

VÝZNAM VIROVÝCH ONEMOCNĚNÍ U OZÁŘENÝCH

Plk. doc. MUDr. Milan BLÁHA, CSc., MUDr. Jiří HORÁČEK, CSc.,
pplk. MUDr. Ladislav JEBAVÝ, plk. doc. RNDr. et PhMr. Vladimír MĚRKA, CSc.
Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav JEP, Hradec Králové
(náčelník: plk. doc. MUDr. Pavel Kuna, DrSc.)
Krajská hygienická stanice v Hradci Králové
(ředitel: MUDr. Vladimír Stuchlík)

Výsledky terapie těžších stupňů hematologické formy akutní nemoci z ozáření nejsou stále uspokojivé. Při ještě závažnějším ozáření, kdy vzniká gastrointestinální forma nemoci, dochází ke smrti, až na výjimky, vždy i při moderní léčbě. Léčba je stále pouze komplexem podpůrných opatření, i když jde o opatření složitá. Z těch, kteří umírají na hematologickou formu akutní nemoci z ozáření, tvoří nadpoloviční většinu lidé umírající na nejrůznější infekční komplikace. V posledních letech bylo v boji s infekcemi dosaženo pokroku. Poněkud se změnily i názory na etiopatogenezi infekcí u ozářených.

Studium infekčních komplikací po ozáření u lidí je obtížné. Většina názorů je odvozena z experimentálních modelů; akutní nemoc z ozáření u lidí je studována většinou na tzv. syndromologicky shodných onemocněních. Jsou to choroby, které probíhají obdobně jako akutní nemoc z ozáření — dochází u nich také k insuficienci krvetvorby, vzniká pancytopenie a její komplikace. Jde především o nemocné těžkými útlumy krvetvorby a hemoblastózami. Jen zřídka se přihodí nehoda spojená s těžkým ozářením lidí a poznatky jsou odvozovány z průběhu těchto havarijních ozáření; zdrojem poznatků jsou i pozorování ozařovaných onkologicky nemocných.

Na našem pracovišti máme dlouholeté zkušenosti s léčbou tzv. syndromově shodných chorob (podobajících se akutní nemoci z ozáření). V posledních 8 letech soustřeďujeme nemocné na oddělení hematologické intenzivní péče a poskytujeme jim veškerou komplexní v současné době možnou podpůrnou léčbu. Při léčbě posledních 250 nemocných jsme systematicky prováděli výzkum infekcí. Svoje poznatky jsme publikovali jinde, pokud se týká bakteriálních infekcí (1).

V poslední době došlo k určité změně spektra původců infekčních komplikací u imunologicky oslabených nemocných: ještě na konci 70. let to byly převážně gramnegativní bakterie, ale pak došlo k jisté renesanci grampozitivních původců. Zvýšil se podíl fungálních infekcí (zejména při léčbě některými širokospektrými antibiotiky). Na scéně se objevila i hrozba závažných infekčních komplikací způsobených viry. Virové infekce se do té doby nepovažovaly u většiny imunologicky oslabených nemocných (včetně ozářených) ani za příliš časté, ani příliš závažné, dokonce se mluvilo

o jisté relativní odolnosti hematologicky nemocných proti virovým nákazám (2, 5, 7, 9). Skutečně takový klinický dojem byl — na našem pracovišti jsme ho měli také. Situace je ovšem komplikovaná. Zdá se, že dojem kliniků vyplýval zčásti i z toho, že jsme virovým nákazám nevěnovali dostatečnou pozornost. Virologická diagnostika je složitá, je v některých směrech medicínsky i technicky náročnější nežli diagnostika jiných nákaz. Problémy činí i to, že značný podíl vzorků odebíraných na virologická vyšetření je kontaminován bakteriemi, které okamžitě osídlují léze, byť i třeba primárně způsobené viry, a to zejména u imunologicky výrazně oslabených lidí.

V literatuře je málo zpráv, které by kriticky hodnotily význam virových nemocí u ozářených, a jsou kusé (2, 5, 9). Proto jsme provedli průzkumnou práci, která by nás navedla k přesnějšímu cílenému výzkumu významu virových nákaz u hematologicky nemocných (syndromologicky shodných s ozářenými). O výsledcích referujeme v této práci.

Nemocní těžkými útlumy krvetvorby a hemoblastózami trpí nejčastěji těmito virovými nákazami (9, 11):

- herpetické viry
herpes simplex virus typ I a II (HSV)
cytomegalovirus (CMV)
virus Epsteinova a Baarové (EBV)
varicella zoster virus
- viry hepatitidy A, B, non-A, non-B
- adenoviry
- papovaviry.

Tyto viry jsou sice nejvýznamnější, ale výzkumy v posledních letech ukázaly, že se u imunologicky oslabených lidí uplatňují i další (3, 11).

Uvedné viry infikují lidský organismus nejčastěji v dětském věku. Primoinfekce se však manifestuje jen ojediněle — nejčastěji jako horečnaté onemocnění s postižením dýchacího traktu anebo jako gingivostomatitida, zejména když se jedná o herpetické viry. Viry mohou v organismu perzistovat a v případě narušené imunity může dojít k aktivaci viru a vzniku klinické formy onemocnění, jež právě u hematologických nemocných (a s největší pravděpodobností i u ozářených) probíhají většinou velmi těžce. Tak např. cytomegalovirové infekce se u těchto nemocných mohou manifestovat jako pneumopatie; infekce herpesvirové zase jako

postižení centrální nervové soustavy nebo nekrotická onemocnění v dutině ústní a v ostatních částech zažívací soustavy (oesophagitis, gastritis), přičemž oba druhy virů mohou vyvolávat dlouhodobě trvající horečky. Je pak velmi těžké odlišit takovou horečku od horečky způsobené bakteriální nebo plísňovou infekcí, zejména pokud v názorech klinika přetrvává přesvědčení o malé významnosti virových nákaz pro dané nemocné.

Velice zajímavá je problematika viru Epsteinovy a Baarové, které se v posledních letech věnovala značná pozornost, ale do podrobnosti nelze zacházet. Důležitý je i význam virové hepatitidy — hepatitidou B mohou onemocnět nemocní, u nichž provádíme často parenterální zákroky (diagnostické i léčebné); při oslabené odolnosti mají hepatitidy protražovaný průběh a tendenci k chronicitě. Zdravotnickým pracovníkům je jistě známý i význam přenosu těchto infekcí na ošetřující personál.

Soubor nemocných a metody

V letech 1979—1986 jsme na oddělení intenzivní hematologické péče léčili více než 250 osob převážně s hematologickými malignitami a těžkými dřeňovými útlumy. Přesné rozdělení souboru a výsledky sledování bakteriálních a plísňových infekcí jsme podrobně publikovali na stránkách tohoto časopisu [1]. R. 1981 jsme metodou náhodného výběru zahájili orientační studii ke zjištění významu virových nákaz virem herpes simplex (HSV) a cytomegalovirem (CMV). Právě tyto viry jsme vybrali proto, že některé práce zdůrazňovaly význam infekcí především HSV a CMV. Bylo to potvrzeno i později — tak např. Sutton aj., 1985 [11] zjistili, že tyto infekce tvoří 79 % virových nákaz v případech hematologických a jiných malignit. Výskyt dalších virů jsme dosud nezjišťovali také z technických příčin.

K virologickému vyšetření jsme odebrali materiál od 95 nemocných. V této práci hodnotíme virologické vyšetření u 77 z nich, kde bylo provedeno sérologické vyšetření, a u 61 nemocných izolační pokusy (ostatní nebyli hodnoceni z technických příčin — kontaminace vzorků). Komplement-fixační protilátky proti HSV a CMV byly zjišťovány podle standardních metod používaných na KHS. Jako pozitivní bylo hodnoceno ředění séra v titru 1 : 8 a vyšším. Izolační pokusy byly provedeny z výplachů z dutiny ústní a ze středního proudu moči na buněčných kulturách lidských diploidních buněk LEP. Přítomnost viru byla hodnocena podle typického cytopatického efektu.

Výsledky vyšetření

Sérologické vyšetření provedené u 77 nemocných bylo pozitivní u 68 nemocných, a to:

— HSV: pozitivní u 21 nemocných (27 % případů)

— CMV: pozitivní u 11 nemocných (14 % případů)

— HSV i CMV: pozitivní u 36 nemocných, tj. 47 % vyšetřených.

Pozitivní izolace byly zjištěny u 17 nemocných, tj. ve 28 % případů. Z toho šlo o pozitivní nález HSV u 14 nemocných, CMV u 1 a CMV plus HSV u 2 nemocných.

Pozitivní výsledky kultivací byly tyto:

	nemocných			
	celkem	HSV	CMV	HSV+CMV
akutní leukémie	4	3	0	1
chronická myelóza	1	0	1	0
chronická lymfadenóza	3	2	0	1
ostatní	5	5	0	0

Pozn.: Nemocné uvedené jako ostatní tvořili pacienti s maligními lymfomy a dřeňovými útlumy. Akutní a chronické leukémie jsme oddělili zvlášť, protože u nich má být výskyt virových nákaz největší [11].

Je patrné, že virové izolace byly nejčastější u nemocných s leukémiemi (celkem 8 ze 13 izolací), nejčastěji HSV. CMV byl nalezen jen u leukemiků.

Klinické projevy, které v době vylučování virů byly nalezeny a mohly by být způsobeny anebo alespoň zhoršovány probíhající virovou infekcí, byly tyto:

— ulcerace v dutině ústní u 11 pacientů
— febrilní stav nejasné etiologie u 9 pacientů
— akutní respirační onemocnění u 5 pacientů

Diskuse

Posoudit významnost virových nákaz pro ozáření je dosud nesnadné. Je publikováno málo pozorování u lidí. Dostupné materiály z černobylské havárie také zatím neudávají výsledky virologických vyšetření těch postižených, kteří měli infekční komplikace. Ani manuály havarijních středisek pro zdravotnické postupy při haváriích spojených s ozářením nezahrnují obyčejně virologickou problematiku [6, 8]. Vzhledem k tomu, že ostatní imunodeficientní stavy bývají komplikovány virovými infekcemi, je vysoce pravděpodobné, že tomu tak je i u ozářených. Naše studie, provedená na tzv. syndromologicky shodných onemocněních s akutní nemocí z ozáření, je jen orientační, avšak prokázala výskyt virových nákaz včetně vylučování virů, a to současně s výskytem klinických nálezů, o nichž je známo, že mohou být způsobeny viry. Je nutno kriticky zhodnotit, že se v těchto případech těžko dá s jistotou soudit, že šlo o aktivní virové infekce. Jestliže např. virus způsobil rozpad tkáně, pak se na nekrotických rychlé usídí bakterie. Ty jsme také při cíleném výzkumu (viz výše) pravidelně nacházely.

li. I když je těžké posoudit, nakolik byla v jednotlivých případech významná bakteriální, plísňová či virová infekce, je pravděpodobné, že u části našich nemocných se na klinických infekcích virová nákaza podílela.

Při vzniku klinicky významné virové infekce pravděpodobně musí dojít k významnému oslabení odolnosti (při těžších stupních hematologické formy akutní nemoci z ozáření). 100 % našich nemocných, kde byl zjištěn virus izolací, užívalo v té době kortikoidy, většinou Prednison, někteří z nich dokonce v nárazech vysokých dávek (tzv. pulsní terapie): Hydrokortison Spofa 2500 mg denně po dobu 3–5 dní. To jistě dále snižovalo jejich odolnost. Všichni nemocní měli také těžkou leukopenii (průměr byl $1,4 \times 10^9/l$, pět z nich dokonce mělo počet granulocytů menší než $0,5 \times 10^9/l$). I ti nemocní, kteří byli v době izolace viru bez teplot, prodělali v nedávných dnech předtím těžkou febrilní infekční komplikaci, což muselo vést rovněž k oslabení obranyschopnosti.

Naše výsledky jsou podobné jako výsledky jedné z badatelských skupin, která publikovala, že oportunní virové infekce (nebo přesněji pozitivní nálezy virů) jsou časté. Ze 156 nemocných léčených na onkologickém oddělení (převážně pro hemoblastózy) našli vylučování virů ve 35 % vyšetření. Většinou šlo o pacienty s akutní leukémií (65 %). Herpetické viry tvořily 79 % z pozitivních izolací (11). Z jiných prací je známo, že mohou být významné i JC a BK viry (polyomaviry — 9). Velmi časté jsou virové nálezy u nemocných po transplantaci ledvin, kostní dřeně či jiných orgánů (4, 7, 12).

Zajímavá je problematika cytomegalovirové infekce. Pravděpodobně bude významná i pro ozáření. CMV je ubikvitárně rozšířen, proměnnost virem je značná, u dospělé populace 70 až 80 %. Primoinfekce a stejně tak aktivace endogenní infekce u dětí i dospělých proběhne většinou inaparentně. Pouze výjimečně se manifestuje, např. jako infekční mononukleóza. Častěji se manifestuje u nemocných po transplantaci ledvin či kostní dřeně (11, 12) a jak prokazuje i naše studie — i u hematologických nemocných, příp. u jiných malignit. Klinické obrazy jsou různé (hepatitis, pneumonie, dlouhodobé horečnaté stavy, retinopatie, v případě transplantace ledvin snížená funkce nebo rejekce ledviny, u transplantace kostní dřeně zvýšený výskyt chronické reakce štěpu proti hostiteli atd. — 4, 7). U našich nemocných byl výskyt CMV jen v případech akutní leukémie.

Klinický význam zjišťování virových infekcí stoupl i s prvními možnostmi účinné léčby. Nedávno popsali Sutton aj. (1986 — 11) výsledky léčby Acyclovirem. V podmínkách in vitro vyzkoušeli citlivost 23 kmenů HSV; všechny byly citlivé. Léčbu zahájili u 21 pacientů, úspěšná byla v 18 případech! Sami jsme měli možnost léčit Acyclovirem jen jednu nemocnou. Šlo o těžké ulceronekrotické projevy v dutině ústní a bylo podezření, že se na nich podílí virová infek-

ce. Předcházely aftoidní léze v ústech. Základní diagnózou byla akutní myeloidní leukémie jako duplicitní choroba, která vznikla u nemocné Hodgkinovou chorobou, jež byla pravděpodobně vyléčena (od začátku nemoci uplynulo 11 let, v trvalé totální remisi byla nemocná 10 let, bez léčby 9 let). Klinický efekt léčby plnou dávkou Acycloviru jsme nezaznamenali.

Dosavadní literární údaje i naše zkušenosti nás opravňují k závěru, že virové infekce nejsou u hematologických nemocných zanedbatelné a bezvýznamné a že stejně tomu bude pravděpodobně i u ozářených. Izolovali jsme virus od 17 nemocných, kde byly současně klinické nálezy, jež by mohly svědčit pro aktivní virovou infekci. 13 z těchto nemocných zemřelo. Studium virových nákaz se chceme věnovat podrobněji. Bude třeba rozšířit sledování o vyšetření kůže, nosu, ev. i stolice, neboť i zde byly pozitivní nálezy (11). Bude třeba sledovat i další viry, nejen HSV a CMV.

Souhrn

Virové infekce mají svou klinickou významnost u imunologicky oslabených nemocných, např. nemocných maligními chorobami, zejména hematologickými. I když studií provedených u lidí je málo, publikace svědčí pro to, že i po ozáření jsou virové nákazy nebezpečné.

Autoři se pokusili zjistit významnost virových infekcí HSV a CMV u nemocných s chorobami syndromologicky shodnými s akutní hematologickou formou nemoci z ozáření (těžké útlumy krvetvorby a hemoblastózy).

Bylo vyšetřeno 77 nemocných, převážně leukémiemi. Z moči a výplachu z dutiny ústní byl izolován CMV a HSV u 17 (28 %) nemocných, protilátky proti uvedeným virům byly pozitivní u 68 (88 %) nemocných. Současně byly zjištěny klinické známky, které u některých nemocných svědčily o možné aktivní virové infekci — přesné odlišení od jiných infekcí (bakteriálních nebo plísňových) bylo obtížné.

Literatura

1. BLÁHA, M. VAŇÁSEK, J. - JEBAVÝ, L.: Podpůrná léčba ozářených. Voj. zdrav. listy (Sborník), 55, 1986, č. 2, s. 42–58.
2. ČAZOV, E. I. - ILJIN, L. A. - GUSKOVA, A. K.: Jader-naja vojna: mediko-biologičeskie posledstviya. Moskva, Izdatelstvo Agentstva Novosti 1984. s. 263.
3. GARDNER, S. D. - MACKENZIE, E. F. D. - SMITH, C. - PORTER, A. A.: Prospective study of human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. J. Clin. Pathol., 37, 1984, s. 578 až 586.
4. JACOBSEN, N. et al.: Correlation between donor cytomegalovirus immunity and chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. Scand. J. Haem., 36, 1986, s. 499–506.
5. JARMONENKO, S. P.: Radiobiologie lidem. Praha, Horizont 1981. s. 116.
6. LEONARD, R. B. - RICKS, R. C.: Emergency depart-

- ment radiation accident protocol. *Ann. Emerg. Med.*, 9, 1980, č. 9, s. 462—470.
7. NOEL, C. et al.: Cytomegalovirus and Neopterin in renal transplantation. *Transpl. Proc.*, 18, 1986, č. 5, s. 1379—1381.
8. RICHTER, L. L. et al.: A systems approach to the management of radiation accidents. *Ann. Emerg. Med.*, 9, 1980, č. 6, s. 303—309.
9. ROGERS, T. R.: Investigation of infection in immunocompromised patients. *Br. J. Haem.*, 61, 1985, s. 195 až 201.
10. STRAUS, S. E. - SEIDLIN, M. - TAKIFF, M. E.: Double — blind comparison of weekend and daily regimens of oral acyclovir for suppression of recurrent genital herpes. *Antiviral Res.*, 6, 1986, č. 3, s. 151 až 161.
11. SUTTON, R. N. P. et al.: Virus infections in immunocompromised patients. *J. Royal Soc. Med.*, 78, 1985, s. 100—105.
12. TOBACK, A. C. - GROSSMAN, M. E.: Chronic intra-oral herpes simplex infection in renal transplants. *Transpl. Proc.*, 17, 1986, č. 4, s. 988—999.
- Klíčová slova: Akutní nemoc z ozáření; Virové infekce; Herpes virus; Cytomegalovirus.