oboljelih od prenosivih bolesti su bitni za zaštitu medicinskih djelatnika i širenje bolesti nakon biološkog napada ili incidenta. To se postiže tzv. obrnutom karantenom uz zaštitne mjere medicinskog osoblja.

c) Antibiotička terapija mora se praktički dati svim oboljelim, čak i bez čvrste dijagnoze. Najveći broj bakterijskih, klamidijjskih i rikecijskih bolesti se uspješno liječi antibioticima. Odabir lijeka ovisi o kliničkim okolnostima, ali se antibiotici širokog spektra daju u punim terapijskim dozama i ako je moguće parenteralno (najbol-

je i.v.). Terapija počinje što je prije moguće u najranijem razdoblju medicinske skrbi.

d) Antivirusna terapija se danas može provoditi jednim antivirusnim širokog spektra ribavirinom, koji je učinkovit u tretmanu virusnih bolesti nastalih prirodnim putem, i to kod Lasinske groznice, Krim-Kongo HG, HGBS, Argentinske HG i groznice doline Rift. Ostali antivirusici su manje učinkoviti (acyclovir, amantadin).

### Mjere i postupci prema izvoru širenja i putovima prenošenja bioloških i toksinskih ratnih agensa

Ove mjere se provode istovremeno, ali se razlikuju ovisno o putu prijenosa uzročnika zarazne bolesti. Ako je riječ o kontaktnom prijenosu bolesti, onda su temeljne mjere pranje ruku, izbjegavanje kontakta, zabrana posjeta bolesnicima i na bolest sumnjivim osobama, dezinfekcija predmeta s kojima je bolesnik bio u dodiru, te dezinfekcija bolesnikovih izlučevina. Ako je voda put širenja zarazne bolesti, zabranjuje se uporaba vode iz sumnjivog vodoopskrbnog objekta, koji se mora klorirati i staviti pod nadzor. Ako je put širenja bolesti hrana ili pojedina namirnica, zabranjuje se njezina uporaba i nakon uzimanja uzorka i za pretrage se uništava ili uklanja.<sup>6</sup>

Ako se zarazne bolesti prenose zrakom, kao što je to većinom kod uporabe bioloških i toksinskih ratnih agensa, malo je djelotvornih preventivnih postupaka. Izbjegavaju se mjesta gdje se okuplja mnogo ljudi i koristi se zaštitna oprema. Kod bolesti koje prenose člankonošci preventivni postupci uključuju mjere prema vektorima ili prijenosnicima bolesti. Za uništavanje prijenosnika bolesti koriste se razni insekticidi.

### Mjere prema prijenosu bioloških ratnih agensa dodirom

Osobe koje su bile u dodiru s bolesnicima ili kliconošama, a posebno osobe koje dolaze iz kontaminiranog prostora nakon biološkog ili toksinskog napada smatraju se ugroženom populacijom jer imaju veći rizik da će oboljeti. Prema takvim osobama se provode sljedeće mjere: karantena, zdravstveni nadzor i imunoprofilaksa, seroprofilaksa i kemoprofilaksa.

**Karantena.** Karantena je strogo ograničavanje slobode kretanja sumnjivim osobama kod zaraznih bolesti. Osobito se provodi prema osobama za koje se sumnja da su bile u dodiru s bolesnicima ili zaraženima od kuge, hemoragijskih groznica (Ebola, Lassa, Marburg). U karanteni se zadržavaju sumnjive osobe najmanje u trajanju vremena inkubacije za pojedinu bolest ako se drukčije ne odredi. Ako sumnjiva osoba u karanteni oboli od bolesti zbog koje se karantena provodi, takvu se osobu izolira u bolnici, a ostalima se vrijeme boravka ponovno produljuje za najdulje vrijeme inkubacije za tu bolest.

**Zdravstveni nadzor.** Za razliku od karantene, osobama pod zdravstvenim nadzorom kretanje nije ograničeno. Svakodnevno se pregledavaju s ciljem utvrđivanja početka bolesti. Ako se bolest pojavi, istu osobu se izolira.

**Zaštita zdravstvenih djelatnika.** Zaštita zdravstvenih djelatnika koji njeguju inficirane bolesnike uključuje zaštitna sredstva kao što su nepropusni kirurški ogrtač, oralno-nazalna maska, štitnik za lice, kirurške rukavice, uz pridržavanje strogih mjera opreza i drugim zaštitnim mjerama.

Rizik su bolesti koje se prenose s osobe na osobu i ne samo u neposrednom kontaktu, već rukujući sekretima i ekskretima bolesnika, te uzimajući uzorke za dijagnostiku. Invazivne medicinske i kirurške pretrage i postupci su izrazita opasnost za zdravstvene djelatnike.

Svi postupci s umrlima, a posebno patološke sekcije, moraju se obavljati uz stroge mjere opreza i zaštitnu opremu kao i obvezno korištenje specifične zaštite respiratornog trakta (cijevna maska ili zatvoreni neovisni sistem disanja).

Rukovanje i zbrinjavanje biološki kontaminiranih mrtvih unutar medicinske skrbi je obveza zdravstva. Obveza i odgovornost za rukovanje i zbrinjavanje biološki kontaminiranih mrtvih se mora uvijek znati zbog sprječavanja sekundarnog prijenosa opasnosti.

Prema danas važećim propisima leševi se zakapaju prema mjera-

ma i propisima zaključne dekontaminacije. Ovakvo zakapanje smanjuje ili otklanja kasniji rizik i opasnost od toksina, virusa i sporogenih oblika bakterija. Međutim, mrtvi kontaminirani spороgenim oblicima bakterija mogu biti sterilizirani jedino potpunim spaljivanjem. Dekontaminacijske sheme su danas bitno unaprijeđene i mogu smanjiti opasnost kasnijeg širenja spora.

### Higijena

Važna metoda prevencije od biološkog napada su higijenski profilaktički postupci, koji bitno smanjuju djelovanje i posljedice djelovanja bioloških i toksinskih ratnih agensa. Ratna razaranja komunikacija otežavaju distribuciju hrane i medicinskog materijala, a posebno je rizično razaranje vodoopskrbnih objekata, što bitno pogoršava opće higijensko stanje.

#### Higijena vode (metode kloriranja vode na terenu)

Tablete za dezinfekciju vode Izosan-G (troklozon-natrij):

- 1 tableta / 3/4 l čiste vode
- 2 tablete / 3/4 l nečiste vode nakon 30 min.

#### Higijena hrane

Preventivne mjere za sprječavanje širenja zaraznih bolesti i smanjenje inače niskog higijenskog standarda u ratu:

- neprekidno držanje hrane u hladnjaku ako je to moguće,
- transport živih namirnica što kraćim putem,
- hranu pripremati što kraće i transportirati je zatvorenu ili zapakiranu na prikladan način,
- prikladno držanje hrane zaštićene od vlage, topline i štetočina,
- dobri higijenski uvjeti kod pripreme hrane,
- dobra i kvalitetna voda za pripremanje hrane,
- povremena mikrobiološka kontrola prehrane,
- brza priprema hrane uskladištene na temperaturi ispod 8° ili iznad 600° C.

### Zaštita od bioloških i toksinskih ratnih agensa

Cilj zaštite je ukloniti ili ublažiti neposredno ili naknadno djelovanje nakon biološkog napada, a sastoji se od tehničkih i specijalnih mjera zaštite.

Tehničke mjere zaštite se odnose na zaštitu ljudi s ciljem sprječavanja kontakta čovjeka s biološkim i toksinskim ratnim agensima, i to posebno zaštita dišnih organa i kože. Ove mjere se izvode sredstvima osobne zaštite (zaštitna maska, zaštitna odjeća i obuća) i kolektivna zaštita (skloništa i zatvoreni objekti).

Metode osobne i kolektivne zaštite, koje se koriste za zaštitu od kemijskog oružja mogu se u principu koristiti za zaštitu i od biološkog i toksinskog oružja koja se prenosi aerogenim putem. Međutim, zahtjevi za zaštitu od bioloških i toksinskih ratnih agensa su mnogo veći nego za zaštitu od kemijskih ratnih agensa.

**Zaštitna maska s filtrom** je najbitnija zaštita od bioloških i toksinskih ratnih agensa jer štiti respiratorni trakt i sprječava ulaz infektivnog materijala aerogenog podrijetla, kojim se prenose osobito opasne zarazne bolesti (plućni oblici bolesti s visokim letalitetom i toksini). Zaštitna maska, i vojna i civilna, za zaštitu od kemijskih ratnih agensa je dobra zaštita i od bioloških i toksinskih ratnih agensa jer filter također dobro zaustavlja većinu bakterija i virusa u zraku.

Zaštitna maska zaštićuje od prodora patogena u respiratorni sustav, kožu lica, sluznicu usta i nosa te oči pod uvjetom da je biološki napad izveden aerosoliziranim agensom, da je biološki agens otkriven biološkim detektorom, da je na vrijeme biološki napad objavljen, te da je maska ispravna i na vrijeme postavljena u zaštitni položaj.

Standardni filter će zaustaviti i zaštititi od čestica većih od 1 do 1,5 µm veličine. Maska s tzv. HEPA filtrom (*high efficiency particulate air*) prava je zaštita jer sprječava prodor česticama 0,1-10 µm. Dopuštena doza probijanja kroz masku je 30 mikroorganizama/10 sati pri plućnoj ventilaciji od 30 l/min. Dobra zaštita može biti i maska koja se koristi u bolnicama (zaustavi više od 90% čestica u zraku).

Ostala zaštitna oprema, kao što su zaštitni ogrtač, rukavice i čizme, štiti od bioloških i toksinskih ratnih agensa kao i u slučaju kemijskih ratnih agensa i radioaktivnih kontaminata i dobro sprječava kožnu ekspoziciju.

Skupna zaštita je što dulji boravak u zatvorenom prostoru (zatvorene kuće i stanovi), u skloništa koja imaju dobre ventilacijske sustave i filtre. Namjenska skloništa građena od betona ili od nekih lakših materijala trebaju biti opremljena ventilacijskim sustavom koji osigurava nadtlak. Unutar takvih prostora se mogu obavljati i medicinski tretman i skrb.

Uz nabrojena sredstva zaštite mogu se koristiti i improvizirana sredstva pa tako običan rupčić za nos savijen u 16 slojeva, kad se čvrsto priljubi uz nos i usta, može zaustaviti 94% čestica i sitnih kapljica biološkog agensa iz aerosola. Tri sloja toaletnog papira mogu zadržati i do 90% mikroorganizama, dok uobičajena maska od gaze zadržava samo 20% čestica. Novije bolničke maske oblikovane za nos i usta zadržavaju do 95% bioloških agensa.

Specijalne mjere zaštite uključuju rano otkrivanje i upozoravanje da je počeo biološki napad, što je zahtjevan i težak posao.

**HEPA filteri** (*high efficiency particulate air*). HEPA filteri su visokoučinkoviti filteri visoke tehnologije koji se upotrebljavaju u radnim prostorima gdje se obavljaju poslovi s vrlo opasnim radioaktivnim, kemijskim i biološkim agensima. Njihova učinkovitost se očituje u zaustavljanju vrlo malih čestica u zraku. Sastoje se od niza filtra sličnih listovima papira od staklenih niti upletenih u valovite aluminijske separatore. Njihova standardna učinkovitost zaustavljanja čestica je 99,97% monodisperznog 0,3 µm aerosola za testiranje, čime je propustljivost 0,03%. Danas se proizvode i filteri s učinkovitosti od 99,99%. To su ULPA filteri ili filteri s ultra niskom propustljivošću i s višim tlakom strujanja zraka od HEPA filtra. HEPA filteri se koriste u sigurnosnim kabinetima u laboratorijima.

### Zaključak

Nažalost ne postoji pouzdana medicinska obrana i tretman protiv bioloških i toksinskih ratnih agensa, ni danas niti u predviđivoj budućnosti, koristeći čak i najrazvijenije tehnologije. Cjepiva nisu rješenje iako su danas najbolja zaštita. Čak i najbolja cjeviva su djelomično učinkovita. Ona ne mogu zaštititi protiv novih mikroorganizama koji su izmijenjeni tehnikama genetskog inženjerstva. Nije bitno kakve nove tehnologije u proizvodnji cjeviva dolaze zbog toga što se cjepivo mora unapređivati, testirati na životinjama pa onda na ljudima i provjeravati svake godine da bi se pokazala djelotvornost i zaštita. Nove bakterije i virusi se mogu stvarati novim tehnikama unutar nekoliko tjedana. Takav razvitak novih virulentnih mikroorganizama će preteći stvaranje novih cjeviva protiv njih. Antibiotici mogu pomoći u nekim slučajevima, ali otpornost na antibiotike je sve veća. Danas još nema djelotvornih protivirusnih lijekova za viruse kao što su Ebola, Lassa i Marburg. Novi medicinski tretmani kao što su mono i poliklonska protutijela su još u razvoju. Zbog toga bi u slučaju i ratne i terorističke uporabe bioloških i toksinskih ratnih agensa zdravstvena struka imala velikih problema pa je potrebno pripremati se za žurni medicinski odgovor u okviru mogućnosti, a sve sa svrhom preveniranja i umanjenja posljedica. **M**

### LITERATURA

1. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278:399-411.
2. Keim M, Kaufmann AF. Principles for emergency response to bioterrorism. *Ann Emerg Med* 1999; 34(2):177-82.
3. Lederberg J. Infectious disease and biological weapons. Prophylaxis and mitigation. *JAMA* 1997; 278(5):435-6.
4. US Army Medical Research Institute of Infectious Disease: Medical Management of Biological Casualties Handbook, 4th ed. Fort Detrick, Frederick, Maryland: February 2001.
5. Wiener SL. Strategies for the prevention of a successful biological warfare aerosol attack. *Mil Med* 1996; 161(5):251-6.
6. Zajtcuk R, Bellamy RD, eds. Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, Part 1. Washington, DC: Office of the Surgeon General, US Dept of the Army, 1997.