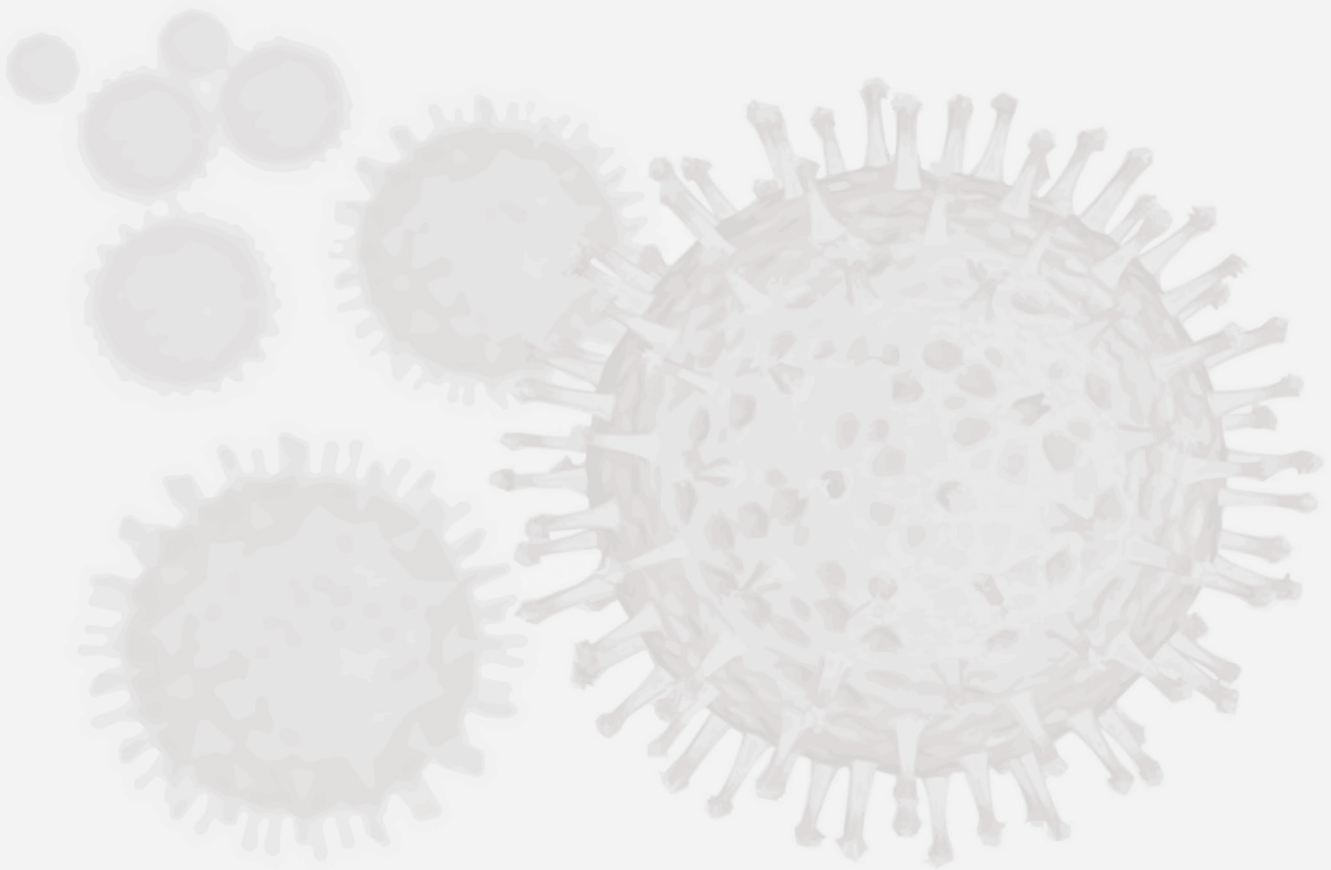


ORVOSI VIROLÓGIA

SZERKESZTETTE TAKÁCS MÁRIA

ORVOSI VIROLÓGIA

Szerkesztette **TAKÁCS MÁRIA**



**MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.,
BUDAPEST, 2022.**

Lektorálta: Minárovits János MD, PhD, DSc

© Takács Mária, 2022

© Szerzők, 2022

© Medicina Könyvkiadó Zrt., 2022



A könyv megjelenését
a Magyar Tudományos Akadémia támogatta.

E könyv szövege, ábraanyaga és mindenféle tartozéka szerzői jogi oltalom és kizárólagos kiadói felhasználási jog védelme alatt áll. Csak a szerzői jog tulajdonosának és a könyv kiadójának előzetes írásbeli engedélye alapján jogszerű a mű egészének vagy bármely részének felhasználása, illetve többszörözése akár mechanikai, akár elektronikus úton, akár fotózás által. Ezen engedélyek hiányában mind a másolatkészítés, mind a sugárzás vagy a vezeték útján a nyilvánossághoz való közvetítés, mind a digitalizált formában való tárolás, mind a számítógépes hálózaton átvitt mű anyagi formában való megjelenítése jogszerűtlen.

Figyelmeztetés

Az orvoslás folyamatosan változó tudományág. Az új kutatási eredmények és klinikai tapasztalatok révén egyre átfogóbb ismeretek birtokába kerülünk, ezért a különböző terápiák és gyógyszeres kezelések is időről időre megújulnak. A könyv szerzői és a kiadó is igyekeztek olyan forrásokat felhasználni, melyek a megjelenéskor érvényben lévő, naprakész információkat tartalmaznak. Ugyanakkor az emberi hibát és az orvostudomány gyors fejlődését is figyelembe véve a szerkesztők, a kiadó vagy egyéb – a könyv előkészítésében részt vevő – felek sem tudják garantálni, hogy a könyv minden fejezetében a legaktuálisabb információkat olvashatjuk, ezért őket az esetleges hibákért semmilyen felelősség nem terheli. Az olvasónak tehát érdemes a könyv tartalmát más forrásokkal is összevetni. Egy alkalmazni kívánt gyógyszer esetén például ne felejtjük el elolvasni a készítményhez tartozó alkalmazási előírást, melyből megbizonyosodhatunk arról, hogy a könyvben szereplő gyógyszerdózisok vagy kontraindikációk továbbra is változatlanok. Ez az ajánlás az új vagy ritkán használt gyógyszerek tekintetében kiemelkedően fontos.

ISBN 978-963-226-848-4

A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Felelős szerkesztő: Valovics Andrea

A borítót és a könyvet tervezte: Bede Tamásné

Műszaki szerkesztő: Dóczy Imre

Az ábrákat rajzolta: Olgyay Géza

Terjedelem: (A/5) ív

Azonosító szám: 4078

A KÖNYV SZERZŐI

ÁY ÉVA PhD

biológus

NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

BÁNYAI KRISZTIÁN PhD

tudományos főmunkatárs

MTA Állatorvos-tudományi Intézet

BARCSAY ERZSÉBET MD

osztályvezető

NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

BARNA-LÁZÁR ÁGNES MD

orvos

NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

COROLCIUC OLIGA MSc

PhD-hallgató

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Transzfúziológiai Tanszék

CSIRE MÁRTA PhD

részlegvezető

Országos Onkológiai Intézet

CSISZÁR CSENGE MD

az orvosi mikrobiológia szakorvosa

NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

CSOHÁN ÁGNES MD

főorvos

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet

CSOMA ESZTER PhD

egyetemi adjunktus

Debreceni Egyetem, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

DENCs ÁGNES PhD

laboratóriumvezető

NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

FARKAS ÁGNES

Enterovírusok Nemzeti Referencia Laboratóriumának vezetője

NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

FORRAI REGINA

molekuláris bionikus mérnök, fizikus

NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

HETTMANN ANDREA PhD-hallgató

biológus, laboratóriumvezető-helyettes

NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

GYŐRI ZOLTÁN MD

Humán Immundeficiencia Vírus (HIV)

Nemzeti Referencia Laboratóriuma vezetője

NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

JAKAB FERENC PhD, DSc

tanszékvezető egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem, Biológiai Intézet és Szentágothai János Kutatóközpont,

Virologiai Kutatócsoport

JANKOVICS ISTVÁN MD

főorvos

NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

KIS ZOLTÁN PhD

Nemzeti Biztonsági Laboratórium vezetője

NNK, Nemzeti Biztonsági Laboratórium

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

KÓNYA JÓZSEF MD, PhD, DSc

tanszékvezető egyetemi tanár

Debreceni Egyetem, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

KOROKNAI ANITA PhD

biológus

NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

KÖVESDI VALÉRIA

specialista

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

KURCZ ANDREA MD

ny. osztályvezető főorvos

NNK, Járványügyi és Infekciókontroll Főosztály

KUTI DÁVID PhD-hallgató
biomérnök, a Légúti Vírusok Nemzeti Referencia
Laboratóriumának vezetője
NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

LUKÁCS ADRIENN MD
főorvos
NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

MAGYAR NÓRA PhD-hallgató
biomérnök
NNK, Nemzeti Biztonsági Laboratórium

MEZEI MÁRIA PhD
Humán Immundeficiencia Vírus (HIV)
Nemzeti Referencia Laboratóriuma vezetője
NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

MINÁROVITS JÁNOS MD, PhD, DSc
egyetemi tanár
Szegedi Tudományegyetem, Orálbiológiai és Kísérletes
Fogorvostudományi Tanszék

NAGY ANNA PhD
biológus
NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

NAGY KÁROLY PhD
egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem, ÁOK,
Orvosi Mikrobiológiai Intézet

NAGY ORSOLYA MD
Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia
Laboratóriumának vezetője
NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai
Intézet

ONGRÁDI JÓZSEF Md, PhD, med. habil.
ny. egyetemi docens
Semmelweis Egyetem, ÁOK,
Orvosi Mikrobiológiai Intézet
önkéntes segítő, Semmelweis Egyetem, ÁOK,
Orvosi Mikrobiológiai Intézet

PÁLYI BERNADETT
biológus, a Veszélyes Kórokozó Vírusok Nemzeti
Referencia Laboratóriumának vezetője
NNK, Nemzeti Biztonsági Laboratórium

REUTER GÁBOR MD, PhD, DSc
egyetemi tanár
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK,
Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet

RIGÓ ZITA MD
főorvos, Kiütéses Vírusbetegségek Nemzeti Referencia
Laboratóriumának vezetője
NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

RÓKUSZ LÁSZLÓ PhD, habil.
osztályvezető főorvos, címzetes egyetemi tanár
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ

RUSVAI ERZSÉBET MD, PhD
laboratóriumvezető
NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

SISKA ILONA MD
osztályvezető
NNK, Laboratóriumi Támogató Osztály

SZOMOR KATALIN PhD
viroológus, osztályvezető-helyettes
NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály

TAKÁCS MÁRIA PhD, habil.
címzetes egyetemi tanár, virológus szaktanácsadó
NNK, Virologiai Laboratóriumi Osztály
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai
Intézet

TARCSAY KATALIN MSc, PhD-hallgató
biológus
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai
Intézet
NNK, Virologiai Diagnosztikai Laboratórium

TERHES GABRIELLA PhD
egyetemi adjunktus
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK,
Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet

TRESÓ BÁLINT PhD
Klinikai mikrobiológus, részlegvezető
Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai
és Infektológiai Intézet, Központi Laboratórium,
Mikrobiológiai Profil, Molekuláris Biológiai Részleg

VARGA MARINA PhD
laboratóriumvezető, egyetemi adjunktus
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Transzplantációs és
Sebészeti Klinika, Laboratóriumi Medicina Intézet

VERESS GYÖRGY PhD, habil.
egyetemi docens
Debreceni Egyetem, ÁOK,
Orvosi Mikrobiológiai Intézet

ZALA JUDIT dr. univ.
minőségirányítási vezető
NNK, Minőségbiztosítási, Monitoring és Kontrolling
Osztály

TARTALOM

- Lectori salutem! | Márialigeti Károly | IX
Rövidítésjegyzék és magyarázat | XI
Bevezetés – a virológia a koronavírus-pandémia korában | Takács Mária | XV

ÁLTALÁNOS VIROLÓGIA

1. A vírusok kémiai összetétele és szerkezete | Veress György | 3
2. A vírusok taxonómiája | Veress György | 10
3. A vírusok szaporodása | Veress György | 19
4. A vírusok terjedése | Veress György | 28
5. A vírusok elleni immunitás | Hettmann Andrea | 35
6. Védőoltások | Siska Ilona | 42
7. Antivirális kemoterápia | Rókus László | 54
8. Biológiai biztonság, biológiai védelem és biológiai biztonsági laboratóriumok | Kis Zoltán, Pályi Bernadett | 64

VÍRUSDIAGNOSZTIKA

9. Vizsgálati anyagok vétele, szállítása és tárolása | Takács Mária, Barcsay Erzsébet | 75

A vírusdiagnosztikában használatos diagnosztikai eljárások (10., 11., 12. fejezet)

10. Tenyésztésen alapuló módszerek | Kuti Dávid | 80
11. Szerológiai diagnosztikai módszerek | Szomor Katalin | 87
12. Nukleinsav-diagnosztika | Áy Éva | 97

RÉSZLETES VIROLÓGIA

13. *Adenoviridae* | Tarcsai Katalin Réka, Corolciuc Oliga, Kövesdi Valéria, Ongrádi József | 125
14. *Anelloviridae* | Dencs Ágnes | 133
15. *Arenaviridae* | Koroknai Anita | 135
16. *Astroviridae* | Reuter Gábor | 140
17. *Caliciviridae* | Reuter Gábor | 144
18. *Coronaviridae* | Takács Mária, Minárovits János | 150
19. *Filoviridae* | Pályi Bernadett | 159
20. *Flaviviridae* | Nagy Anna, Nagy Orsolya, Dencs Ágnes | 166
21. *Hantaviridae* | Jakab Ferenc | 191
22. *Hepadnaviridae* | Dencs Ágnes | 195
23. *Hepeviridae* | Hettmann Andrea | 203
24. *Herpesviridae* | Csire Márta | 207
25. *Orthomyxoviridae* | Kuti Dávid, Forrai Regina, Jankovics István | 236
26. *Matonaviridae* | Szomor Katalin, Rigó Zita | 245

27. *Nairoviridae* | Magyar Nóra | 251
 28. *Papillomaviridae* | Terhes Gabriella | 255
 29. *Parvoviridae* | Szomor Katalin | 260
 30. *Paramyxoviridae* | Szomor Katalin, Jankovics István | 267
 31. *Peribunyaviridae* | Nagy Anna | 280
 32. *Phenuiviridae* | Koroknai Anita | 282
 33. *Picornaviridae* | Farkas Ágnes, Kuti Dávid, Hettmann Andrea | 286
 34. *Polyomaviridae* | Csoma Eszter | 299
 35. *Poxviridae* | Kis Zoltán, Takács Mária | 306
 36. *Pneumoviridae* | Kuti Dávid | 310
 37. *Reoviridae* | Bányai Krisztián | 315
 38. *Retroviridae* | Mezei Mária, Győri Zoltán | 320
 39. *Rhabdoviridae* | Nagy Orsolya | 335
 40. *Togaviridae* | Nagy Orsolya | 341
 41. Hepatitis-D-vírus | Dencs Ágnes | 348

A VIRÁLIS KÓRKÉPEK DIAGNOSZTIKÁJA

42. A légutak virális megbetegedéseinek differenciáldiagnosztikája | Jankovics István | 355
 43. A virális gastroenteritisek differenciáldiagnosztikája | Reuter Gábor | 363
 44. A virális hepatitiszek differenciáldiagnosztikája | Rusvai Erzsébet | 373
 45. Idegrendszeri megbetegedéseket okozó vírusfertőzések differenciáldiagnosztikája | Barna-Lázár Ágnes, Lukács Adrienne | 380
 46. Kiütéses vírusbetegségek differenciáldiagnosztikája | Rigó Zita | 398
 47. A szem vírusfertőzései | Csiszár Csenge | 425
 48. A húgy- és nemi szervek vírusfertőzései | Kónya József | 431
 49. Virális carditisek | Barcsay Erzsébet | 438
 50. Virális arthritisek | Nagy Orsolya | 443
 51. Congenitalis és perinatalis fertőzések | Csiszár Csenge | 447
 52. Vírusok okozta autoimmun kórképek | Jankovics István | 460
 53. Vírusfertőzések immunszupprimált állapotban | Varga Marina | 465

SPECIÁLIS KÉRDÉSEK

54. A virális eredetű fertőző betegségek járványügyi felügyelete | Csohán Ágnes | 479
 55. Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzése és felügyelete | Kurcz Andrea | 485
 56. Virologiai szűrővizsgálatok | Barcsay Erzsébet | 495
 57. Daganatvírusok | Minárovits János | 498
 58. Nemi közvetítéssel terjedő vírusbetegségek | Nagy Károly | 503
 59. Fertőtlenítőszeres virucid hatásának ellenőrzési folyamata | Szomor Katalin | 508
 60. Orvosi virológiai referencialaboratóriumok | Takács Mária | 512
 61. Utazással összefüggő oltások | Siska Ilona | 517
 62. Munkavédelmi előírások | Tresó Bálint | 522
 63. A laboratóriumok minőségirányítási rendszerének megvalósítása | Zala Judit | 537
- Tárgymutató | 537

LECTORI SALUTEM!

Örömmel ajánlom e könyvet minden, a klinikai virológia valamely ágát művelő kollégának vagy éppen a területen tanulmányokat végző egyetemistáknak, de az orvosi, biológiai alaptudással rendelkező érdeklődőknek is. Kevés időszerebb munka lehet. Amikor a könyv megálmodója, ötletadója, írója és szerkesztője a tartalomjegyzék tervezetét összeállította, és az egyes fejezetekhez a területen dolgozó elismert hazai vezető szerzőket rendelt 2019 második felében, nem tudhatta azt, ami mára nemcsak közismert lett, de sok területen mindenképp befolyásolja életünket, akár meghatározza azt. A szerzők jeles része a kéziratok 2020. márciusi eredeti leadási határideje során már a SARS-CoV-2 járvány diagnosztikai feladatainak ellátásával volt elfoglalva, és a fejezetek megírására 24 órás szolgálatuk leteltével keríthettek időt. Köszönjük kettős helytállásukat!

A vírusok világának hihetetlen változatosságára az első becslések a múlt század második harmadában jelentek meg. Két lényeges feltételezést vettek figyelembe. Az egyik az a rovarok körében általános érvényűnek tekinthető megállapítás, hogy a kisebb testű szervezetek csoportjai jóval nagyobb fajszámot mutatnak, mint nagytestű párjaik. Talán kiterjeszhető ez a nagyon kis partikulum méretű vírusokra is. Másrészt a diverzitásbecslések ekkor a lehetséges gazdaszervezetek fajszámát tekintve is sokszoros értékeket határoztak meg a „rejtett diverzitás” fokozatos feltárulásával. Vagyis a vírusokból nagyon sok „fajnak” kell léteznie, hiszen kicsik, és nagyon sok potenciális gazdaszervezet is létezik. Fluoreszcencia mikroszkópia segítségével az is kiderült, hogy pl. a vizekben tényleg nagyon sok a parányi nukleinsav tartalmú részecske, a virion. Mára a nagyon komplex viromkutatók egyértelműsítették ezt a helyzetet. Vírusgenomok tengerében élünk s persze azt is tudjuk, amit korábban csak sejtettünk, hogy a vírusoknak igen fontos szabályozó szerepe van az élőlénypopulációk, közösségek körében. Egyes gradációk összeomlása vírusokra vezethető vissza, legyen az pl. az üregi nyúl (*Myxoma* vírus) vagy éppen egy vízvirágzást okozó cianobaktérium (cianofág). Kicsit félve tesszük fel a kérdést, hogy vajon az emberi népesség esetében is érvényesül-e a vírusoknak ez a populációméret-szabályozó hatása? Nos, a SARS-CoV-2 járvány világszintű számai a fertőzötte-

ket, a haláleseteket vagy a gazdasági kihatásait illetően mindenképp elgondolkodtatóak. A vakcinák gyors kifejlesztése és tömegtermelése, az oltás nagyarányú felvétele kulcsfontosságú a járvány leküzdésében. Amikor ennek a járványnak a végére jutunk, ne a tudomány győzelmét ünnepeljük pusztán, hanem készüljünk egy következő váratlan vírusgazdaváltásra is! Valamilyen, a mostani vírushalál akár sokkal kevésbé ismert kórokozó által okozott járványra...

Talán felteszik egyesek a kérdést, hogy a Klinikai és Járványügyi virológia (Vox Medica Kiadói Kft.) könyv 2010-es megjelenését követően alig 10 évvel szükség van-e egy újabb testes kötetre. Nos, a mikrobiológián belül a molekuláris biológiai eljárások robbanásszerű fejlődése miatt, talán a virológia tudománya fejlődik a leggyorsabban. Ez nem feltétlen jelenti azt, hogy a korábbi tudásanyag minden tekintetben elavulttá válik. Azt azonban bátran kijelenthetjük, hogy az új ismeretek mennyisége hihetetlen sebességgel gyarapodik a klinikai virológia területén is. Jól jellemezhetjük ezt a kicsit ellentmondásosnak tűnő helyzetet a SARS-CoV-2-vel kapcsolatos tényekkel. Ami a járvány terjedésének, a fertőzés átvitelének korlátozását illeti, szinte semmi sem változott a „spanyolnátha” óta. A gyakori (fertőtlenítőszeres) kézmosás, orrot és szájat takaró maszk viselése, a megfelelő társas és személyes távolságtartás, a vesztégzár (karantén) elrendelése ma sem vesztett fontosságából... Ugyanakkor a vírus terjedését, megváltozását, evolúcióját új generációs nukleinsav bázissorrend elemzési módszerekkel követik nyomon. A sok százezer teljes vírus genom rendelkezésre állása, elemzése korábban soha nem létezett lehetőséget rejt a védekezési stratégiák vagy az újabb veszélyek előrejelzése tekintetében.

A jelen klinikai virológiai kompendium minden lényeges területtel megismerteti olvasóját. Ne csak éljen a lehetőséggel, de ajánlja munkatársainak is a megújult és kibővített munkát!

Budapest, 2022 májusában

Márialigeti Károly
Magyar Mikrobiológiai Társaság

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK ÉS MAGYARÁZAT

- ACE2 – angiotensin konvertáló enzim 2
- ADCC – ellenanyagfüggő sejtes citotoxicitás (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity)
- ADE – ellenanyag- (vagy antitest-) függő fertőződéso-
kozódás (Antibody Dependent Enhancement)
- ADEM – akut disszeminált encephalomyelitis
- AdV – adenovírus
- AFP – akut flaccid paralysis
- AGEP – akut generalizált pustulosus kiütés (Acute
Generalized Exanthematous Pustulosis)
- AGUS – nem meghatározott jelentőségű atípusos
mirigyhámsejt (Atypical Glandular Cell of Undeter-
mined Significance)
- AHEI – akut gyermekkori hemorrhagiás oedema
(Acute Hemorrhagic Edema of Infancy)
- AIDS – szerzett immunhiányos szindróma (Acquired
Immune Deficiency Syndrome)
- AP – alkalikus foszfatáz (Alkaline Phosphatase)
- APC – antigénprezentáló sejt (Antigen Presenting Cell)
- APEC – gyermekkori aszimmetrikus periflexuralis
kiütés (Asymmetrical Periflexural Exanthem of
Childhood)
- ARC – AIDS-hez társult tünetegyüttes (AIDS-related
complex)
- ASCUS – ismeretlen jelentőségű atípusos laphámsejtek
(Atypical Squamous Cell of Undetermined Signifi-
cance)
- ATL – felnőttkori T-sejtes leukémia/limfóma (Adult
T-cell Leukaemia)
- ATM – akut myelitis transversa (Acute Transverse
Myelitis)
- BAL – broncho-alveoláris mosófolyadék (broncho-
alveoláris lavage)
- BKPyV – BK-polyomavírus
- BKV – BK-vírus
- bp – bázispár
- BSL – biológiai biztonsági szint (biosafety level)
- BSL-4 – 4-es biológiai biztonsági szint (biosafety level 4)
- C – kapszid fehérje
- CA – kapszid
- cART – combined AntiRetroviral Therapy
- CCHF – Krími-kongói vérzések láz
- cCMV – congenitalis cytomegalovírus fertőzés
- CCR5 – CC kemokin receptor 5 (C-C Chemokine
Receptor type 5)
- CDC – Amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési
Központ (Centers for Disease Control and Preven-
tion)
- cDNS – komplementer DNS (complementary DNA)
- CEV – California encephalitis orthobunyavirus
- cGAS – ciklikus GMP AMP szintáz
- CIN1 – Cervical Intraepithelial Neoplasia 1
- CIN2 – Cervical Intraepithelial Neoplasia 2
- CIN3 – Cervical Intraepithelial Neoplasia 3
- CLIA – kemilumineszcencia
- CMV – cytomegalovírus
- CoV – coronavirus
- COVID-19 – koronavírus betegség-19 (COronaVIRus
Disease-19)
- C_p – áttörési pont (crossing point)
- CP – capsid protein
- CPE – citopatogén elváltozás
- CPH – cytopathiás hatás
- CRFs – Circulating Recombinant Forms
- cRNS – komplementer RNS
- CRS – congenitalis rubeola szindróma
- C_T – ciklusküszöb (Cycle threshold)
- CT – computer tomographia
- CTL – citotoxikus T-limfocita
- CVS – congenitalis varicella-szindróma
- CXCR4 – CXC kemokin receptor 4
- CCS – cirkuláris konszenzus szekvencia (Circular
Consensus Sequence)
- DAI – DNS-függő interferonaktivátor
- DBS – Dried Blood Spot
- DC – dendritikus sejt
- ddNTP – didezoxi-nukleozid-trifoszfát
- ddPCR – droplet digitális polimeráz lánreakció
(droplet digital Polymerase Chain Reaction)
- DIC – disszeminált intravasculáris coagulopathia
- DIFA/IIFA – direkt/indirekt immunfluoreszcens assay
- DLP – duplarétegű rotavírus részecske (double-layered
particle)
- DNS – dezoxiribonukleinsav
- dNTP – dezoxi-nukleozid-trifoszfát
- dPCR – digitális polimeráz lánreakció (digital Polyme-
rase Chain Reaction)
- DRESS-szindróma – Drug Rush with Eosinophilia and
Systemic Symptoms
- dsDNS – kettőszálú dezoxiribonukleinsav

- dsRNS – kettőszálú RNS
 E – envelope – burokfehérje
 E1, E2, E4, E5, E6, E7 – korai gének
 EBV – Epstein–Barr-vírus
 EDTA – etilén-diamin-tetraecetsav (EthyleneDiamine-Tetraacetic Acid)
 EEG – elektroencefalogram
 ELISA – enzimhez kötött immunoszorbens próba (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay)
 EM – elektronmikroszkóp
 env – felszíni fehérjét kódoló gén (envelope gene)
 ER – endoplazmás retikulum
 ERINHA – Magas Patogenitású Kórokozók Európai Kutatási Infrastruktúrája (European Research Infrastructure on Highly Pathogenic Agents)
 EV – enterovírus
 FDA – Food and Drug Administration (USA)
 FISH – fluoreszcens *in situ* hibridizáció
 FLAIR – Fluid Attenuation Inversion Recovery – a központi idegrendszer mágneses rezonancia vizsgálata (MRI) során alkalmazott eljárás (szabad víz, vagyis liquor jelenlétének specifikus elnyomása)
 FMDV – száj- és körömfájás vírus
 FRET – fluoreszcencia rezonancia energia transzfer
 FUMHD – febrilis ulceronecroticus Mucha–Habermann-betegség
 gag – group-specific antigen gene
 GBS – Guillain–Barré-szindróma
 GM-CSF – Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor, több sejttípus proliferációját és érését serkentő faktor
 gp120 – glikoprotein 120 (HIV glikoprotein)
 GPC – glikoprotein prekursor
 HA – hemagglutinin
 HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy
 HAdV – humán adenovírus
 HAG – hemagglutináció gátlás
 HAM – HTLV-hez társult myelopathia
 HAstV – humán astrovírus
 HAV – hepatitis-A-vírus
 HBIG – hepatitis-B-specifikus immunglobulin
 HBsAg – hepatitis-B-vírus felszíni antigén
 HBV – hepatitis-B-vírus
 HCC – hepatocelluláris carcinoma
 HCMV – humán cytomegalovírus
 HCV – hepatitis-C-vírus
 HDV – hepatitis-D-vírus
 HEF – hemagglutinin-észteráz fúziós protein
 HEV – hepatitis-E-vírus
 HHV-6 – humán herpes vírus-6
 HHV-7 – humán herpes vírus-7
 HHV-8 – humán herpes vírus-8
 HIV – humán immundeficiencia vírus
 HLA – humán leukocita antigén
 HPA – Hybridization Protection Assay
 HPV – humán papillomavírus
 HPeV – humán parechovírusok
 HPyV – humánpatogén polyomavírus
 HSE – herpes simplex encephalitis
 HSIL – High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion, a cervixet érintő súlyos fokú hámelváltozás, prekancerózus lézió
 HSV – herpes simplex vírus
 HSV-1 – herpes simplex vírus-1
 HSV-2 – herpes simplex vírus-2
 HTLV – humán T-lymphotrop vírus
 HTLV-1 – humán T-lymphotrop vírus-1
 ICT – immunkromatográfia
 ICTV – International Committee on Taxonomy of Viruses
 IDDM – inzulindependens diabetes mellitus
 IFA – immunfluoreszcens assay
 IFN – interferon
 IFT – immunfluoreszcens teszt
 IgA – immunglobulin A
 IgG – immunglobulin G
 IgM – immunglobulin M
 IHC – immunhisztokémia
 IL – interleukin
 IN – integráz
 IRF – interferon szabályozó faktor (Interferon Regulatory Factor)
 IS – International Standard
 ISG – interferon stimulálta gén
 ITP – idiopáthiás thrombocytopeniás purpura
 IUFD – méhen belüli magzati halálozás (Intrauterin Fetal Death)
 IVIG – intravénás immunglobulin
 JCPyV – JC-polyomavírus
 JCV – JC-vírus
 JEV – japán encephalitis-vírus
 KAR – Killer Activator Receptor
 kb – kilobázis
 kbp – kilobázispár
 KEV – kullancsencephalitis-vírus
 KICS – Kaposi sarcoma herpesvirus-associated Inflammatory Cytokine Syndrome
 KIPyV – KI-polyomavírus
 KIR – Killer Inhibitor Receptor
 KKR – komplement kötési reakció
 KS – Kaposi-sarcoma
 L1, L2 – késői gének
 LACV – La Crosse orthobunyavirus
 LAMP – loop mediated isothermal amplification
 LCMV – lymphociták choriomeningitis vírus
 LCR – Long Control Region
 LIA – Line immunoassay
 LIPyV – LI-polyomavírus

- LLC-MK2 – rhesus majom veseszövetből származó sejtek
- LSIL – Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion – enyhe fokú hámelváltozás a méhszájon
- LTR – Long Terminal Repeat
- M1, M2 – mátrixfehérje
- MA – mátrix
- mAb – monoklonális ellenanyag
- MAstV – mamastrovírus
- Mb – megabázis
- MCA-PSV – Middle Cerebral Artery – Peak Systolic Velocity – a véráramlás szisztolés csúcsebessége a középső agyi artériában; fokozódása a magzati anaemia indikátora
- MCC – Merkel Cell Carcinoma
- MCPyV – Merkel-sejt polyomavírus
- MDA-5 – melanoma differenciáció asszociált gén 5
- MDCK – Madin–Darby kutyaveseszövetből származó sejtek
- MERS – Közel-keleti respiratorikus szindróma (Middle East Respiratory Syndrome)
- MERS-CoV – Közel-keleti respiratorikus szindróma koronavírus (Middle-East Respiratory Syndrome Coronavirus)
- MHC – fő – major – hisztokompatibilitási komplex
- MIBE – morbilli zárványtest encephalitis (Measles Inclusion Body Encephalitis)
- MMR – mumpsz-morbilli-rubeola
- MR – mágneses rezonancia
- mRNS – messenger (hírvivő) RNS
- M-trop – makrofágtrop
- MUNANA – 2'-(4-Methylumbelliferyl)- α -D-N-acetyl-neuraminic acid
- MWPyV – MW-polyomavírus
- NA – neuraminidáz
- NAG – neuraminidáz aktivitás gátlás
- NASBA – Nucleic Acid Sequence-Based Amplification
- NAT – Nucleic Acid Amplification Testing
- NC – nukleokapszid
- NCCR – nem kódoló, kontroll régió (Non-Coding, Control Region)
- Nef – HIV protein, járulékos fehérje (kezdetben „negatív faktornak” vélték, később virulencia faktornak bizonyult)
- NEP – nukleáris export protein
- NGS – újgenerációs szekvenálás (Next-Generation Sequencing)
- NIH – Amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézet
- NIHF – NonImmun Hydrops Foetalis
- NJPyV – New Jersey polyomavírus
- NKG2A – Natural Killer Group 2 member A
- NKG2D – Natural Killer Group 2 member D
- NK-sejt – természetes ölüsejt (Natural Killer cell)
- NLR – Nod-Like Receptor
- nm – nanométer
- NNK – Nemzeti Népegészségügyi Központ
- NOD – nukleotidkötő oligomerizációs domén
- NP – nukleoprotein
- NPC – maghártya pórusok (Nuclear Pore Complex)
- NS, NS1, NS2 – nonstrukturális fehérje
- NSDV – Nairobi Sheep Disease Orthonavírus
- NSI – non-syncytium inducing
- NSm – nem-strukturális mozgási fehérje
- ONT – Oxford Nanopore Technologies
- ORF – nyitott leolvasási keret (Open Reading Frame)
- PAMP – kórokozókhoz társult molekuláris mintázat (Pathogen-Associated Molecular Pattern)
- PB1, PB2, PA – RNS-dependens RNS-polimeráz-komplex alegységei
- PCR – polimeráz lánreakció (Polymerase Chain Reaction)
- PEG – polietilén glikol
- PIC – perinatalis intenzív centrum
- PIE – posztinfekciós encephalomyelitis
- PLC – pityriasis lichenoides chronica
- PLEVA – pityriasis lichenoides et varioliformis acuta
- PML – progresszív multifokális leukoencephalopathia
- pol – polimeráz gén (polymerase gene)
- PR – proteáz
- PRCA – krónikus anémia (Pure Red Cell Aplasia)
- PRP – progresszív rubeola panencephalitis
- PRR – mintafelismerő receptor (Pattern Recognition Receptor)
- PSA – prosztataspécifikus antigén
- PTLD – Posttransplant Lymphoproliferative Disease
- PVB19 – parvovírus B19
- PVR – poliovírus receptor
- PyV – polyomavírus
- PyVAN – polyomavírus-asszociált nephropathia
- Q-PCR – kvantitatív polimeráz lánreakció (real-time PCR)
- RBD – receptorkötő domén (Receptor-Binding Domain)
- RdRp – RNS-dependens RNS-polimeráz
- Rev – regulator of expression of viral proteins
- RG4 – 4-es biológiai kockázati csoport
- RIG-1 – retinsav-indukálható gén-1
- RLR – RIG-1 like receptor – RIG-1 szerű receptor
- RNP – ribonukleoprotein
- RNS – ribonukleinsav
- RSV – humán légúti óriássejtes vírus (Respiratory Syncytial Virus)
- RT – reverz transzkriptáz
- RT-PCR – reverz transzkriptációs polimeráz lánreakció (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)
- RVLV – Rift-völgyi láz vírus

- SAdV – majom-adenovírus (simian adenovirus)
 SARS-CoV – súlyos akut respiratorikus szindróma
 coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome
 Coronavirus)
 SARS-CoV-2 – súlyos akut respiratorikus szindrómát
 okozó-coronavirus-2 (Severe Acute Respiratory
 Syndrome-Coronavirus-2)
 SCID – súlyos kombinált immundeficiencia
 SFTSV – magas lázzal járó thrombocitopénia-szind-
 róma vírus (Severe Fever with Thrombocytopenia
 Syndrome Bunyavirus)
 SI – Syncytium Inducing
 SINV – Sindbis-vírus
 SLAM – Signaling Lymphocyte Activation Molecule
 SLE – szisztémás lupus erythematosus
 SM – sclerosis multiplex
 SMRT – egyedi molekulák valós idejű szekvenálása
 (Single Molecule Real-Time Sequencing)
 SOLiD – Sequencing by Oligo Ligation and Detection
 ssDNS – egyszálú DNS (single-stranded DNA)
 SSPE – szubakut szklerotizáló panencephalitis
 ssRNS – egyszálú RNS
 STD/STI – szexuális úton terjedő betegségek/fertőzések
 (Sexually Transmitted Infection)
 STING – interferon gén stimulátor (Stimulator of IFN
 Genes)
 STLPyV – STL-polyomavírus
 SU – sejtfelszíni glikoprotein
 SVR – tartós vírusválasz (Sustained Viral Response)
 TAC – átmeneti sejthiányos krízis (Transient Aplastic
 Crisis)
 TAHV – Tahyna orthobunyavirus
 tat – transzaktivátor
 TEM – transzmissziós elektronmikroszkópia
 TLP – tripla rétegű rotavírus részecske (Triple-Layered
 Particle)
 TLR – Toll-like receptor
 TM – transzmembrán
 TMA – Transcription-Mediated Amplification
 TMV – dohánymozaik vírus (Tobacco Mosaic Virus)
 TNF – tumor nekrozis faktor
 TNF- α – tumor nekrozis faktor- α
- TORCH – *Toxoplasma gondii*, rubeolavírus, cytomega-
 lovirus, herpes simplex vírus
 TOSV – Toscana-vírus
 TSP – trópusi spasztikus paraparezis
 TSPyV – trichodysplasia spinulosa asszociált polyoma-
 vírus
 T-trop – T-limfotrop
 TTV – Torque Teno vírus
 Tx – transzplantáció
 ULE – unilateralis laterothoracicus exanthema
 URR – Upstream Regulatory Region
 USUV – Usutu-vírus
 UTR – nem transzlálódó régió (UnTranslated Region)
 VA – virion-asszociált, vírushoz társuló
 VE – vírus encephalitis
 vif – viral infectivity factor
 VLP – vírusszerű részecske (Virus-Like Particle)
 VN – vírusneutralizáció
 VNT – vírusneutralizációs teszt
 VOC – aggodalomra okot adó variáns (Variant of
 Concern)
 VP – virális protein
 VP1, VP2 – viral protein 1, 2
 vpr – viral protein R
 vpu – viral protein U
 vpx – viral protein X
 vRNP – virális ribonukleoprotein
 vRNS – virális RNS
 VSV – vezikuláris stomatitis vírus
 VTM – vírus transzport médium
 VZIG – varicella-zoster-specifikus immunglobulin
 VZV – varicella-zoster vírus
 WB – Western Blot
 WHO – Egészségügyi Világszervezet (World Health
 Organization)
 WNF – West Nile fever – nyugat-nílusi láz
 WNND – nyugat-nílusi vírus neuroinvasív tünetegyüt-
 tes (West Nile Neuroinvasive Disease)
 WNV – nyugat-nílusi vírus (West-Nile Vírus)
 WUPyV – WU-polyomavírus
 ZIKV – Zika-vírus
 ZMW – szekvenálási nanoegység (Zero-Mode
 Waveguide)

BEVEZETÉS

A virológia a koronavírus-pandémia korában

TAKÁCS MÁRIA

Több, mint tíz évvel ezelőtt jelent meg a *Klinikai és járványügyi virológia* című könyv, mely hiánypótló kiadványnak bizonyult és viszonylag hamar elfogyott. Az orvosi és klinikai mikrobiológusokon kívül haszonnal forgatták mindazon szakemberek, akiknek bármilyen köze volt a klinikai és járványügyi virológiához.

Tíz év alatt sokat fejlődött a virológia, és az előző könyv megírásakor és használatakor kiderült, hogy mi az, amit a könyv aktuálissá vált új kiadásába is célszerű bevenni, és mi az, amit rövidebben, mégis érthetően is meg lehet írni, esetleg el lehet hagyni.

Az új könyv szerkezete hasonló az előző könyvéhez. Újdonság, hogy *Általános virológia* című résszel egészítettük ki az anyagot, amely összefoglalja a vírusok általános tulajdonságait, szerkezetét, taxonómiáját, a szaporodás módjait, terjedésüket, a megelőzés és gyógyítás legfontosabb aspektusait. A *Virológiai módszerek* című részben kiemeltük a leggyakrabban használt és a legfontosabb módszereket. Mivel a nukleotidsorrend-meghatározás sokat fejlődött az utóbbi tíz évben, és jelentősége megnőtt a napi gyakorlatban, részletesen ismertettük a legújabb molekuláris módszereket. A szekvenciavizsgálatok eredményeképp a vírustaxonómia sokat változott az utóbbi években. Így a *Részletes virológia* című részben új víruscsoportban találjuk például a rubeola vírusát (*Matonaviridae*), illetve a humán metapneumovírust (*Pneumoviridae*) is. A *Vírusok differenciáldiagnosztikája* című részben a különböző klinikai tünetek alapján ismertetjük a vírusokat. A könyv utolsó részében találhatóak mindazok az ismeretek, melyeket az előzőeken kívül egy virológiai diagnosztikai labornak tudnia kell: a járványügyi felügyelet kérdései, az egészségügyi ellátással kapcsolatos ismeretek, a szűrővizsgálatok, a referencialaboratóriumok szerepe és elérhetősége, a minőségbiztosítás, a munkavédelem és még néhány speciális téma.

Így a klinikai virológiát sok oldalról járjuk körbe, nem feledve a határterületeket sem.

A klinikai virológia szerves része a klinikai folyamatoknak, és ha földrajzilag távol van is a laboratórium a

kórháztól vagy a rendelőtől, a folyamatos kapcsolattartás mégis nagyon fontos. A klinikusnak tudnia kell, hogy milyen laboratóriumi vizsgálatok érhetők el, mikor, hogyan, és honnan kell mintát venni. Ehhez a laboratóriumnak kötelessége mintavételi útmutatót biztosítani, de bizonytalanság esetén célszerű a közvetlen kapcsolat. A laboratóriumban kapott eredmények korrekt interpretálása szempontjából fontos, hogy a klinikus pontosan tájékoztassa a betegség jellemzőiről a laboratóriumot. Szem előtt kell tartani, hogy a megbízható diagnosztika „több lábbon áll”, önmagában egyik módszer sem tevénytelen. A laboratórium és a klinikus közötti kapcsolattartásban, továbbá a megfelelő diagnosztikai módszer kiválasztásában is próbál segíteni e könyv, mindig figyelembe véve a vírussal fertőzött beteg érdekeit.

2019 őszén egyeztünk meg a szerzőkkel a fejezetek megírásáról, amire mintegy fél év állt volna rendelkezésre. Sajnos a koronavírus-járvány közbeszólt, a szerzők többsége érintett a koronavírus-diagnosztikában, kezelésben vagy a megelőzésben, ezért mintegy másfél éves késéssel tudtuk csak a kiadó számára az anyagot leadni. Ebben az esetben ez nem volt hátrány: egy újonnan megjelenő könyvből nem is maradhattak volna ki az új koronavírus-járvánnyal szerzett ismeretek. Ez alatt az idő alatt nagyon sokat változott a világ: pillanatok alatt meg kellett oldani a SARS-CoV-2 diagnosztikáját, a kezelést, a megelőzést. Nem csoda, hogy időnként változtak a nézetek, ez az ismeretek bővülésével törvényszerű. A könyv szerkezetéből következően a SARS-CoV-2 vírussal és a járvánnyal kapcsolatos új ismeretek számos fejezetben megjelennek.

Az már régóta ismert, hogy minden betegség esetén a legfontosabb a megelőzés. A múlt század végén már sokan hitték, hogy a legsúlyosabb fertőző betegségek elleni oltásokkal és az antibiotikumokkal egyszer és mindenkorra legyőztük a fertőző betegségeket. Azonban a klímaváltozás, az újabb és újabb földterületek mezőgazdasági tevékenységbe történő bevonása, az emberek és állatok közötti szorosabb kapcsolatok és egyéb tényezők miatt megnőtt a

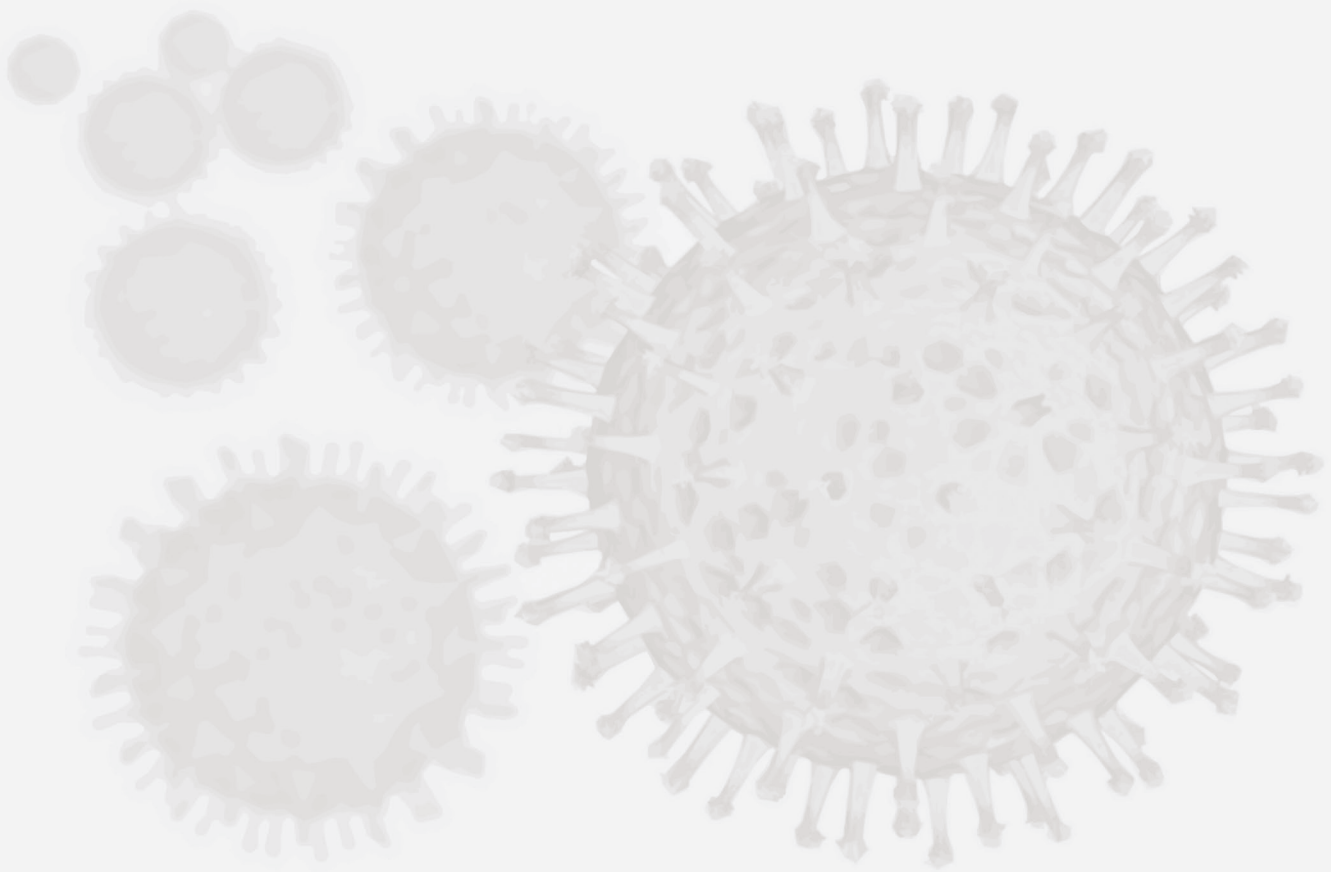
kórokozók átjutásának esélye az állatról az emberre (zoonózisok). Az utazási szokások globális megváltozása miatt pedig sokkal gyorsabban terjedhet el az új kórokozó, mint bármikor a múltban. A COVID-19 járvány újra világossá tette, hogy csak nemzetközi összefogással lehet a fertőző betegségeket megelőzni és megfékezni.

A virológia és a kapcsolódó tudományterületek művelői számos kihívással néznek szembe. Egy új kórokozó megjelenése kapcsán különösen sok kérdés merül fel a diagnosztikát, a népegészségügyi és gazdasági aspektu-

sokat, terápiát és prevenciót illetően. Az ezen a területen dolgozó szakemberek számos tapasztalt munkatárssal együttműködve, most és a járvány lecsengését követően is azon fognak munkálkodni, hogy biztosítsák hazánk járványügyi stabilitását.

A kézikönyv elkészítésében végzett munkájukért köszönettel tartozom minden szerzőnek, akik tudásuk legjavát adták, és a lektornak, Dr. Minárovits Jánosnak, aki javításaival, ötleteivel jelentősen emelte a könyv színvonalát.

ÁLTALÁNOS VIROLÓGIA



1. A VÍRUSOK KÉMIAI ÖSSZETÉTELE ÉS SZERKEZETE

VERESS GYÖRGY

Bevezetés

Napjainkban – a koronavírus-pandémia idején – azt lehet tapasztalni, hogy a virológiához majdnem mindenki ért vagy legalábbis van véleménye a vírusokról. Ha viszont definiálnunk kell a vírus fogalmát, már kezdünk elbizonytalanodni. Ha tisztázni szeretnénk, mit értünk vírus alatt, és hogyan különböztetjük meg az egyéb mikroorganizmusoktól, akkor használhatjuk például a következő definíciót. Eszerint a vírusok nem sejtés felépítésű, obligát intracelluláris mikroorganizmusok, amelyek nem osztódással szaporodnak. Bár ebben a meghatározásban több a tagadás, mint a kijelentés, azért arra használható, hogy segítségével elkülönítsük a vírusokat az obligát intracelluláris baktériumoktól. Utóbbiak is (pl. a chlamydiák és a rickettsiák) csak élő sejten belül tudnak szaporodni, de sejtés (prokarióta) felépítésűek és osztódással szaporodnak. A vírusok szerkezetét ebben a fejezetben, replikációját pedig egy külön fejezetben tárgyaljuk részletesebben.

A vírusok kémiai felépítése

A vírust úgy is szokás definiálni mint fertőző genetikai információt. Ehhez érdemes hozzátenni, hogy ez a genetikai információ (tehát a vírusgenom) a legtöbb esetben be van csomagolva (fehérjekapszidba, esetleg lipidburokba is), ami a külvilágban védi a vírusnukleinsavat a káros hatásoktól, és lehetővé teszi a genetikai információ átjutását egyik sejtről a másikra, illetve egyik egyedről a másikra. Ebből következik, hogy az ún. konvencionális vírusok (a prionokat nem számítjuk ide) mindenképpen tartalmaznak nukleinsav- (DNS vagy RNS) genomot és fehérjéből álló kapszidot. Ezen kívül a burokkal (peplonnal) rendelkező vírusok, amelyeket gazdasejt eredetű kettős lipidmembrán vesz körül, nyilvánvalóan lipideket is tartalmaznak. A nukleinsavak, fehérjék és lipidek mellett sok vírus tartalmaz még szénhidrátokat is, általában nem szabad formában, hanem fehérjékhez kötve. A burokkal rendelkező vírusok esetén ezen glikoproteinek főleg a burookban fordulnak elő. Egyrészt nagyon fontos antigének, másrészt fontos szerepük van a sejt felszínén

lévő receptorokhoz történő kötődésben (pl. HIV gp120, influenzavírus hemagglutinin).

A virális genom

Az extracelluláris vírus (vagyis a virion) vagy DNS- vagy RNS-genomot tartalmaz. A legtöbb DNS-vírus kétszálú genomot hordoz (fontos kivétel a *Parvoviridae* család), míg a legtöbb RNS-vírusnak egyszálú genomja van (fontos kivétel a *Reoviridae* család). Az egyszálú genomnak kétféle orientációja lehet. Amennyiben olyan orientációja van, amely a riboszómákon „lefordítható” fehérjévé (tehát mRNS-sel megegyező az orientáció), azt pozitív szálú genomnak tekintjük. Ha ezzel ellentétes orientációjú, akkor a genom templátként szolgálhat mRNS szintéziséhez, így azt negatív szálúnak tekintjük. Egyes RNS-vírusoknál lehet a genom ún. ambiszensz is, erről a vírusok replikációjáról szóló fejezetben lesz szó részletesebben.

A virion mérete és a vírusgenom mérete között szoros összefüggés van: kis vírusoknak rövid (2–3 kilobázis hosszú), nagy vírusoknak általában terjedelmes (DNS-vírusok esetén akár több száz kilobázispár hosszú) genomja van. Az RNS-vírusok közül a leghosszabb genomja a koronavírusoknak van (kb. 30 kilobázis hosszú). Ennél hosszabb genomot feltehetően nem tudnának tartósan fenntartani az RNS-vírusok, mivel a genom replikációja során sokkal több mutáció történik, mint a DNS-vírusoknál (lásd a vírusok replikációjáról szóló fejezetet).

A genom lehet lineáris vagy zárt cirkuláris molekula. Arra is van példa (herpeszvírusok), hogy a lineáris genom a sejtbe bejutás után cirkularizálódik (a replikáció előtt). Ezen kívül a genom lehet nem szegmentált (egy darabból álló) vagy szegmentált (több darabból álló). Szegmentált genom esetén előfordulhat (pl. influenza-A-vírus esetén), hogy – amennyiben ugyanazt a sejtet különböző vírustípusok fertőzik – a különböző eredetű genomszegmensek összekeverednek, és így teljesen új altípusok jöhetnek létre (antigén shift). Az ilyen események vezethetnek azután – amennyiben az új altípus jól tud emberről emberre terjedni – influenzavírus-pandémiák kialakulásához, amelyek közül a leghíresebb az ún. spanyolnátha volt.

Virális fehérjék

A vírusok többek között azért obligát intracelluláris kórokozók, mivel nem képesek a vírusgenom által kódolt fehérjéket megszintetizálni: ezt a feladatot „rábízzák” a megfertőzött sejtek riboszómáira. Tehát amikor vírusfehérjéről beszélünk, fontos hangsúlyozni, hogy ezeket ugyan a vírusgenom kódolja, de mindig a fertőzött sejt expresszálja. Természetesen a poszttranszlációs módifikációk (pl. glikozilálás) feladata is a fertőzött sejtre marad.

A vírusfehérjéknek két csoportja van: struktúrfehérjék és nem-struktúrfehérjék. A struktúrfehérjék az újonnan szintetizálódó virionba beépülve biztosítják annak szerkezetét. A nem-struktúrfehérjéknek más funkcióik vannak, pl. részt vehetnek a vírusgenom replikációjában, a vírusgén transzkripciójában, az immunválasz elkerülésében stb. A nem-struktúrfehérjék jelentős részének enzimatis funkciója van (pl. polimerázok, integrázok, proteázok). Ezekről a későbbi fejezetekben lesz még szó. Amikor szükség van rá a vírus replikációjához, ezen enzimek becsomagolódnak az újonnan szintetizálódó virionokba. Bár ez alapján struktúrfehérjéknek is tekinthetnénk őket, általában nem szoktuk, mivel nem a virion szerkezetének felépítéséhez van rájuk szükség.

A vírusok szerkezetének vizsgálatára használt módszerek

A vírusok szerkezetének tanulmányozásához olyan módszerek szükségesek, amelyek elég nagy nagyítást ($>100\ 000\times$) és elég jó felbontóképességet ($<10\text{ nm}$) biztosítanak. Az első ilyen módszer a *transzmissziós elektronmikroszkópia* (TEM) volt, amit már elég korán (az 1930-as évektől) elkezdtek használni a virológiában. Ezzel a módszerrel sikerült először megfigyelni a vírusok alakját és szerkezetét. A „hagyományos” elektronmikroszkópos módszereknek számos limitációja van, többek között az, hogy a minta fixálása, a vizsgálathoz szükséges vákuum, illetve maga az elektronnyaláb is károsíthatja a mintát és torzíthatja a kapott képet. Ezeket a hatásokat jórészt kiküszöböli a *krio-elektronmikroszkópia* (cryo-EM), ahol – nagyon gyors lefagyasztás után (-160 °C alá) – a mintát fixálás nélkül, közel natív állapotban lehet megfigyelni. A *krio-elektrontomográfia* (cryo-ET) módszer lényege, hogy a mintáról különböző síkokban sok 2D felvételt készítenek, melyekből a számítógép állítja össze a térbeli (3D) képet. Amennyiben a vírus (vagy a kapszidfehérjék) kristályosítható, akkor a röntgen-krisztallográfia módszerével közel atomi felbontású képet kaphatunk a vírus (vagy egyes vírusfehérjék) szerkezetéről.

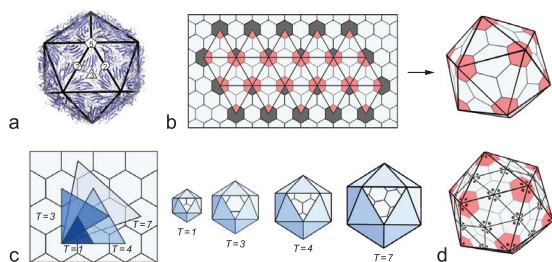
A vírusok szerkezete, a szimmetria típusai

Amint már említettük, a humánpatogén vírusok esetében a vírusnukleinsav a virionokban kapszidfehérjékkel asszociáltan fordul elő. A vírusnukleinsav és a kapszidfehérjék együttesen alkotják a nukleokapszidot. A nukleokapszidot sok víruscsalád esetében még egy külső lipidburok, a peplon veszi körül (amelyben vírus-specifikus glikoproteinek vannak). A nukleokapszid alapvetően kétféle szimmetriatípus szerint épülhet fel: lehet ikozahedrális (amit kissé pontatlanul kubikálisnak is szoktak nevezni) vagy helikális. A poxvírusok szerkezete egyik csoportba sem sorolható be, ezért őket jobb híján komplex szerkezetűnek szokás titulálni. A nukleokapszid szimmetriája és a peplon jelenléte vagy hiánya jellemző az adott víruscsaládra.

Ikozahedrális szimmetria

Az ikozaéder olyan test, amelynek felszínét 20 egyenlő szárú háromszög alkotja. Az ikozaédernek 30 éle és 12 csúcsa van (a csúcokban 5-5 háromszög találkozik). Az ikozaédernek három szimmetriatengelye van (*1.1.a ábra*). Ha két, egymással szemben lévő (egymástól legtávolabb eső) csúcsot összekötünk, kapunk egy ötös szimmetriatengelyt. Két szemben lévő él felezőpontjait összekötve kettes, két szemben lévő lap középpontjait összekötve pedig hármas szimmetriatengelyt kapunk. Ha e szimmetriatengelyek körül elforgatjuk az ikozaédert (megfelelő szögben), akkor az ikozaéder ugyanabba a pozícióba kerül, mint a forgatás előtt volt. Az ikozahedrális szimmetriájú vírusok egy része kifejezetten ikozaéder alakú. Más vírusok alakja viszont inkább a gömbhöz hasonlít, de mivel a kapszid alegységei (a kapszomerek) úgy helyezkednek el, hogy az ikozaédernél fent leírt szimmetriák megvannak, ezeket is ikozahedrális szimmetriájú vírusoknak tekintjük.

Az ikozaéder forma levezethető egy kétdimenziós hatszögletű rácsból (*1.1.b ábra*), ha megfelelő pozícióban lévő hatszögeket ötszögekké alakítunk át, majd az ábrán jelzett 20 háromszöget a síkból kivágjuk és a térben egymáshoz illesztjük. A hatszögletű rácsból különféle méretű ikozaéderek „hajtogathatók”, de bizonyos szabályoknak teljesülni kell ahhoz, hogy szabályos ikozaédert tudjunk kialakítani (*1.1.c ábra*). A legkisebb ikozaéder úgy hozható létre, ha minden egyes hatszöget ötszöggé alakítunk. Más szóval, a hatszögletű rács egy hatszögének középpontját összekötjük két szomszédos hatszög középpontjával, a kapott egyenlő szárú háromszöget kivágjuk, és ez lesz a létrejövő ikozaéder egyik oldala (az ábrán $T=1$). Ha nagyobb méretű hatszögeket ($T=3$,



1.1. ábra. Az ikozahedrális szimmetria és a T szám.

Az ábra magyarázatát lásd a szövegben (forrás: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-12367-3>)

$T=4$, $T=7$ stb.) vágunk ki a rácsból, akkor egyre nagyobb ikozaédereket tudunk létrehozni. A T szám („triangulation number”, magyarul kb. háromszögelési szám) megmutatja, hogy a kivágott háromszögek területe hogyan viszonyul a lehetséges legkisebb területű ($T=1$) háromszög területéhez. Természetesen, mindegyik kivágott háromszög egyenlő szárú. A T szám értéke kiszámítható a következő egyszerű képlet segítségével:

$$T = h^2 + hk + k^2$$

A képletben lévő h és k egész számok ($h \geq 1$, $k \geq 0$), és azt mutatják, hogy a háromszögek kijelölésénél az először kijelölt csúcs után milyen irányban és milyen távolságra van a második csúcs (a h szám mutatja a vízszintes irányban megtett „lépések” számát, a k pedig a ferdén felfelé megtett „lépések” számát). Ha a két csúcsot kijelöltük, a harmadik már adott, mivel egyenlő oldalú háromszögekről van szó. Az ábrán mutatott példáknál maradva, ha $h=1$ és $k=1$, akkor $T=3$, vagy ha $h=2$ és $k=1$, akkor $T=7$. Az 1.1. táblázatban konkrét példákön láthatjuk, hogy milyen összefüggés van a vírusoknál a T szám, a h

és a k érték, valamint a viriont felépítő kapszomerek száma között. A táblázatban említett vírusok egy részének szerkezetét a későbbiekben részletesebben is tárgyaljuk.

A víruskapszid morfológiai építőegységeit (amennyiben képalkotó eljárásokkal jól elkülöníthetők) kapszomereknek nevezzük. Ahogy az a példákön is látszik majd, egy kapszomer vagy több azonos, vagy több különböző fehérjéből áll. A kapszid pedig vagy sok teljesen azonos, vagy (nagyobb vírusoknál) több különböző kapszomerből épül fel. Az ikozahedrális szimmetriájú vírusoknál a csúcson pentamerok, míg a többi pozícióban (az ikozaéder élein és lapjain) hexamerok fordulnak elő (1.1.d ábra). A pentamerok nem mindig 5 alegységből állnak, viszont mindig 5 másik kapszomer veszi körül őket, ezért pontosabb lenne őket pentavalens kapszomernek (vagy építőegységnek) nevezni. Hasonlóan, a hexamerok sem mindig 6 (hanem gyakran csak 3) egységből állnak, viszont mindig 6 másik kapszomer szomszédjuk van, ezért itt is pontosabb lenne a hexavalens kapszomer elnevezés. Az alábbiakban kissé részletesebben megtárgyaljuk néhány fontos, ikozahedrális szimmetriájú vírus virionjának szerkezetét.

A parvovírusok kapszidja a lehető legegyszerűbb szerkezetű ($T=1$), valójában csak 12 pentamerből áll. Mindegyik pentamer 5 azonos fehérjéből épül fel (CP). Ennek megfelelően a virion elég kis méretű (kb. 25 nm átmérőjű): ezek a legkisebb humánpatogén DNS-vírusok (1.2.a ábra).

A picornavírusok átmérője kb. 30 nm, így ezek a legkisebb humánpatogén RNS-vírusok (a család neve is erre utal). A virion 60 alegységből (más szóval protomerből) áll. Mindegyik protomer 4 különböző fehérjéből épül fel oly módon, hogy 3 hasonló szerkezetű fehérje (VP1, VP2 és VP3) a vírus felszínén, míg a negyedik (VP4) a virion belső oldalán helyezkedik el. Ha máshogy csoport-

1.1. táblázat. A T szám, a h és k érték, valamint a kapszomerek száma ikozahedrális szimmetriájú vírusok esetében

T szám	h	k	kapszomerek	példa
1	1	0	12	<i>Parvoviridae</i>
3	1	1	32	<i>Picornaviridae</i>
4	2	0	42	<i>Hepadnaviridae</i>
7	2	1	72	<i>Papillomaviridae</i>
13	3	1	132	<i>Reoviridae</i> *
16	4	0	162	<i>Herpesviridae</i>
25	5	0	252	<i>Adenoviridae</i>

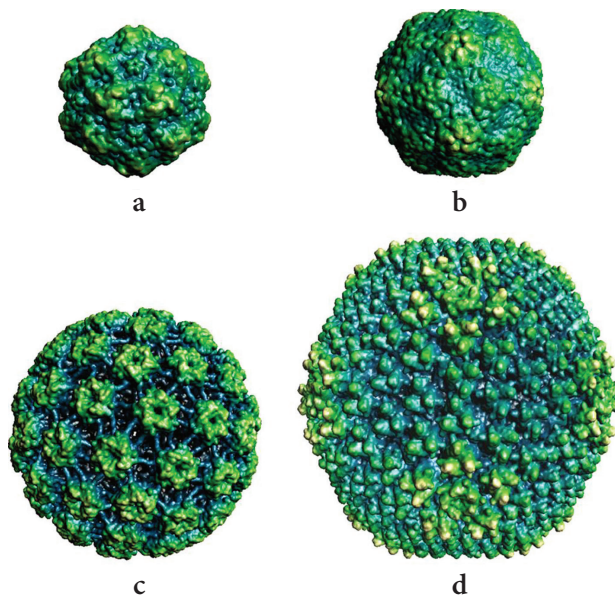
T szám: háromszögelési szám (triangulation number), h szám: az ikozaéder két szomszédos csúcsa közötti „lépések” száma „egyenes” irányban, k szám: az ikozaéder két szomszédos csúcsa közötti „lépések” száma „ferde” irányban. Részletes magyarázat a szövegben és az 1.1. ábrán

* külső kapszidra vonatkozó adatok

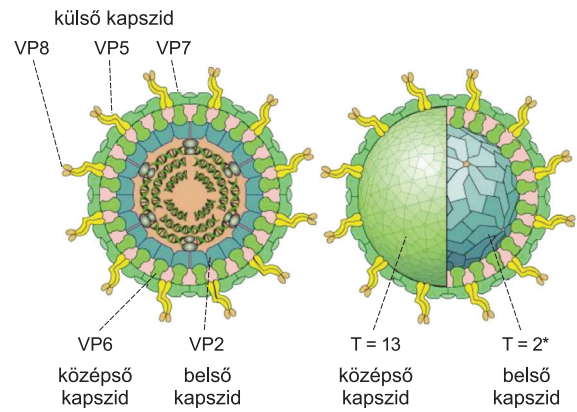
tosítjuk a 3 felszíni proteint, akkor azt mondhatjuk, hogy a VP1 proteinek az ikozaéder 12 csúcán lévő pentamereket alkotják, a VP2 és VP3 proteinek pedig együtt alkotják az ikozaéder lapjain elhelyezkedő 20 hexamert. Ez megfelel egy 32 kapszomerből álló, (T=3) szimmetriájú ikozaédes struktúrának (1.2.b ábra).

A papillomavírusok kapszidja kb. 60 nm átmérőjű, 72 pentamerből épül fel, és megfelel egy ikozaédes szimmetriájú gömbnek (T=7). A kapszidban csak egyféle kapszomer (pentamer) található, viszont ezek közül 12 pentavalens pozícióban van (mivel 5 másik pentamer veszi körül), 60 pentamer viszont hexavalens, mivel 6 másik pentamer veszi körül. A pentamerek 5 L1 és egy L2 fehérjéből állnak, de ötszög alakúak, mivel az L2 proteint az L1 pentamer közepén lévő lumenben helyezkedik el (1.2.c ábra). Érdekes, hogy ha eukarióta sejtben csak az L1 fehérjét expresszáljuk, az is elegendő ahhoz, hogy a natív vírushoz nagyon hasonló struktúra, ún. VLP (virus-like particle) jöjjön létre. Ezt használjuk a genitális HPV-fertőzések megelőzésére szolgáló különféle HPV-vakcinákban is.

Az adenovírusok burok nélküli, kb. 90 nm átmérőjű ikozaédes kapsziddal rendelkező DNS-vírusok. A virion alakja megfelel egy szabályos ikozaédernek (T=25), amely 252 kapszomerből áll (1.2.d ábra). Az ikozaéder lapjain és élein lévő hexonok nem 6, hanem 3 fehérjéből állnak, de a trimernek kifejezetten hatszögletű alakja van. Az ikozaéder 12 csúcán lévő pentonok két részből



1.2. ábra. Egyes ikozahedrális vírusok szerkezete. A képek a *viperdb* adatbázisból származnak (<http://viperdb.scripps.edu>). A struktúrák azonosítóit zárójelben tüntettük fel a. Kutya parvovírus (4dpv) b. Hepatitis-A-vírus (4qpi) c. Humán papillomavírus (HPV) 16 (3j6r) d. Humán adenovírus (6cgv)



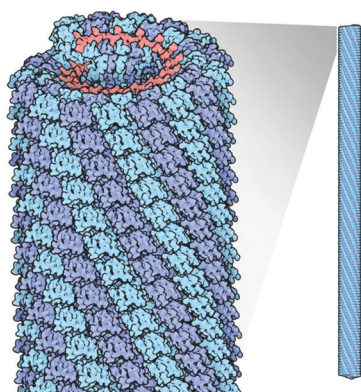
1.3. ábra. A rotavírusok szerkezete (forrás: ViralZone, SIB – Swiss Institute of Bioinformatics)

állnak: a penton bázisból (amely pentamer) és az antenaszerű nyúlványt formázó penton fiberből (amely trimer, és elektronmikroszkóppal csak negatív festési technikával látható). A penton fiber megvastagodott vége kötődik a gazdasejteken lévő vírusreceptorokhoz. A hexonokon és pentonokon kívül még több kisebb, ún. cementáló fehérje építi fel a viriont, az utóbbiak kitöltik a pentonok és hexonok közötti hézagokat és „összerezgésztják” a szerkezetet.

A *Reoviridae* családba tartozó rotavírusok dupla szálú, szegmentált RNS-genommal rendelkező, burok nélküli vírusok. Ikozahedrális szimmetriájú, kb. 100 nm átmérőjű, gömb alakú kapszidjuk van, amely három rétegből áll (1.3. ábra). A belső réteget a VP2 fehérje dimerjei alkotják, (T=1) ikozahedrális szimmetriának megfelelően. A belső kapszid belső oldalához kapcsolódnak a VP1 és VP3 fehérjék, amelyek a dupla szálú genomról az mRNS-ek szintézisét végzik a fertőzött sejtben. Valójában ezek olyan struktúr fehérjék, amelyeknek enzimatis funkciójuk van. A középső kapszidréteget a VP6 fehérje alkotja, (T=13) ikozahedrális szimmetria alapján. A külső kapszidréteg is (T=13) szimmetria szerint épül fel, ez a VP7 fehérjéből áll. A külső kapszidban található még a VP4 fehérjéből álló 60 db tüske (amely a középső réteget alkotó VP6 fehérjéssel is kapcsolatban van). Az is különleges a rotavírusokban, hogy a fertőzött sejtben nem történik meg teljesen a kapszid szétesése (csak a külső kapszidréteg válik le), és a kapszid belsejében szintetizálódó mRNS-ek a kapszidon lévő csatornákon keresztül távoznak a citoplazmába (lásd a vírusok replikációjáról szóló fejezetet).

Helikális szimmetria

A helikális szimmetriájú vírusoknál a kapszidfehérjék és az RNS-genom együtt alakítják ki a nukleokapszid jellegzetes szerkezetét. Ennek a prototípusát a dohány-mozaik-vírus (TMV) képviseli: ez volt az első vírus,

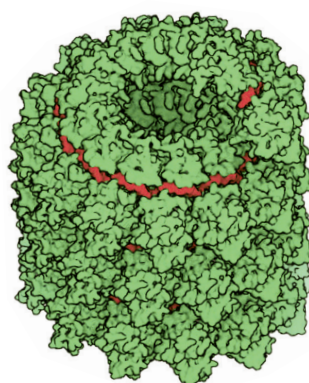


1.4. ábra. A dohánymozaik-vírus szerkezete. Az RNS-genom piros színnel van jelölve (forrás: <https://pdb101.rcsb.org/motm/109>)

amelynek szerkezetét sikerült meghatározni. A TMV burok nélküli vírus, pozitív, egyszálú RNS-genommal. A helikális nukleokapszid 18 nm átmérőjű és kb. 300 nm hosszú, egyenes, merev csőszerkezet. A hélix egy fordulata 16,3 kapszidfehérjéből áll, a „csavarmenetek” között pedig 2,3 nm távolság van. A hélix hosszát alapvetően az RNS-genom hossza határozza meg, mivel az RNS úgy tartja össze a szerkezetet, mint a nyakláncban lévő gyöngyszemeket a fonál (1.4. ábra).

A helikális szimmetriájú humánpatogén vírusok esetében két fontos eltérés van a dohánymozaik-vírushoz képest. Az egyik az, hogy ezek mindig burokkal rendelkező vírusok. A másik fontos eltérés az, hogy a helikális nukleokapszid itt általában nem egy merev cső, hanem egy hajlékony szerkezet, ami leginkább a porszívó gégecsövéhez hasonlítható. Lássunk néhány példát helikális szerkezetű humánpatogén vírusokra!

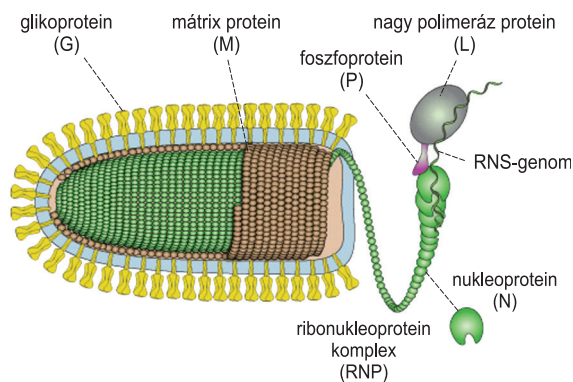
A *Paramyxoviridae* család tagjai negatív, egyszálú, nem szegmentált genommal rendelkező burkos vírusok. A helikális nukleokapszid a virális RNS mellett nagy mennyiségben tartalmazza a nukleokapszid (N) fehérjét, illetve kisebb mennyiségben a replikációs komplex tagjait, az L (large) és a P (foszfoprotein) fehérjéket. A nukleokapszid kb. 18 nm átmérőjű és akár 1000 nm hosszú hajlékony cső, amelyben a „csavarmenetek” közti távolság 5–6 nm. A hélix egy fordulatát kb. 13 N fehérje alkotja, és minden N alegységhez az RNS-genom 6 nt hosszúságú része kapcsolódik. Az RNS-szál az N alegységek által alkotott orsószerű szerkezeten lévő helikális lefutású vajatban helyezkedik el (1.5. ábra). Ez a struktúra védelmet biztosít a nukleáz enzimek hatása ellen, ugyanakkor lehetővé teszi a transzkripciót és a genom-replikációt a nukleokapszid szétesése nélkül. A kanyaróvírus esetében a virionban lévő nukleokapszidot még az M (mátrix) proteinből álló réteg is beburkolja (ha nem is a nukleokapszid teljes hosszúságában), így egy vastagabb (kb. 30 nm átmérőjű), de továbbra is helikális felépítésű struktúrát hozva létre.



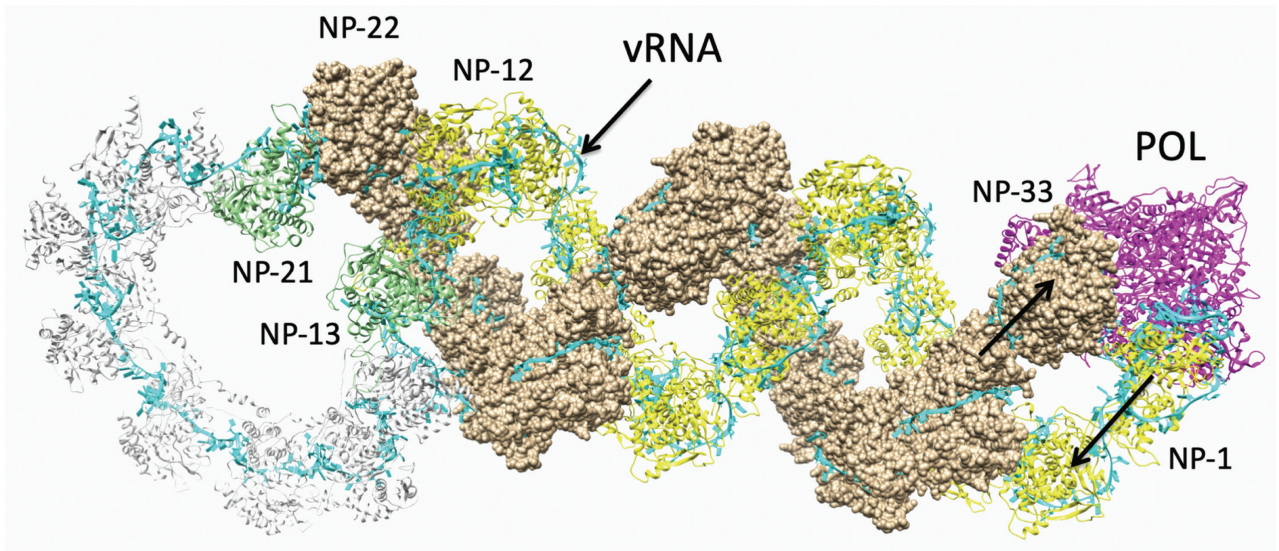
1.5. ábra. A kanyaróvírus nukleokapszidjának szerkezete. A virális RNS narancs színnel van jelölve (forrás: <https://www.rcsb.org/structure/4uft>)

A *Rhabdoviridae* családba tartozó vezikuláris stomatitis vírus (VSV) egyszálú, negatív orientációjú RNS-genommal rendelkező burkos vírus. A virion lövedék alakú (egyik végén lapított, másik végén gömbölyű henger), mérete kb. 75 x 180 nm. A helikális nukleokapszid az RNS-genomból és a nukleokapszid (N) fehérjéből áll, amelyhez az L (large) és a P (foszfoprotein) fehérjék kapcsolódnak. A rhabdovírusoknál egy N alegységhez a genom 9 nukleotid hosszúságú darabja kapcsolódik. A replikációs komplex nem képes átírni a fehérjementes RNS-genomot, hanem csak a komplett nukleokapszidot (hasonlóan a paramyxovírusokhoz). A nukleokapszid és a hozzá szorosan kapcsolódó M (mátrix) protein együtt hozzák létre azt a struktúrát (ún. skeletont), amely meghatározza a vírus jellegzetes alakját (1.6. ábra).

Az *Orthomyxoviridae* családba tartozó influenzavírusok negatív, egyszálú, szegmentált RNS-genommal rendelkező burkos vírusok. Az influenza-A- és -B-vírusok genomja 8 szegmensből, az influenza-C-vírus genomja pedig 7 szegmensből áll. A 8 (vagy 7) ribonukleoprotein (RNP) komplex az RNS-szegmensekből és a hozzájuk kapcsolódó nukleoprotein (NP) fehérjéből, valamint a polimeráz komplex tagjaiból (PA, PB1 és PB2) áll. Min-



1.6. ábra. A VSV (vesicularis stomatitis vírus) szerkezete (forrás: ViralZone, SIB – Swiss Institute of Bioinformatics)



1.7. ábra. Az influenzavírus RNP (ribonukleoprotein) szerkezeti modellje. A virális RNS kék színnel van jelölve (forrás: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/1/124/htm>)

den genomszegmens 2 végén rövid (12–13 nt hosszú) komplementer régió van, amelyek egymáshoz kapcsolják a szegmensek 5' és 3' végét. Ide kötődnek a polimeráz komplex fehérjei is. Az RNS a hozzá kapcsolódó NP fehérje alegységekkel együtt egy dupla helikális struktúrát alkot, kivéve a hurok régiót, ahol az RNP „visszafordul” és „saját magára” tekeredik (így hozva létre a dupla hélixet) (1.7. ábra). Fontos hangsúlyozni, hogy a dupla hélix két szála között nem a nukleotidok, hanem az NP fehérjék teremtenek kapcsolatot. A paramyxovírusokkal ellentétben, az orthomyxovírusoknál az NP fehérje nem védi meg az RNS-t a nukleázok hatásával szemben. A virionban a 8 RNP nem véletlenszerűen helyezkedik el, hanem egy ún. (7 + 1) szerkezet szerint: középen van egy adott RNP, amelyet viszonylag szabályosan 7 másik RNP vesz körül. Jelenleg még nem ismert, hogy ez a jellegzetes szerkezet pontosan hogyan jön létre.

Komplex szimmetria

A poxvírusok a legnagyobb humánpatogén vírusok, és olyan különleges szerkezetük van, ami alapján nem sorolhatók be egyik szokványos szimmetriatípusba sem. Az *Orthopoxvirus* genusba tartozó vacciniavírus téglalakú (lekerekített élekkel), kb. 360 x 270 x 250 nm nagyságú, burokkal rendelkező vírus. A vírus belsejében lévő babapiskóta (vagy súlyzó) alakú magban (core) található a dupla szálú, mintegy 190 kbp hosszúságú DNS-genom, minden bizonnyal fehérjékkel asszociált formában. A magnak két rétegből álló fala van: belül egy membrán réteg van, ezen kívül pedig egy ún. paliszád réteg, ami valószínűleg a membrán réteghöz kötődő fehérjékből áll.

A mag két oldalán található a két laterális test, amelyek pontos összetétele és funkciója nem ismert. A vírust egy külső membrán borítja be, amelynek külső oldala meglehetősen tagolt felszínű (1.8. ábra).



1.8. ábra. A variolavírus elektronmikroszkópos képe (forrás: CDC/ Dr. Fred Murphy; Sylvia Whitfield, 1975)

IRODALOM

- Cox RM, Plemper RK. Structure and organization of paramyxovirus particles. *Curr Opin Virol.* 2017, 24: 105-114.
- Cyrklaff M, et al. Cryo-electron tomography of vaccinia virus. *PNAS* 2005, 102: 2772-2777.
- Goodsell DS, Dutta S, Zardecki C, et al. The RCSB PDB „Molecule of the Month”: Inspiring a Molecular View of Biology. *PLoS Biol* 2015, 13(5): e1002140. doi: 10.1371/journal.pbio.1002140
- Hulo C, de Castro E, Masson P, et al. ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Res.* 2011, 39: D576-D582.
- Knipe DM, Howley PM. (szerk.). *Fields Virology*, 6th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
- Miner JC, Lappala A, Fenimore PW, et al. Modeling the Influenza A NP-vRNA-Polymerase Complex in Atomic Detail. *Biomolecules* 2021, 11: 124.
- Montiel-Garcia D, Santoyo-Rivera N, Ho P, et al. VIPERdb v3.0: a structure-based data analytics platform for viral capsids. *Nucleic Acids Res.* 2021, 49: D809-D816.
- Noda T, Kawaoka Y. Structure of influenza virus ribonucleoprotein complexes and their packaging into virions. *Rev Med Virol.* 2010, 20: 380-391.
- Takács M. (főszerk.). *Klinikai és járványügyi virológia*, Budapest, Vox Medica, 2010.
- Twarock R, Luque A. Structural puzzles in virology solved with an overarching icosahedral design principle. *Nature Commun.* 2019, 10: 4414.

2. A VÍRUSOK TAXONÓMIÁJA

VERESS GYÖRGY

Az osztályozás alapjai

A vírusok osztályozásának és taxonómiájának kérdéseiben a legfőbb döntéshozó testület az ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses). Az ICTV által elismert legfontosabb taxonómiai kategóriákat a 2.1. táblázatban foglaltuk össze. Hasonlóan a többi élőlény-nél használt rendszertanhoz, a vírusok rendszerezése is hierarchikus, amelynek itt a legalacsonyabb szintje a faj (species). A vírusok esetében természetesen nem alkalmazható a biológiai fajfogalom. Az ICTV szerint a faj a vírusok olyan monofiletikus (közös őssel rendelkező) csoportja, amelynek tulajdonságai több kritérium alapján is elkülöníthetők más fajok tulajdonságaitól. Ilyen elkülönítő kritérium lehet például a gazdaspecificitás, a sejttropizmus, a patogenitás és különösen a teljes vírusgenomok vagy egyes gének közötti homológia mértéke.

A vírus speciesek elnevezésére nem érvényes a többi élőlény esetében használt binomiális nomenklatúra (bár korábban történtek próbálkozások ennek bevezetésére). A vírushaj nevéét dőlt betűkkel, a fajnév első szavát pedig nagy kezdőbetűvel írjuk (pl. *Human alphaherpesvirus 1*). A magasabb rendű taxonok (pl. genus, család) nevéét is hivatalosan dőlt betűvel és nagy kezdőbetűvel kell írni, de – szemben a speciesek nevével – ezek csak egy szóból állhatnak (pl. *Simplexvirus* genus).

Az ICTV közleményeiben hangsúlyozza a különbséget a vírushaj és a fajba tartozó konkrét vírusok között. Eszerint egy konkrét vírus (pl. SARS-CoV-2) fizikailag létező entitás, amely képes szaporodni és sokszor betegséget is okozni, a faj viszont (jelen példában a *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* species) egy ember által alkotott fogalom (egy taxonómiai kategória), amelyet azért hoztak létre, hogy az egymással viszonylag közeli rokonságban lévő vírusokat összefogja és elkülö-

2.1. táblázat. A vírustaxonómia fontosabb szintjei

Magyar név	Latin név	Végződés	Példák
rend	ordo	- virales	<i>Nidovirales</i>
család	familia	- viridae	<i>Coronaviridae</i>
alcsalád	subfamilia	- virinae	<i>Orthocoronavirinae</i>
nemzetség	genus	- virus	<i>Betacoronavirus</i>
alnemzetség	subgenus	- virus	<i>Sarbecovirus</i>
faj	species	- virus	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</i>

2.2. táblázat. A DNS-víruscsaládok legfontosabb jellemzői

Víruscsalád	Kapszid	Peplon	Genom	Genomméret	Virionméret
<i>Parvoviridae</i>	kubikális	–	egysz. lineáris	4–6 kb	25 nm
<i>Anelloviridae</i>	kubikális	–	egysz. cirkuláris	3–4 kb	30–32 nm
<i>Papillomaviridae</i>	kubikális	–	kétsz. cirkuláris	7–8 kb	60 nm
<i>Polyomaviridae</i>	kubikális	–	kétsz. cirkuláris	5 kb	50 nm
<i>Adenoviridae</i>	kubikális	–	kétsz. lineáris	26–45 kb	90 nm
<i>Hepadnaviridae</i>	kubikális	+	kétsz. cirkuláris	3–4 kb	42 nm
<i>Herpesviridae</i>	kubikális	+	kétsz. lineáris	125–240 kb	>100 nm
<i>Poxviridae</i>	komplex	+	kétsz. lineáris	130–375 kb	250x400 nm

2.3. táblázat. Pozitív egyszálú vagy dupla szálú RNS-genommal rendelkező víruscsaládok jellemzői

Víruscsalád	Kapszid	Peplon	Genom	Genomméret	Virionméret
<i>Picornaviridae</i>	kubikális	–	egysz. lineáris +	7–9 kb	30 nm
<i>Caliciviridae</i>	kubikális	–	egysz. lineáris +	7–8 kb	38 nm
<i>Astroviridae</i>	kubikális	–	egysz. lineáris +	7 kb	35 nm
<i>Hepeviridae</i>	kubikális	–	egysz. lineáris +	7 kb	32–34 nm
<i>Flaviviridae</i>	kubikális	+	egysz. lineáris +	9–13 kb	50 nm
<i>Togaviridae</i>	kubikális	+	egysz. lineáris +	10–12 kb	60–70 nm
<i>Matonaviridae</i>	helikális	+	egysz. lineáris +	10 kb	70–80 nm
<i>Coronaviridae</i>	helikális	+	egysz. lineáris +	27–32 kb	120 nm
<i>Retroviridae</i>	kubikális	+	egysz. lineáris + diploid	7–13 kb	100 nm
<i>Reoviridae</i>	kubikális	–	kétsz. lineáris, 10–12 szegmens	18–29 kb	100 nm

nítse az egyéb fajba tartozó vírusoktól. Hasonló logika szerint, a genus az egymással közeli rokonságban álló fajokat, a család a közeli rokonságban álló genusokat, a rend pedig a közeli rokonságban álló családokat foglalja magában.

A vírusok családokba sorolása elsősorban a virionok kémiai összetétele és szerkezeti felépítése alapján történik. A legfontosabb szempont a vírusgenom természete, ez alapján a vírusokat DNS-víruscsaládokba (2.2. táblázat), illetve RNS-víruscsaládokba (2.3. és 2.4. táblázat) lehet sorolni. További fontos szempont az, hogy a genom lehet egyszálú vagy kétszálú, lineáris vagy cirkuláris, illetve szegmentált vagy nem szegmentált. Emellett természetesen jellemző az egyes családokra a genom mérete, illetve a gének száma és elrendeződése is. A víruscsaládokra jellemző (tehát adott családon belül mindig állandó) szerkezeti jellemző a nukleokapszid szimmetriája (helikális, kubikális vagy komplex) és a peplon jelenléte vagy hiánya. Természetesen a virionok mérete

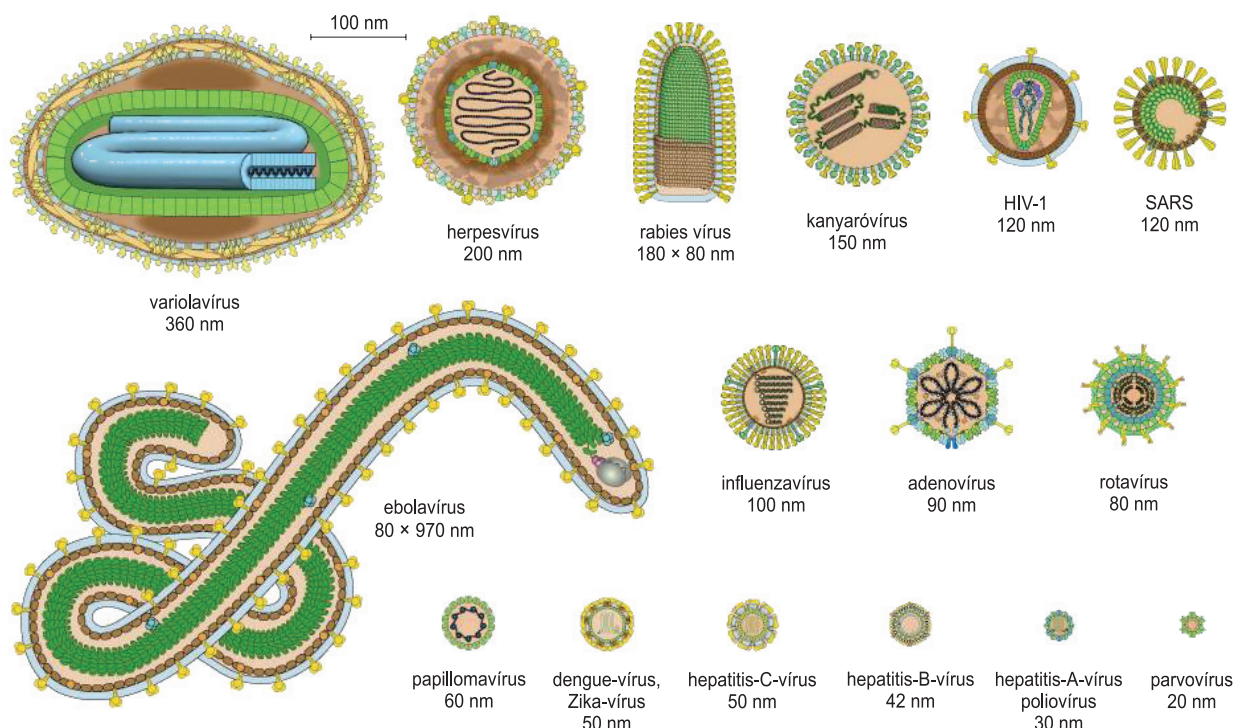
is többé-kevésbé jellemző az adott víruscsaládra, bár ez bizonyos családok esetén (főleg egyes helikális szerkezetű RNS-vírusoknál) tágabb határok között változhat (2.1. ábra).

Az egy családba tartozó vírusok között minden esetben kimutatható bizonyos mértékű nukleinsav (vagy aminosav) szekvenciahomológia. Ezt legjobban ún. filogenetikai fa segítségével lehet ábrázolni, amelynek egyik változata az ún. gyökeres fa. Ezen az egymással szoros rokonságot mutató vírusok a fa ugyanazon ágán, míg a csak távolabbi rokonságban lévő vírusok egymástól „messze”, a fa különböző ágain találhatóak (2.2. ábra). Ez a módszer lehetőséget ad arra is, hogy a családon belül alcsaládokat, genusokat (esetleg subgenusokat) és fajokat hozunk létre, méghozzá többé-kevésbé objektív kritériumok (a szekvenciahomológia bizonyos szintje) alapján.

A továbbiakban bemutatjuk azokat a víruscsaládokat, amelyek humánpatogén vírusokat is tartalmaznak, és megtárgyaljuk legfontosabb tulajdonságaikat.

2.4. táblázat. Negatív egyszálú RNS-genomot tartalmazó víruscsaládok jellemzői

Víruscsalád	Kapszid	Peplon	Genom	Genomméret	Virionméret
<i>Orthomyxoviridae</i>	helikális	+	egysz. lineáris – 8 szegmens	13–15 kb	80–120 nm
<i>Paramyxoviridae</i>	helikális	+	egysz. lineáris –	15–18 kb	150–300 nm
<i>Pneumoviridae</i>	helikális	+	egysz. lineáris –	13–15 kb	>150 nm
<i>Rhabdoviridae</i>	helikális	+	egysz. lineáris –	11–15 kb	75x180 nm
<i>Filoviridae</i>	helikális	+	egysz. lineáris –	18–19 kb	80x >1000 nm
<i>Arenaviridae</i>	helikális	+	egysz. cirkuláris – 2 szegmens	11 kb	60–300 nm
<i>Hantaviridae</i>	helikális	+	egysz. cirkuláris – 3 szegmens	12 kb	80–120 nm
<i>Peribunyaviridae</i>	helikális	+	egysz. cirkuláris – 3 szegmens	12 kb	80–120 nm
<i>Nairoviridae</i>	helikális	+	egysz. cirkuláris – 3 szegmens	19 kb	80–120 nm
<i>Phenuiviridae</i>	helikális	+	egysz. cirkuláris – 3 szegmens	12 kb	80–120 nm



2.1. ábra. Különböző víruscsoportokba tartozó humánpatogén vírusok mérete és morfológiája (forrás: <https://viralzone.expasy.org/5216>)

DNS-víruscsoportok

A DNS-vírusok legtöbb esetben kettős szálú DNS-genommal rendelkeznek (kivéve a *Parvoviridae* és az *Anelloviridae* családot). Ami a virion szerkezetét illeti, a legtöbb családra az ikozaéderes (kubikális) szerkezet jellemző, kivéve a komplex struktúrát mutató *Poxviridae* családot (lásd 2.2. táblázat). A humánpatogén DNS-vírusok között nem ismert olyan, amely helikális szimmetriájú lenne.

Parvoviridae család

Ebbe a családba kisméretű (kb. 25 nm átmérőjű), ikozaéderes szerkezetű, burok nélküli vírusok tartoznak. Genomjuk rövid (4–6 kb hosszú), egyszálú, lineáris DNS-molekula. Ide tartozik a B19 parvovírus, az erythema infectiosum kórokozója.

Anelloviridae család

A család tagjai sok tulajdonságban hasonlítanak a *Parvoviridae* családba tartozó vírusokhoz, hiszen ezek is kicsiny, peplon nélküli, ikozaéderes szerkezetű vírusok, amelyek egyszálú DNS-genommal rendelkeznek. Viszont ebben a családban a genom cirkuláris, erre utal a család neve is (az *anello* szó magyarul gyűrűt jelent). Ebbe a családba tartozik a torque teno vírus (TTV).

Papillomaviridae család

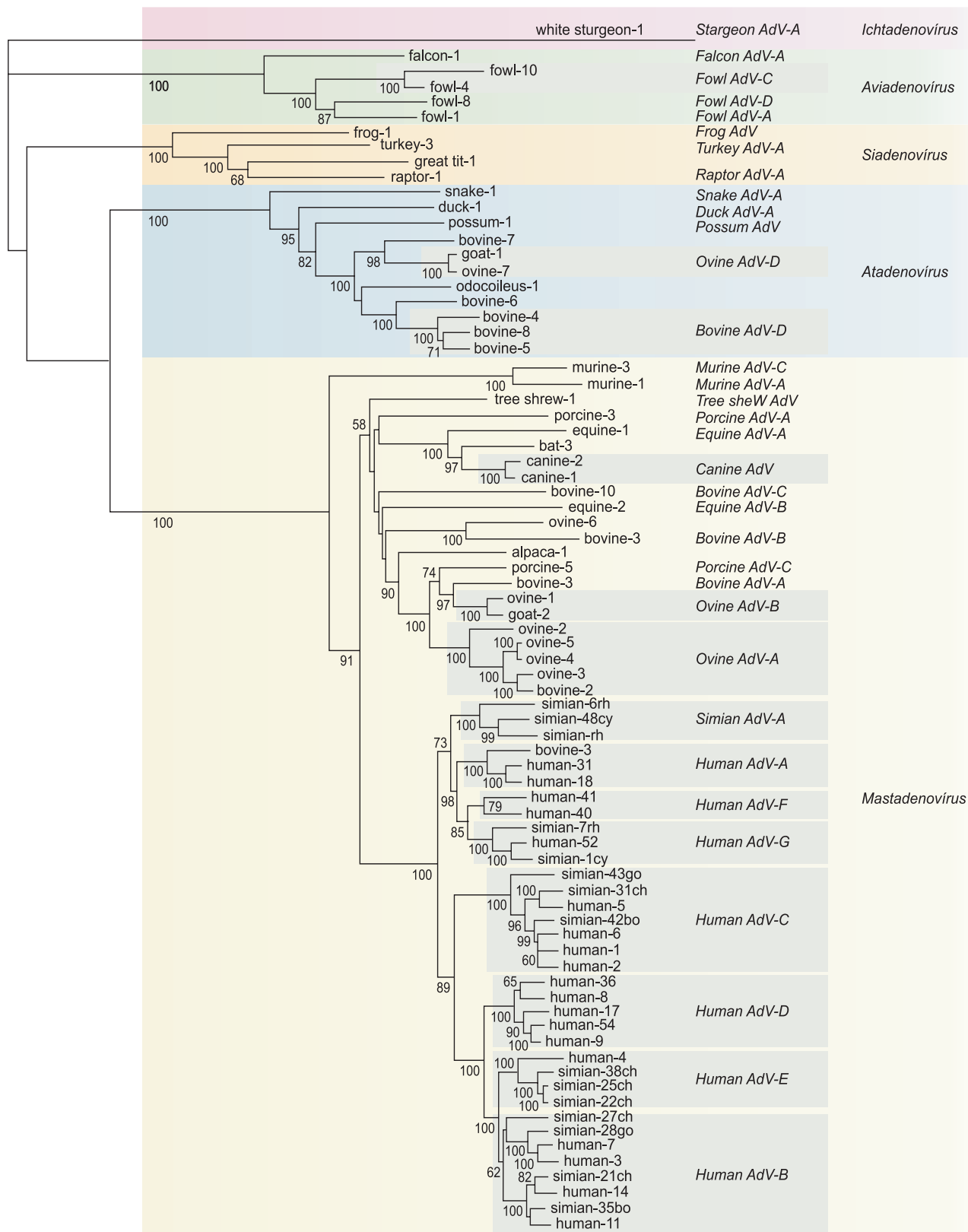
A családba ikozaéderes szerkezetű, kb. 60 nm átmérőjű, peplon nélküli vírusok tartoznak. Genomjuk 7–8 kb hosszúságú, cirkuláris, dupla szálú DNS. A két DNS-szál közül csak az egyik kódol géneket (ezért ezt tekintjük pozitív szálnak). A családba tartozik a humán papillomavírusok (HPV) több mint 200 típusa. Az ún. magas kockázatú genitális HPV-típusok többféle rosszindulatú daganatot (pl. méhnyakrákot) okozhatnak.

Polyomaviridae család

A polyomavírusok is – hasonlóan a papillomavírusokhoz – kisméretű, ikozaéderes szerkezetű, burok nélküli vírusok, dupla szálú, cirkuláris DNS-genommal. A genomjuk viszont kisebb, mint a papillomavírusok genomja (kb. 5 kb hosszú), és itt mind a két DNS-szál tartalmaz géneket: az egyik szálon a korai, a másik szálon pedig a kései gének találhatók. A humán polyomavírusok közé tartozik pl. a BK-vírus (BKPyV), a JC-vírus (JCPyV) vagy a Merkel-sejtes polyomavírus (MCPyV), a ritka Merkel-sejtes carcinoma okozója.

Adenoviridae család

Az adenovírusok burok nélküli, ikozaéderes szerkezetű, kb. 90 nm átmérőjű vírusok. Legjellemzőbb szerkezeti tulajdonságuk az, hogy az ikozaéder csúcsein ún. penton fiberek (antennaszerű nyúlványok) találhatók.



2.2. ábra. Az Adenoviridae család filogenetikai fája a hexon fehérje aminosavszekvenciája alapján.

A szekvenciahomológia alapján jól elkülöníthetők az egyes genusok (pl. *Mastadenovirus*), illetve a genusokon belül az egyes fajok (pl. *Humán mastadenovírus A*). (forrás: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna_viruses/94/adenoviridae-figures)

Genomjuk 26–45 kb hosszúságú, dupla szálú, lineáris DNS. A humán adenovírusok több mint 80 típusa a család *Mastadenovirus* genusába tartozik (lásd 2.2. ábra).

Hepadnaviridae család

A család neve arra utal, hogy ide hepatitiszt okozó DNS-vírusok tartoznak. A család egyetlen humánpatogén tagja a hepatitis B-vírus (HBV). A család tagjai rövid (3–4 kb hosszúságú), cirkuláris, dupla szálú DNS-genommal rendelkeznek. A virionban a genom csak részlegesen dupla szálú, mivel az teljes negatív szálát, de rövidebb (hiányos) pozitív szálát tartalmaz. A virion 42 nm átmérőjű, ikozaédes struktúra, amelyet lipidburok vesz körül. A burok szokatlanul nagy mennyiségben tartalmaz fehérjét, mégpedig a HBsAg (hepatitis B surface antigen) proteint.

Herpesviridae család

A családba ikozaédes szerkezetű, burokkal rendelkező vírusok tartoznak. A virion viszonylag nagy, burokkal együtt 150–200 nm átmérőjű. A genom is nagyméretű (125–240 kb hosszúságú), lineáris, dupla szálú DNS-molekula. A család tagjaira jellemző, hogy az akut fertőzés lezajlása után élethosszig tartó latens fertőzést hoznak létre, amely később reaktiválódhat és újból betegséget okozhat. A családba tartozik többek között a herpes simplex vírus 1 és 2 (HSV-1 és -2), a varicella-zoster-vírus (VZV), a cytomegalovírus (CMV) és az Epstein-Barr-vírus (EBV).

Poxviridae család

A család több szempontból is különleges a többi DNS-vírushoz képest. Egyrészt, ezek a legnagyobb humán vírusok: a kb. 250x400 nm nagyságú, téglalakú virionok igen nagy (130–375 kb hosszú), lineáris, dupla szálú DNS-genomot tartalmaznak. Másrészt, felépítésük is teljesen eltér a többi vírusétól: sem helikális, sem ikozaédes, hanem ún. komplex szerkezet jellemző rájuk. Az is különleges, hogy – szemben a legtöbb DNS-vírussal – a genom replikációja és transzkripciója a gazdasejt citoplazmájában megy végbe. A család legfontosabb tagja volt a variolavírus, a fekete himlő kórokozója. Ez volt az első (és mai napig az egyetlen) humán fertőző betegség, amelyet az emberiségnek sikerült eradikálni („gyökerestül” kiirtani). Az eradikálásban a vacciniavírus vakcinával történő következetes oltási kampányoknak volt kulcsszerepe.

RNS-víruscsaládok

Legalább kétszer annyi RNS-víruscsaládot ismerünk, mint DNS-víruscsaládot. A humán szempontból fontos víruscsaládok közül csak a *Reoviridae* család tagjai tar-

talmaznak dupla szálú RNS-genomot. A többi családra az egyszálú RNS-genom jellemző, amely – a víruscsaládtól függően – vagy pozitív, vagy negatív orientációjú lehet (lásd az 1. fejezetet).

Pozitív egyszálú RNS-genommal rendelkező víruscsaládok

A pozitív egyszálú RNS-genommal rendelkező víruscsaládok többségére – a *Coronaviridae* és a *Matonaviridae* család kivételével – az ikozaédes szimmetriájú nukleokapszid jellemző (lásd 2.3. táblázat). Ezen víruscsaládok egy részében nem található peplon, a többi víruscsalád viszont peplonnal rendelkezik.

Két vagy több víruscsaládot azonos rendbe (ordo) lehet besorolni akkor, ha nagy valószínűséggel monofiletikus eredetűek, többé-kevésbé hasonló szerkezetűek és köztük bizonyos mértékű szekvenciahomológia mutatható ki. Ezek alapján a *Picornaviridae* és a *Caliciviridae* család a *Picornavirales* rendbe tartozik (lásd 2.3. táblázat).

Picornaviridae család

A család neve a kis méretre (pico-) és az RNS-genomra (RNA) utal. Valóban ezek a legkisebb méretű (kb. 30 nm átmérőjű) RNS-vírusok, melyekre ikozaédes szimmetria és a peplon hiánya jellemző. Genomjuk egyszálú, pozitív orientációjú, lineáris RNS-molekula. A családba tartoznak többek között a járványos gyermekbénulást okozó poliovírusok, a hepatitis-A-vírus (HAV) és a közös náthát okozó rhinovírusok.

Caliciviridae család

A *Picornaviridae* családdal hasonlóan, erre a családra is jellemző az ikozaédes szimmetria, a burok hiánya és az egyszálú, pozitív orientációjú, lineáris RNS-genom. A virionok kissé nagyobbak (átmérőjük 38 nm) és jellegzetes kehely (latinul *calyx*) alakú kapszomerekből épülnek fel. A család tagjai emberben vírusosos gasztroenteritist okoznak (pl. Norwalk- és Sapporo-vírus).

Astroviridae család

A család a virionok jellegzetes csillag alakjáról kapta a nevét. Erre a családra is a kis méret (35 nm átmérő), az ikozaédes szimmetria, a peplon hiánya és az egyszálú, pozitív orientációjú, lineáris RNS-genom jellemző. Az astrovírusok is gasztroenteritist okoznak, főleg kisgyermekekben és idősekben.

Hepeviridae család

A családba tartozó hepatiti-E-vírust (HEV) korábban a *Caliciviridae* családba sorolták a vírus morfológiai jellegzetességei alapján (lásd 2.3. táblázat). Később, filogenetikai vizsgálatok eredményei alapján a vírust – más

rokon állati vírusokkal együtt – ebbe az újonnan létrehozott családba sorolták át.

Flaviviridae család

A családba kb. 50 nm átmérőjű, peplonnal rendelkező, ikozaédes szimmetriájú vírusok tartoznak. Genomjuk 9–13 kb hosszú, egyszálú, pozitív orientációjú, lineáris RNS-molekula. A család nevét a sárgalázat okozó flavivírusról kapta, amelyet szúnyogok terjesztenek. Számos egyéb, ízeltlábú vektor által terjesztett vírus (arbovírus) tartozik még a családba, pl. a dengue-vírusok, a japán encephalitis-vírus (JEV), a nyugat-nílusi vírus (West Nile virus, WNV) vagy a kullancsencephalitis-vírusok. A család *Hepacivirus* genusába tartozik a hepatitis-C-vírus (HCV).

Togaviridae család

Sok tulajdonságban hasonlít a *Flaviviridae* családhoz. Bár ebben a családban a virionok kissé nagyobbak (60–70 nm átmérőjűek), de rájuk is az ikozaédes szimmetria és a peplon jelenléte jellemző. A genom itt is egyszálú, pozitív orientációjú, lineáris RNS (10–12 kb hosszú). Az *Alphavirus* genusba számos arbovírus tartozik (pl. keleti lóencephalitis-vírus, sindbis-vírus). A családba tartozott korábban a rubeolavírus is (mint a *Rubivirus* genus tagja), de ezt a genust 2018-ban egy újonnan létrehozott saját családba (*Matonaviridae*) sorolták át.

Matonaviridae család

Ezt a családot hozták létre a *Rubivirus* genus (és benne a rubeolavírus) számára, amikor nyilvánvalóvá vált, hogy a vírus nem maradhat tovább a *Togaviridae* családban. Kiderült ugyanis, hogy a rubeolavírus nukleokapszid nem ikozaédes, hanem inkább helikális szerkezetű. Az átsorolást indokolta az is, hogy a rubeolavírus alig mutat nukleinsav-homológiát az *Alphavirus* genusba tartozó vírusokkal. A családot *George Maton* német orvosról nevezték el, aki 1814-ben a rubeolát elkülönítette több más gyermekkori kiütéses betegségtől (pl. kanyaró és skarlát). A rubeolavírus 70–80 nm átmérőjű, peplonnal körülvett vírus, amely helikális nukleokapsziddal és 10 kb hosszú, egyszálú, lineáris, pozitív orientációjú RNS-genommal rendelkezik.

Coronaviridae család

Burokkal rendelkező, közel gömb alakú, kb. 120 nm átmérőjű vírusok. Jellemző – napkoronára emlékeztető – alakjuk a peplonban található, igen terjedelmes S (spike) glikoproteinnek köszönhető. Genomjuk igen nagy méretű (27–32 kb hosszú), egyszálú, pozitív orientációjú RNS-molekula, amely az N fehérjével asszociálva helikális szimmetriájú nukleokapszidot alkot. A humán koronavírusról közül 4 endémiás emberben (OC43, 229E, NL63 és HKU1), ezek legtöbbször csak enyhe fel-

ső légúti betegséget okoznak. Három másik koronavírus zoonótikus eredetű és igen súlyos, alsó légúti betegséget okozhat emberben, ezek a SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus), a SARS-CoV-2 (a COVID-19 pandémia kórokozója) és a MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome coronavirus).

Retroviridae család

A családba 80–100 nm átmérőjű, peplonnal rendelkező vírusok tartoznak. Nukleokapszidjuk ikozaédes szimmetriájú, illetve egyes ide tartozó vírusoknál hengeres vagy süveg alakú. Genomjuk lineáris, egyszálú, pozitív orientációjú RNS, amely a virionban 2 kópiában található (diploid genom). A megfertőzött sejtbe bejutó RNS-genomot a virális reverz transzkriptáz enzim dupla szálú DNS-re írja át, amely a gazdasejt genomjába integrálódik. A család *Deltaretrovirus* genusába tartozik a humán T-lymphotrop-vírus-1 és -2 (HTLV-1 és -2). A *Lentivirus* genusba tartozik a humán immundeficiencia-vírus-1 és -2 (HIV-1 és -2).

Dupla szálú RNS-genommal rendelkező víruscsalád

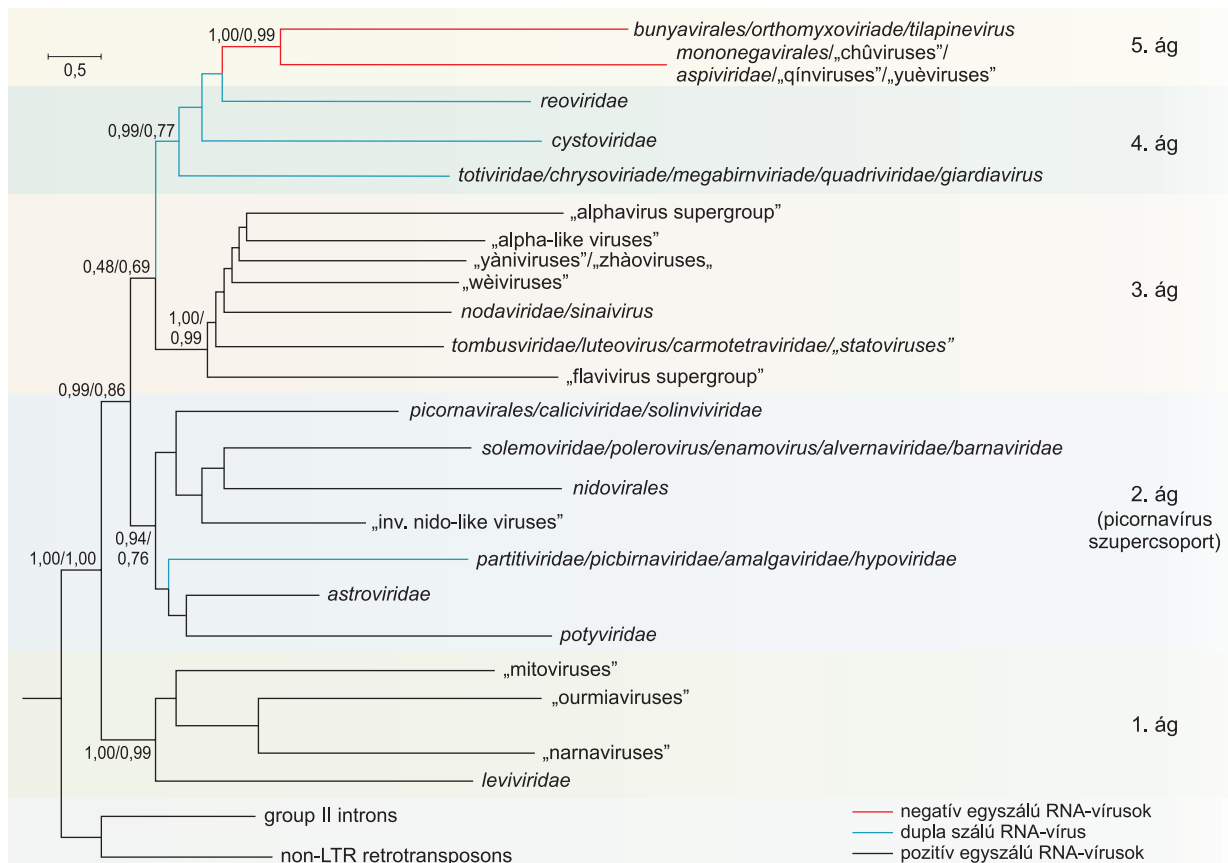
Reoviridae család

Ebbe a családba tartoznak a humán rotavírusok, a gyermekkori vírusos gasztroenteritiszek legfontosabb kórokozói. Burok nélküli, kb. 100 nm átmérőjű, ikozaédes szerkezetű kapszidjuk van, amelynek jellegzetes kerék alakja van és három kapszidrétegből épül fel. A kapszidban 11 szegmensből álló, dupla szálú RNS-genom található.

Negatív egyszálú RNS-genommal rendelkező víruscsaládok

A negatív egyszálú RNS-genommal rendelkező víruscsaládok mindegyikére a helikális szimmetriájú nukleokapszid és a peplon jelenléte jellemző (lásd 2.4. táblázat). Ezek a vírusok valószínűleg mind monofiletikus eredetűek, és a feltételezések szerint dupla szálú RNS-genommal rendelkező vírusokból fejlődhettek ki (2.3. ábra). A csoporton belül két olyan „nagy” rend van, amelyek több fontos víruscsaládot tartalmaznak.

A *Mononegavirales* rendbe a humánpatogén vírusokat tartalmazó családok közül a *Paramyxoviridae*, a *Pneumoviridae*, a *Rhabdoviridae* és a *Filoviridae* család tartozik. Ahogy a rend neve is utal rá, ezek a vírusok mind egyszálú, nem szegmentált, negatív orientációjú RNS-genommal rendelkeznek (lásd 2.4. táblázat). Monofiletikus eredetükre utal, hogy a különböző családok között is kimutatható bizonyos mértékű szekvenciahomológia (2.4. ábra). Emellett a rendhez tartozó különböző családokban sok hasonlóságot mutat a gének elrendeződése is.



2.3. ábra. Az RNS-vírusok filogenetikai fája az RNS-dependens RNS-polimeráz (RdRp), ill. reverz transzkriptáz (RT) enzimek aminosav-szekvenciái alapján (forrás: <https://mbio.asm.org/content/9/6/e02329-18>)

A *Bunyivirales* rendbe a humánpatogén vírusokat tartalmazó családok közül az *Arenaviridae*, a *Hantaviridae*, a *Peribunyaviridae*, a *Nairoviridae* és a *Phenuiviridae* tartozik (lásd 2.4. táblázat). Az utóbbi négy családot a korábbi *Bunyaviridae* családból hozták létre úgy, hogy a korábbi genusokat család szintjére emelték. Ez a négy család a virion struktúrájában és a gének elrendezésében nagyon hasonlít egymáshoz, szekvenciahomológia szintjén viszont elég nagy a távolság közöttük.

Orthomyxoviridae család

A családba tartoznak az influenzavírusok, melyek 80–120 nm átmérőjű, helikális nukleokapszidot tartalmazó, burokkal rendelkező vírusok. Genomjuk negatív, egyszálú RNS, amely az influenza-A- és -B-vírus esetén 8, az influenza-C-vírus esetén pedig 7 szegmensből áll. A genom teljes hossza 13–15 kb.

Paramyxoviridae család

A családba meglehetősen pleomorf, 150–300 nm átmérőjű, egyszálú, negatív orientációjú RNS-genomot tartalmazó vírusok tartoznak. Helikális nukleokapsziddal rendelkeznek, amelynek átmérője kb. 18 nm. A hu-

mánpatogén vírusok közül a kanyaróvírus, a mumpszvírus és a humán parainfluenza-vírusok tartoznak a családba. Ide tartozott korábban a *Pneumovirinae* alcsalád is, ezt később leválasztották és külön családba sorolták át (*Pneumoviridae* néven).

Pneumoviridae család

A családba tartozó vírusok szerkezetükben nagyon hasonlítanak a *Paramyxoviridae* család tagjaihoz, bár itt kisebb a helikális nukleokapszid átmérője (13,5 nm), mint a *Paramyxoviridae* családban. Filogenetikai elemzés alapján viszont az ide tartozó vírusok nem hasonlítanak jobban a *Paramyxoviridae* család tagjaihoz, mint a *Mononegavirales* rend egyéb családjaiba tartozó vírusokhoz (lásd 2.4. ábra). A *Pneumoviridae* család *Orthopneumovirus* genusába tartozik a humán légúti óriássejtes vírus (respiratory syncytial virus, RSV). A *Metapneumovirus* genusba tartozik a humán metapneumovírus.

Rhabdoviridae család

Erre a családra is a helikális nukleokapszid és a peplon jelenléte jellemző. A virion lövedék alakú, kb. 75 nm átmérőjű és 180 nm hosszú. A genom – hasonlóan a

Mononegavirales rend többi családjához – egyszálú, nem szegmentált, negatív orientációjú RNS. A *Lyssavirus* genusba tartozó egyes speciek (pl. a rabies-vírus) a veszettség (rabies, lyssa) kórokozói. A *Vesiculovirus* genusba tartozó vesicularis stomatitis vírus (VSV) elsősorban állati kórokozó, de az embert is megfertőzheti.

Filoviridae család

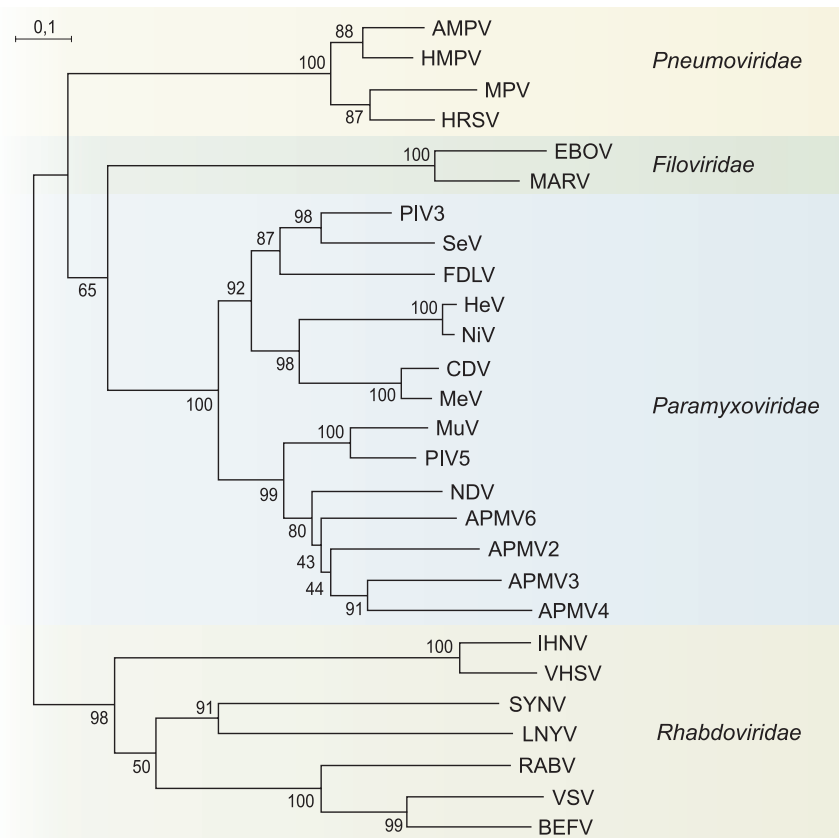
Peplonnal körülvett, helikális szimmetriájú vírusok tartoznak a családba, amely nevét a vírusok jellegzetes fonál (latinul *filum*) alakjáról kapta. A virionok átmérője kb. 80 nm, hossza viszont több száz (akár több mint ezer) nm is lehet. Genomjuk egyszálú, nem szegmentált, negatív orientációjú RNS-molekula. A családba tartozik a Marburg- és az Ebola-vírus, amelyek zoonotikus eredetűek, de emberről emberre is jól tudnak terjedni és súlyos vérzéses lázat okoznak.

Arenaviridae család

A család a *Bunyavirales* rendbe tartozik, bár felépítésében kissé különbözik a rend többi családjától. A család tagjai burokkal rendelkező, 60–300 nm átmérőjű, meglehetősen pleomorf vírusok. A család nevét a virionok szemcsés szerkezetéről kapta (az *arena* latin szó magyarul homokot jelent), ami a virionokban található riboszómáknak köszönhető. Genomjuk 2 szegmensből áll, mindkét szegmens cirkuláris, egyszálú, ambiszensz RNS (ennek jelentését a vírusok replikációjáról szóló fejezetben tárgyaljuk meg). Az arenavírusok rezervoárjai rágcsálók, azokról vektor közvetítése nélkül terjedhetnek emberre, vagyis tipikus robovírusok (rodent borne, azaz rágcsáló által terjesztett vírusok). A családba tartozik többek között az LCMV (lymphocytás choriomeningitis vírus), a Lassa-, a Junin- és a Machupo-vírus.

Hantaviridae család

Burokkal rendelkező, gömbölyded, 80–120 nm átmérőjű vírusok. Genomjuk 3 szegmensből álló, negatív, cirkuláris RNS. A család tagjai – hasonlóan az *Arenaviridae* családdhoz – robovírusok. A családba tartozik pl. az Ázsiában előforduló Hantaan-vírus, az európai Dob-



2.4. ábra. A *Mononegavirales* rend filogenetikai fája, amelyet az RNS-dependens RNS-polimeráz (RdRp) enzimek aminosav-szekvenciái alapján készítettek. A fán szereplő vírusok (zárójelben az ábrán található rövidítésekkel): madár metapneumovírus (AMPV), humán metapneumovírus (HMPV), murin pneumónia vírus (MPV), humán légúti óriássejtes vírus (HRSV), Ebola-vírus (EBOV), Marburg-vírus (MARV), parainfluenza-vírus 3, 5 (PIV3, PIV5), Sendai-vírus (SeV), Fer-de-Lance-vírus (FDV), Hendra-vírus (HeV), Nipah-vírus (NiV), kanyaróvírus (MeV), szopornyicavírus (CDV), mumpszvírus (MuV), Newcastle disease vírus (NDV), madár paramyxovírus 2–6 (APMV 2–6), fertőző hemopoieticus necrosis vírusa (IHNV), virális hemorrhagiás septicaemia vírus (VHSV), csorbóka sárgaerűség vírus (SYNV), saláta necroticus sárgaság vírus (LNYV), rabies vírus (RABV), vesicularis stomatitis vírus (VSV), szarvasmarha háromnapos láz vírusa (BEFV) (forrás: <https://talk.ictvonline.org/ictv/proposals/2015.011a-iM.A.v2.Pneumoviridae.pdf>)

rava- és Puumala-vírus és az Amerikában elterjedt Sin Nombre-vírus.

Peribunyaviridae család

A virion morfológiája és a gének elrendeződése alapján nagyon hasonlít a *Hantaviridae* családdhoz. A család tagjai arbovírusok (arthropode borne, azaz ízeltlábú által terjesztett vírusok), a fertőzés terjesztői általában szúnyogok. Ide tartozik a család, illetve az egész rend névadója, a Bunyamwera-vírus (amely egy ugandai faluról kapta a nevét), valamint az Amerikában előforduló kaliforniai encephalitisvírus.

Nairoviridae család

A család a Nairobi-betegség vírusáról (Nairobi sheep disease virus) kapta a nevét. Az ide tartozó vírusok mor-

fológiailag nagyon hasonlóak a *Hantaviridae* család tagjaihoz. Ide tartozik a krími-kongói vérzések láz vírusa, amelyet főleg kullancsok terjesztenek.

Phenuiviridae család

A virion alakja, mérete és szerkezete nagyon hasonló a *Hantaviridae* család tagjaihoz. A genom itt is 3 szegmensből álló, cirkuláris, egyszálú RNS, de csak a nagy (L) és a közepes (M) szegmens negatív orientációjú. A legkisebb genomszegmens (S) ebben a családban ambiszensz. A család *Phlebovirus* genusába tartozik a Rift-völgyi láz vírusa (amit főleg szúnyogok terjesztenek) és a Phlebotomus láz vírusa, amelyet vérszívó lepkészúnyogok (Phlebotomus fajok) terjesztenek.

IRODALOM

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) homepage: <https://talk.ictvonline.org/>

International Committee on Taxonomy of Viruses Executive Committee: The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks, *Nature Microbiol.* 5, 668-674, 2020.

Knipe DM, Howley PM. (szerk.). *Fields Virology*, 6th ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2013.

Kuhn JH, Adkins S, Alioto D, et al. 2020 taxonomic update for phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. *Arch Virol* 165, 3023-3072, 2020.

Kuhn JH. Virus taxonomy. Reference Module in Life Sciences (doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.21231-4) 2020.

Takács M. (főszerk.). *Klinikai és járványügyi virológia*, Budapest, Vox Medica, 2010.

ViralZone homepage, SIB (Swiss Institute of Bioinformatics): <https://viralzone.expasy.org/>

Wolf YI, Kazlauskas D, Iranzo J, et al. Origins and evolution of the global RNA virome. *mBio* 9, e02329-18, 2018.

3. A VÍRUSOK SZAPORODÁSA

VERESS GYÖRGY

A replikáció főbb lépései

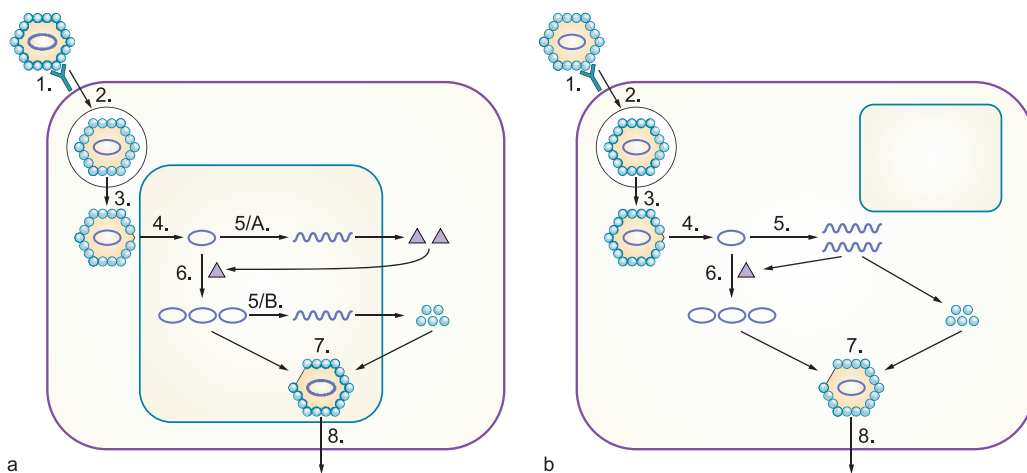
A vírusok életének (ha lehet azt egyáltalán életnek nevezni) egyetlen „célja” van: a szaporodás. Ezt a célt úgy éri el, hogy – bejutva a gazdasejtbe – annak működését átprogramozzák, így a fertőzött sejt – a vírus által biztosított genetikai információ alapján – új vírusokat kezd gyártani.

A különböző családokba tartozó vírusok között nagy különbségek vannak a replikációs ciklus egyes részleteiben, de vannak olyan fontos lépések, amelyek a legtöbb vírussal megtalálhatók (3.1. ábra). Első lépésben a vírus specifikusan kötődik a gazdasejt felszínén található receptorához (adszorpció). Ezután valamilyen módon bejut a gazdasejtbe (penetráció), és eljut a sejten belül arra a helyre (pl. a sejtmagba), ahol a vírusgenom replikálódni fog. A vírusgenom kiszabadul a virionból (dekapszidáció), majd megtörténik a vírusgének expressziója (vagyis a vírus-specifikus fehérjék szintézise) és a vírusgenom replikációja. Végül lezajlik az újonnan szintetizált alkotórészek (a struktúr fehérjék és a vírusgenom)

összeszerelődése, majd az új virionok kiszabadulása a sejtől. A továbbiakban a vírusok életciklusának főbb lépéseit tárgyaljuk részletesen, kitérve arra is, milyen különbségek vannak a fontosabb humánpatogén vírusok között az egyes lépésekben.

Az életciklus első szakasza (adszorpció, penetráció és dekapszidáció)

Az adszorpció a virionok specifikus kötődését jelenti a gazdasejt felszínén lévő receptorokhoz. Egy adott vírus fajspecifitását és sejtropizmusát nagymértékben (de nem kizárólag) az határozza meg, hogy a vírus receptora megtalálható-e a sejt felszínén. A poliovírusok például csak emberben és egyes főemlősökben képesek szaporodni. Egér eredetű sejtekben a vírus nem szaporodik, mivel ezekben nem található meg a vírus receptora, a poliovírus receptor (PVR). A PVR gént hordozó DNS-sel transzformált egérszövetekben viszont a poliovírusok képesek szaporodni, bizonyítva azt, hogy a sejtek polio-



3.1. ábra. A vírusok életciklusának főbb lépései egy hipotetikus DNS-vírus (A) és egy hipotetikus RNS-vírus (B) esetében: adszorpció (1.), penetráció (2.), intracelluláris transzport (3.), dekapszidáció (4.), génexpresszió (5.), genomreplikáció (6.), virion-összeszerelés (7.) és kiszabadulás (8.). A jelzett DNS-vírus esetében (A) a transzkripció és a genomreplikáció a sejtmagban történik (ami jellemző a legtöbb DNS-vírusra, kivéve a poxvírusokat), és időben elválnak egymástól a replikációban részt vevő nem-struktúr fehérjék expressziója (5/A.), valamint a virion felépítő struktúr fehérjék expressziója (5/B.). A jelzett RNS-vírus esetében (B) a transzkripció és a genomreplikáció a citoplazmában történik (ami jellemző a legtöbb RNS-vírusra, kivéve az influenzavírusokat és a retrovírusokat), és időben nem válik el egymástól a nem-struktúr fehérjék és a struktúr fehérjék expressziója (5.)

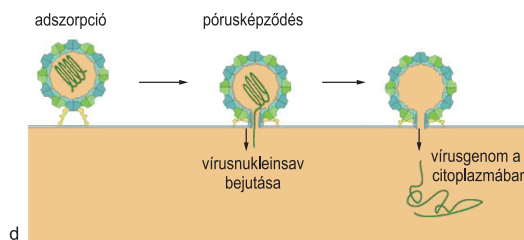
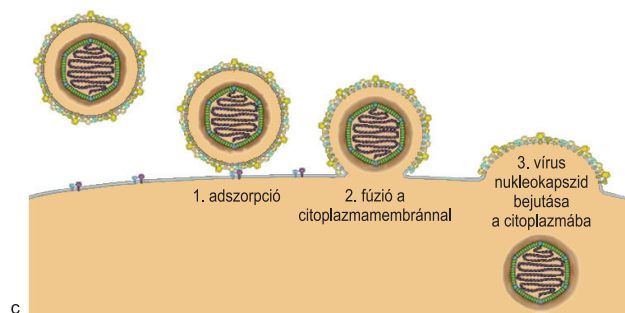
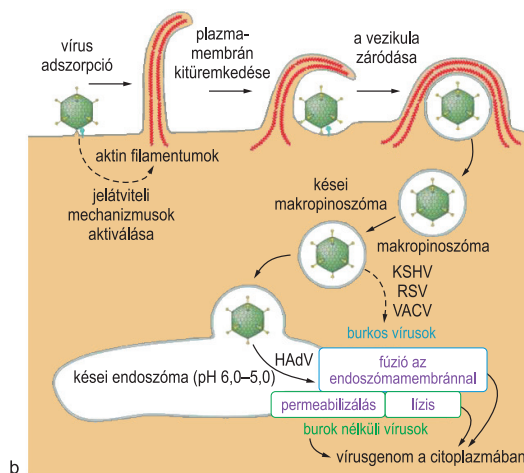
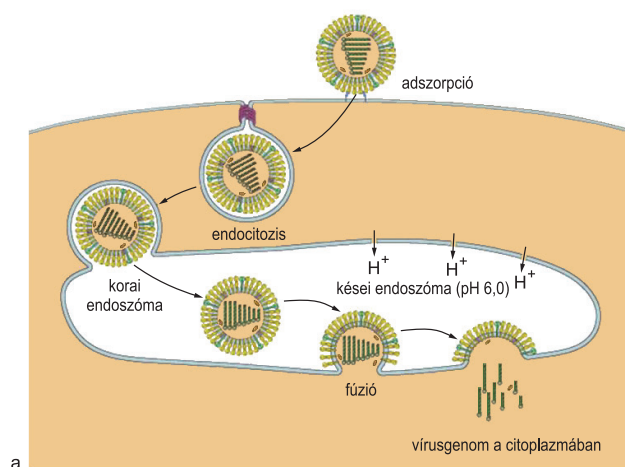
vírusokkal szembeni fogékonysága elsősorban a receptor jelenlététől függ.

Kémiai természetük alapján a vírusreceptorok lehetnek fehérjék, szénhidrátok (pl. szíalsav) vagy lipidek (pl. gangliozidok). Fontos hangsúlyozni, hogy ezeknek a sejt felszíni molekuláknak természetesen mindegyiknek van normál fiziológiai funkciója. A vírusok úgy használják ezeket a molekulákat a sejtbe jutás érdekében, mint ahogy a betörők használják „munkájuk” során a házon lévő ablakokat (amelyek nyilvánvalóan nem ilyen céllal kerültek beépítésre). A legtöbb vírusnak több receptorra is szüksége van a sejtbe történő behatoláshoz. Jó példa erre a humán immundeficiencia-vírus (HIV), amely először a gazdasejt (pl. T-limfocita vagy makrofág) felszínén lévő CD4 molekulához kapcsolódik a gp120 glikoprotein révén. Ezt követően viszont kapcsolódnia kell egy másik receptorhoz (amit szokás koreceptornak nevezni) a sejtbe történő bejutás érdekében. A HIV koreceptorai különféle kemokin receptorok (pl. CCR5 vagy CXCR4). A vírus csak akkor tud bejutni a gazdasejtbe, ha a CD4-hez történő kapcsolódás után egy koreceptorhoz (pl. CCR5) is kapcsolódik.

Az adszorpciót követő lépés a vírus behatolása a gazdasejtbe (penetráció), amely három fő mechanizmus szerint következhet be: endocitózis, membránfúzió vagy genompenetráció révén. Ezek közül a vírusok által leggyakrabban használt mechanizmus az endocitózis (3.2.a

ábra) és – különösen nagy méretű vírusok esetében – a makropinocitózis (3.2.b ábra). Az endocitózis után a vírusok a sejtben lévő vakuolumokba (endoszómákba) kerülnek, ahonnan különféle mechanizmusok révén szabadulnak ki és jutnak el a citoplazmába. A burokkal rendelkező vírusok általában a vírus peplon és az endoszóma membrán fúziója révén jutnak be a citoplazmába (3.2.a ábra). A két membrán fúziójában a vírusok fúziós proteinjeinek van döntő szerepe. Ilyen például az influenzavírus hemagglutinin (H), amely korábbi proteolitikus hasítás és a kései endoszóma savas kémhatása révén nyeri el fúziós aktivitását. A fúzió során az influenzavírus dekapszidációja is megtörténik, hiszen a citoplazmába már csak a vírus nukleokapszid szegmensei kerülnek (3.2.a ábra), hasonlóan más, burokkal és helikális nukleokapsziddal rendelkező vírusokhoz (pl. coronavírusok, arenavírusok). A burokkal és ikozaéderes nukleokapsziddal rendelkező vírusok esetében (pl. HBV, flavivírusok, togavírusok) is tekinthetjük úgy, hogy a fúzió során elkezdődik a dekapszidáció folyamata, hiszen ekkor a virion elveszíti a peplont, és a citoplazmába már csak az ikozaéderes nukleokapszid kerül be. Egy későbbi lépésben azután úgy folytatódik a dekapszidáció, hogy a vírusgenom kiszabadul a kapszid „fogságából” is.

A burok nélküli vírusok kétféle módon szabadulhatnak ki az endoszómából. Az egyik lehetőség az, hogy az endoszóma membrán lízisét okozzák, ez jellemző például az



3.2. ábra. Vírusok behatolása a gazdasejtbe. *a*: influenzavírus penetrációja endocitózissal, *b*: adenovírus penetrációja makropinocitózissal, *c*: herpeszvírus penetrációja membránfúzióval, *d*: poliovírus genom penetrációja a gazdasejtbe (forrás: ViralZone, SIB – Swiss Institute of Bioinformatics)

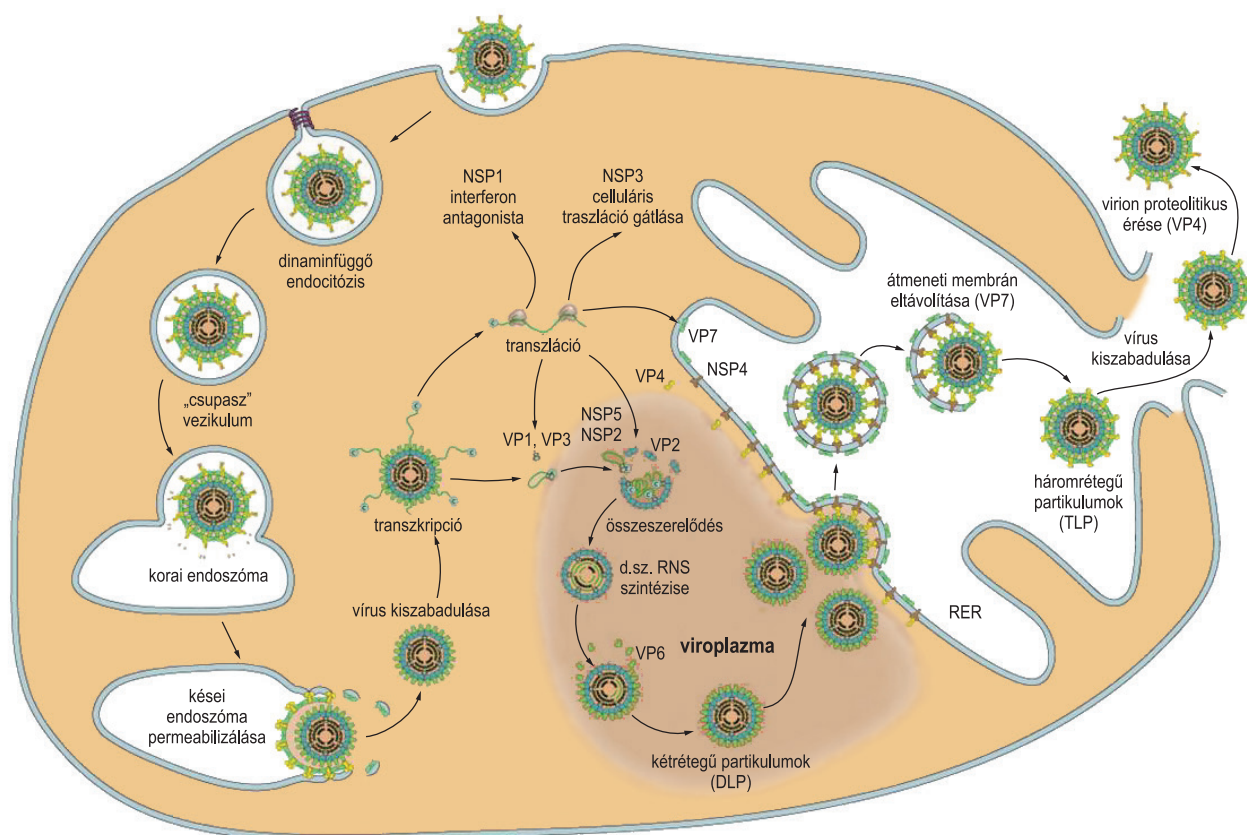
adenovírusokra (3.2.b ábra). Ezzel szemben a rotavírusok úgy tudnak áthatolni az endoszóma membránján, hogy nem lizálják azt (membrán permeabilizálás). Ennek során bekövetkezik a dekapszidáció is, ami a rotavírusoknál csak részleges, ugyanis a vírus a három kapszidrétegből csak a legkülsőt „veti le” magáról (3.3. ábra).

A peplonnal rendelkező vírusok egy részénél (pl. herpeszvírusok, paramyxovírusok, retrovírusok) úgy történik a penetráció, hogy – az adszorpció után – a vírus fúziós proteinjének hatására (pl. kanyaróvírus F protein) a peplon a citoplazmamembránnal fuzionál, és a vírus nukleokapszid a citoplazmába kerül (3.2.c ábra). Ez egyben a vírus részleges vagy teljes dekapszidációját is jelenti, hasonlóan azokhoz a burkos vírusokhoz, amelyek endocitózissal jutnak a sejtbe, és az endoszóma membránnal történő fúzió után kerülnek a citoplazmába.

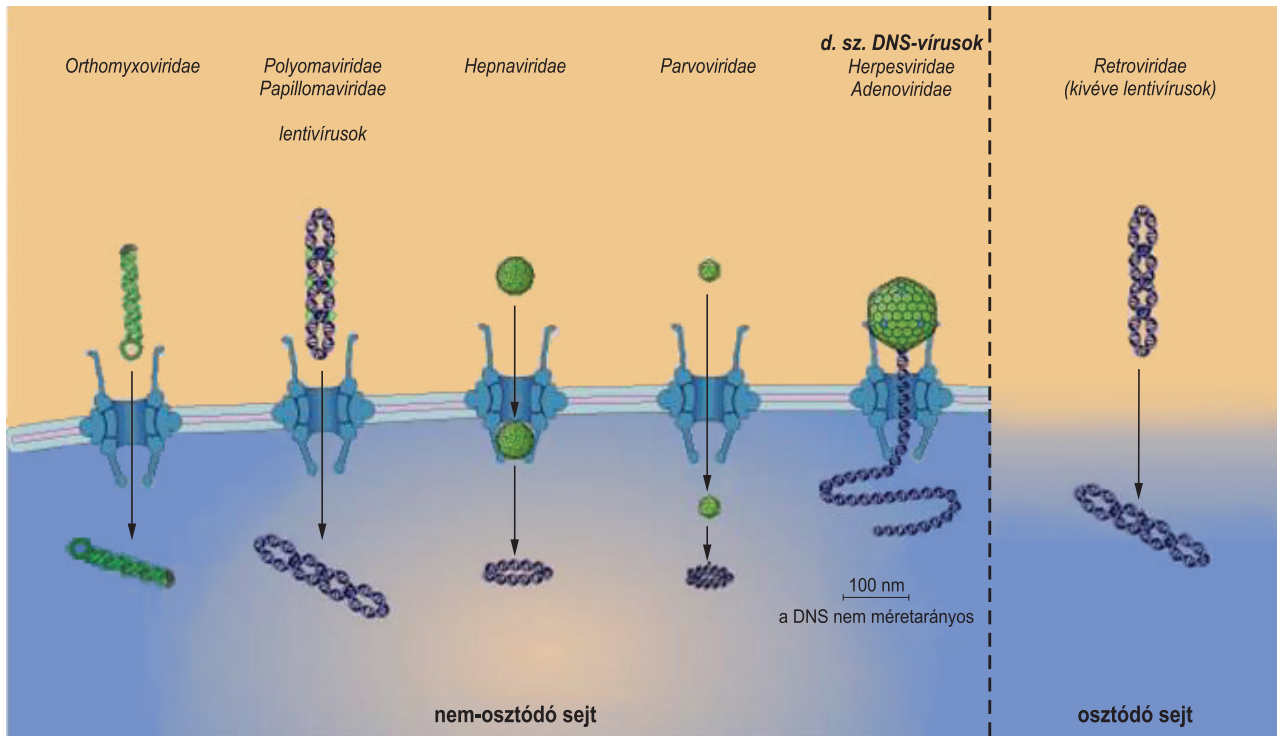
A penetráció harmadik mechanizmusa (amely például a poliovírusokra jellemző) a genompenetráció, amelynek során csak a vírusgenom jut be a sejtbe, míg az üres kapszid a sejten kívül marad (3.2.d ábra). A folyamat úgy zajlik le, hogy – a receptorhoz történő kötődés hatására – konformációs változások történnek a kapszid proteinekben, és pórus jön létre mind a kapszidon, mind a citoplazmamembránban, melyen keresztül a vírusgenom a citoplazmába jut. Ez a folyamat egyben a vírus dekapszidációját is jelenti.

Azon vírusok esetében, amelyek genomja a sejtben replikálódik (a DNS-vírusok nagy része, valamint az

RNS-vírusok közül az influenzavírusok és a retrovírusok), a virális nukleokapszidnak a penetráció után el kell jutnia a maghártya közelébe. A citoplazmában történő utazáshoz a vírusok általában a mikrotubulusokat veszik igénybe. A fent említett vírusok a sejtmagba általában a maghártában lévő pórusokon (nuclear pore complex, röviden NPC) keresztül jutnak be (3.4. ábra). Amennyiben a dekapszidáció már korábban megtörtént (pl. influenzavírusok, polyomavírusok), akkor a vírusgenom (a hozzá kapcsolódó fehérjékkel együtt) jut át az NPC-n keresztül a sejtmagba. Nagyon kis méretű vírusok (pl. parvovírusok) át tudnak jutni az NPC-n keresztül, és a dekapszidációjuk a sejtben történik meg. A valamivel nagyobb méretű HBV nukleokapszid az átjutás során „beszorul” az NPC-be, és csak a genom jut be a sejtmagba. A nagyméretű vírusok (pl. herpeszvírusok, adenovírusok) az NPC külső (citoplazmatikus) oldalához csatlakoznak. Ez olyan konformációs változásokat okoz a kapszidban, amelynek hatására a vírusgenom kiszabadul és – az NPC-n keresztül – bejut a sejtmagba. A legtöbb retrovírus esetében az RNS-genomról készült DNS-másolat akkor jut be a sejtmagba, amikor a mitózis során a magmembrán szétesik. Ezek a vírusok így csak osztódó sejtekben képesek szaporodni. A *Lentivirus* genusba tartozó retrovírusok (pl. HIV) nyugalmi (nem osztódó) sejtekben is tudnak szaporodni, mivel a virális DNS (komplexben különféle vírusfehérjékkel) képes átjutni az NPC-n.



3.3. ábra. A rotavírusok replikációja (forrás: ViralZone, SIB – Swiss Institute of Bioinformatics)



3.4. ábra. A vírusok sejtmagba történő bejutásának különböző mechanizmusai (forrás: ViralZone, SIB – Swiss Institute of Bioinformatics)

Génexpresszió és genom-replikáció a DNS-vírusoknál

A legtöbb DNS-vírus esetében a vírusgenom replikációja és a gének transzkripciója (az mRNS szintézise) a sejtmagban megy végbe. Ez azért is kedvező a vírusok szempontjából, mert a sejtmagban nagyon sok olyan enzim és egyéb faktor jelen van, ami a transzkripcióhoz és a DNS-replikációhoz szükséges. A rendelkezésre álló celluláris faktorokat a különböző vírusok különböző mértékben hasznosítják. A kisebb genommal (kevesebb génnel) rendelkező DNS-vírusok általában nagyobb mértékben, a nagyobb genommal (sok génnel) rendelkező DNS-vírusok kisebb mértékben támaszkodnak a celluláris faktorokra a transzkripció és a replikáció során. A legnagyobb genommal rendelkező poxvírusok már megengedhetik maguknak azt a „luxust” is, hogy minden olyan gént kódoljanak, amely a transzkripcióhoz és a replikációhoz szükséges. Ez teszi lehetővé, hogy a poxvírusok – ellentétben a többi humánpatogén DNS-vírussal – a citoplazmában replikálódjanak.

A legtöbb DNS-vírus esetében a vírusgének expressziója időben szabályozottan történik (lásd 3.1.a ábra). A dekapszidáció során kiszabaduló vírusgenomról először csak a gének kis részéről (a korai génekről) történik transzkripció. A korai mRNS-ek kijutnak a citoplazmába és a riboszómákon megtörténik a korai fehérjék transz-

lációja. A korai fehérjék bejutnak a sejtmagba, ahol részt vesznek a vírusgenom replikációjában. A DNS-vírusok egy része saját DNS-dependens DNS-polimeráz enzim kódot (pl. adenovírusok, herpeszvírusok, poxvírusok). Más DNS-vírusok esetében (pl. papillomavírusok, polyomavírusok) nincs virális DNS-polimeráz, ezeknél a celluláris DNS-polimeráz enzim „feladata” a vírusgenom replikációja.

Mind a celluláris, mind a legtöbb virális DNS-polimeráz enzimre jellemző az, hogy a DNS-templátot nagyon kevés hibával másolja le, mivel hibajavító („proof-reading”) aktivitással rendelkezik. Ez azt jelenti, hogy az enzim képes a hibásan beépített nukleotidokat kivágni (3'-5' exonukleáz aktivitása révén), majd a megfelelő nukleotidot beépíteni (5'-3' polimeráz aktivitása révén). A virális RNS-dependens RNS-polimeráz enzimeknek nincs ilyen hibajavító aktivitásuk, így érthető, hogy az RNS-vírusok evolúciója nagyságrendekkel gyorsabb, mint a DNS-vírusoké.

A vírusgenom replikációja után a következő lépés a kései mRNS-ek átíródása (lásd 3.1.a ábra). Ezek kijutnak a citoplazmába, ahol megtörténik a kései fehérjék szintézise. A kései fehérjék nagy része struktúr fehérje, ezek – bejutván a sejtmagba – az újonnan szintetizálódó vírusok összetevői lesznek. A továbbiakban nagy vonalakban áttekintjük, milyen különböző stratégiák alakultak ki a vírusgenom replikációjára és a vírusgének expressziójára a különböző DNS-vírusoknál.

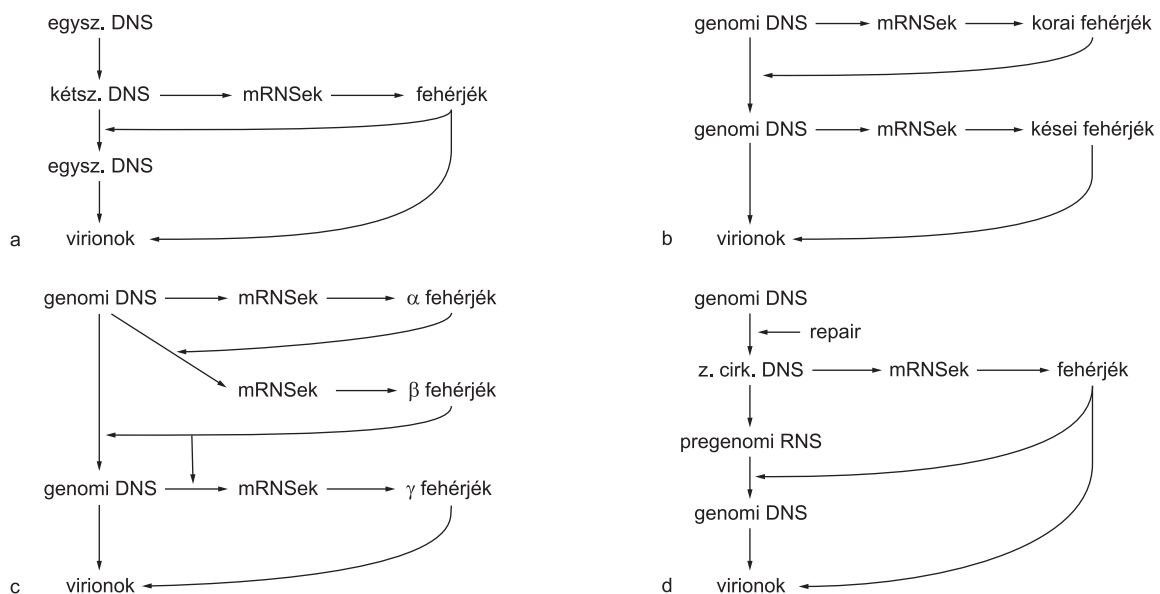
A *parvovírusok* egyszálú DNS-genommal rendelkeznek. A sejtmagban az egyszálú genom komplementer-szálát a celluláris DNS-polimeráz enzim szintetizálja meg (3.5.a ábra). A dupla szálú DNS-ről a celluláris RNS-polimeráz enzim mRNS-eket képez, amelyek alapján a citoplazmában szintetizálódnak a vírusfehérjék. A parvovírusoknál egy időben történik a nem-struktúr fehérjék és a kapszidfehérjék szintézise (tehát itt nem beszélhetünk korai és kései fehérjékről). A nem-struktúr fehérjéknek (pl. a B19 NS1) a vírusgenom replikációjában van fontos szerepük, a celluláris DNS-polimeráz mellett. A struktúr fehérjék a kapszid felépítésében vesznek részt.

A *papillomavírusok* és a *polyomavírusok* dupla szálú, cirkuláris DNS-genommal rendelkező vírusok. Replikációs és génexpressziós stratégiájuk nagyjából olyan, amelyet egy tipikus DNS-vírusról elvárnánk (3.5.b ábra). A sejtmagba bejutó genomról első lépésben a korai mRNS-ek szintetizálódnak (a celluláris RNS-polimeráz enzim révén). Ezen vírusoknál a korai vírusfehérjék egyrészt „besegítenek” a celluláris DNS-polimeráznak a genomreplikáció során (pl. HPV E1, E2), másrészt olyan celluláris környezetet alakítanak ki, amely kedvez a vírusgenom replikációjának (pl. HPV E6, E7). Ez utóbbit úgy érik el, hogy – a celluláris tumor szuppresszor fehérjék inaktiválása révén – a gazdasejtet „belehajszolják” a sejtciklus szintetikus (S) fázisába. Az S-fázisban ugyanis rendelkezésre állnak azok a faktorok (pl. celluláris DNS-polimeráz enzim), amelyek szükségesek a vírusgenom replikációjához. A vírusgenom replikációja után expresszálódnak a kései fehérjék (pl. HPV L1 és L2), amelyek az újonnan képződő kapszid alkotóelemei lesznek.

A *herpeszvírusok* esetében a gének expressziója három, egymást követő „felvonásban” zajlik le (3.5.c ábra).

Első körben néhány, ún. nagyon korai mRNS szintetizálódik, amelyek az α fehérjéket kódolják. Az α fehérjék olyan transzkripciós faktorok, amelyek elősegítik a β fehérjéket kódoló korai mRNS-ek transzkripcióját. A β fehérjék egy része olyan transzkripciós faktor, amely elősegíti a γ fehérjéket kódoló kései mRNS-ek transzkripcióját. A többi β fehérje pedig közvetlenül részt vesz a vírusgenom replikációjában (pl. a virális DNS-polimeráz enzim). A virionban a genom lineáris dupla szálú DNS, ez a sejtmagba bejutva cirkuláris formába alakul át, majd – a korai fehérjék expressziója után – ún. gördülő gyűrű mechanizmus szerint replikálódik. A γ fehérjéket kódoló kései mRNS-ek csak a genom replikációja után expresszálódnak. A kései fehérjék nagy része struktúr fehérje, amelyből az új virionok képződnek. Másik részük olyan virális transzkripciós faktor, amely beépül a virionba, és a következő fertőzött sejtben elindítja majd a nagyon korai mRNS-ek transzkripcióját.

A *hepatitis-B-vírust (HBV)* tradicionálisan a DNS-vírusok közé szoktuk sorolni, mivel a virion DNS-genomot tartalmaz. Ha viszont megnézzük a vírus replikációját, akkor azt látjuk, hogy az nem igazán olyan, amelyet egy „rendes” DNS-vírusról elvárnánk (3.5.d ábra). A sejtmagba bejutó genomi DNS részlegesen dupla szálú (az egyik szál teljes, a másik hiányos). Ebből a celluláris enzimek hatására zárt cirkuláris dupla szálú DNS jön létre. Erről a celluláris RNS-polimeráz írja át a különböző mRNS-eket, amelyekről a különböző (struktúr és nem-struktúr) fehérjék egyszerre expresszálódnak. A zárt cirkuláris dupla szálú DNS-ről nemcsak az mRNS-ek, hanem az ún. pregenomi RNS is átíródik (vagyis a teljes genomi DNS-ről RNS-másolat készül). A sejtmagból kijutó pregenomi RNS, a HBc (hepatitis B core protein) és a virális polimeráz enzim a citoplazmá-



3.5. ábra. Genomreplikáció és génexpresszió különböző DNS-vírusok esetében. a: parvovírusok, b: papillomavírusok és polyomavírusok, c: herpeszvírusok, d: hepatitis-B-vírus

ban éretlen nukleokapszidot képez. Ennek belsejében – a virális polimeráz enzim hatására – a pregenomi RNS-ről részlegesen dupla szálú genomi DNS képződik. Ez úgy lehetséges, hogy a HBV polimeráz enzimnek – hasonlóan a retrovirális reverz transzkriptáz enzimekhez – van RNS-dependens DNS-polimeráz (reverz transzkriptáz), ribonukleáz és DNS-dependens DNS-polimeráz aktivitása is.

Génexpresszió és genom-replikáció az RNS-vírusoknál

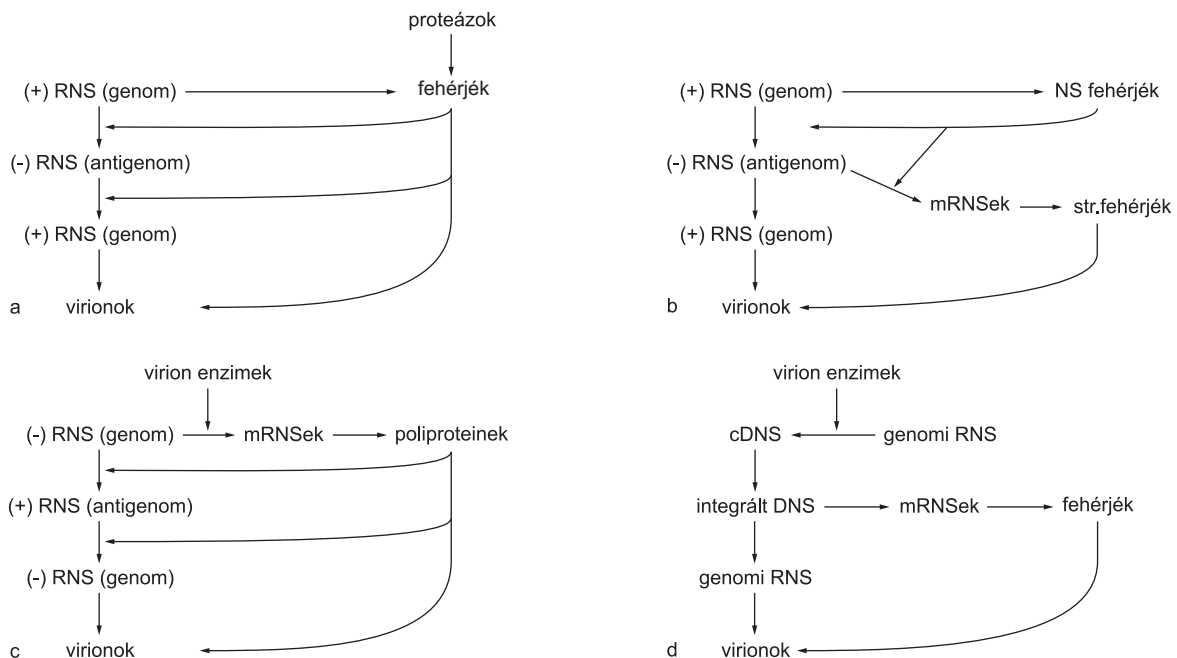
A DNS-vírusokkal ellentétben a legtöbb RNS-vírus teljes replikációs ciklusa (így a vírusgenom replikációja is) a citoplazmában zajlik le (lásd 3.1.b ábra). A humánpatogén RNS-vírusok közül ez alól csak az influenza-vírusok és a retrovírusok jelentenek kivételt. Az RNS-vírusgenom replikációjához (illetve a virális mRNS-ek szintéziséhez) RNS-dependens RNS-polimeráz (RdRp) aktivitásra van szükség. Mivel ilyen aktivitást a fertőzött gazdasejt nem biztosít, az RNS-vírusok maguk kódolják a vírusgenom replikációjához szükséges enzimeket. Ez sok esetben nem csak az RdRp enzimet jelenti, hanem egy több tagból álló enzimkomplexet, amit *replikációs komplexnek* szokás nevezni.

A legtöbb RNS-vírus genomja egyszálú RNS, ami a víruscsaládtól függően lehet pozitív vagy negatív szálú. Pozitív egyszálú genomról akkor beszélünk, ha a vírusgenom egésze vagy egy része közvetlenül mRNS-ként viselkedik, azaz róla a riboszómákon virális fehérjék

szintetizálódhatnak. Ezzel szemben a negatív egyszálú genom (amely a pozitív szál komplementere) templátként szolgál a virális mRNS-ek szintéziséhez. Kevés RNS-vírus rendelkezik dupla szálú genommal (pl. rotavírusok), ami valószínűleg azzal függ össze, hogy a dupla szálú RNS jelenléte a citoplazmában erősen aktiválja az intracelluláris védelmi mechanizmusokat.

Sok RNS-vírus esetében a genomreplikáció a citoplazmában kialakuló speciális kompartmentekben, ún. vírusgyárakban történik. Ez azért lehet hasznos a vírus számára, mert egyrészt így kis térben koncentrálódnak a replikációhoz szükséges faktorok, másrészt a vírus jobban védve van az intracelluláris védelmi mechanizmusoktól (amelyeket az egyszálú RNS-vírusok replikációja során átmenetileg megjelenő dupla szálú RNS-intermedierek is aktiválhatnak). Ilyen vírusgyárak pl. a picornavírusok és a coronavírusok replikációja során képződő, kettős membránnal határolt vezikulumok (DMV). A továbbiakban áttekintjük, hogyan zajlik a vírusgenom replikációja és a vírusgének expressziója az RNS-vírusok egyes fontosabb csoportjaiban.

A *Picornaviridae* és a *Flaviviridae* család tagjai pozitív egyszálú genomot tartalmazó vírusok, amelyek nagyon egyszerű és hatékony génexpressziós stratégiát követnek (3.6.a ábra). E vírusoknál majdnem a teljes vírusgenom mRNS-ként funkcionál, mivel a riboszómákhoz kötődik és egy nagy méretű poliprotein szintézisét irányítja. A poliproteinnal virális proteázok hasítják le az egyes vírusfehérjéket. Ezek egy része a vírusgenom replikációjában vesz részt, a többi pedig az újonnan szintetizálódó vírusokba beépülő struktúr fehérje lesz. Az egyszálú ge-



3.6. ábra. Genomreplikáció és génexpresszió különböző RNS-vírusok esetében. *a:* picornavírusok és flavivírusok, *b:* toga-vírusok és a calicivírusok, *c:* negatív egyszálú RNS-genommal rendelkező vírusok (pl. *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*), *d:* retrovírusok

nom replikációja két lépésben zajlik le. A pozitív szálú genomról először egy negatív szálú másolat (antigenom) képződik. A virális RNS-polimeráz az antigenomról készíti el a pozitív szálú genomiális RNS-t.

Sok más, pozitív szálú RNS-genommal rendelkező vírus esetében (pl. *Togaviridae*, *Caliciviridae*) nem az egész vírusgenom, hanem csak a genom egy része (5' vége) viselkedik mRNS-ként (3.6.b ábra). Az így képződő poliproteinből a virális proteázok hasítják ki a nem-struktúr fehérjéket, amelyek egy része (köztük az RdRp) a genomreplikációban és a transzkripcióban vesz részt. A genom replikációja hasonlóan megy végbe, mint a *Picornaviridae* család tagjainál. A negatív szálú antigenom 5' része (ami a genom 3' végének felel meg) szolgál templátként a szubgenomiális RNS-ek (vagyis az mRNS-ek) szintéziséhez. Ezek az mRNS-ek kódolják a vírus struktúr fehérjéit.

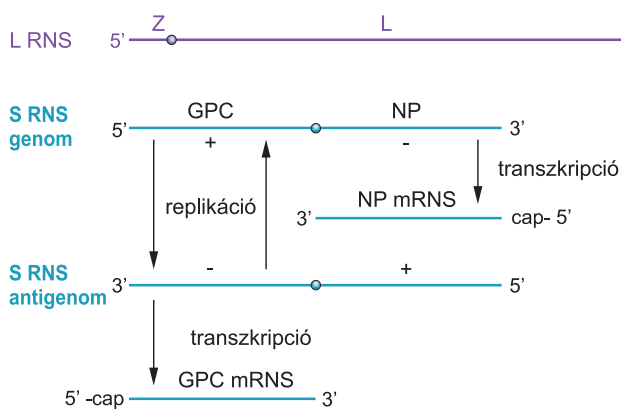
A negatív szálú RNS-genommal rendelkező vírusok (pl. *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*) genomja nem funkcionálhat mRNS-ként, mivel definíció szerint az mRNS pozitív szálú. Ehelyett a negatív szálú genom templátként szolgál az mRNS-ek szintéziséhez, vagyis a transzkripcióhoz (3.6.c ábra). Ehhez viszont virális enzimekre (pl. RdRp) van szükség, mivel ilyen enzimatikus aktivitással a gazdasejt nem rendelkezik. A gond csak az, hogy a virális enzimek szintéziséhez megint csak transzkripcióra lenne szükség. Ezt a problémát úgy oldja meg a vírus, hogy a virion szintézise során nemcsak a vírusgenom kerül be a virionba, hanem (a helikális nukleokapszidhoz kapcsolódva) azok az enzimek is, amelyek a következő gazdasejtben elengedhetetlenek lesznek a vírus életciklusának elindításában (vagyis a transzkripció folyamatában). A virális mRNS-ekről képződő fehérjék egy része a genom replikációjában és a transzkripcióban vesz részt, másik részük pedig a vírus struktúr fehérjéit adja. A genom replikációja itt is két lépésben történik (pozitív szálú antigenom közbeiktatásával). Fontos megjegyezni, hogy – szemben a többi negatív szálú RNS-vírussal – az influenzavírusok transzkripciója és replikációja a sejtmagban történik. Ez azzal függ össze, hogy az influenzavírusoknál az mRNS szintéziséhez rövid primerekre van szükség, ezeket pedig a nukleáris pre-mRNS-ek 5' végéről „lopja le” a vírus („cap snatching”).

A negatív szálú RNS-vírusok egy része ún. ambiszensz expressziós stratégiát követ. Az arenavírusok genomjának mindkét szegmense ambiszensz (3.7. ábra). A genom replikációja a már ismert módon zajlik le (antigenom közbeiktatásával). Az ambiszensz genom azt jelenti, hogy a genomsegmentek 5' fele pozitív kódolású (megegyezik az mRNS orientációjával), 3' fele viszont negatív kódolású (az mRNS komplementere). Fontos viszont, hogy a genomsegmentek pozitív kódolású része sem viselkedik mRNS-ként. A genomsegmentek pozí-

tív kódolású része úgy expresszálódik, hogy az mRNS az antigenom komplementer (tehát negatív) részéről íródik át. A genomsegmentek negatív kódolású része pedig úgy expresszálódik, hogy róla közvetlenül íródik át az mRNS.

A *Reoviridae* családba tartozó rotavírusok 11 szegmensből álló, dupla szálú RNS-genommal rendelkeznek. Amint azt már fentebb tárgyaltuk, a rotavírusok esetében csak részleges dekapzidáció történik, ugyanis a háromrétegű kapszidnak csak a külső rétege válik le, ami egy dupla rétegű vírusrészecskét (DLP, vagyis double-layered particle) eredményez. Ily módon a vírus elkerüli azt, hogy a citoplazmában kettős szálú RNS jelenjen meg. A transzkripció a DLP belsejében történik: a dupla szálú RNS-szegmensekről a VP1 és VP3 enzimek írják át a virális mRNS-eket. A virális mRNS-ek a DLP-ben található pórusokon keresztül jutnak ki a citoplazmába, ahol megtörténik róluk a virális fehérjék translációja (lásd 3.3. ábra). A citoplazmában található vírusgyárban (ún. viroplazma) a virális fehérjék egy része és a vírus-mRNS-ek először új DLP-eket képeznek (részleges össze-szerelés). Ezek belsejében történik meg az mRNS-ekről a dupla szálú genomiális RNS-szegmensek szintézise, majd az endoplazmatikus retikulumban folytatódik a virionok összeszerelése.

A retrovírusokra az jellemző, hogy a virionban lineáris, egyszálú, pozitív orientációjú genom található két példányban (diploid genom). A virionba azok az enzimek is becsomagolódnak, amelyek nélkülözhetetlenek a vírus replikációjához (reverz transzkriptáz, integráz és proteáz). A sejtbe történő bejutás után az RNS-genomot a virális reverz transzkriptáz enzim több lépésben dupla szálú DNS-re írja át. A virális DNS bejut a sejtmagba és az integráz enzim hatására integrálódik a gazdasejt genomjába (3.6.d ábra). Az integrálódott provírusról a



3.7. ábra. Genomreplikáció és génexpresszió egyszálú, ambiszensz RNS-genommal rendelkező vírusok esetében (pl. *Arenaviridae*). Mindkét genomsegment ambiszensz, de az ábrán csak az S szegmens replikációját és transzkripcióját követjük nyomon

celluláris RNS-polimeráz enzim írja át a virális RNS-t. Alternatív „splicing” (vágás) révén különféle (vágatlan, egyszeresen vágott és kétszeresen vágott) mRNS-molekulák képződnek. A kétszeresen vágással képződő mRNS-ek – kijutva a sejtmagból – regulátor fehérjék (pl. rev) szintézisét irányítják. A rev fehérje – visszajutva a sejt-magba – elősegíti a vágatlan és az egyszeresen vágott mRNS-ek kijutását a sejtmagból. Ezekről szintetizálódnak a citoplazmában a vírus struktúr fehérjéi. A teljes hosszúságú (vágatlan) RNS-molekula (amellett, hogy róla struktúr fehérjék szintetizálódnak) felel meg az újonnan képződő genomális RNS-nek: ez csomagolódik be az újonnan képződő virionokba.

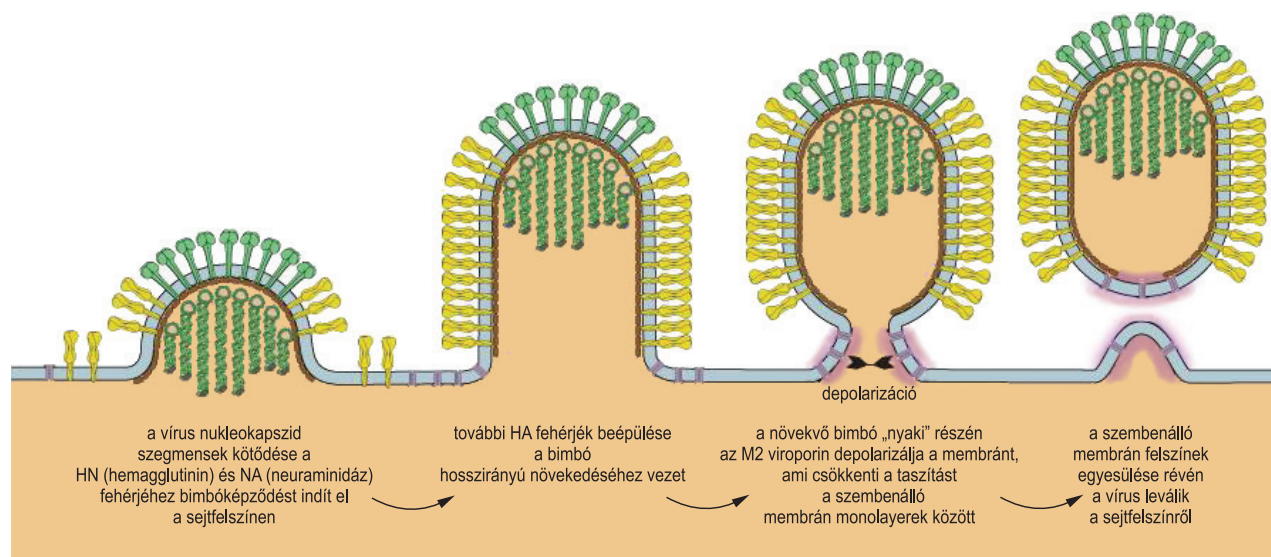
Az életciklus végső szakasza (a virion összeépülése és kiszabadulása)

Az újonnan szintetizálódott vírusgenom és a struktúr fehérjék összeépülése nukleokapsziddá többé-kevésbé spontán folyamat. Helikális nukleokapsziddal rendelkező vírusok esetén a genom replikációja során az újonnan szintetizált RNS-genomhoz szinte azonnal kapcsolódnak a nukleoproteinek (és sok esetben különböző enzimek is). Az ikozaéderez nukleokapszid kialakulásának egyik módja az, hogy előbb az üres kapszid áll össze a kapszomerekből, majd ebbe csomagolódik be a vírus-

genom (packaging). A másik lehetőség az, hogy a kapszomerekből a kapszid a vírusgenom körül áll össze és magába foglalja azt.

A burok nélküli vírusok általában a sejt lízise révén szabadulnak ki a gazdasejtéből. Ebben a folyamatban sok esetben olyan vírusfehérjéknek (pl. viroporinoknak) van szerepe, amelyek elősegítik a sejtmembrán szétesését. A burokkal rendelkező vírusok általában bimbózás (budding) révén szabadulnak ki a sejtéből, miközben a peplont is „magukra öltik”. Amennyiben a bimbózás az endoplasmaticus retikulum vagy a Golgi membránján keresztül történik, akkor a vírus exocitózis révén szabadul majd ki a sejtéből (pl. *Hepadnaviridae*, *Flaviviridae*, *Coronaviridae*). Más vírusok esetében (pl. *Orthomyxoviridae*) a citoplazmamembránon keresztül zajlik le a bimbózás folyamata (3.8. ábra). Mindkét esetben a vírus-nukleokapszid a membrán azon részéhez fog kapcsolódni, ahol már felhalmozódtak a virális glikoproteinek. A nukleokapszid és a membránban lévő virális glikoproteinek között sok esetben virális mátrix proteinek létesítenek kapcsolatot. A bimbózás folyamatát és a virion leválását celluláris vagy virális faktorok (pl. influenzavírus M2 protein) segítik elő.

A gazdasejtéből kiszabadult vírus sok esetben még további érési folyamaton megy keresztül, amelyben virális vagy celluláris proteázoknak van fontos szerepe. Amennyiben ez a folyamat zavart szenved (pl. proteáz-gátló antivirális kemoterápia miatt), az csökkentheti az újonnan képződött virionok fertőzőképességét.



3.8. ábra. Influenzavírus morfogenezise és kijutása a sejtéből bimbózással (forrás: ViralZone, SIB – Swiss Institute of Bioinformatics)

IRODALOM

- Grove J, Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry. *J Cell Biol.* 195: 1071-1082, 2011.
- Knipe DM, Howley PM. (szerk.). *Fields Virology*, 6th ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
- Kobiler O, Drayman N, Butin-Israeli V, Oppenheim A. Virus strategies for passing the nuclear envelope barrier, *Nucleus*, 3: 526-539, 2012.
- Maginnis MS. Virus - receptor interactions: the key to cellular invasion. *J Mol Biol.* 430: 2590-2611, 2018.
- Mendelsohn C, Johnson B, Lionetti KA, et al. Transformation of a human poliovirus receptor gene into mouse cells. *Proc Natl Acad Sci. USA* 83: 7845-7849, 1986.
- Takács M. (főszerk.). *Klinikai és járványügyi virológia*, Budapest, Vox Medica, 2010.
- ViralZone homepage, SIB (Swiss Institute of Bioinformatics): <https://viralzone.expasy.org/>

4. A VÍRUSOK TERJEDÉSE

VERESS GYÖRGY

Bevezetés és alapfogalmak

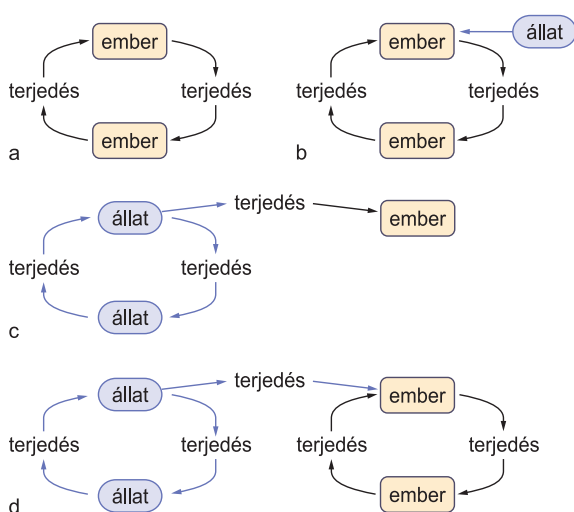
A vírusfertőzések forrását – tehát azt az élőlényt, amelyben a vírus tartósan fenn tud maradni – *rezervoárnak* nevezzük. A humánpatogén vírusok rezervoárja leggyakrabban a fertőzött ember, de sok vírus esetében különféle állatok (pl. rágcsálók, denevérek, madarak) a rezervoárok (4.1. ábra). A rezervoárról a fogékony emberre vagy közvetlen (direkt) kontaktussal (pl. kézfogás, csók, szexuális aktus), vagy valamilyen közvetítő tárgy, felszín vagy közeg (pl. levegő, víz, étel) révén jut át a vírus (indirekt transzmisszió). Más vírusok esetében vészívó ízeltlábú (ún. vektor) viszi át a fertőzést az állati vagy emberi rezervoárról a fogékony emberre. A vírusfertőzések megelőzéséhez elengedhetetlen a fertőzés rezervoárjának és terjedési mechanizmusainak ismerete. A 4.1.–3. táblázatban található néhány fontos humánpatogén vírus rezervoárja, a fertőzések fő terjedési módjai és esetleges vektorai.

A különböző vírusok fertőzőképességében jelentős különbségek vannak, amit különféle mutatók segítségével lehet számszerűsíteni. Az egyik gyakran használt mutató a *másodlagos megbetegedési arány* (secondary attack rate), amely megmutatja, hogy egy adott esemény során egy fertőzött (index) egyén a jelenlévő fogékony egyének milyen arányát (hány százalékát) fertőzi meg átlagosan. Egy másik, gyakran használt mutató az *alap reprodukciós szám* (R_0), amely azt mutatja, hogy egy teljesen fogékony populációban (pl. egy új járvány kezd-

tén) egy fertőzött egyén átlagosan hány másik egyént fertőz meg összesen. Később, amikor a populáció egy része már védettségre tett szert (fertőzés vagy vakcinálás következtében), az effektív reprodukciós szám (R_e) segítségével írható le a *járvány dinamikája*. Az R_0 (vagy az R_e) értéke nem mutatja azt, hogy mennyi idő alatt történik meg a fertőzések átadása a fertőzött egyénről a fogékony egyénekre (pl. a rhinovírus és a HIV R_0 értéke nagyon hasonló). Fontos az is, hogy az R_0 (vagy az R_e) nem egy közvetlenül mérhető szám, hanem a rendelkezésre álló epidemiológiai adatokból matematikai modellek segítségével számítható érték. Ha ($R_e > 1,0$), akkor a járvány várhatóan terjedni fog, és minél nagyobb az értéke, annál nehezebb megakadályozni vagy lassítani a vírus terjedését. Ha ($R_e < 1,0$), akkor az azt jelzi, hogy a járvány terjedése lassul, és ha értéke tartósan 1,0 alatt marad, akkor a járvány lecsengése várható.

Ahhoz, hogy egy vírusfertőzés terjedését megakadályozzuk, nem szükséges, hogy a populáció 100%-a immunis legyen a vírusra. A védett egyének ugyanis (ha arányuk meghaladja a nyájimmunitási küszöb értékét) megszakítják a fertőzési láncot, így a vírus nem tud eljutni a fogékony egyénekhez. Minél nagyobb viszont a vírus fertőzőképessége, a populáció annál nagyobb arányának kell védettnek lennie ahhoz, hogy hatékony nyájimmunitás alakuljon ki. Az R_0 értékének ismeretében megbecsülhetjük a *nyájimmunitási küszöb értékét* is, a $p = 1 - 1/R_0$ képlet segítségével (4.4. táblázat).

A továbbiakban áttekintjük a vírusfertőzések különböző terjedési mechanizmusait.



4.1. ábra. Humánpatogén vírusfertőzések fertőzési láncainak különféle típusai. *a:* Sok vírusnak az ember a rezervoárja, és nem ismert, hogy valamikor állatokról terjedt volna át emberre (pl. papillomavírusok). *b:* Más vírusoknak szintén ember a rezervoárja, de bizonyítottan vagy feltételezhetően valamikor a múltban állatokról terjedtek át emberre, és ott endémiássá váltak (pl. humán koronavírusok). *c:* sok vírusnak állatok a rezervoárjai, és ugyan megfertőzhetik az embert, de emberről emberre nem terjednek hatékonyan (pl. veszettség vírusa). *d:* néhány vírusnak szintén állatok a rezervoárjai, de ezek emberről emberre is jól terjednek, és veszélyes járványokat okozhatnak (pl. Ebola-vírus)

4.1. táblázat. Különböző DNS-víruscsaládokba tartozó egyes vírusok fő terjedési módjai

Víruscsalád	Vírus	Rezervoár	Vektor	Fő terjedési módok
<i>Parvoviridae</i>	B19-parvovírus	ember	–	cseppfertőzés, vertikális átvitel
<i>Papillomaviridae</i>	HPV16	ember	–	szexuális kontaktus
<i>Adenoviridae</i>	humán adenovírus	ember	–	cseppfertőzés, aeroszol, kontakt terjedés
<i>Hepadnaviridae</i>	HBV	ember	–	vér, szexuális kontaktus, vertikális terjedés
<i>Herpesviridae</i>	HSV-1	ember	–	nyállal
	HSV-2	ember	–	szexuális kontaktus
	VZV	ember	–	cseppfertőzés, aeroszol, kontakt terjedés
	CMV	ember	–	vér, testfolyadékok, szexuális kontaktus, vertikális terjedés
<i>Poxviridae</i>	variolavírus	ember	–	cseppfertőzés, aeroszol, kontakt terjedés

HPV: humán papillomavírus, HBV: hepatitis-B-vírus, HSV: herpes simplex vírus, VZV: varicella-zoster vírus, CMV: humán citomegalovírus, EBV: Epstein-Barr-vírus

4.2. táblázat. Pozitív egyszálú vagy dupla szálú RNS-genommal rendelkező víruscsaládokba tartozó egyes vírusok fő terjedési módjai

Víruscsalád	Vírus	Rezervoár	Vektor	Fő terjedési módok
<i>Picornaviridae</i>	poliovírus	ember	–	feko-orális
	HAV	ember	–	feko-orális
	rhinovírusok	ember	–	cseppfertőzés, aeroszol, kontakt terjedés
<i>Caliciviridae</i>	Norwalk-vírus	ember	–	feko-orális
<i>Flaviviridae</i>	sárgalázvírus	ember ^a	szúnyog	szúnyogcsípés
	sárgalázvírus	majom ^b	szúnyog	szúnyogcsípés
	dengue-vírus	ember	szúnyog	szúnyogcsípés
	kullancsencephalitis-vírus	rágcsálók	kullancs	kullancscsípés
	HCV	ember	–	főleg vérrel
<i>Togaviridae</i>	keleti lóencephalitis vírus	madarak	szúnyog	szúnyogcsípés
<i>Matonaviridae</i>	rubeolavírus	ember	–	cseppfertőzés, transzplacentáris átvitel
<i>Coronaviridae</i>	HCoV-OC43	ember	–	cseppfertőzés, aeroszol, kontakt terjedés
	SARS-CoV-2	denevérek, ember ^c	–	cseppfertőzés, aeroszol, kontakt terjedés
<i>Retroviridae</i>	HIV	ember	–	vér, szexuális kontaktus, vertikális átvitel
<i>Reoviridae</i>	humán rotavírus	ember	–	feko-orális

HAV: hepatitis-A-vírus, HCV: hepatitis-C-vírus, HCoV-OC43: humán coronavirus OC-43, SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, HIV: humán immundeficiencia-vírus

a: városi sárgaláz

b: dzsungel sárgaláz

c: az eredeti rezervoárok valószínűleg denevérek, de nagyon hatékonyan terjed emberről emberre

4.3. táblázat. Negatív egyszálú RNS-genommal rendelkező víruscsaládokba tartozó egyes vírusok fő terjedési módjai

Víruscsalád	Vírus	Rezervoár	Vektor	Fő terjedési módok
<i>Orthomyxoviridae</i>	humán influenzavírus	ember	–	cseppfertőzés, aeroszol, kontakt terjedés
<i>Paramyxoviridae</i>	kanyaróvírus	ember	–	cseppfertőzés, aeroszol, kontakt terjedés
	parainfluenzavírus	ember	–	cseppfertőzés, aeroszol, kontakt terjedés
<i>Pneumoviridae</i>	RSV	ember	–	cseppfertőzés, aeroszol, kontakt terjedés
<i>Rhabdoviridae</i>	rabies-vírus	állatok ^a	–	harapás, aeroszol
<i>Filoviridae</i>	Ebola-vírus	denevérek	–	vér, testfolyadék
<i>Arenaviridae</i>	LCMV	rágcsáló	–	szennyezett étel, ital, aeroszol
	Lassa-vírus	rágcsáló	–	szennyezett étel, ital, aeroszol
<i>Hantaviridae</i>	Hantaan-vírus	rágcsáló	–	aeroszol
	Sin Nombre-vírus	rágcsáló	–	aeroszol
<i>Peribunyaviridae</i>	Bunyamwera-vírus	állatok	szúnyog	szúnyogcsípés
	kaliforniai encephalitisvírus	állatok	szúnyog	szúnyogcsípés
<i>Nairoviridae</i>	Krími-kongói vérzések láz vírusa	állatok	kullancs	kullancscsípés
<i>Phenuiviridae</i>	Rift-völgyi láz vírusa	állatok	szúnyog	szúnyogcsípés
	Plebotomus láz vírusa	állatok, ember?	lepkeszúnyog	lepkeszúnyog csípésével

RSV: humán légúti óriássejtes vírus (respiratory syncytial virus), LCMV: lymphocytás choriomeningitis vírus
a: főleg kutya, macska, denevérek

4.4. táblázat. Néhány vírus fertőzőképessége és az általa okozott fertőzés nyájimmunitási küszöbértéke közötti összefüggés

Betegség	Vírus	R_0 ^a	Nyájimmunitási küszöb ^b
influenza	influenza-A-vírus (H1N1, 2009)	1,3–2,3	23–57%
nátha	rhinovírus	2,0–3,0	50–67%
COVID-19	SARS-CoV-2 (eredeti)	2,4–3,5	58–71%
	SARS-CoV-2 (alfa variáns)	4,0–5,0	75–80%
	SARS-CoV-2 (delta variáns)	5,0–8,0	80–88%
bárányhimlő	varicella–zoster vírus	10–12	90–92%
kanyaró	kanyaróvírus	12–18	92–94%

^a Alap reprodukciós szám: megmutatja, hogy egy átlagosan fertőzött várhatóan hány másik embert fog megfertőzni egy olyan populációban, amelyben minden egyén fogékony a fertőzésre.

^b Ha a populációban az immúnis egyének aránya meghaladja ezt a küszöbértéket, akkor a járvány lecsengése várható, és a populáció elvleg védett lesz az újabb járványok kialakulása ellen.

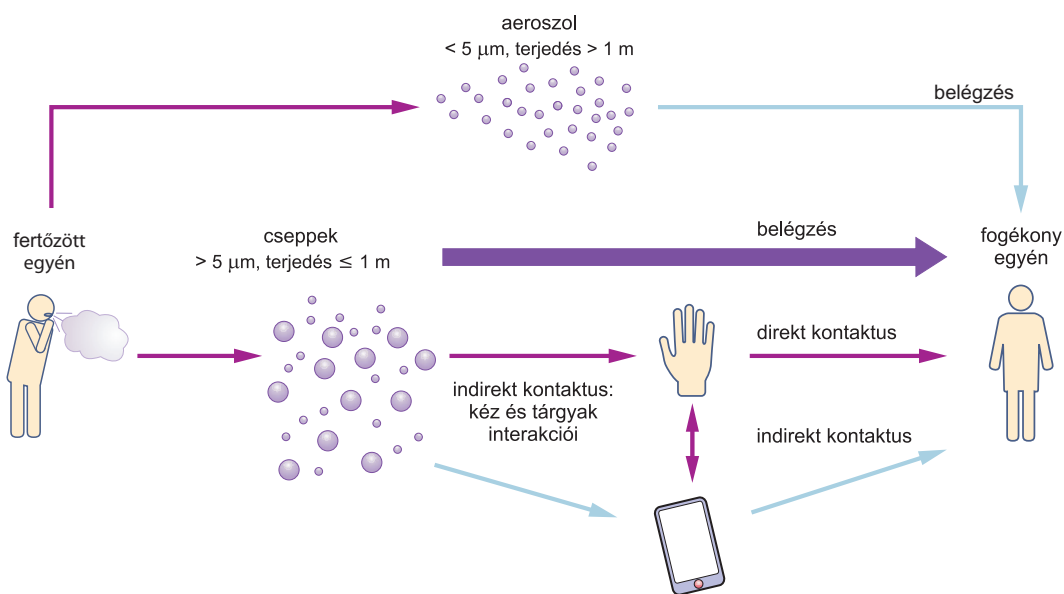
Légúti vírusfertőzések terjedése

Ami a vírusfertőzések terjedését illeti, minden olyan fertőzés ide sorolható, amelynek fő behatolási kapuja a légzőrendszer. Tehát nemcsak a klasszikus légúti fertőzések (pl. nátha, influenza) tartoznak ide, hanem azok a generalizált vírusfertőzések is, amelyeknek a felső légutak a behatolási kapui, majd onnan a véráram közvetítésével jutnak el a célszervekbe, pl. a bőrbe (kanyaró, bárányhimlő stb.).

A légúti vírusfertőzések többféle mechanizmus révén terjedhetnek emberről emberre (4.2. ábra). Amikor egy ember lélegzik, beszél, énekel, kiabál vagy köhög, különböző méretű és mennyiségű váladékcseppek kerülnek a levegőbe, amelyek fertőző vírusokat (ill. egyéb mikrobákat) tartalmazhatnak. A nagyobb méretű (5–10 μm feletti) cseppek gyorsan kiülednek a levegőből, így csak a közelben (1–2 méteren belül) lévő emberekre terjeszthetik a fertőzést. A kisebb méretű (5–10 μm alatti) aeroszol viszont tartósan a levegőben marad, és a légáramlatokkal a fertőzőforrástól nagyobb távolságra is eljut. Természetesen számolni lehet azal, hogy a fertőzőforrástól távolodva a levegőben lévő fertőző vírusok koncentrációja fokozatosan csökkenni fog. Az aeroszolban lévő vírusok túlélését (vagyis fertőzőképességét) nagyban befolyásolják a környezeti paraméterek is (hőmérséklet, páratartalom, UV-sugárzás). A légzőrendszerbe került nagyobb méretű (5–10 μm feletti) cseppek nem jutnak le az alsó légutakba, mert már a felső légutak nyálkahártyáján kitapadnak. Az alsó légutakba valószínűleg csak a kisebb méretű (5–10 μm alatti) aeroszol tud lejutni.

A cseppfertőzés és a fertőző aeroszol mellett a légúti vírusfertőzések terjedhetnek direkt kontaktussal (pl. csókkal, kézfogással) és tárgyak, felszínek közvetítésével is (4.2. ábra). Amikor ugyanis a fertőzött ember köhög, tüsszög vagy az orrát fújja, nagy eséllyel a keze fertőző vírust tartalmazó váladékkal szennyeződik. Ezután a szennyezett kezével különféle tárgyakra és felszínekre vihethi át a fertőző vírusokat. A fogékony egyén ezután kézfogással vagy a szennyezett tárgyak, felszínek érintésével saját kezét kontaminálja, majd az orr és a száj, esetleg a szem nyálkahártyáinak érintésével már meg is történhet a fertőzés.

Sok esetben nehéz egyértelműen eldönteni, hogy egy adott vírus esetében a lehetséges átviteli módok (cseppfertőzés, aeroszol, direkt kontaktus, indirekt kontaktus) közül melyiknek milyen jelentősége van. Ugyan a különböző átviteli módokat többféle módszerrel is lehet tanulmányozni, mindegyik módszernek vannak korlátai. Enyhe betegséget okozó vírusok esetén (pl. náthavírus) humán fertőzési kísérleteket is végeztek, de veszélyesebb vírusoknál ennek már etikai korlátai vannak. Ez utóbbiak esetében – ha nem is tervezhetünk és végezhetünk humán kísérleteket – megfigyelhetjük a természet és az élet által rendezett „kísérleteket”, tehát epidemiológiai megfigyeléseket végezhetünk. Ilyen megfigyelésekkel sikerült azt már régen bizonyítani, hogy pl. a kanyaróvírus nemcsak közvetlen kontaktussal és cseppfertőzéssel terjed, hanem aeroszollal is. Leírták ugyanis azt, hogy több esetben olyan gyermekek is elkapták a kanyarót, aki nem voltak jelen a fertőzőforrással egy helyiségben, viszont a levegő áramlása kimutatható volt a helyiségek között. Kísérleti állatokban is lehet tanulmányozni a humán légúti vírusok terjedését. Az influenzavírusok terjedésének



4.2. ábra. Légúti vírusfertőzések terjedése. A fertőzés rövid távolságon (1–2 méteren) belül cseppfertőzéssel, aeroszollal, direkt és indirekt kontaktussal vihető át. Nagyobb távolságra a fertőzés aeroszollal és indirekt kontaktussal terjedhet (forrás: <https://www.mdpi.com/2071-1050/12/9/3603>)

vizsgálatára például igen gyakran használnak vadászgörénnyel végzett kísérleteket. Arra viszont nincs garancia, hogy az állatkísérletek eredményei egy az egyben „lefordíthatóak” a humán fertőzések jellemzésére. Emellett lehet tanulmányozni a fertőző vírusok (vagy a vírusnukleinsav) jelenlétét a levegőben vagy különféle felszíneken, de a vírus jelenléte még nem feltétlenül jelenti azt, hogy az meg is tudja fertőzni a fogékony embert.

Látva a vírusfertőzések terjedésének vizsgálatára használt különböző módszerek korlátait, nem csoda, hogy egy olyan új pandémia esetében, mint a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19, sokáig bizonytalanság volt abban a kérdésben, hogy a fertőzés pontosan milyen módokon terjed, és az egyes terjedési módok milyen arányban felelősek a fertőzés terjedéséért. Különösen a fertőző aeroszollal történő terjedés megítélésében volt sokáig vita, de ennek jelentős szerepét végül epidemiológiai megfigyelésekkel és állatkísérletekkel is sikerült alátámasztani.

Feko-orális terjedés

A feko-orális terjedéssel jellemezhető vírusok a bélcsatornában szaporodnak és a székletben nagy koncentrációban vannak jelen. Az ürítő ember kezéről direkt módon (pl. kézfogással) vagy indirekt módon (étel vagy víz kontaminációja révén) terjedhetnek át fogékony emberekre. Nagy járványok különösen akkor alakulhatnak ki, ha a széklet vagy a szennyvíz az ivóvízbázist szennyezi. Feko-orális úton terjednek egyrészt a gasztroenteritist okozó vírusok (rotavírusok, calicivírusok, astrovírusok, enterális adenovírusok). Másrészt ez a terjedési forma jellemző olyan vírusokra is, amelyek a bélcsatornában történő szaporodás után a véráram közvetítésével jutnak el a célszervekbe (pl. a hepatitis-A-vírus a májba vagy a poliovírusok a központi idegrendszerbe). Vannak olyan vírusok is, amelyek mind a felső légutakban, mind a bélcsatornában képesek szaporodni, mielőtt eljutnának a célszervekbe (pl. Cocksackie-vírusok). Érdemes megfigyelni, hogy mindegyik említett vírus burok nélküli (vagyis nem rendelkezik peplonnal). Ez valószínűleg azért van, mert a peplon jelenléte nagyon sérülékenyvé tenné a vírust az emésztőrendszerben lévő mostoha körülmények között. Ez alól az általános szabály alól a *Coronaviridae* család egyes tagjai jelentenek kivételt (pl. SARS-CoV, MERS-CoV).

Terjedés direkt kontaktussal

A direkt kontaktus a fertőzött és a fogékony ember közötti közvetlen fizikai kontaktust jelenti. Ennek egyik módja a bőrkontaktus (pl. kézfogás, simogatás, gyermek

vagy beteg mosdatása, ápolása stb.). Bőrkontaktussal terjednek a cutan humán papillomavírus (HPV) típusok, amelyek gyermekekben gyakran okoznak pl. közönséges szemölcsöt (verruca vulgaris). Hasonlóan terjed a *Poxviridae* családba tartozó molluscum contagiosum vírus is. A közvetlen kontaktus másik gyakori módja a csókolózás és puszigatás, amikor gyakorlatilag a nyállal terjed a vírus emberről emberre. Így terjed pl. az EBV (Epstein–Barr-vírus) vagy a HSV-1 (herpes simplex vírus-1). A direkt kontaktus harmadik módja a szexuális kontaktus, ezt a következő részben tárgyaljuk részletesen. Ahogy azt már fentebb is láttuk, a direkt kontaktusnak fontos szerepe van a légúti és az enterális vírusfertőzések terjedésében is.

Szexuális terjedés és vertikális transzmisszió

A legfontosabb humánpatogén vírusok, amelyek szexuális úton terjednek: a genitális HPV (humán papillomavírus) típusok, a HSV-2 (herpes simplex vírus-2), a CMV (cytomegalovírus), a HBV (hepatitis-B-vírus), a HIV (humán immundeficiencia-vírus) és a HTLV (humán T lymphotrop vírus) (lásd 4.1. és 4.2. táblázat). Ezek a vírusok vertikális transzmisszióval is terjedhetnek. Ennek három lehetséges módja van: az anyáról a magzatra (a placentán keresztül); szülés közben; ill. szülés után (pl. szoptatással). A vertikálisan terjedő vírusok közül nem mindegyikre jellemző mind a három lehetséges átviteli mód.

A genitális HPV típusok (pl. HPV 6, 11, 16 és 18) elsősorban a genitális tractus nyálkahártyáján okoznak elváltozásokat. A vírus a többrétegű epithelium bazális sejtjeit fertőzi (feltehetően apróbb sérüléseken keresztül), és replikációja szorosan kötődik a gazdasejt fokozatos differenciálódásához. A fertőző vírus a terminálisan differenciálódott sejtekben termelődik, és azokból ürül. Amennyiben az anya genitális HPV-t ürít, szülés közben a gyermek megfertőződhet, és benne később laryngealis papillomatosis alakulhat ki.

A HSV-2 főleg a genitális nyálkahártyafelszíneket fertőzi. A primer és a rekurrens fertőzésre is jellemző a nagy mennyiségű fertőző vírust tartalmazó vesiculák jelenléte. Ugyanakkor a vírust tünetmentesen fertőzött személy is ürítheti. A vírus szülés közben vagy után az újszülöttet is megfertőzheti, ami akár súlyos következményekkel is járhat (pl. encephalitis vagy disszeminált fertőzés).

A CMV terjedhet vérrel, nyállal, egyéb testfolyadékokkal, szexuális kontaktussal és vertikális transzmisszióval. A magzat transzplacentáris fertőzése súlyos fejlődési rendellenességekhez vezethet. A fertőzés szülés közben és után is megtörténhet, de ennek általában nem olyan súlyosak a következményei, mint az intrauterin fertőzésnek.

A HBV főleg vérrel, szexuális úton és vertikális transzmisszióval terjed. A vírus igen nagy koncentrációban lehet jelen a vérben, így már kis mennyiségű vérrel átvihető a fertőzés (pl. tűszúrásos baleset, tetoválás). Fertőzött anyáról szülés közben az újszülöttrre is terjedhet a fertőzés, ami az esetek többségében krónikus fertőzéshez vezet.

A *Retroviridae* családba tartozó HIV és HTLV terjedésében vannak hasonlóságok, de különbségek is. Mindkét vírus terjed vérrel, szexuális kontaktussal és vertikálisan. A HIV terjedésében a fertőzött limfocitáknak és az extracelluláris vírusoknak is fontos szerepe van. Ezzel szemben, a HTLV szinte csak a fertőzött limfocitákkal terjed, mivel a vérben és egyéb testfolyadékokban nagyon kevés extracelluláris vírus van jelen. Ennek megfelelően a HTLV sokkal könnyebben terjed férfiről nőre (az ondóban lévő fertőzött limfocitákkal), mint fordítva. Ami a vertikális transzmissziót illeti, a HIV mind a három lehetséges módon tud terjedni (placentán át, szülés közben és szoptatással is). Ezzel szemben, a HTLV szinte kizárólag szoptatással terjedhet át az anyáról a gyermekre.

A rubeolavírus és a B19 parvovírus nem szexuális kontaktussal, hanem cseppfertőzéssel és vertikális transzmisszióval terjed. A terhesség első trimeszterében történő transzplacentáris rubeolavírus-fertőzés a magzat súlyos fejlődési rendellenességeihez vezethet. A B19 parvovírus is terjedhet a placentán keresztül, aminek hydrops fetalis lehet a következménye.

Terjedés vértranszfúzióval és transzplantációval

A legfontosabb vírusok, amelyek vérátömlesztéssel átvihetők: a HBV, a HCV, a HIV és a CMV. A legtöbb országban (így Magyarországon is) kötelező a donorok szűrése HBV-, HCV- és HIV-fertőzésre, így viszonylag ritka (de nem lehetetlen) ezek átvitele vértranszfúzióval. Olyan donorok esetében ugyanis, akik nemrég fertőződtek az említett vírusokkal, a szerológiai szűrés álnegatív eredményt adhat (ún. ablakperiódus). Tovább csökkenthető a fertőzések átvitelének esélye a vérminták nagy érzékenységgű nukleinsav-amplifikációs módszerekkel (pl. PCR) történő szűréseivel. A transzfúzióval átvitt CMV-fertőzés szeronegatív recipiens esetén okozhat problémát, különösen terhesség vagy immunszuppresszió esetén. A HTLV is viszonylag gyakran terjed vérátömlesztéssel azokban az országokban, ahol a vírus endémiás, és nem kötelező a veradók szűrése erre a vírusra.

A B19 parvovírus is átvihető vérkészítményekkel, ami terhesség, immunszuppresszió vagy anémia esetén lehet veszélyes. Az egyébként feko-orálisan terjedő hepatitis-A-vírus (HAV) és hepatitis-E-vírus (HEV) is terjedhet vérkészítményekkel, mivel e vírusok is a véráram közvetí-

tésével jutnak el a bélsatornából a májba. Viszonylag ritkán egyes arbovírus (vérszívó vektor által terjesztett) fertőzések is átvihetők vérátömlesztéssel (pl. West-Nile vírus, dengue-vírus, Zika-vírus, kullancsencephalitis-vírus).

Azok a vírusok, amelyek vérátömlesztéssel terjednek, általában szerv- vagy szövettranszplantációval is átvihetők a donorból a recipiensbe. A legtöbb problémát a transzplantált betegekben a CMV- és az EBV- (Epstein-Barr-vírus) fertőzés okozza, különösen akkor, ha szeropozitív donorból szeronegatív recipiensbe történik a transzplantáció. A veszettség vírusa (rabies-vírus) nem terjed vérkészítményekkel, mivel a vírus nem a véráram közvetítésével, hanem az idegek mentén terjed a szervezetben. Transzplantációval viszont átvihető a vírus, ami ugyan ritkán fordul elő, de szinte minden esetben a recipiens halálához vezet.

Robovírus-fertőzések terjedése

A robovírus- (rodent-borne, azaz rágcsáló által terjesztett) csoport nem rendszertani, hanem epidemiológiai kategória, amely olyan vírusokat foglal magában, amelyeknek rezervoárjai rágcsálók, és az állatról állatra, ill. állatról emberre történő terjedésükben nincs szerepe vérszívó vektoroknak. A robovírusok az *Arenaviridae* és a *Hantaviridae* családokba tartoznak (lásd 4.3. táblázat). A különböző robovírusoknak különböző rágcsálófajok a rezervoárjai, amelyekben általában nem okoznak súlyosabb betegséget. A rágcsálók a széklettel, vizelettel és testváladékaikkal (pl. nyállal) ürítik a vírust. Az ember leginkább a fertőző aeroszol vagy beszáradt por belégzésével fertőződik. Bekövetkezhet a fertőzés a vírussal kontaminált étel vagy ital fogyasztásával, ill. ritkán a rágcsálóval történő közvetlen kontaktus révén is. Egyes ide tartozó vírusok emberről emberre is tudnak terjedni (pl. Lassa-vírus).

Tradicionálisan a robovírusok közé sorolták a *Filoviridae* családba tartozó Marburg- és Ebola-vírusokat is, mivel feltételezték, hogy esetleg rágcsálók lehetnek a rezervoárjaik. Ma már tudjuk, hogy ezeknek a vírusoknak nem rágcsálók, hanem (nagy valószínűséggel) denevérek a rezervoárjai. A rezervoár denevérfajokban a vírus tünetmentes fertőzést okoz, de róluk – valószínűleg fertőző aeroszol révén – átkerülhet emberszabású majmokra és emberre. E vírusok emberben súlyos vérzéses lázat okozhatnak és – főleg vér és egyéb testfolyadékok közvetítésével – jól terjednek emberről emberre.

Arbovírus-fertőzések terjedése

Az arbovírusok (arthropode-borne, vagyis ízeltlábú által terjesztett vírusok) csoportja szintén egy ökológiai-

epidemiológiai kategória, amely számos, különböző családba (*Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Peribunyaviridae*, *Nairoviridae* és *Phenuiviridae*) tartozó vírust foglal magában (lásd 4.2. és 4.3. táblázat). Az arbovírusok rezervoárjai állatok vagy emberek, a fertőzést átvivő vektorok pedig leggyakrabban szúnyogok vagy kullancsok. Fontos hangsúlyozni, hogy a vektorok nem passzív átvivői a vírusoknak. Ahhoz, hogy terjeszteni tudják a fertőzést, bennük a vírusnak aktívan replikálnia kell.

Az arbovírus-fertőzésekre példaként három olyan vírust említünk, amelyek mindegyike a *Flaviviridae* családba tartozik. A sárgalázvírusnak kétféle fertőzési ciklusa van (lásd 4.2. táblázat). A dzsungel sárgaláznak vadon élő majmok a rezervoárjai, amelyek között a vírus különböző szúnyogfajok csípésével terjed. Az ember csak sporadikusan fertőződik (pl. favágók, vadászok), és általában nincs emberről emberre terjedés. Ezzel szemben a városi sárgaláz esetén az ember a rezervoár, és az ember környezetében élő szúnyogfajok (főleg az *Aedes aegypti*) terjesztik a fertőzést emberről emberre. Ily módon a lakott területeken (pl. városokban) nagy járványok jöhetnek létre a vakcinálatlan lakosság körében.

A dengue-láz az egyik leggyakoribb és legfontosabb arbovírus-betegség a Földön. A kórokozó fő rezervoárja az ember, terjesztői pedig szúnyogok (pl. a sárgaláz is terjesztő *Aedes aegypti*). A vírusnak 4 szerotípusa van, melyekkel szemben típusspecifikus immunitás alakul ki a fertőzés után. Ha viszont egy másik (a primer fertőzést okozó szerotípustól eltérő) szerotípus fertőzi meg

később az embert, az igen súlyos betegséghez vezethet (dengue vérzéses láz, dengue-shock-szindróma).

A kullancsencephalitis-vírus Euráziában fordul elő (így hazánkban is). Rezervoárjai rágcsálók, vektorai pedig különféle kullancsfajok. A kullancsokban a fertőzés nemzedékről nemzedékre (transzvariális transzmisszió révén) is terjed, így ez esetben a vektor egyben rezervoárnak is tekinthető. A kullancscsípésen kívül az ember fertőződhet a vírussal fertőzött tehen vagy kecske pasztörizálatlan tejének fogyasztásával is. A fertőzés inaktívált vírust tartalmazó vakcina alkalmazásával előzhető meg.

IRODALOM

- Knipe DM, Howley PM. (szerk.). *Fields Virology*, 6th ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
- Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, et al. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Current Opinion in Virology* (2018) 28, 142-151.
- Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol.* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00535-6>
- Levinson W. (szerk.). *Review of Medical Microbiology & Immunology: A Guide to Clinical Infectious Diseases*, 15th ed., McGraw-Hill Education, 2018.
- Takács M. (főszerk.). *Klinikai és járványügyi virológia*, Budapest, Vox Medica, 2010.

5. A VÍRUSOK ELLENI IMMUNITÁS

HETTMANN ANDREA

A vírusok obligát intracelluláris paraziták, melyek csak a gazdasejt anyagcseréjét felhasználva képesek replikációra. A gazdaszervezet igyekszik minél gyorsabban legyőzni a fertőzést, míg a vírusok számára alapvető fontosságú, hogy minél inkább késleltessék vagy kikerüljék a hatékony immunválaszt, minél hosszabb legyen az az idő, amíg replikálódhatnak, és új virionok jönnek létre.

Vírusok elleni védekezés

A vírusok általában csak meghatározott szövetekben képesek szaporodni, ahová el kell jutniuk, így az első védelmi vonal a vírusok ellen maga a testfelszín. Ez jelenti egyrészt a bőrt, aminek többrétegű elszarusodó laphám rétegén csak akkor van esélye a vírusoknak bejutni, ha valamilyen sérülés következtében megszakad a hámréteg folytonossága. Ezzel szemben a testüregek nyálkahártya borítása kevésbé állja útját a vírusoknak. Azonban a testüregeket bélelő mukóza is többféle védekező mechanizmussal rendelkezik a különböző mikroorganizmusok ellen. A hámsejtek által termelt nyálkaréteg megakadályozza a kórokozók adhézióját az epithelium felszínén, a légzőrendszert borító csillós hám csillóinak mozgása a nyálkaréteget a torok felé mozgatja, ami segíti a nyálkába ragadt kórokozók eltávolítását. Emellett az epithelialis sejtek antimikrobiális peptidok termelésével is hozzájárulnak a védekezéshez. Ezek közül a legfontosabbak a defenzinek, a katecholicidinek és a hisztatinok, melyek károsítják a bejutó kórokozók membránját, így elsősorban a burkos vírusok ellen lehetnek hatékonyak.

A vírusok elleni természetes immunválasz

A vírusok ellen, ha már bejutottak a szervezetbe, a természetes immunitás képviseli az első, azonnal aktiválódó védelmet. A veleszületett immunitás, bár nem rendelkezik az adaptív immunrendszer specifikusságával és immunológiai memóriával, képes különbséget tenni a saját és nem saját struktúrák között, elsősorban különböző, saját sejtekre nem jellemző, kórokozókhoz társult molekuláris mintázatokat (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) felismerő receptorok (Pattern Recognition Receptors – PRR) révén. Ezek a recepto-

rok megjelennek a veleszületett immunrendszer sejtjei elemeinek membránján – makrofágokon, dendritikus sejteken (DC), természetes ölősejteken (NK – natural killer – sejtek), szabad receptorok formájában a citoplazmában, de megtalálhatók a B-sejtek felszínén is. Ezen receptorok között a legnagyobb csoportot a Toll-like receptorok (TLR) képviselik. Ezek olyan csírvonalban kódolt transzmembrán proteinek, melyek mindegyike másmilyen mintázatot ismer fel. Elhelyezkedhetnek a sejt felszínén is (TLR-1,-2,-4,-5,-6 és TLR-10), illetve a sejt belsejében lévő membránrendszeren (TLR-3, -7, -8, -9). A vírusok elleni védekezésben főként azok fontosak, melyek a nem humán eredetű nukleinsavak felismerésében játszanak szerepet (pl. TLR-3 – kétszálú RNS, TLR-7 és 8 – egyszálú RNS, TLR-9 – nem metilált DNS), illetve egyes burkos vírusok burkában található glikoproteinek aktiválhatnak egyéb TLR-receptorokat is. A TLR-ek, elhelyezkedésük miatt, elsősorban az extracelluláris térből endocitózissal bejutott vírus eredetű nukleinsavval találkoznak.

A fertőzött sejt citoplazmájában jelen lévő virális eredetű nukleinsavak detektálásában fontos szerepe van a PRR-ek másik fajtájának, a sokféle sejt- és szövettípusban expresszálódó, citoplazmában lokalizálódó RIG-1-szerű receptoroknak (retinsav-indukálható gén-I-szerű receptor – RLR). Ide tartozik a RIG-1, melynek aktivációjában az RNS-molekulák olyan szerkezeti tulajdonságai játszanak szerepet, melyek a humán eredetű RNS-ekre nem jellemzőek. Ilyen az 5'CAP struktúra hiánya vagy módosult volta, az 5' vég szabad trifoszfát csoportja vagy RNS duplexek jelenléte. Többféle vírusfertőzés esetén mutatták ki aktivációját, így hepatitis-C-, influenza-, valamint paramyxovírus-fertőzés esetén. Az MDA-5 (melanóma differenciáció asszociált gén 5) nagyméretű kétszálú RNS-t érzékel. Elsősorban olyan vírusok elleni védekezésben játszik fontos szerepet, ahol a fertőzés során a citoplazmában nagy mennyiségben jelennek meg nagyméretű kétszálú RNS-intermedierek, így alapvető fontosságú a *Picornaviridae* család tagjai ellen adott immunválaszban.

A DNS-vírusok fontos intracelluláris szenzora a DAI (DNS-függő interferon aktivátor), valamint a cGAS-STING rendszer (ciklikus GMP-AMP-szintáz – interferon gén stimulátor – Stimulator of IFN Genes). Ezek a receptorok a citoplazmában jelen lévő dupla szálú DNS-re aktiválódnak, és fontosak a herpeszvírusok, a humán

papillomavírus és az adenovírusok elleni védekezésben. A PRR-ek harmadik nagy családja a NOD-like receptorok (NLR; NOD: nukleotidkötő oligomerizációs domén), melyek szintén intracellulárisan helyezkednek el. A PAMP-ok mellett aktiválódhatnak olyan struktúrák, molekulák hatására, amelyek sérült vagy elpusztuló saját sejtek(b)en találhatóak meg (DAMP – sérülés/veszély-asszociált molekuláris mintázatok – Damage/Danger Associated Molecular Pattern). Vírusfertőzések esetén legfontosabb szerepük az *inflammaszóma* kialakításában van (lásd lentebb).

A PRR-eken történő jelátvitel aktiválja a veleszületett immunrendszer elemeit, melyek feladata vagy eliminálni a vírust, vagy kordában tartani a vírusfertőzést addig, míg az adaptív immunrendszer aktiválódik. A természetes immunitás vírusellenes hatásai a következők:

1) *Megakadályozza a vírusok sejtekbe való bejutását természetes antitestekkel, illetve a komplementrendszer elemeivel.* A természetes antitestek a B-sejtek CD5+ B1 alpopulációja által termelt antitestek, melyek a nem immunizált egyénekben is jelen vannak és sokféle antigénnel képesek reagálni. Leginkább újszülöttekben fontosak, jelentőségük a korrallal csökken. Emberben főleg IgM, illetve IgA osztályú természetes antitestek mutathatók ki. Nagyobb jelentősége van a *komplementrendszernek*. A komplementrendszer elemei a vérben inaktív formában találhatóak, és többféle inger hatására aktiválódhatnak, ezek lehetnek különböző PAMP-ok, de fertőzött vagy abnormális saját sejtek is. Vírusfertőzés esetén mindhárom komplement út vonal aktiválódhat (klasszikus út, lektin-út, alternatív út), melyek egy pontba konvergálnak, a C3-komponens hasításában. A létrejövő nagyobb komponens, a C3b felhalmozódik a vírus vagy a vírussal fertőzött sejt felszínén (opszonizáció), ami az immunrendszer sejtjes elemein lévő komplementreceptoroknak köszönhetően elősegíti a fagocitózist, illetve az adaptív immunrendszer aktiválódását. A lehasadó kisebb terméket, a C3a-t (és a kaskád későbbi lépésében keletkező C5a-t) anafilatoxinoknak is nevezik, mert az erek átteresztőképességét fokozó és gyulladást közvetítő anyagok felszabadulását idézik elő. Ugyanezek a peptidok kemotaktikus aktivitással is rendelkeznek, befolyásolják a leukociták migrációját. A komplementkaskád kései eseményeként a membránkárosító komplex kialakulásának eredményeképpen bekövetkezik a komplement közvetített lízis, burkos vírusok esetében közvetlenül a burok károsításával, egyéb esetben a fertőzött sejtek lízisével.

2) *A PRR-eken, illetve a komplementreceptorokon történő jelátvitel hatására gyulladáscitokinek, illetve kemokinek termelődnek a fertőzés helyén.* Ezek közül a

legfontosabbak az interleukin (IL)-1 α és - β , a TNF- α (tumor nekrozisfaktor), az IL-6, IL-8 és az IL-12, melyeknek lokális és szisztémás hatásuk is van szervezetre. Aktiválják az érfalak endothel sejtjeit, növelik az érfa átteresztőképességét, valamint a fertőzés helyére vonzzák az immunrendszer sejtjes elemeit: a neutrofil granulocitákat és makrofágokat, a dendritikus sejtjeit, NK-sejtjeit, illetve az adaptív immunrendszer sejtjeit. A TNF- α helyi hatása, hogy a környező hajszálerekben véralvadást indukál, ami fontos a fertőzés terjedésének megelőzésében, megakadályozza, hogy a vérárammal a kórokozók távolabbi területekre is eljussanak. A gyulladáscitokinek fontos szisztémás hatása a láz, mely előnyös a szervezet számára: a vírusok szaporodása kevésbé hatékony, míg az adaptív immunrendszer működése fokozottabb magasabb testhőmérsékleten.

A gyulladáscitokinek, mivel részben öngerjesztők, szigorúan szabályozottnak kell lenniük. Kordában tartásukban rendkívül fontos a következőkben tárgyalandó interferonválasz, valamint a természetes ölüsejtek és az adaptív immunválasz megfelelő működése. Ezek hiányában a gyulladáscitokinek állandóan magas szintje a fertőzött szövetek nagymértékű károsodásához vezethet. A SARS-COV-2 vírus pl. nagyon erős gyulladáscitokinek választ vált ki a tüdőben, azonban a vírus emellett hatékonyan gátolja a megfelelő interferonválaszt, illetve a természetes ölüsejtek aktivitását, emiatt alakulhat ki az ún. „citokin vihar”, ami akár végzetes morfológiai változásokat indíthat el a tüdőben.

A PRR-ek közül a NOD-like receptorok vesznek részt az ún. *inflammaszóma* (gyulladáscitokinek) kialakításában. Mivel a gyulladáscitokinek könnyen károsíthatják a szervezet saját szöveteit is, az egyes gyulladást kiváltó citokineknek (IL-1, IL-18) a PRR-eken történő jelátvitel hatására inaktív előalakjai szintetizálódnak, melyek aktiválásához szükség van egy hasítási lépésre, melyet a kaspáz-1 enzim végez. A kaspáz enzim aktiválásához azonban szükség van egy megerősítő lépésre, egy NLR-en történő jelátvitelre, és az ehhez szükséges protein „vázat” képezi az inflammaszóma. A NOD-szerű intracelluláris receptorok képezik ennek a váznak a felismerő egységét, az ezen történő jelátvitel a többi jelen levő fehérje segítségével aktiválja a kaspáz-1-et, ami egyrészt létrehozza a gyulladáscitokinek aktív formáját, másrészt elindítja a programozott sejtapoptózist. A sejtapoptózist ezt a formáját *piroptózisnak*, gyulladáscitokinek sejtapoptózist nevezzük. Korábban úgy gondolták, hogy az inflammaszóma csak a természetes immunválaszért felelős immunsejtjeiben alakul ki, pl. makrofágokban, azonban kiderült, hogy az epithelialis sejtekben is kimutathatók inflammaszóma, pl. virális fertőzés ha-

tására. A légúti vírusfertőzések esetén (influenza-A, SARS-COV-2) az inflammaszómáknak fontos szerepe van a kezdeti gyulladás kialakításában.

3) *A komplementreceptorokon, illetve a PRR-eken történő jelátvitel hatására vírusrezisztens állapot alakul ki a fertőzött sejtekben és a környezetükben.* Ez a hatás az interferonoknak (IFN) köszönhető. Az IFN-oknak több fajtája ismert: I-es (legfontosabbak az IFN- α és - β), II-es (IFN- γ) és III-as (IFN- λ) típusú interferonok. Az I-es és III-as típusú interferonokat szinte minden vírussal fertőzött sejt képes termelni. A citoplazmában jelen lévő virális nukleinsav többféle PRR-t aktiválhat, és a rajtuk történő jelátvitelnek köszönhetően beindul a természetes interferonok szintézise. Ezek autokrin és parakrin módon hatnak, IFN-receptorokhoz való kötődésük számos folyamatot indít el. Több száz antivirális (vagy egyéb) hatású fehérje génje (közös nevükön interferon-stimuláta gének, ISG-k) kapcsolható be, amelyek lehetővé teszik a vírussal fertőzött sejtek felismerését, a vírusok replikációjának csökkentését, illetve hozzájárulnak a fertőzött sejtek apoptózisához. Ezen kívül az I-es és III-as típusú interferonok általánosabb hatásokkal is bírnak: segítik a gyulladás kialakulását, az antigénprezentáló sejtek (APC) érését, továbbá indukálják a citotoxikus választ. Az I-es típusú interferonok szerepe jelentősebb, a III-as típusú IFN receptorának kifejeződése főleg az epithelialis sejtekre jellemző, ezért az IFN- λ elsősorban a bőr és a mukóza vírusok elleni védelmében játszhat szerepet.

Bár IFN-termelésre szinte minden sejt képes, a dendritikus sejtek egyik alpopulációja, a *plazmocitoid dendritikus sejtek* professzionális IFN-termelő sejtek, melyek nagyságrendekkel nagyobb mennyiségben képesek termelni a természetes interferonokat, mint a vírussal fertőzött sejtek. Bár különféle sejtfelszíni receptorok és citoszolban jelen lévő virális nukleinsav szenzorok is aktiválhatják, elsődlegesen az endoszomális membránban lokalizálódó TLR-7-en és TLR-9-en történő jelátvitel az, ami kiváltja a nagy mennyiségű IFN-termelést.

Az IFN γ -át (II-es típusú interferon) elsősorban az immunválasz során aktiválódó NK-sejtek és a T-sejtek termelik. Az IFN γ aktivátora a fagocitózisban fontos makrofágoknak, valamint fokozza az MHC-II molekulák expresszióját, ami hozzájárul a hatékony antigénprezentációhoz, valamint a Th₁ dominanciájú adaptív immunválasz kialakulásához.

4) *A természetes immunitásban részt vevő sejtek képesek a vírussal fertőzött sejtek közvetlen elpusztítására.* Az NK-sejtek egyrészt proapoptotikus granzim és perforin tartalmú granulumok kiürítésével károsítják a célsejt membránját, másrészt a célsejt „halálrecepto-

rának” aktiválásával vezetnek annak apoptózisához. Mivel receptoraik nem antigénspecifikusak, így a veleszületett immunitás résztvevőinek tekinthetők. A célsejt lízisét eredményező program beindulását a különböző gátló receptorokon (pl. Killer Inhibitor Receptor – KIR) keresztül érkező negatívan szabályozó jelek megakadályozzák. A gátló receptorok az MHC-I-molekulák felismerésére képesek, és ezáltal az egészséges, MHC-I-molekulákat nagy számban hordozó sejtek védettek maradnak az NK-sejtek pusztításával szemben. MHC-I-molekulák számának csökkenése vagy virális, vagy tumorspecifikus fehérjékből származó peptidek megjelenése az MHC-I molekulákon elegendő lehet ahhoz, hogy csökkentse a gátló receptorok felől érkező jeleket, és utat nyisson az NK-sejtek aktiváló receptora (Killer Activating Receptor – KAR) által közvetített sejtlyízisnek.

Emellett, mivel az NK-sejtek rendelkeznek IgG-t kötő FC γ -receptorral is, képesek megkötni az ellenanyaggal opsonizált vírussal fertőzött sejteket, ami szintén aktiválja az NK-sejteket, és képesek a célsejt elpusztítására. Ezt nevezzük *ellenanyagfüggő sejt citotoxicitásnak* (ADCC). Mivel az aktivált NK-sejtek nagy mennyiségben termelnek IFN- γ -t és TNF- α -t, fontos szerepük van a celluláris immunválasz beindításában is.

A vírusok elleni adaptív immunválasz

Az adaptív immunrendszer két fő ága a humorális immunválasz, mely elsősorban a B-sejtek által termelt antitesteken keresztül fejt ki hatását, és a celluláris vagy T-sejtes immunválasz. Bár a *dendritikus sejtek* a veleszületett immunrendszer sejtjei, mégis központi szerepet játszanak az adaptív immunválasz kialakításában. Az éretlen dendritikus sejtek ugyanis antigénnel találkozáskor érett dendritikus sejtekké alakulnak: megváltozik a sejt felszíni receptormintázatuk, több ko-stimulátor, illetve MHC-molekula jelenik meg a felszínükön. Ez szükséges ahhoz, hogy a nyirokcsomók T-sejtes zónájába vándorolva ott a feldolgozott antigént bemutassák az adaptív immunrendszer sejtjeinek és aktiválják azokat, beindítva a klonális expanziójukat.

B-sejtes immunválasz

A naiv B-sejtek a fertőzés helyének közelében elhelyezkedő nyirokcsomók primer follikulusában találkoznak az oldott, illetve DC-ken bemutatott antigénekkal, amiktől aktiválódnak. Ezzel párhuzamosan a T-sejtes zónában a DC-k aktiválják az antigénspecifikus T-sejteket is. Az aktivált CD4+ helper T-sejtek és B-sejtek kemokinek

hatására egymás felé vándorolnak, többféle receptoron keresztül kapcsolódnak egymáshoz, és kölcsönösen aktiválják egymást. Az aktivált B-sejtek egy részéből rövid életű plazmasejtek képződnek, melyek nagy mennyiségben termelik az antigénspecifikus ellenanyagokat. Áteshetnek izotípusváltáson, azonban az affinitásuk jellemzően alacsony. Az aktivált B-sejtek többsége azonban visszavándorol a nyirokcsomó B-sejtes zónájába, ahol csíráközpontot képez. A csíráközpontok sötét zónájában a B-sejtek gyorsan osztódnak, és az IgG-génjeik szomatikus hipermutáción esnek át, aminek eredményeképpen kicsit különböző specificitású utódsejtek jönnek létre. A csíráközpontok világos zónájában ezek közül kiválogatódnak azok, amelyek az antigént nagy specificitással kötik, és apoptózissal elpusztulnak azok, amelyek specificitása csökkent. Ez a folyamat az affinitásérés, amelynek eredményeképpen nagy affinitású ellenanyagot termelő B-sejtek jönnek létre. Ezekből a differenciálódás befejeztével hosszú életű ellenanyag-termelő plazmasejtek és memória B-sejtek képződnek. A hosszú életű plazmasejtek a csontvelőbe vándorolnak, ahol ellenanyag-termelésüket még évekig folytathatják, jóval azután is, hogy az antigén már eliminálódott a szervezetből, és a szecernált ellenanyagok jelen vannak a vérkeringésben. A memória B-sejtek sokáig életben maradnak, és újabb antigénstimulusra azonnali és gyors választ adnak. Nem maradnak egy helyben, kiléphetnek a csíracentrumból, és keringenek a lép és a nyirokcsomók között. A fertőzés kezdetén keletkező kis affinitású ellenanyagok a szabad virionok felszíni epitopjaihoz kötnek, ami megakadályozza a vírusok célsejtekbe való bejutását. Emellett szerepet játszanak a már korábban említett ADCC reakcióban is.

Vírusfertőzések esetében a nyálkahártyafelszíneken jelen lévő ellenanyagoknak legnagyobb jelentőségük a patogénnel való ismételt találkozás esetén a reinfekció megelőzésében van (pl. influenza). Nem véletlen, hogy a vakcinák előállításánál cél, hogy mukozális antitestek is megjelenjenek. Emberben a legnagyobb jelentősége ezek közül a szekretoros IgA-nak van, kisebb jelentősége egyes nyálkahártya-felületeken (pl. vagina) a szérumból származó IgG-nek. Sajnos a mukozális antitestek rövidebb ideig vannak jelen, mint a szérumantitestek, ez magyarázza, hogy az immunitás a nyálkahártyát támadó patogének ellen rövidebb, mint a szisztémás fertőzést okozó vírusok ellen.

T-sejtes immunválasz

A T-sejtes immunválasz során a vírussal fertőzött sejtek kerülnek felismerésre és elpusztításra. Mivel a vírusok sejten belül replikálódnak, és többségük képes úgy új sejteket megfertőzni, hogy nem kerül ki az extracelluláris térbe, a vírusok eliminációjában nagyobb jelentősége van a celluláris immunválasznak, mely elpusztítja

a vírussal fertőzött sejteket. A CD8+ citotoxikus T-limfociták (CTL) aktivációja a primer folliculusok T-sejtes zónájában történik, és az APC-k által MHC-I molekulán prezentált antigéneket ismerik fel. Az antigénspecifikus CD8+ T-sejtek aktiválódnak, gyorsan osztódnak és effektor T-sejtekké alakulva elhagyják a nyirokcsövet, és eljutnak mindenfelé a szervezetben. Ezek a sejtek már nem igénylik a hivatásos APC-k jelenlétét az antigén felismeréséhez, hanem bármely szöveti sejt felszínén képesek a peptid-MHC-I komplexeket felismerni, és a célsejteket elpusztítani. Az NK-sejtekhez hasonlóan egyrészt proapoptotikus granzim és perforin tartalmú granulumok kiürítésével károsítják a célsejt membránját, másrészt a célsejt „halálreceptorának” aktiválásával vezetnek annak apoptózisához. Differenciálódásukhoz az antigénen és az APC-n kívül ko-stimulátor molekulákra és gyulladáscitokinek (IFN- α és β , IL-12) jelenlétére van szükség. Rövid életűek, a vírus eliminációja után 95%-uk elpusztul, a maradékból hosszú életű memóriasejtek képződnek.

A T-sejtek másik alpopulációja, a *segítő T-sejtek* (Th) CD4-molekulát hordoznak a felszínükön, és központi szerepet játszanak az adaptív immunválasz létrejöttében. Antigénreceptoruk az MHC-II-peptidkomplexet ismeri fel az APC-n, és aktiválódásukat követően citokineket termelnek. Ezek a citokinek elősegítik a B-sejtek ellenanyag-termelő plazmasejttéérését és a citotoxikus T-sejtek pusztító aktivitásának kialakulását. Antigénspecifikus stimuláció hatására az érett, naiv CD4+ T-sejtekből először aktivált Th0-sejtek képződnek, melyek elsősorban a jelen lévő citokinek mennyiségétől függően többféle irányba differenciálódhatnak, és végül Th1, Th2 vagy Th17 effektor T-sejtekké alakulhatnak. Míg a Th2-es típusú immunválasz elsősorban az ellenanyag-termelést serkenti, és főleg az extracelluláris patogének ellen hatékony, addig a Th1-sejtek az APC-ként működő makrofágok aktivációját és gyulladáscitokines immunitást váltanak ki, ami a leghatékonyabb mechanizmus a vírusok ellen. A Th1 irányú differenciációt az IL-12, valamint az I-es és II-es típusú IFN-ok jelenléte váltja ki.

A vírusok elkerülő stratégiái

Nagy általánosságban elmondható, hogy minél nagyobb a vírus genomja, annál szerteágazóbb módon képes lassítani a vírusellenes immunválaszt.

A kisméretű genommal rendelkező vírusok esetében a vírus eliminációja megakadályozásának gyakori módja a nagyszámú vírusvariáns megjelenése, melyekben a felszíni antigének egymástól valamelyest különböznek, így hiába alakul ki bármelyik ellen megfelelő immunválasz, az új variánsok ellen a korábban kialakult effektor T- és B-sejtek már nem megfelelőek. Ennek hátterében

jellemzően az áll, hogy a vírus polimeráza a genom másolása során hibázik, ami sokféle vírusvariáns egyidejű jelenlétéhez vezet, amelyek közül biztosan lesz olyan, ami „megmenekül” az effektor sejtek hatása elől. Ezen alapul az influenzavírusnál már említett „antigén drift”, de a krónikus HCV-fertőzések, illetve a HIV-fertőzés esetében is ismert ez az immunelkerülő stratégia.

A legdiverzebb immunelkerülő mechanizmusokkal a komplex, nagyméretű genommal rendelkező *Herpesviridae* család tagjai rendelkeznek, amelyek képesek latens fertőzés kialakítására is, amikor teljesen rejtve maradnak az immunrendszer elől. A vírusok evolúciójának azonban nagyon érdekes vonatkozása az, hogy kicsi genetikai állománnyal, akár néhány ezer nukleotidnyi genommal, néhány átíródó nem struktúr proteinnel milyen hatékonyan és sokféleképpen képesek gátolni az egyes vírusok a humán immunválaszt.

Az interferonválasz gátlása

A PRR-eken történő jelátvitel és az ezt követő interferonválasz kulcsfontosságú a vírusok elleni védekezésben, ezért nem meglepő, hogy az immunelkerülő mechanizmusok nagy része irányul a megfelelő interferonválasz gátlására, és ezt a célt nagyon változatos módon érik el a vírusok.

1) *A virális genom elrejtése.* A *Flaviviridae* család több tagjáról (dengue-vírus, hepatitis-C-vírus) derült ki, hogy olyan membránalakulásokat idéznek elő, ami a replikáció helyét elzárja a RIG-1 és MDA-5 receptorok elől. Emellett több vírus esetében kimutatták, hogy a vírus egyes fehérjéi képesek megfelelő CAP-struktúrával ellátni a virális transzkriptumokat, ami segít elkerülni a RIG-1-szerű receptorok aktiválódását.

A *humán papillomavírus (HPV)* egész életciklusa úgy alakul, hogy minél inkább elrejtse jelenlétét az immunrendszer elemei elől. A vírus a többrétegű hám legalsó, osztódó sejtrétegét fertőzi meg, az alaphártyát nem lépik át a vírusok, viraemia sincs, az erősen immunogén virionok csak a többrétegű hám felső rétegében szerelődnek össze, így korlátozott mértékben hozzáférhetők az immunrendszer számára. Ezen kívül a többrétegű hám alsóbb régiójában a virális proteinek nagyon kis mennyiségben szintetizálódnak át, a vírusfertőzés nem vált ki gyulladást, és apoptózist sem indukál, ami szintén akadályozza a fertőzött sejtek felismerését.

2) *A jelátviteli folyamat gátlása.* A vírus genomjának elrejtése mellett nagyon gyakori a PRR-eken történő jelátviteli folyamat megakasztása. Ez jelentheti a transzkripció faktorok direkt kötését, direkt hasítá-

sát, a megfelelő foszforilációs lépések gátlását, megakadályozva ezzel ezen faktorok megfelelő működését vagy sejtmagba történő transzlokációját. Jelentheti továbbá transzkripció faktorok ubiquitinálását, amivel a proteasomális degradáció felé irányítják ezeket a fehérjéket. Például a RIG-1 és az MDA-5 is defoszforilációt igényel az aktiválásához. A *kanyaróvírus* egyik fehérjéje megköti a defoszforilációt végző celluláris foszfatázokat, így a PRR-ek nem aktiválódnak. Az *Enterovirus* genus több tagja olyan proteázokat kódol, melyek képesek a RIG-1 és MDA-5 direkt hasítására is. Mivel a PRR-ek aktiválódása az interferonszabályozó faktorok (Interferon Regulatory Factors – IRF) révén indítja el az IFN termelődését, illetve az interferonreceptor keresztkötése a JAK/STAT jelátviteli út aktiválásával éri el az interferon stimulálta gének átírását, a jelátviteli folyamatban fontos transzkripció faktorok mindegyike célpontja lehet a fent említett hatásoknak, csökkentve ezáltal az interferonok közvetítette jelátvitel hatékonyságát.

3) *A gének transzkripciójának, illetve translációjának gátlása.* Ahhoz, hogy a megfelelő ISG-k átíródjanak, a kromatinállománynak laza szerkezetet kell felvennie, amihez elengedhetetlenek a hiszton fehérjék módosításai, például a hiszton fehérjék monoubikvitinálódása. Az adenovírusok egyik proteinje megakadályozza az ubikvitinálásért felelős komplex felépülését, így az ISG-k transzkripcióját. Az influenzavírus NS1 proteinjéről kimutatták, hogy a hiszton farkhoz hasonló szerkezete révén befolyásolni képes a kromatin szerkezetét.

A transzkripció során keletkezett mRNS-ek megfelelő módosításait, illetve a kész mRNS magból a citoplazmába történő exportját is akadályozhatják virális termékek. Például a fent említett influenza NS1 fehérje megakadályozza az mRNS-ek poliadenin farkának kialakulását is, míg a varicella-zoster vírus egyik fehérjéje a sejtmaghártya pórusainak elzárásával megakadályozza az mRNS kijutását a sejtmagból.

A vírusfertőzések esetén megfigyelhető, hogy a gazdasejt fehérjeszintézisének intenzitása lecsökken. Ez köszönhető az antivirális hatásoknak is, hiszen a vírusok a gazdasejt apparátusát használják fel saját fehérjéik előállítására, így ha a sejtben csökken a fehérjeszintézis, akkor a virális fehérjék előállítása is lassabban megy. Azonban egyes vírusok úgy képesek a sejt fehérjeszintézisét lassítani, hogy közben a virális fehérjék szintézise zavartalanul megtörténhet. A HCV esetében, valamint a *Picornaviridae* család tagjainál kimutatták, hogy a translációjuk független az mRNS CAP struktúrájától, a transláció megkezdéséhez ugyanis egy belső riboszomális kötőhelyet használnak, emellett aktívan csökkentik a sejt saját

fehérjéinek szintézisét az ahhoz szükséges elongációs faktorok hasításával.

- 4) „Csalí” molekulák használata. Több vírusról kimutatták, hogy csali fehérjék termelésével kötik le a sejtben lévő fehérjék kapacitását, ellehetlenítve ezáltal az eredeti feladatuk elvégzését. Például a poxvírusok esetében kimutatták, hogy szolubilis IFN-receptorokat termelnek, ami megköti a természetes interferonokat.

Az antigénprezentáció gátlása

Az antigénprezentációt gátló mechanizmusok legfontosabb célja, hogy csökkenjen az MHC-I-, illetve MHC-II-molekulák peptidfragmenteket bemutató funkciója, mert így a vírussal fertőzött sejtek rejtve maradhatnak a citotoxikus T-sejt válasz elől. Az MHC-I-en történő vírusantigének prezentációjának feltétele az MHC-I-molekulák szintézise, a virális eredetű peptid proteaszómális degradációja a sejt plazmában, majd a kész oligopeptidek transzportja az ER lumenébe, ahol létrejön az MHC-I-peptid komplex, ami kikerül a fertőzött sejt felszínére. A vírusok ennek a folyamatnak minden egyes lépését képesek akadályozni, illetve késleltetni. A HPV-vírus E7-es fehérjéje képes direkt gátolni az MHC-I molekula nehéz láncának promóterét, a SARS-CoV-2-vírus egyik fehérjéjéről pedig kimutatták, hogy szelektíven kötődik az MHC-I molekulákhoz, elősegítve ezzel azok lizoszómális lebontását. A citomegalovírus több fehérjéje, illetve a HIV Vpu proteinje pedig képes a kész MHC-molekulákat a sejt plazmába, majd a proteaszómális lebontás felé irányítani. Több vírus immunelkerülő mechanizmusának célpontja a fehérjékből származó oligopeptideket az ER lumenébe transzportáló fehérje. Például a HSV egyik peptidje a legnagyobb affinitású peptidfragmentumoknál is mintegy tízszer erősebben köt ezekhez a fehérjékhez, ezáltal szinte teljesen képes leállítani a peptidtranszportot az ER lumenébe. A HIV Nef fehérjéje képes a már sejt felszínén lévő MHC-I-molekulákat internalizálni, csökkentve ezáltal a MHC-I sejt felszíni megjelenését.

Az NK-sejtek gátlása

A fent említett MHC-n történő antigénprezentáció hiánya hátráltatja a citotoxikus T-sejt választ, azonban a sejt felszínéről hiányzó MHC-I-molekulák aktiválják az NK-sejteket, így a vírusok rendelkeznek NK-sejteket gátló mechanizmusokkal is. Ezt egyrészt az NK-sejtek felszínén található serkentő receptorok megfelelő működésének megakadályozásával érik el, vagy a gátló receptorok aktiválásával.

Az NK-sejtek felszínén található NKG2D-receptor (natural killer group 2 member D) a legfontosabb vírusfertőzés hatására aktiválódó NK-sejt-receptor, melynek ligandumai megjelennek a vírusfertőzött sejtek felszínén, aktiválva ezzel az NK-sejtek citotoxikus hatásait. A latens, illetve krónikus fertőzést okozó vírusok szinte mindegyike rendelkezik valamilyen módszerrel ennek a receptornak a semlegesítésére. A *Herpesviridae* család tagjai többféle fehérjét kódolnak, melyek megakadályozzák az NKG2D-receptor ligandumainak sejt felszínre kerülését a már korábban megismert mechanizmusok valamelyikével (a fehérjék nem kerülnek ki az endoplazmatikus retikulum lumenéből, ubikvitinálódnak, ami a proteaszómális degradáció felé irányítja őket, gátolják a transzkripciójukat stb.). Kimutatták továbbá az EBV és a CMV esetében, hogy virális mikroRNS-ek gátolják a ligandumok mRNS-einek translációját. A krónikus hepatitiszt okozó HBV-ről bebizonyosodott, hogy humán mikroRNS-ek indukálásával akadályozza meg a ligandumok génjeinek transzkripcióját, míg a HCV egyes nemstrukturális proteinjeinek, illetve a HIV Nef fehérjéjének is hasonló hatása van.

Az NK group 2 member A (NKG2A) receptor az NK-sejtek egyik legfontosabb gátló receptora, nagyszámú megjelenése az NK-sejt felszínén csökkent citokin-termeléshez és a citotoxikus funkciók gátlásához vezet. SARS-CoV-2-fertőzésekben megfigyelhető az NKG2A nagymértékű overexpressziója, ami az NK-sejtek funkciójának gátlásához vezet. Mivel ez a gátló receptor a CD8+ T-sejtek felszínén is megjelenik, a citotoxikus T-sejt válasz sem működik megfelelően. HCV-fertőzés esetén is kimutatták a NKG2A-receptorok nagyobb mértékű aktiválódását, ami hosszú távon az NK-sejtek kimerüléséhez vezet, megakadályozva ezzel antivirális funkciójukat.

A felsorolt immunelkerülő mechanizmusok csak néhány kiragadott példán keresztül igyekeztek érzékeltetni, hogy mennyire komplex és párhuzamos evolúció zajlott és zajlik ma is mind a gazdaszervezetben, mind a vírusokban, melynek eredménye az esetek többségében egy olyan egyensúly, ahol nem cél a gazdaszervezet elpusztítása, sokkal inkább az a fontos, hogy a vírusok elegendő időt nyerjenek a replikációhoz, vagy latens, illetve krónikus fertőzés kialakításához.

A krónikus fertőzések immunológiája

Akut fertőzések esetén az immunrendszer általában képes a vírusok eliminálására a szervezetből, azonban az esetek egy részében krónikus fertőzés alakul ki, ahol az immunrendszernek nem sikerül a vírus „kitakarítása”

a szervezetből. Ez az állapot az immunsejtek szintjén is jól karakterizálható, melyben a vírusok elleni immunválaszban fontos sejtípusok megváltozott fenotípussal rendelkeznek.

Kutatási eredmények azt mutatják, hogy a perzisztens vírusfertőzések kezdetén is kimutatható az antivirális immunválasz, azonban a kezdeti IFN-szintek hamar lecsökkennek, ami egyrészt a PRR, ill. IFN szignalizáció vírus általi gátlásának tudható be, másrészt a gazdaszervezet immunmoduláló mechanizmusainak. A CD8+ citotoxikus T-sejteknek központi szerepük van a vírusfertőzött sejtek elpusztításában. Krónikus vírusfertőzések esetében csökkent mértékű CD8+ T-sejt aktivitás mutatható ki, amit *T-sejt kimerülésnek* nevezünk. Ebben az állapotban az antivirális hatások (IL-2-, TNF- α -, IFN- γ -termelés) csökkennek, a porfirin- és granzimtermelés is mérséklődik, valamint a memória T-sejtek képződése sem megfelelő. Ezzel egyidejűleg a sejtfelszíni receptorok expressziója is megváltozik, a sejtfelszínen több gátló hatású receptor jelenik meg, melyek felelősek lehetnek a fent említett tulajdonságokért.

Az NK-sejtek felszínén nagy számban megjelenő gátló receptorok, illetve azok keresztkötése az NK-sejtek funkcióinak gátlásához vezetnek, ami szintén megfigyelhető krónikus fertőzések esetén.

A krónikus vírusfertőzésekben kialakult megváltozott immunsejt-fenotípus molekuláris szintű megismerése, valamint ezzel összefüggésben az eredeti funkcióra történő visszaállítás lehetősége a krónikus fertőzések kezelésének fontos kutatott területe.

IRODALOM

- Beachboard DC, Horner SM. Innate immune evasion strategies of DNA and RNA viruses. *Curr Opin Microbiol.* 2016, 32:113-119.
- Erdei Anna – Sármay Gabriella – Prechl József (szerkesztők). *Immunológia. Medicina*, 2012 ISBN:978 963 226 370 0.
- Garcia-Sastre Adolfo. Ten Strategies of Interferon Evasion by Viruses. *Cell Host Microbe.* 2017, 22: 176-184.
- Ma Y, Li X, Kuang E. Viral Evasion of Natural Killer Cell Activation. *Viruses.* 2016, 8:95.
- Mellors Jack, et al. Viral Evasion of the Complement System and Its Importance for Vaccines and Therapeutics. *Frontiers in immunology* 2020, 11:1450.
- Mueller SN, Rouse BT. Immune responses to viruses. *Clinical Immunology.* 2008; 421-431.
- Nelemans T, Kikkert M. Viral Innate Immune Evasion and the Pathogenesis of Emerging RNA Virus Infections. *Viruses.* 2019, 11:961.
- Rouse BT, Sehrawat S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat Rev Immunol.* 2010, 10:514-26.
- Zuniga EI, et al. Innate and Adaptive Immune Regulation During Chronic Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 2015, 2:573-97.

6. VÉDŐOLTÁSOK

SISKA ILONA

Védőoltással mesterséges úton alakítunk ki egy meghatározott fertőző betegség elleni specifikus és lehetőleg tartós védettséget (immunitást).

A klasszikus védőoltások tartalmazzák a kórokozó megfelelő antigénjét, de nem okoznak a természetes fertőzésnek megfelelő betegséget. Ilyen módon elkerülhetőek vagy minimálisra csökkenthetőek a betegség természetes kiállásával kapcsolatos kockázatok, szövődmények. Az új típusú védőoltásoknál már nem magát az antigént, hanem az antigént kódoló nukleinsav-darabkát juttatjuk a szervezetbe.

Az immunizálás aktív és passzív útját ismerjük. Mindkettő lehet természetes és mesterséges.

Aktív immunizáció során valamilyen formában a kórokozónak a védekezés szempontjából döntő jelentőségű komponensét (*protektív antigént vagy ennek a kódoló régióját*) visszük be a szervezetbe.

Az alábbi *vakcinatípusok* ismeretesek:

- élő, gyengített virulenciájú vagy *attenuált vakcina*,
- elölt vagy *inaktivált vakcina*,
- alegységvakcina,
- víruszerű részecskét tartalmazó vakcina,
- vektorvakcina,
- DNS-vakcina,
- mRNS-vakcina.

Aktív immunizáció során az immunrendszert készítjük specifikus ellenanyag termelésre. Legjobban ez modellezi a valódi fertőzést. Ebben az esetben humorális és/vagy celluláris immunválasz és/vagy B-sejtes immunmemória alakul ki. A memóriasejteknek köszönhetően az ismételt antigénstimulus aktiválja a nyugvó memóriasejteket, vagyis az antigénnel *való ismételt találkozáskor* az azonnal meginduló, szekunder immunválasz kivédi a *kórokozó* támadását.

Élő, attenuált oltóanyagoknál a szervezetbe juttatott gyengített kórokozó elszaporodik és a természetes fertőzést utánozva alakít ki humorális és celluláris immunválaszt.

Az élő, gyengített vírust tartalmazó oltóanyagok előállításakor a vírusokat szövetkultúrákban sorozatosan passzálják, amely során mutációk hatására elvesztik a patogenitásukat. Elméletileg ilyen gyengített vírusok

célzott mutagenézissel is előállíthatóak, de ezt az eljárást egyelőre nem használják a gyakorlatban. Az attenuált oltóanyagok további előnye, hogy nem tartalmaznak adjuvánsokat.

Mivel a baktériumok attenuálása nehéz, ezért az élő kórokozót tartalmazó vakcinák szinte mind vírusvakcinák. Kivétel a BCG és a hazánkban nem törzskönyvezett Vivotif hastífusz elleni orális vakcina.

Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák *előnye*, hogy a tartósabb antigénhatás és hatékonyabb memóriasejtképződés következményeképpen sokszor már egyetlen oltás is hosszan tartó és hatékony védelmet jelent, bár más esetekben 1–2 ismétlődő oltás beadására is szükség van a hosszú távú védelemhez.

A hatékony vakcináció során képződött memóriasejtek ugyan hosszú életűek, de ha nem éri őket újabb antigénstimulus, akkor néhány évtized alatt elpusztulnak. Abban az esetben, ha a lakosság teljes átoltottságával megszüntetjük a kórokozók természetes cirkulációját, akkor nem lesz fogékony személy, aki megfertőződve fertőző forrásként szolgáljon, és ezzel biztosítsa a memóriasejtek élettartamának meghosszabbítását. Ezért szükség van a védőoltások bizonyos időközönként történő megismétlésére.

Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák *hátránya*: a várandósok, immunhiányos betegségben szenvedők, immunsuppresszáns kezelés alatt állók élő kórokozót tartalmazó vakcinát nem kaphatnak, illetve fennáll annak a lehetősége is, hogy a vírus visszanyeri eredeti virulenciáját. Hátrányuk még az érzékenységiük, mivel tárolásuk és szállításuk feltétlenül hűtést igényel.

Az élő vírus vakcinák hatékonyságát a különböző vérkészítmények, illetve specifikus immunglobulinokat tartalmazó készítmények gyengíthetik. Ezek beadása csak a vakcina bejuttatása után, meghatározott időintervallum leteltével javasolt. Élő, legyengített vírust tartalmaznak a rotavírus, a kanyaró, a rubeola, a mumpsz, a bárányhimlő és a sárgalázvírus elleni vakcinák.

Az **inaktivált vakcinák** körébe tartozik a legtöbb jelenleg is használt vakcina. Ezek a vakcinák elölt kórokozót tartalmaznak. Az inaktiválás történhet fizikailag, hőhátással vagy kémiai úton, fenollal vagy β -propiolaktonnal. Az inaktiválás során a kórokozó elpusztul, de az antigénjei nem károsodnak.

Az inaktivált kórokozók a szervezetbe jutva nem képesek szaporodni. Az elölt kórokozók egyszeri bejuttatása az immunrendszer számára csak rövid stimulust jelent.

Ahhoz, hogy az élő vakcinákhoz hasonló hatást érjenek el az alapimmunitás kialakításához, az oltások ismételt beadására van szükség. Az inaktivált oltóanyagok további előnyei, hogy immunhiányos állapotban is beadhatók. Sajnos az immunrendszert sem aktiválják olyan hatékonyan, mint az élő kórokozót tartalmazó vakcinák, ezen a különböző immunstimuláns adjuvánsok hozzáadásával próbálnak javítani.

Inaktivált vírust tartalmaznak a hepatitis-A, a veszettség, az influenza és a kullancsencephalitis elleni vakcina.

Alegységvakcinák. Jelenleg a vakcinagyártók arra törekednek, hogy a kórokozónak lehetőleg csak az immunitás kiváltásához szükséges kis részét tartalmazza az oltóanyag. Ezek az ún. alegységvakcinák, melyek előállításánál a kórokozó fehérje alapú, az immunitásért felelős antigénjeit izolálták. Mivel a protektív antigén mellett a védekezés szempontjából közömbös, esetleg káros komponensek ilyen módon kiiktathatók, ezek a vakcinák mellékhatások tekintetében biztonságosabbak, kevésbé reaktogének.

Alegységvakcina a hepatitis-B elleni oltóanyag.

Vírusszerű részecskét tartalmazó vakcina esetében az oltóanyag rekombináns technológiával készült, tisztított struktúrfehérjéket tartalmaz, melyek típusspecifikus, üres vírusszerű partikulákat alkotnak. A humán papillomavírus elleni vakcinák készülnek ilyen elven.

Vektorvakcinák. Az antigénkódoló régió szervezetbe juttatásához egy módosított vírust használnak, mely annak a vírusfehérjének a DNS-kódoló régióját tartalmazza, amely ellen immunizálni szeretnénk. A vírus bejuttatja a DNS-t a szervezetbe. Ebből a célból például módosított adenovírus (26-os, 5-ös), módosított vacciniavírus, vagy géntechnológiailag előállított vezikuláris stomatitis vírus (rVSV) használható. A DNS a sejtmagban mRNS-sé íródik át, majd ennek alapján a sejtplazmában megsztetizálódik a kívánt fehérje. Az idegen fehérje ellen beindul az immunválasz.

A replikálódó vektorvakcinák szaporodnak a sejtben, és új sejteket fertőznek meg, így az új sejtek is termelik a vakcináláshoz kiválasztott antigént.

A nem replikálódó vektorok nem szaporodnak, csak az antigént termeltetik meg a megfertőzött sejtben.

Vektor alapú oltás például az Ebola-vírusfertőzés elleni Ervebo (rVSV-ZEBOV), az AstraZeneca vakcinája COVID-19 ellen, illetve az orosz Szputnyik-V vakcina.

DNS-vakcinák. A DNS alapú oltóanyagokhoz baktériumokból származó plazmidba inzertálják a vírus antigénjének kódoló régióját. Előállításánál a DNS-darabot egy bakteriális plazmidba inzertálják. A DNS alapú oltóanyagok bejutnak a sejtmagba, itt megtörténik az mRNS-sé való átírás, majd a citoplazmában a fehérjeszintézis. Ez immunreakciót vált ki.

mRNS-vakcinák. A közelmúltban felfedezett koronavírus (SARS-CoV-2) ellen kifejlesztett oltás, a nanolipid részecskébe csomagolt mRNS a SARS-CoV-2 tüskeproteinjét kódoló régiót tartalmazza. Az mRNS alapján a citoplazmában a riboszómák elkészítik a tüskefehérjét, melyet idegenként ismer fel a szervezet, és megindul ellene a védekezés. Ennek a módszernek az az előnye, hogy könnyen előállítható, hátránya, hogy fagyasztva (-20 – -70 °C-on) kell tárolni és szállítani.

Passzív immunizáció során természetes úton anyatejjel vagy placentán keresztül jutnak be az anyai ellenanyagok, mesterséges úton előzetesen megtermelt különféle ellenanyag készítményeket viszünk be a szervezetbe. A készítmények tartalmazhatnak csak egyféle vagy többféle ellenanyagot is.

Az ellenanyagokat beadhatjuk közvetlenül a vérbe intravénásan vagy intramuszkulárisan. Hatásuk azonnali, viszont immunválaszt nem váltanak ki a szervezetben. Hátrányuk, hogy kb. 3–4 hét után lebomlanak, az idegen fehérjék pedig allergiás reakciót, sérumbetegséget válthatnak ki.

Abban az esetben kerülhet sor az alkalmazásukra, amikor a szervezet maga nem képes ellenanyagot termelni. Immunhiányos állapotokban rendszeres immunoglobulin-pótlásra van szükség (IVIG, SCIG).

Immunglobulinokat alkalmazunk akkor is, amikor fertőzés- vagy járványveszély esetén gyors hatásra van szükség, például: hyperimmunglobulinokat HBsAg-pozitív anyák újszülötteinek hepatitis-B ellen, transzplantáltaknak CMV ellen, újszülötteknek perinatalis varicella kivédésére, tetanusz ellen alapimmunizálásban nem részesültek sérülése esetén.

Vesztettség és botulizmus megelőzésére, kezelésére is használnak immunglobulinokat.

A védőoltások immunológiai alapjai

A védőoltással idegen anyagokat, antigéneket juttatunk a szervezetbe, amelyek az immunrendszer elsődleges (veleszületett), majd másodlagos (évek során kialakult) védelmi rendszerével találják szembe magukat. Az im-

munrendszer elemei a T- és a B-lymphocyták aktiválódásuk során humorális és celluláris immunitást váltanak ki. Kezdetben a nagyobb molekulatömegű, de kis hatékonyságú IgM típusú ellenanyagok, később a kisebb molekulatömegű, de nagyobb hatékonyságú IgG típusú ellenanyagok termelődnek. Az IgG ellenanyagok specifikusan képesek kötődni az antigénekhez.

Az aktivált T- és B-sejtek egy része immunmemória-sejtekké alakul, amelyek az antigénnel történő ismételt találkozás során heves reakciót váltanak ki, amely fokozottabb és gyorsabb antitesttermelést indukál. Az immunválasz során keletkezett memóriasejteknek nagyon fontos szerepük van. Éveken keresztül keringenek a vérben és a nyirokban, hogy később azok ellen a patogének ellen fellépjenek, melyek korábban a keletkezésüket elősegítették. Ezzel magyarázható, hogy gyakran egy adott betegséget miért nem kapunk el kétszer. Amikor a memóriasejtek másodszor is találkoznak az adott patogénnel, az immunválasz sokkal gyorsabb és hatékonyabb, és már a tünetek megjelenése előtt megsemmisítik a kórokozókat.

A védőoltásokra adott *immunválasz hatékonyságát* a szérumban keringő specifikus IgG-molekulák mennyisége, antitesttítere mutatja meg.

Az immunválasz erősségét befolyásolja:

- Az antigén minősége, mivel a fehérje természetű antigén hatékonyabb ellenanyagválaszt vált ki, mint a szénhidrát vagy poliszacharida antigén. A poliszacharida antigének ugyanis nem váltanak ki T-sejt választ, így memóriasejt-képződést sem. A védettség esetükben csak 3–5 évig tart. A hatékonyság fokozásáért a poliszacharida antigént egy semleges hordozófehérjéhez kötik és hoznak létre egy ún. konjugált vakcinát. Ez az eljárás a poliszacharida tokkal rendelkező baktériumoknál használatos.
- Az oltóanyagban adjuvánsokat, legtöbbször alumíniumsókat használnak, amelyek a fehérjék kicsapódásával lassítják az antigénfelszabadulást, illetve még egyéb módon is stimulálják az immunrendszert.
- Az antigén beadásának módja, hogy milyen immunsejteket tartalmazó szövetbe kerül.
- A bevitt antigén mennyisége, dózisa.
- Az immunrendszer állapota, érettsége.

Élő, gyengített vírus vakcinák

Kanyaró-rubeola-mumpsz elleni vakcina

Mindhárom betegség klasszikus gyermeki fertőző betegség.

Elsőként 1969-ben a kanyaró elleni védőoltás került bevezetésre hazánkban. 1989-től a rubeola elleni, 1991 óta pedig a trivalens oltóanyaggal oltanak. 2005 óta már

nem csak 15 hónapos korban adják, hanem 11 évesen újra megismétlik, hogy a szülőképes korba került fiatal felnőttek is biztos védelemmel rendelkezzenek.

A kanyaró-rubeola-mumpsz elleni vakcina trivalens oltóanyag, amelyből két típust törzskönyveztek hazánkban. Mindkét oltóanyag (M-M-R VaxPro és a Priorix) élő, attenuált, mindhárom vírust tartalmazó, liofilizált készítmény. A Priorix vakcina gyógyszerári forgalomban is kapható. Jelenleg monovalens, csak az egyik betegség ellen védő oltóanyag Magyarországon nincs forgalomban.

Ha csak az egyik betegséggel szemben fogékony vakciát, abban az esetben is kockázat nélkül beadható a három komponensű oltás.

A vakcinát a hazai védőoltási rend szerint 15 hónapos korban kell beadni. Járványveszély esetén vagy endémiás területre történő utazás esetén már 9 hónapos kortól beadható, viszont 12 hónapos életkor alatti gyermekeknél nem feltétlenül alakul ki teljes védettség. Ezeknél az egy év alatti oltott gyermekeknél egy következő védőoltás beadása is szükség lesz akkor, amikor az az életkora szerint esedékes lenne.

Felnőttek részére a következő esetekben javasolt a beadása: családtervezés előtt, járványos területre történő külföldi utazás előtt, amennyiben a gyermeki oltások megléte kétséges. Javasolt az oltás azok számára is, akik munkájuk kapcsán veszélyeztetettek, oktatásban, szociális területen vagy endémiás területen dolgoznak.

Az oltás megléte gyakran feltétele egyes külföldi országokban végzett tanulmányoknak, munkavállalásnak, letelepedésnek.

A kanyaró-rubeola-mumpsz elleni vakcinát terhes nők nem kaphatják, illetve az oltás beadását követő egy hónapon belül védekezni kell a teherbeesés ellen.

Kanyarós beteg környezetében a még nem oltott 12–14 hónapos kisgyermek, illetve az 1978 után született, oltási dokumentációval nem rendelkező, újraoltásban nem részesült személyeket az expozíciót követő 72 órán belül élő, attenuált, kanyaróvírus tartalmú oltóanyaggal kell oltani.

Aki 1969 előtt született, az a magyarországi oltási rend szerint még nem kapott életkorhoz kötött kötelező kanyaró elleni oltást. Aki átesett a betegségen, az életre szóló védettséget szerzett. Az 1989/1990-es tanévben vezették be a 6. osztályba járó gyermekek (általában 11 évesek) emlékeztető oltását, azaz, aki 1978-ban született, már két oltást kapott. Az első oltást követően az oltottak 93–94%-a, a második után az oltottak 97–99%-a védett. 1991 óta az oltásokat MMR-vakcinával végzik.

Mumpszos beteg környezetében a 15 hónaposnál idősebb, 1984 után született, oltási dokumentációval nem rendelkező személyeket MMR-vakcinával kell védőoltásban részesíteni.

Rubeolás beteg környezetében élő 15 hónaposnál idősebb, 1975 után született, oltási dokumentációval nem rendelkező személyeket MMR-vakcinával kell védőoltásban részesíteni.

Szerológiai vizsgálatokkal mindhárom vírussal szembeni védttség ellenőrizhető.

Bárányhimlő elleni védőoltás

Az oltóanyag humán diploid sejt kultúrán (MRC5) szaporított, élő, attenuált varicella-zoster vírust (OKA törzs) tartalmaz liofilizált formában. Jelenleg Magyarországon a Varilrix és a Varivax nevű oltóanyag van forgalomban.

A bárányhimlő elleni oltás 2019 óta része a kötelező védőoltási rendszernek.

A bárányhimlő elleni oltás első része a betöltött 13 hónapos korban, második része betöltött 16 hónapos korban esedékes a varicellán még át nem esett kisgyermeknek. A korábbi varicella megbetegedés átvészelttségét igazolni lehet az orvosi dokumentációval és a fertőző betegségek jelentésének rendjéről szóló 1/2014. (I. 16.) EMMI rendelet szerinti fertőző beteg bejelentéssel.

Az átvészelttség és védttség ellenanyag-vizsgálattal kimutatható. Ha a korábbi bárányhimlő átvészelttség bizonytalan, az oltás beadása nem jelent kockázatot.

A kötelező védőoltásban még nem részesült személyek részére a megfelelő védttséghez 2 adag, 4–6 hetes időközzel beadott oltásra van szükség.

Az oltást 9 hónapos kor felett lehet beadni. Javasolt minden olyan személynek (és az azokkal egy háztartásban élő személyeknek), aki korábban a betegségen nem esett át, és olyan alapbetegsége van, ami miatt fokozott veszélyt jelent számára egy esetleges varicellafertőzés. Ilyenek az akut leukémiában szenvedők, az immunszuppresszív kezelés alatt állók, szervtranszplantáció előtt állók és más krónikus betegek.

Bárányhimlős beteggel történt kontaktus esetén 72 órán belül posztexpozíciós profilaxisként beadható az aktív védőoltás, amely optimális esetben megelőzi a betegséget, vagy ha nem, akkor is enyhíti annak lefolyását. Posztexpozíciós profilaxis specifikus VZ immunglobulinnal is végezhető azoknál a veszélyeztetett személyeknél, akik aktív védőoltással nem olthatók, ilyenek az újszülöttek, citosztatikus vagy immunszuppresszív kezelés alatt állók.

Fontos, hogy azok az egészségügyi dolgozók, akik immunhiányos betegek, várandós nők, újszülöttek, csecsemők ápolását, gondozását végzik, szintén legyenek védettek varicella ellen.

A varicellaoltás beadására is érvényesek az élő vírus vakcinákra vonatkozó szabályok.

A varicellaoltásban részesült személyekben a varicella-zoster (övsömör) kialakulásának esélye tízszer

kisebb, mint azoknál az embereknél, akik természetes úton, a betegség kiállásával szereztek védttségüket.

Attenuált poliovírus-vakcina, orális poliovakcina (OPV)

A poliovírus antigén szerkezetileg három (1., 2., 3.), egymástól különböző szerotípusba sorolható, melyek között csak jelentéktelen antigénrokonság mutatható ki.

A poliomyelitis elleni vakcinációnak két formája alakult ki: az inaktivált kórokozóval, illetve az élő, attenuált vírussal való oltás.

A jelenleg már csak a fejlődő országokban használt orális vakcinát *Albert Sabin* állította elő. Az élő, attenuált vírussal való oltás után a természetes fertőzéshez hasonló folyamat zajlik le. Az oltóvírus a garat- és a bélnyálkahártya sejtjeiben elszaporodik és helyi immunitást vált ki. Ha a vírus mutálódik a széklettel ürülve, a környezetben szóródva fertőzési láncot indíthat el és fogékony egyéneknél vagy egy év alatti oltatlan csecsemőknél poliomyelitist okozhat. Ezért jelenleg a biztonságosabb, előlt vírust tartalmazó vakcinát használják.

Az első ártalmatlan, jó antigénhatású, mindhárom típusú poliovírust előlt állapotban tartalmazó készítményt *Jonas Salk* állította elő 1953-ban. A majomvesesejt-kultúrában tenyésztett vírust formalinnal inaktiválta. Jelenleg az oltóanyag Vero-sejtekben tenyésztett, inaktivált 1. típusú (Mahoney), 2. típusú (MEF-1), 3. típusú (Saukett) humán poliovírusokat tartalmaz.

A kötelező védőoltási rend szerint 2, 3, 4, 18 hónapos, majd 6 éves korban kapják a gyerekek a DTPa-, Hib-, PCV- (diphtheria-tetanusz-pertussis, Haemophilus influenzae, pneumococcus) oltásokkal együtt, kombinált oltás formájában. IPV-t tartalmaz a Boostrix polio és az Infanrix-IPV (Di-aPer-Te-polio). A Dultavax diftéria-toxoidot, tetanusz-toxoidot és inaktivált poliovíruskomponenst tartalmazó oltóanyag, melynek alkalmazása felnőttek emlékeztető oltására javasolt. Imovax Polio néven monovalens oltóanyag is hozzáférhető. Poliooltás javasolt azoknak a felnőtteknek, akik valamilyen oknál fogva korábban nem részesültek ellene védőoltásban, részükre 3 alap oltás szükséges. Beadása javasolt a járványos területekre utazóknak is, részükre egy oltás szükséges kombinált vagy monovalens formában.

Rotavírus-vakcina

A rotavírus-fertőzés a leggyakoribb, napokig tartó vizes hasmenést, hányást, lázat okozó betegség az 5 év alatti gyerekek körében. A fejlett országokban szerencsére ritkán vezet halálhoz, azonban 30 rotavírussal fertőzött kisgyermekből általában egy kórházba kerül a súlyos fertőzés következtében. A fertőzés legveszélyesebb

6–24 hónapos korban, egyrészt, mert az immunrendszerük kevésbé ellenálló a rotavírussal szemben, másrészt a kiszáradás veszélye is ebben az életkorban fenyeget leginkább. A rotavírussal való természetes, egyszeri fertőződés nem alakít ki teljes védelmet, valamint többféle rotavírus altípus létezik, ezért ha egy csecsemő már egyszer volt rotavírus-fertőzött, akkor is javasolt a védőoltás. A védőoltás annak ellenére is javasolt, hogy az oltóanyag nem tartalmazza az összes, csak a leggyakoribb súlyos gastroenteritist okozó vírustörzset. Kevés a rendelkezésre álló adat arról, hogy meddig ad védeltséget az oltás. Az oltás hatékonysága az évek múltával csökken, de néhány évig, ami a legfontosabb, hogy csecsemő- és kisdedekben biztosan véd.

A rotavírus elleni védőoltások Vero-sejteken termelt, liofilizált, élő, gyengített egy vagy több vírustörzset tartalmazó vakcinák. A rotavírus elleni vakcinák orális vakcinák, szájon át kell beadni, meg kell itatni a gyerekekkel.

Magyarországon két rotavírus-vakcina érhető el: a RotaTeq és a Rotarix.

A RotaTeq oltóanyag öt, leggyakrabban előforduló élő reasszortáns humán-bovin rotavírusrörzset tartalmaz. Négy reasszortáns vírus, a humán G1, G2, G3 és G4 szerotípusokból származó VP7 külső kapszidfehérjét expresszálja a bovin törzsen. Az ötödik vírus pedig a humán törzsekből származó VP4, P[8] megtapadásért felelős fehérjét tartalmazza a bovinvírus felületén. Négy reasszortáns vírus, a humán G1, G2, G3 és G4 szerotípusokból származó VP7 külső kapszidfehérjét expresszálja a bovin törzsen. Az ötödik vírus a humán törzsekből származó VP4, P[8] megtapadásért felelős fehérjét tartalmazza a bovinvírus felületén.

A RotaTeq oltóanyag öt élő, reasszortáns humán-bovin rotavírusrörzset tartalmaz. Négy reasszortáns vírus a humán G1, G2, G3 és G4 szerotípusokból származó VP7 külső kapszidfehérjét és a sejtfelszíni receptorhoz való kapcsolódásért felelős bovin eredetű fehérjét expresszálja. RotaTeq-et három alkalommal, 6, legkésőbb 12 hetes kortól, minimum 4 hetes időközökkel kell beadni.

A Rotarix monovalens, Vero-sejteken előállított élő, gyengített humán rotavírusrörzset tartalmaz. A vírus teljesen humán eredetű. A G1P[8] Wa RIX4414 a legelterjedtebb, embert megbetegítő rotavírusrörzs, mely egy amerikai kisfiúból izolált vad törzsből származik. A vakcina a természetes fertőzéshez hasonlóan, G1P[8] szerotípus ellen specifikus immunválaszt generál és kereszt (heterotipikus) immunválaszt indukál.

A Rotarixet két alkalommal: legkorábban 6, legkésőbb 16 hetes korban lehet elkezdni, és szintén 4 hetes időközökkel kell beadni.

Az idősebb gyerekek számára azért nem javasolják a rotavírus-vakcinákat, mert néhány esetben invaginációt (bélbetüremkedést) tapasztaltak a beadás után.

Inaktivált vakcinák

Influenza elleni védőoltás

Az első influenzavakcinák teljes viriont tartalmaztak, ilyen a jelenleg hazánkban 1961 óta előállított 3 Fluart vakcina is.

A *reasszortáns* technológia egy olyan vakcina-előállítási technika, amelynek során két különböző genetikai állományú vírust kombinálnak. Ezt alkalmazzák az influenzavakcinák előállításánál is, kihasználva a vírusnak azt a tulajdonságát, hogy erős genetikai rekombinálódási képességgel rendelkezik. A kétféle vírustörzs kombinálására azért van szükség, mert a betegekből kitenyészett vad vírus nehezen szaporítható tyúktojáson, ami elengedhetetlen a vakcina gyártásához. Ezt a reasszortáns influenzavírust detergenssel felhasítják, majd centrifugálják, és csak a vírus burkát használják fel, ezeket nevezik hasított vagy *split* vakcináknak.

Az alegység- vagy *subunit* vakcinák már csak a vírus felszíni fehérjéit, a hemagglutinint (HA) és neuraminidázt (NA) tartalmazzák. Ezeket további tisztítással és ultracentrifugálással nyerik ki.

Az első, a teljes sejtes vakcina előnye a jó immunválasz, hátránya, hogy tiomerzált, egy higanyvegyületet tartalmaz. (A tiomerzál egy tartósítószer és a baktérium-szenyeződés megelőzésére szolgál.)

Mivel a HA- és NA-glikoproteinek rendkívül változékonyak, újabb és újabb antigenitású vírustörzsek keletkeznek, ezért a szezonális vakcinák a WHO ajánlásának megfelelően az adott évben várhatóan megbetegedéseket okozó influenzavírus-törzseket tartalmazzák. A trivalentis oltóanyagok két A- és egy B-, a kvadrivalentis oltóanyagok két influenza-A- és két B-törzset tartalmaznak.

A vírus változékonysága miatt a vakcina hatékonysága évente változó, ám az emberek beoltása a környezetükben élőknek is védelmet nyújt.

Javasolt az oltás beadása minden 60 év fölötti személynek, továbbá azoknak a gyerekeknek és felnőtteknek, akiknek van valamilyen alapbetegségük, szív- és érrendszeri betegségük, krónikus tüdőbetegségük vagy egyéb betegségük; kórházi dolgozóknak, idősek otthonában dolgozó ápolóknak, orvosoknak; kismamáknak, illetve azoknak, akik babát terveznek. Javasolt azoknak az embereknek, akik rendszeresen nagyobb közösségekkel érintkeznek. Célszerű továbbá beadni az oltást akkor is, ha valaki külföldre utazik, figyelembe véve azt a tényt, hogy a déli féltekén máskor van az influenzaszézon.

Veszétség elleni védőoltás

Az első veszétség elleni védőoltás *Louis Pasteur* nevéhez fűződik, amelyet 1885-ben alkalmazott először. Pasteur

a veszettség vírusát az oltóanyag előállításához nyulakban történő sorozatos átoltással és szárítással gyengítette.

A jelenlegi oltóanyag Vero vagy humán diploid (HDVC) sejtenyészeten vagy tisztított csirkeembrióban termelt elölt, egész vírust tartalmaz.

Preexpozíciós profilaxis. Alapimmunizálásként összesen 3 adag oltóanyagot kell beadni a 0., a 7. és a 21. (vagy 28.) napon. Emlékeztető oltásként egy adagot kell beadni az alapimmunizálás után 1 évvel, majd ezt a továbbiakban 5 évenként meg kell ismételni. Preexpozíciós profilaxis a veszettségvírussal történő fertőzés állandó vagy gyakori fokozott kockázatnak kitett személyek, pl. veszettség vírusával foglalkozó laboratóriumok munkatársainak, állatorvosoknak és asszisztenseknek, ebrendészeti dolgozóknak, vadászoknak, erdészeknek, vadőröknek, vágóhídi dolgozóknak, állatkitömőknek, barlangászoknak, valamint veszettségfertőzés szempontjából veszélyes területre: Indiába, Nepálba, Etiópiába, Mexikóba és egyéb közép- és dél-amerikai, ill. afrikai országba utazók számára javasolt.

A veszettséggel történő fertőződés legcsekélyebb kockázata esetén a lehető leghamarabb el kell kezdeni a *posztexpozíciós oltási sorozatot*, amennyiben a sérülést elszenvedett személy preexpozíciós profilaxisban nem részesült. A korábban nem oltott személyek alapimmunizálása a 0., a 7. és a 21. vagy a 28. napon beadott 3 részoltásból áll, amelyet egy év múlva egy emlékeztető oltás beadása követ.

Magyarországon a vakcina javallatával és alkalmazásával kapcsolatban az NNK által évente kiadott Védooltási Módszertani Levélben és „A veszettség fertőzésre gyanús sérülésekkel kapcsolatos eljárásokról” szóló módszertani levélben leírtak az irányadók. A módszertani levél szerint posztexpozíciós oltásra Magyarországon jelenleg csak az aktív védőoltást javasolják.

Hepatitis-B elleni védőoltás

Az oltóanyag genetikusan előállított hepatitis-B-vírus felületi antigént (HBsAg) tartalmaz. Kezdetben az antigént (fehérjét) betegek véréből izolálták, de ez aggodalmat váltott ki azzal kapcsolatban, hogy esetleg más fertőzés is átvihető ilyen módon. Jelenleg a rekombináns technológiának köszönhetően nem emberi vérből nyelik ki, hanem genetikailag módosított *Saccharomyces cerevisiae*-ben (sütőélesztőben) termelik meg.

Engerix B szuszpenziós injekció: gyermekeknek 15 éves korig: 10 mcg/0,5 ml, míg a 16 éves és ennél idősebb fiataloknak és felnőtteknek 20 mcg/1 ml kiszerelésű oltóanyag van forgalomban.

HBVAX PRO szuszpenziós injekció: újszülöttkortól 15 éves korig az 5 mcg/0,5 ml kiszerelésű, felnőtteknek

és serdülőknek 16 éves kortól a 10 mcg/1 ml kiszerelésű oltóanyag van forgalomban.

A magas fertőzőképű országokban az újszülöttek megszületésük után a lehető legrövidebb időn belül megkapják a védőoltást. Magyarország alacsony prevalenciájú országnak számít, ezért hazánkban csak az aktív szexuális élet kezdete előtt oltanak vele. Az általános iskola VII. osztályos tanulói 1999 óta részesülnek hepatitis-B elleni védőoltásban. Az életkorhoz kötött iskolai kampányoltás során Engerix B 20 mcg/1 ml-es oltóanyagot kapnak a gyerekek, 2 alkalommal, 6 hónapos időközlel. Az így oltott személyek immunizáltak tekintendők, ezért harmadik oltás beadására nincs szükség.

Az alapimmunizálás többféle oltási séma szerint lehetséges.

- A csecsemők, a gyermekek (10 mcg/ml) és a felnőttek (20 mcg/1 ml) alapimmunizálása a megadott antigént tartalmazó vakcinával 3 oltásból áll. A három oltásból álló oltási séma szerint az első oltást követően egy hónapos intervallummal kell adni a második, majd az első oltást 6 hónappal követően a 3. oltást (0.–1.–6. hó).
- 11 éves kortól a betöltött 15 éves korú serdülők oltása Engerix B 20 mcg/ml antigéntartalmú vakcinával 2 oltásból áll. A 2. oltást az első oltást követő hat hónap múlva kell beadni.
- Gyorsított alapimmunizálási séma (0.–1.–2. hónap) alkalmazása esetén az utolsó oltástól számított 12 hónap múlva egy emlékeztető oltás beadása szükséges.
- Kivételes esetekben, pl. utazás esetén, sürgős munkavállalás esetén, amikor nincsen elegendő idő a fenti sémák egyikére sem, akkor lehet a 0.–7.–21. napon az első három részoltást adni, amelyet egy év múlva egy emlékeztető oltás követ.

Javasolt a hepatitis-B-védőoltás a korábban nem oltott személy részére, ha más eredetű krónikus májbetegségben szenved, ha HBV-fertőzött szexuális partnere vagy családtagja van, ha magas fertőzési kockázatú országba utazik, ha rendszeres utazó, vagy egészségi állapota miatt gyakori egészségügyi ellátásra szorul (dializált beteg, hemofília, onkohematológiai beteg), és javasolt mindenkinek, aki életmódja, betegségei, foglalkozása miatt fokozottan ki van téve a fertőzés kockázatának (intravénás kábítószer-használó vagy olyan személy, aki gyakran változtatja szexuális partnereit).

Azoknál az egészségügyi dolgozóknál, illetve egészségügyi képzést adó oktatási intézmények tanulóinál, akik egészségügyi intézményben olyan tevékenységet végeznek, amelynek során rendszeresen kontaminálódhatnak vérrel, vérkészítményekkel, szövetnedvekkel, váladékokkal, testfolyadékokkal, illetve az ezekkel szennyezett eszközökkel, műszerekkel, a védettség ellenőrzésére, anti-HBs-vizsgálatra kerül sor. Ha az anti-HBs-titer

> 10 UI/L, az védettséget jelent, és ismétlő oltásra nincs szükség.

Amennyiben egy korábban védőoltásban részesült személynél anti-HBs-vizsgálatra kerül sor, és az elvégzett anti-HBs-titer < 10 IU/L, akkor egy adag emlékeztető oltást kell adni, és 4 héttel később ellenőrizni kell az anti-HBs-titert. A védettség rendszeres ellenőrzésére (anti-HBs-titer) krónikus vesebetegeknél, dialízisben résztvevőknel is szükség van.

Minden várandós nőnél a terhesség első harmadában kötelező hepatitis-B- (és szifilisz-) vizsgálatot végeznek. A HBsAg-pozitív anyák újszülöttjeit születéskor vagy születést követően, amint lehetséges, de legkésőbb 12 órán belül aktív-passzív immunizálásban részesítik. Azon anyák újszülöttjeinél, akiknek a hepatitis-B státusza a szülés időpontjában ismeretlen, 12 órán belül elkezdik a hepatitis-B aktív immunizációt, és sürgősen elvégzik az anya HBsAg-szűrvizsgálatát is.

Hepatitis-A elleni védőoltás

Magas fertőzöttségű (endemitású) országokban a gyerekek 90%-a 10 éves kor alatt megfertőződik hepatitis-A-vírussal, gyakran minden látható tünet nélkül. Ezekben az alacsony higiénés színvonalú országokban a fertőzés endémiás.

Fejlett országokban a közegészségügyi és higiénés körülmények javulásának köszönhetően a felnőttkorra az átfertőzöttség csökken, ezért a lakosság nagy része védetelen a fertőzéssel szemben. Ennek köszönhető, hogy hepatitis-A-vírus okozta akut vírushepatitis-járványok hazánkban is időről időre előfordulnak, külföldről behurcolva, hajléktalanok között, rossz higiénés körülmények között élők körében, gyerekközösségekben, MSM közösségekben belül. Jelenleg a WHO Magyarországot a közepesen fertőzött országok közé sorolja.

Magyarországon a hepatitis-A-vírus okozza a legtöbb akut vírushepatitist.

A betegség ellen két oltásból álló (0 és 6–12 hó között beadott) sorozat megfelelő és hosszú távú védettséget nyújt. Az első oltás beadása után kb. két héttel már elegendő ellenanyag alakul ki ahhoz, hogy védelmet adjon a fertőzéssel szemben, de a hosszú távú védettséghez mindenképpen szükség van a második oltás beadására is.

A vakcinát posztexpozíciós profilaxisra is lehet alkalmazni. Ilyenkor a beteg szoros környezetéhez tartozó személyeket az expozíciót követő 14 napon belül egy hepatitis-A-vakcinával oltják.

Magyarországon háromféle, inaktivált vírust tartalmazó hepatitis-A-vakcinát törzskönyveztek:

- Avaxim 160 szuszpenziós injekció (0,5 ml) 16 éven felüli személyek oltására alkalmas,
- HAVRIX 720 Junior (0,5 ml), amely 1 éves kortól 15 éves korig adható,

- HAVRIX 1440 (1 ml) a 16 éves és annál idősebb személyek immunizálására használatos oltóanyag.

Javasolt az oltás azoknak a személyeknek, akik foglalkozásuk miatt vannak kitéve a kockázatnak, mert szennyvízzel, humán fekáliával rendszeresen kapcsolatba kerülhetnek, kórházi, laboratóriumi személyzetnek, gyerekekkel, idősekkel, pszichiátriai betegekkel foglalkozóknak, MSM személyeknek, intravénás kábítószer fogyasztóknak, vérképpenységben szenvedőknek, krónikus májbetegeknek.

Javasolt továbbá minden érintett személynek, ha egy közösségen belül járvány tör ki. A kontakt személyeket a 16%-os Humán Gamma-globulin helyett ma már a sokkal hatásosabb aktív védőoltással oltják.

Hepatitis-A- és -B-vírus elleni együttes védelem kialakítására is lehetőség van egy Twinrix *felnőtt* kombinált vakcina beadásával, amely 720 ELISA egység humán diploid (MRC-5) sejt kultúrán előállított inaktivált hepatitis-A-vírust és 20 µg élesztőgombában rekombináns technológiával előállított hepatitis-B felületi antigént tartalmaz. Ennél a védőoltásnál 1 hónap különbséggel beadott két védőoltás kb. 94%-os védettséget alakít ki. Egy harmadik, 6–12 hó között beadott booster dózisra van szükség a tartós és hosszú távú védettség kialakításához.

A Twinrix *gyermek* szuszpenziós injekció 1–15 éves kor között adható be. Egy dózis (0,5 ml) 360 Elisa egység hepatitis-A-vírus antigént és 10 µg rekombináns DNS hepatitis-B-vírus felületi antigént (HBsAg) tartalmaz. Felnőtteknél lehetőség van gyorsított védelem kialakítására is, amennyiben az oltást a 0., 7., 21. napon adják be. Ebben az esetben 12 hónap múlva egy negyedik emlékeztető oltásra is szükség van.

HPV (humán papillomavírus) elleni védőoltás

A HPV-vakcinák a vírus L1 kapszidfehérjének nagy tisztaságú, DNS-mentes, betegséget okozni nem képes formáját tartalmazzák, amelyet rekombináns technikával állítanak elő.

- A Cervarix oltóanyag kettő: 16-os és 18-as,
- a Silgard (külföldön Gardasil néven ismert) négy: 6-os, 11-es, 16-os és 18-as, a két leggyakoribb daganatkeltő és a két leggyakoribb szemölcsképző típus,
- a Gardasil 9 kilenc: 6-os, 11-es, 16-os, 18-as, 31-es, 33-as, 45-ös, 52-es, 58-as típusok ellen nyújt védettséget.

A HPV-oltás nem csak a vírussal való megfertőződés ellen, hanem a vakcinában megtalálható HPV-típusok által okozott, a cervixet, a vulvát, a vaginát és az anust érintő premalignus léziók és rosszindulatú daganatok és

specifikus HPV-típusok által okozott genitális szemölcsök (*Condyloma acuminatum*) ellen is védelmet nyújt.

A kétkomponensű HPV-oltás 2014-ben került be az életkor szerint választható, serdülő lányok részére javasolt oltások körébe. Jelenleg az oltást a 9 komponensű vakcinával, 2 adagos oltási séma alapján (a 0., 6–12. hónapban) végzik.

A HPV-oltás iskolai programjában oltottakon kívül az oltás minden nőnek és férfinak ajánlott, aki aktív szexuális életet él. A 15 évesnél idősebb személyeket a 3 adagos oltási séma alapján kell oltani (a 0., 2., 6. hónapban).

A védőhatást igazoló minimális anti-HPV-szintet még nem határoztak meg. A vizsgálatok az egyes HPV-típusok egyedi neutralizáló epitópja elleni antitesteket mérték. A védőoltásokkal viszont a természetes fertőzésnél sokszor magasabb ellenanyagszintet sikerült elérni.

A védőoltás beadása előtt HPV-szűrővizsgálat nem szükséges. A vakcinák terápiás célra nem alkalmasak. A védőoltás a rendszeres méhnyakszűrést nem helyettesíti.

Kullancs-encephalitis elleni védőoltás

Mindkét, Európában forgalomban lévő vakcina (Encepur és FSME-Immun) csirkeembrió fibroblaston szaporított, formaldehiddel inaktivált vírusból készült. A védőoltás a kullancsencephalitis-vírus központi idegrendszert érintő fertőzése ellen véd, de nem véd a *Borrelia burgdorferi* baktérium okozta Lyme-kór ellen. Az oltás főleg azoknak a személyeknek javasolt, akik folyamatosan vagy ideiglenesen kullancs-encephalitis által fokozottan veszélyeztetett területeken tartózkodnak.

Az alapimmunizálás 3 oltásból áll. Az első oltás után 3 hónappal kell a második és 6–12 hónappal később a harmadik oltást beadni. Az első és második oltást legjobb, ha a téli hónapokban, még a kullancsok tavaszi aktivitása előtt adják be. Emlékeztető oltásra 3 év múlva, majd 5 év múlva van szükség. A 16 év alattiakra és 60 év felettiekre a 3 éves ismétlődő oltás érvényes.

Amennyiben sürgős védelemre van szükség, gyorsított beadási sémára is lehetőség van.

Gyorsított beadási rend:

- Encepur esetében 0.–7.–21. napra lehet beadni az alapoltásokat, majd egy év múlva a megerősítő oltást.
- FSME-Immun oltóanyag esetében 0.–14. napra és 6–12 hó között lehet beadni az oltást.

A gyermekek részére készült oltóanyag fele antigénmennyiséget tartalmaz, és 1 és 12 éves kor között adható be.

Javasolt az oltás a foglalkozásuk körében veszélyeztetett személyeknek (erdészek, favágók, vadászok, állatb fogással vagy növénygyűjtéssel foglalkozók).

Az endémiás területeken (Svédország, Finnország, balti államok, Németország, Csehország, Svájc, Ausztria,

Magyarország, Szlovénia, Oroszország és Szibéria) húzamosabb ideig tartózkodók, sportolók, túrázók, kerékpározók, kempingezők számára, figyelembe véve a kullancsok aktivitási szezonját, amely kb. áprilistól novemberig tart. Városi környezetben való tartózkodás ezekben az országokban nem jelent különösebb kockázatot.

Koronavírus elleni vakcinák

A SARS-CoV-2 okozta COVID-19-járvány megfékezésére sok cég kezdett vakcinafejlesztésbe.

A Pfizer és a BioNTech közös COMIRNATY (tozinameran), lipid nanorészecskébe csomagolt Covid-19 mRNS- (nukleozid módosított) vakcinája az első között volt.

A tozinameran egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó messenger-RNS (mRNS), amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval készítettek a SARS-CoV-2 virális tüske (spike, S) proteinjét kódoló DNS-templátokról.

A messenger-RNS alapú vakcinájuk volt az első tömeges oltásra alkalmas vakcina.

Az mRNS-vakcinák azért jelentettek mérföldkövet a vakcinafejlesztésben, mert nem a kórokozó antigénjét tartalmazzák, hanem a kórokozó genetikai kódjának egy kis részletét. A nukleozid-módosított messenger RNS (tozinameran) lipid nanorészecskébe van beágyazva, ami lehetővé teszi a nem replikálódó RNS gazdasejtbe történő bejutását. Ez utasítást ad a sejteknek a vírus tüskefehérje előállítására, amelynek segítségével a vírus csatlakozik a sejtekhez. Valódi vírussal történő fertőződéskor, az immunrendszer fel tudja majd ismerni a tüskefehérjét, így kiváltja a neutralizáló antitestek termelődését és a sejtes immunválaszt is a tüske- (spike, S) antigénnel szemben.

Az mRNS-vakcinák hátránya a labilitásuk. Tárolásuk -90 és -60 °C között történik.

Sajnos sejten belül is néhány napon belül lebomlik a mRNS, és így nem termelődik több tüskefehérje, de a memóriasejtek még hosszabb ideig emlékezni fognak.

Az első fejlesztés ajánlásában 12 év feletti korosztály szerepelt, felső életkori korlát nélkül, majd egy év múlva elkészült az 5–11 éves gyermekeknek szóló, alacsonyabb dózist tartalmazó vakcina is.

A vakcina kezdetben két, 21–28 nap különbséggel beadott dózissal állt. Az Európai Unió gyógyszerfelügyeleti hatóságának szerepét betöltő uniós ügynökség közlése szerint a vizsgálatok kimutatták, hogy a vakcina egy további adagja növeli a vírus elleni antitestek előállításának képességét, és javasolták a legyengült immunrendszerű, szervátültetett betegek újraoltását. Ezt az ajánlást azután az emberek szélesebb körére is kiterjesztették.

Ugyanilyen elven működik a Moderna Spikevax vakcinája is. Ez utóbbi 100 mikrogramm mRNS-t tartalmaz,

míg a csak Pfizer 30 mikrogrammot. A lipidburok, ami szállítja az mRNS-t a két vakcinánál nem ugyanaz, molekuláris összetételükben különböznek.

Ez a vakcina -25–15 °C-on tárolható.

3. ismétlődő oltásra fél dózis beadása javasolt.

Az Oxford/Astra Zeneca Vaxzevria COVID-19 vakcinája (ChAdOx1-S) rekombináns DNS-technológiával készült, humán embrionális vese (HEK) 293 sejtekben, SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S) tüske glikoproteint kódoló csimpánz-adenovírust szaporítottak.

A Vaxzevria-val történő oltási sorozatban két adagot kell beadni, 4–12 hetes (28–84 napos) különbséggel.

Gam-COVID-Vac, hazánkban Sputnik V néven ismert, kombinált, vektor alapú vakcina két komponensből áll. Az egyik rekombináns, humán 26-os, a másik humán 5-ös szerotípusú adenovírus, mindkettőbe a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjének (spike [S] proteinjének) génjét klónozták. A két dózist 21 nap különbséggel javasolt beadni. A vakcina az orosz Gamaleya Nemzeti Epidemiológiai és Mikrobiológiai Kutatóközpont fejlesztése.

Mindkét vektorvakcina előállításánál az volt a cél, hogy hordozó vírusként olyan adenovírus típust találjanak, amellyel még valószínűleg nem találkozott az ember szervezete.

A Johnson&Johnson Janssen egyadagos vakcinája SARS-CoV-2 tüske-glikoproteint kódoló, 26-os típusú adenovírus (Ad26.COVID-2-S), PER.C6 TetR sejtvo-nalon, rekombináns DNS-technológiával lett előállítva. A Janssen oltóanyaga népszerű volt, mivel csak egy adagot kellett beadni, és könnyebb volt szállítani. Az egyadagú vakcináció lényegesen alacsonyabb, kb. 70% körüli hatékonyságot jelent.

2021 decemberében engedélyezte az Európai Gyógyszerügynökség a Novavax (NVX-CoV2373-t) vakcináját. Novavax által gyártott Nuvaxovid vakcina SARS-CoV-2, rekombináns DNS-technológiával (rovarsejtvo-nalban, baculovírus expressziós rendszerének alkalmazásával) előállított tüskefehérjét tartalmaz. A víruspartikulákhoz egy növényi eredetű adjuvánst is kapcsolnak az immunválasz fokozása érdekében. A Nuvaxovidot 18 év feletieknek 2 dózisból álló sorozatban kell beadni 3 hét különbséggel. Hasonló elven működik, mint a HPV- és a hepatitis-B-vakcina. Mivel hagyományos hatóanyag, nem hordoz genetikai információt, körülbelül annyira hatásos, mint a legkorszerűbb vakcinák, az oltásszkeptikusok is könnyebben elfogadják.

A kínai Sinopharm gyógyszergyár koronavírus elleni oltóanyaga egy inaktivált koronavírusot tartalmazó vakcina. A nálunk kapható oltás a HB02 törzsből készült.

Az inaktivált SARS-CoV-2 (Vero Cell) vakcinát egy SARS-CoV-2 törzssel állítják elő, amelyet Vero sejtekbe oltanak, majd tenyésztés, vírusok kinyerése, β -propionlaktonnal való inaktiválás, koncentráció és tisztítás után alumínium-hidroxid adjuvánssal adszorbeálják. Az adagolási rend két adagból áll, 21–28 nap különbséggel beadván.

Passzív immunizálás

Passzív immunizálás során az adott kórokozóra specifikus kész ellenanyagokat juttatunk be a szervezetbe a kórokozó gyors neutralizációjára.

Ilyenek például: az anti-HBsAg immunglobulin (HBIG, a hepatitis-B-vírus egyik antigénje ellen), veszett állat harapása esetén pedig a veszettség vírusa elleni immunglobulinok (pl. HRIG – Human Rabies Immunglobulin).

A készítményeket emberi vérplazmából állítják elő. Léteznek mérgező állatok mérgeivel szembeni immunglobulinok (pl. kígyók, skorpiók, pókok ellen, hétköznapi szóhasználatban „ellenmérgek”), ezeket állatok immunizálásával állítják elő. Vírusinaktiváció után megtisztítják a nem kívánatos másodlagos anyagoktól és koncentrálik azokat. A vérhez képest ezek a készítmények ötször vagy tízszer annyi IgG-ellenanyagot tartalmaznak milliliterenként. Ezáltal több millió ellenanyag adható be rövid időn belül, amikor a szervezet immunvédelmének támogatására van szükség. Vannak intramuscularisan beadható és vannak intravenásan alkalmazott immunglobulin-készítmények (IVIG-ek).

A korábban széleskörűen használt 16% Humán Gamma-globulin helyett jelenleg a hasonló Beriglobin (2 ml és 5 ml) használandó, posztexpozíciós profilaxisként 0,17 ml/ttk adagolásban. A készítmény a megbetegedés helye szerint illetékes járási/kerületi hivatal népegészségügyi osztályán keresztül igényelhető. Az oltóanyag egyedi importból származik, magyar nyelvű alkalmazási előírással nem rendelkezik.

A korábban használt 16% Humán Gamma-globulin készítmény hatóanyaga emberi vérből előállított immunglobulin volt. Nagy számú véradó plazmájából állították elő, és az adott népességben gyakori kórokozók, vírusantigének, baktériumantigének elleni minimális titerű antitesteket, IgG-t, IgA-t, IgM-et tartalmazott, de elsősorban IgG-molekulákat, melyek védelmet biztosítottak számos fertőző betegség ellen: kanyaró, rubeola, varicella, hepatitis-A. Mivel a lakosság körében a fenti betegségek átvészeltése és ezzel együtt a gyűjtött plazmák hatékonysága is nagyon lecsökkent, alkalmazása ki-szorult a használatból.

Beriglobinnal járványveszély esetén, hepatitis-A-fertőzött beteg környezetében a hepatitis-A-expozíciónak ki-

tett azon személyeket részesítik passzív immunizálásban, akik számára a hepatitis-A-vakcina valami miatt ellenjavallt (csecsemők, súlyosan immunszupprimált személyek). Részükre a lehető legrövidebb időn belül javasolt beadni, testtömeg-kilogrammonként 0,17 ml dózisban.

A passzív immunizálással egyidejűleg a krónikus májbetegség és az immunszupprimált személyek az aktív immunizálást is megkapják a hepatitis-A-vakcinával úgy, hogy azokat különböző testtájakra adják be.

Élő, gyengített vírustartalmú védőoltással (pl. kanyaró, rubeola, mumpsz, bárányhimlő) egyszerre nem adható. Ezek a vakcinák a Humán Gamma-globulin injekció alkalmazását követően csak 3 hónap után adhatók be.

Élő, gyengített vírustartalmú vakcinák adását követő 2 héten belül alkalmazott Humán Gamma-globulin injekció esetén, szükséges lehet a védőoltás ismételt beadása.

Vesztség elleni immunsavó

Emberi önkéntesek hiperimmunizálásával készítik és fertőzésveszélynek fokozottan kitett személyeknek adják. Vannak esetek, amikor aktív és passzív immunizálást együtt alkalmaznak, ilyen eset például, ha az állatharapásos sérülés közel van a központi idegrendszerhez, vagy nagy, mély, roncsolt sérülésről van szó, ha a sérülés olyan országban történt, ahol a vesztség előfordulása gyakori. Magyarországon a vadállatok és háziállatok vakcinázásának köszönhetően 1994 óta egyetlen emberi vesztség eset sem fordult elő, ezért az itt elszennvedett vesztségfertőzés gyanús expozíció alkalmával csak az immunrendszer hibás működése esetén ajánlott beadni a vesztség elleni humán immunglobulint. Posztexpozíciós oltásra aktív védőoltást használnak.

A HBsAg-pozitív gravidák újszülöttjei testsúlytól és kortól függetlenül aktív-passzív immunizálásban részesülnek. Jelenleg hepatitis-B elleni passzív immunizálásra az intramuscularisan alkalmazható Umanbig 180 NE/ml vagy ImmunoHBs 180 UI/ml oldatos injekciót használják, amelyek kizárólag a központi készletből a megyei kormányhivatal népegészségügyi főosztályán vagy a járási hivatal népegészségügyi osztályán keresztül biztosítható a fertőzési veszélynek kitett újszülöttek számára (6.1. táblázat).

A Hepatect 50 NE/ml hepatitis-B elleni humán immunglobulin intravénás felhasználásra való, amely specifikus antitesteket (mindenekelőtt IgG-t) tartalmaz.

Alkalmazása javasolt olyan személyeknek, akik a hepatitis-B-vel szemben azonnali védelemre szorulnak és vérzésre hajlamosak; hepatitis-B-fertőzésre gyanús expozíció esetén, amíg az aktív védőoltás hatása nem alakul ki. Javasolt olyan a HBsAg-pozitív betegeknek, akik májtranszplantáción esnek át, és a beültetett máj reinfekcióját szeretnék megelőzni.

Varicella-zoster elleni hiperimmunglobulin (VARITECT CP)

A hiperimmunsavó egészséges véradók válogatott, magas ellenanyagtiterű plazmájából előállított készítmény.

A beteggel történt expozíció esetén 96 órán belül adható profilaxisként immunkomprimált betegeknek, súlyos varicella-zoster megbetegedés esetén pedig adjuváns terápiaként.

Azoknak az újszülötteknek is javasolt posztexpozíciós profilaxisra, akiknek édesanyja a szülést megelőző 5 napon belül vagy a szülést követő 2 napon belül varicellában betegedett meg. Mivel intravénásan kell beadni, a VARITECT CP kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézetekben alkalmazható. Megrendeléséhez egyedi importengedély szükséges.

A CYTOTECT CP Biotest infúzió 100 E/ml készítmény CMV-fertőzések megelőzésére és gyógykezelésére adható hiperimmunglobulin. Egy ml oldat legalább 50 mg humán plazma proteint tartalmaz, melynek 96%-a immunglobulin G, 100 egység CMV elleni antitest tartalommal. Megelőzés céljából immunszupprimált betegeknek vagy szervátültetések után alkalmazzák a cytomegalovírus-fertőzések klinikai tüneteinek megelőzésére, csökkentésére. Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézetekben alkalmazható, mivel csak intravénásan lehet beadni.

Rekombináns monoklonális antitest RSV-infekció megelőzésére (palivizumab – SYNAGIS)

Egér-myelomasejtben, DNS-technológiával előállított, humanizált IgG-monoklonális antitest.

6.1. táblázat. HBsAg-pozitív anyák újszülöttjeinek védőoltási rendje

Védőoltás	Az oltás ideje
Hepatitis-B immunglobulin	születéskor vagy születést követően, amint lehetséges, legkésőbb 12 órán belül
HB-vakcina (0,5 ml) 1. oltás	születést követő 12 órán belül
HB-vakcina (0,5 ml) 2. oltás	az 1. oltást követő 1 hónap múlva
HB-vakcina (0,5 ml) 3. oltás	az 1. oltást követő 6 hónap múlva

Az RSV a leggyakoribb légúti kórokozó a gyermekeknél. Koraszülötteknél, akiknél az idő előtti születés miatt nem fejlődött ki tökéletesen a légzőszervük, a fertőzésnek komoly következményei lehetnek. Az RSV ellen nem alakul ki természetes védelem, ami azt jelenti, hogy évről évre elkaphatja a gyermek.

A RSV elleni vakcinát Magyarországon 2013 őszétől finanszírozottan kapják azok a gyerekek, akiknél különösen nagy kockázatot jelentene egy esetleges fertőzés. Az RSV kockázatáról és az oltás lehetőségéről a neonatológus orvos tájékoztatja az anyukákat.

A 32. héten vagy korábban született babáknak mindenképpen javasolt, de ajánlott RSV-járvány idején azoknak a 35. héten vagy korábban született csecsemőknek is, akik még nem érték el a 6 hónapos kort. Kétéves kor alatt megkaphatják azok is, akiket bronchopulmonális diszplázia miatt kezeltek koraszülöttként, vagy veleszületett, műtétileg nem korrigált szívbetegségben szenvednek.

A gyermek az oltással tulajdonképpen az RSV elleni ellenanyagot kapja meg testsúlyra pontosan kiszámolt dózisokban. Az oltás 1 hónapig ad védelemet, így nagyon fontos, hogy a novembertől márciusig tartó szezonban minden hónapban megkapja a gyermek a védőoltást.

Az RSV megelőzésére adott palivizumab (monoklonális antitest) nem befolyásolja a védőoltások hatékonyságát és beadásuk idejét.

Koronavírus elleni immunoglobulin-kezelés

A koronavírus-fertőzésen átesett személyek plazmájából kivont ellenanyag-készítmény a súlyos koronavírus-fertőzöttek gyógyulásához segítséget nyújthat (plazmaterápia).

A védőoltások beadásának általános szabályai

Védőoltások kontraindikációi

A védőoltások ellenjavallatainál figyelembe kell venni a járványügyi helyzetet, valamint a védőoltással megelőzhető betegség veszélyességét.

Oltási kontraindikációk:

- Lázas betegség (a tetanusz és veszettség elleni oltások kivételét képeznek).
- Immunológiai károsodás. Élővírus-tartalmú vakcina, illetve BCG nem adható: veleszületett immundefektus gyanúja vagy fennállása esetén, szerzett immunhiányos állapotokban: alapbetegség okozta vagy kezelés során, másodlagosan kialakult immunkárosodás esetén (pl. onkohematológiai betegségek, autoimmun kórképek).

- Korábbi súlyos, oltást követő nemkívánatos esemény előfordulása, ugyanezen oltóanyag beadása után fel lépő súlyos anaphylaxiás állapot.

A védőoltások beadása előtt ajánlott az oltandó személy egészségi állapotát felmérni:

- nem volt-e (lázos) beteg az előző 4 hétben,
- kapott-e az immunrendszerét, immunválaszát kórosan befolyásoló készítményt, kezelést,
- kapott-e egy éven belül vérkészítményt, immunglobulint,
- nincs-e allergiája az oltóanyag valamelyik összetevőjével szemben,
- várandós-e, illetve tervez-e várandósságot a következő 1–3 hónapban,
- korábban milyen oltásokat kapott, és mik voltak az erre adott reakciók.

Általános szabály, hogy két élő kórokozót tartalmazó védőoltás, pl. az MMR- és a varicellaoltás egyidejűleg vagy 4 hét időközzel adható be.

Élő kórokozót tartalmazó és elölt/inaktivált vakcina, valamint két, esetleg több inaktivált vakcina, pl. sárgaláz, hastífusz, tetanusz elleni védőoltások egyidejűleg is beadhatók.

Ugyancsak 4 hét intervallum tartandó az élővírus-vakcinák és a BCG-, illetve a BCG- és az élővírus-vakcinák beadása között. A BCG-oltás esedékessége idején a csecsemők rotavírus-vakcinációja időköz tartása nélkül elvégezhető.

Élővírus-tartalmú vakcinák immunglobulin készítménnyel egyszerre nem adhatók be. Humán gamma-globulin oltás után élővírus-tartalmú vakcinák az immunglobulin mennyiségétől függően minimálisan hat hét intervallum után adhatók be.

Az élővírus-vakcinák adását követő 2 héten belül beadott gamma-globulin az előző oltás hatékonyságát kedvezőtlenül befolyásolja, ezért ebben az esetben az élővírus-tartalmú oltóanyag beadását a gamma-globulin alkalmazását követő 3 hónap múlva meg kell ismételn.

Élő kórokozót tartalmazó oltóanyaggal történő immunizáció és a tervezett várandósság között 3 hónap várákozás javasolt. Élő kórokozó tartalmú oltóanyaggal várandósság alatt immunizáció nem végezhető. Viszont, ha a terhesség a védőoltás beadása után derül ki, nem szükséges annak megszakítása. Várandósság alatt mérlegelni kell a megelőzendő fertőzés veszélyét. Amennyiben a fertőzés megelőzése egyértelmű előnnyel jár (tetanusz vagy a veszettség posztexpozíciós profilaxisa, influenza elleni oltás, hepatitis-A, meningococcus, pertussis elleni oltás), az immunizáció az első trimeszterben is elvégezhető. Várandós környezetében bármilyen védőoltás alkalmazható.

Magyarországon a vakcina javallatával és alkalmazásával kapcsolatban az NNK által évente kiadott Védőoltási Módszertani Levélben és „A veszettség fertőzésre gyanús sérülésekkel kapcsolatos eljárásokról” szóló módszertani levélben leírtak az irányadóak. A módszertani levél szerint posztexpozíciós oltásra Magyarországon jelenleg csak az aktív védőoltást javasolják.

Dengue-láz

A dengue-láz a trópusok és szubtrópusok egyik legerjedtebb betegsége, évente 400 millió új megbetegedéssel. A világ népességének egyharmada él olyan helyen, ahol a vírus terjesztője, az *Aedes aegypti* szúnyog megtalálható, és fennáll a dengue-vírussal történő megfertőződés kockázata. A vírust hordozó szúnyog mérsékelt égövi körülményekre adaptálódva, a mediterrán térségben is elterjesztheti a dengue-lázat. Az első fertőzés az enyhe, influenzára vagy bármely más vírusfertőzésre utaló tünetektől a magas lázig, végtag-, ízületi és izomfájdalomig terjedhet. A következő fertőzés viszont már súlyos vérzéssel járó haemorrhagiás lázat okoz, ami akár halálos kimenetelű is lehet. Évente 20 ezren halnak meg a betegség következményeként. A dengue-láznak nincs oki kezelése, az ellátás kizárólag a tünetek kezelésére korlátozódik.

Az Európai Unióban Dengvaxia (Sanofi Pasteur Inc) néven 2019-ben engedélyezték 9–45 éves korú páciensek számára. Az oltóanyag egyelőre nincs törzskönyveztetve Magyarországon.

A Dengvaxia CYD-TDV gyengített élő négy-kiméra vakcina, amelyben DENV 1., 2., 3., 4. vírus szerkezeti géneket ültettek be sárgaláz 17D vakcina nem-szerkezeti gének együttesébe, majd Vero-sejtkultúrában szaporították.

A készítmény pontos indikációja:

A Dengvaxia oltóanyag a dengue-vírus 1., 2., 3., 4-es szerotípusa által okozott dengue-láz megelőzésére javasolt azon 9–45 év közötti páciensek számára, akik korábban átestek dengue-vírusfertőzésen és olyan területen

élnek, ahol a betegség endémiás. A védőoltás 9 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

Vaksináció előtt a korábbi dengue-vírusfertőzést laboratóriumi vizsgálattal megerősített kórtörténeti adatok vagy megfelelő, validált szerológiai vizsgálat alapján kell igazolni. Akik korábban nem fertőződtek meg dengue-vírussal, nem olthatók, mert esetükben a klinikai vizsgálatok hosszú távú követése során a súlyos vérzéses dengue-láz magasabb kockázatát figyelték meg.

Az alkalmazási javaslat alapján a védőoltásra nem minden utazónak van szüksége, elsősorban azoknak, akik korábban már igazoltan átestek dengue-vírusfertőzésen, és hosszabb időt készülnek eltölteni endémiás területen, vagy gyakran utaznak endémiás területre.

Az oltóanyag beadása után a vírusok helyben replikálódnak, ezzel neutralizáló antitestek termelését és sejtmediálta immunválaszt váltanak ki a dengue-vírus négy szerotípusa ellen.

Az első oltás után hat, majd tizenkét hónap múlva kell beadni a második, majd harmadik oltást. A klinikai fejlesztés során, a harmadik védőoltás után mindegyik szerotípus ellen mérhető volt neutralizáló antitesttiter.

IRODALOM

- Budai J, Nyerges G. Védőoltások. Budapest, 2003, Medicina Kiadó.
<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
 Mészner Zs. Felnőttkori védőoltások kézikönyve. Budapest, 2015, Medicina Könyvkiadó Zrt.
 Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levele a 2020. évi védőoltásokról
 Országos Epidemiológiai Központ Módszertani levele Tájékoztató a veszettségfertőzésre gyanús sérülésekkel kapcsolatos eljárásokról (Epinfo 2011; 5. különszám)
 Országos Gyógyszerészeti és Élelmiszer-egészségügyi Intézet, Gyógyszerek nyilvános adatbázisa
 Ternák G. Utazás – egészség orvosoknak. Budapest, 2006, SpringMed Kiadó.

7. ANTIVIRÁLIS KEMOTERÁPIA

RÓKUSZ LÁSZLÓ

Általános elvek

Napjainkban a vírusok okozzák a legtöbb humán megbetegedést, ennek ellenére az antivirális gyógyszerek fejlesztése messze elmaradt az egyéb antimikrobás készítmények fejlesztéséhez képest. Ez a vírusok azonosításának és szerkezeti leírásának a nehézségeivel, a laboratóriumi módszerek fejlesztésének és az antivirális szerek klinikai hatásosságának értékelési korlátaival hozható összefüggésbe.

Az utóbbi években azonban az antivirális kemoterápia és kemoprofilaxis területén jelentős fejlődés történt, elsősorban a molekuláris virológia és virális patogenezis területén elért sikereknek köszönhetően, melyek révén magas specificitású és szenzitivitású, kvantitatív vírusazonosítást alkalmazhatunk. Jelenleg világszerte több mint 70 antivirális szer áll rendelkezésre a különböző vírusos megbetegedések specifikus kezelésére. Jelentős sikereket értünk el a HIV/AIDS, a hepatitis-B- és -C-vírusok okozta megbetegedések kezelésében. Az antivirális kemoterápia során hatékony módszereket dolgoztunk ki a vírus kópiaszám ellenőrzése és az antivirális szerek farmakokinetikájának vizsgálata kapcsán.

Az antivirális szerek hatásmechanizmusai

Az antivirális ágensek a vírusreplikáció vírusspecifikus lépéseire hatnak. Miután a vírusreplikáció elsősorban a gazdasajt metabolikus funkciótól függ, az antivirális szerek a vírus specifikus funkcióit gátolják, miközben a gazdasajtek működését nem károsíthatják. Így jellemzően, az antivirális ágensek korlátozott spektrumú aktivitással rendelkeznek. A legtöbb, jelenleg ismert vírusellenes készítmény gátolja a vírusreplikációt, majd a gazdaszervezet védelmi eszköztára eliminálja a vírust. Ha a gyógyszeres kezelést felfüggesztjük, és életképes vírus perzisztál a szervezetben, a vírusreplikáció ismét bekövetkezhet. A latens, nem szaporodó vírusokra a jelenleg rendelkezésre álló antivirális szerek többnyire nem hatnak.

Az alábbiakban a főbb antivirális hatásmechanizmusokat mutatjuk be.

Vírusnukleinsav-szintézis gátlók

A legtöbb antivirális vegyület nukleozid vagy nukleotid analóg, melyek hatásmechanizmusa a vírus nuklein-

sav szintézis gátlása. A nukleozid analógok, mint amilyen pl. az *aciclovir*, monofoszfátá történő foszforilációt igényel, amelyhez a herpes simplex vírus által kódolt timidinkináz (TK) szükséges. A nem fertőzött sejtben TK nincs. Az *aciclovir* monofoszfát további foszforilációját *aciclovir*-trifoszfátá a sejt eredetű enzimek végzik. Az *aciclovir*-trifoszfát szelektíven blokkolja a virális DNS-polimeráz működését. Egyrészt kompetitíven gátolja a dGTP beépülését, másrészt lánc terminátorként működik, megakadályozva további nukleozidok inkorporációját. Azok a HSV-ok, melyek nélkülözik a TK-t, rezisztensek *aciclovir* iránt.

A *cidofovir* monofoszforilált nukleotid analóg, ami aktivitásához nem igényel vírus által kódolt TK-t. A készítmény a sejtekben lévő kinázokat használja fel a difoszfátá történő átalakításhoz, ami gátolja a vírus DNS-polimerázt és korai láncterminációt eredményez. A szer hatékony azon vírusok ellen is, amelyek nem tartalmazzak TK-t és rezisztensek az *aciclovir* iránt.

A *foscarnet* nem nukleoz(t)id analóg, inkább pirofoszfát analógnak tekinthető, ami blokkolja a vírus DNS-polimeráz pirofoszfátkötő helyeit. Így a herpeszvírus ellenes aktivitásához nem igényel intracelluláris metabolizmust.

A helikáz-primáz gátló komplexek új hatásmechanizmusú szerek, mint pl. az *amenamevir* és a *pritelivir*, hatásosak herpes simplex 1 és 2 vírusok ellen. A fenti készítmények célpontjai heterotrimerek, melyek helikázt, primázt, továbbá alegység kofaktort tartalmaznak és a DNS-replikációhoz nélkülözhetetlenek. Az *amenamevir* és a *pritelivir*, a *foscarnet*hez hasonlóan nem nukleozid analógok. Ígéretes klinikai vizsgálatok folynak az említett készítményekkel a genitális herpesz infekciók kezelésére.

A *letermovir* cytomegalovírus ellen hatékony antivirális szer, mely a vírus termináz enzim komplex gátlása révén hat, vagyis megakadályozza a vírus DNS méretre szabását és vírusrészecskébe történő becsomagolását. Aktív a ganciclovir, *cidofovir* és *foscarnet* rezisztens CMV törzsek iránt.

HIV-fertőzésben a nukleozid és nukleotid analógok gátolják a vírus komplementer DNS- (cDNS) szintézist a reverz transzkriptáz gátlásán keresztül. Ezek a szerek foszforiláció után alakulnak át trifoszfát vegyületekké, hogy kifejtsék HIV elleni aktivitásukat. Ide tartoznak a *zidovudin*, a *tenofovir*, az *emtricitabin* és az *abacavir*. A nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI)

szintén a reverz transzkriptázt kötik meg, hatásukat a dNTP-kötő (deoxinukleotid trifoszfát) hely közvetlen közelében fejtik ki. Ebbe a csoportba tartozó készítmények pl. a *nevirapin*, az *efavirenz* és a *rilvirin*.

Integráz inhibitorok

A HIV integráz enzimhez kötődve az új típusú integráz inhibitorok (II) gátolják annak funkcióját; vagyis a HIV-RNS templátról polimerizált kettősláncú DNS-szakasz nem jut be a fertőzött sejt magjába, és így a sejt DNS-állományába nem kerül beillesztésre az adott DNS-szakasz. Ilyen szerek a *raltegravir*, az *elvitegravir*, a *dolutegravir* és a *bictegravir*.

Endonukleáz inhibitorok

Az influenzavírus RNS-transzkripciójához endonukleáz enzim aktivitásra van szükség. A *baloxavir* az influenza-A- és -B-vírusok hatékony, kis molekulájú endonukleáz gátlója.

RNS antiszenz nukleotida

Az antiszenz nukleotidák víruszaporodás gátlók, melyek a messenger RNS transzkripcióját gátolják. Ilyen a *fomivirsen*, mely CMV ellen hatékony. Intravitreálisan kell alkalmazni, CMV retinitiszben, HIV-fertőzöttekben, akik más kezelésre nem reagálnak (foscarnet, ganciclovir, cidofovir).

Vírus entry inhibitorok

Az entry inhibitorok gátolják a HIV kötődését a CCR5 koreceptorú CD4+ limfocitákhoz, így megakadályozzák a vírus sejtbe jutását. A *maraviroc* CCR5 koreceptor kemokin antagonistája. Az *enfuvirtid* szintetikus peptid, mely a HIV virion sejtmembránnal való fúzióját blokkolja.

Proteázgátlók

A HIV proteáz enzim a HIV virion Gag-Pol poliproteinjét virális enzimekre és szerkezeti fehérjékre hasítja, ezt követően a virion fertőzőképessé válik. A proteázgátlók olyan vegyületek, amelyek a proteáz enzim aktív helyéhez kötődve gátolják működésüket, így a keletkezett HIV-virionok nem képesek újabb sejteket megfertőzni. A HIV-1 okozta fertőzések ellen mintegy 10 gyógyszer áll rendelkezésre a klinikai gyakorlat számára. Fontos komponensei a kombinációban használt antiretrovirális rezsimeknek. Ilyen proteáz inhibitorok pl. a *ritonavir*, a *darunavir* és az *atazanavir*.

A hepatitis-C-vírus poliproteinje olyan nem-strukturális fehérjéket tartalmaz, melyek a vírusprotein hasítását és az RNS-vírus összeszerelését hivatottak végrehajtani. A direkt-ható antivirális szerek gátolják ezeket a fehérjéket (pl. *grazoprevir*), és vannak olyanok, amelyek

pángenotípus aktivitással is rendelkeznek. Ilyenek pl. a *sofosbuvir/velpatasvir* és a *glecaprevir/pibrentasvir*.

Dekapszidáció gátlók

Az adamantánt tartalmazó *amantadin* és *rimantadin* az influenzavírus lipidburkában elhelyezkedő M2 fehérje működését gátolják, megakadályozzák a vírusburok elvesztését a sejtbe jutást követően. Az amantadinnal és a rimantadinnal szemben gyorsan kialakulhat rezisztencia, ami egy pontmutációval már bekövetkezhet.

Vírus kiszabadulását gátlók

Az influenzavírus neuraminidázát gátolják. Ilyen készítmények az *oseltamavir*, a *zanamivir* és a *peramivir*. Gátolt neuraminidáz aktivitás esetén a virionok és a sejt-törmelék egymáshoz tapadnak, így a vírus szervezeten belüli terjedése gátlódik.

Vírusellenes védelmet módosító készítmények

A veszélytett és az adaptív immunválasz a vírusos fertőzések megelőzésében és az azokból történő felépülésben fontos szerepet játszik. A szervtranszplantáció, a daganatellenes kemoterápia, a HIV-fertőzés következményeképp kialakuló immunszuppresszió súlyosabb lefolyású vírusos társbetegséggel járhat együtt és jelentős arányban válhat krónikus vírusos fertőzéssé. Az antivirális kemoprofilaxis és a preemtív kezelés a károsodott immunitású betegekben (pl. őssejt- és szolid szervtranszplantáltakban) standard eljárássá váltak napjaink klinikai gyakorlatában. Az antivirális kemoterápiára adott válaszreakció időben késő, és a vírusok iránti gyógyszerrezisztencia-kialakulás kockázata növekedhet.

Interferonok (IFN)

Az interferonok olyan citokinek, amelyek rendelkeznek direkt vírusellenes hatással, de antivirális hatást érnek el a gazdasejtekben tirozin kináz, a citoplazma szignál transducer foszforilációja és a transzkripció fehérjék aktivációja révén is. Így a vírusreplikáció több lépését gátolják. Az interferonokat a hepatitis-B- és -C-vírusfertőzésekben, ribavirinnel és más proteázgátlókkal kombinálva alkalmazzák. Ugyanakkor a krónikus HCV-fertőzés kezelésében napjainkban az interferonnak már csak marginális szerep jut.

Toll-like receptor (TLR) stimulálók

Az *imiquimod* a TLR-7, a *resiquimod* a TLR-7 és TLR-8 receptorokat stimulálja. Helyileg serkentik az IFN-alfának és több proinflammatorikus citokinnek a szekrécióját. Lokálisan (pl. krém formájában) alkalmazzák a bőrön, nyálkahártyán, az elhúzódó, recidiváló, jóindulatú HPV-fertőzésekben.

Az antivirális gyógyszerek vírusok iránti érzékenységének meghatározása

Az antivirális gyógyszerek vírusok iránti érzékenységének a meghatározása az antivirális kemoterápia vagy kemoprofilaxis alkalmazása céljából lényeges, akárcsak az antibakteriális készítmények esetében. A magas szenzitivitású és specifitású laboratóriumi tesztek mindinkább elterjednek a kereskedelmi forgalomban és a kutatói gyakorlatban. Bizonyos vírusos fertőzésekben alkalmazott antivirális szerek érzékenységi eredményei rendelkezésre állnak. Ezeket az adatokat főleg a közegészségügyi intézetek virológiai laboratóriumai hozzák nyilvánosságra. Ilyen infekciók pl. az influenza, a herpes simplex vírus, a varicella-zoster vírus, a hepatitis-B- és -C-vírusok okozta fertőzések. Lényeges kérdés a HIV-fertőzés során alkalmazott antivirális készítmények érzékenységi adatai is, hiszen ezen múlik a kezdeti terápiás rezsim alkalmazása vagy annak módosítása.

A vírusok mennyiségi meghatározása

A testfolyadékokban (elsősorban a plazmában és a liquorban) mért vírus-kópiaszám a vírusos fertőzés diszszeminációjának és esetleges klinikai súlyosságának lehet jelzője. A nagy pontosságú vizsgálatok elvégzésére nagy érzékenységű és specifitású tesztek állnak rendelkezésre az akkreditált virológiai laboratóriumokban. A vírus mennyiségi meghatározásának egyik fontos oka az antivirális terápia hatékonyságának a mérése (pl. HIV-1-fertőzés, HCV-, HBV-, CMV-, BK-vírus, adenovírus-infekció).

Az antivirális készítmények iránti rezisztencia

Az antivirális készítmények iránti rezisztencia, az antibakteriális szerekéhez hasonlóan, növekvő problémát jelent. A gyógyszerek iránti rezisztencia lehetősége akkor merül fel, ha a klinikai vagy virológiai válasz elmarad az antivirális kezelés ellenére. A klinikai hatástalanság jelentkezhethet a károsodott immunitású betegekben gyógyszerérzékeny vírusok esetében is. A rezisztens variánsok megjelenésének főbb kockázati tényezői a következők: magas virális replikációs arány; olyan fertőzés, melynek során elhúzódó és gyors a vírus turnover; általában RNS-vírusfertőzés; szelektív gyógyszernyomás, elhúzódó és ismételt gyógyszerhasználat részben szuboptimális adagolással; az antivirális célmolekulák mutációi.

Az antivirális szerek kombinációja

A különböző hatásmechanizmusú, kombinált antivirális készítmények alkalmazásával mérsékelhetjük vagy megelőzhetjük a várható gyógyszerrezisztencia kialakulását. A kórképekért felelős vírusos kórokozók genetikailag heterogének lehetnek, különböző rezisztens mu-

tánsokkal. Az antivirális szerek kombinációja szélesebb aktivitásspektrummal rendelkezik, mint egy készítmény. Az antivirális szerek kombinációja lehetőséget ad az adott készítmény önmagában történő adagjának a mérséklésére, esetleges a toxicitás redukciójára is.

Farmakodinámiás hatás

A humán farmakokinetikai vizsgálatok meghatározták az antivirális gyógyszerek felszívódási, a folyadékterekben történő stabilitási, metabolikus tulajdonságait, valamint szöveti megoszlásait. Ezek a vizsgálatok leírták az antivirális szerek vérben és egyéb testnedvekben elért koncentrációját, klinikai hatásukat, toxicitásukat. Az antivirális szerek farmakodinámiás jellemzőit legpontosabban az antiretrovirális készítményeknél írták le. Így meghatározták a gyógyszerek plazma csúcs- és mélykoncentrációit, a felezési időket, a gyógyszer szérumszint koncentráció görbe és időtengely által bezárt területének a nagyságát. De más antivirális készítmények esetében is igen pontos farmakodinámiás jellemzőket lehetett azonosítani, így pl. a herpeszvírus, HCV, HBV ellenes készítmények esetében is.

Antivirális kezelés hepatitis-B-vírusfertőzésben

HBV okozta akut hepatitisben többnyire nem alkalmazunk antivirális kezelést, de nukleozid és nukleotid analógok adása előnyös lehet. A krónikus HBV okozta hepatitisben alkalmazott készítményeket és főbb jellemzőiket a 7.1. táblázatban tüntettük fel.

A speciális betegcsoportok (HBeAg-pozitív felnőttek, kompenzált cirrózis, dekompenzált cirrózis, májtranszplantált betegek, HBV-HIV-koinfekciós, HBV-HCV-koinfekciós betegek, krónikus D-vírus-hepatitis, gyermekek, várandósság alatti személyek, kemoterápiában, immunosuppresszív vagy biológiai kezelésben, csontvelő- vagy őssejt-transzplantációban részesülő betegek, dializált és veseátültetés után lévő betegek, extrahepatikus manifesztációjú betegek) kezelése hepatológiában jártas szakorvosi feladatkör.

Antivirális kezelés hepatitis-C-vírusfertőzésben

Krónikus HCV okozta hepatitisben a fő cél a tartós vírusválasz (HCV PCR-negativitás az antivirális kezelés befejezése után 3 hónappal) elérése, ill. súlyos májbetegség kialakulásának a megelőzése (májcirrózis, hepatocellularis carcinoma, extrahepatikus manifesztációk). A nagyarányú, hatékony gyógyszerfejlesztések, klinikai vizsgálatok következtében ma már az interferonmentes, direkt ható antivirális (DAA, Direct Acting Antivirals) kezelést preferáljuk (7.2. táblázat).

A sofosbuvir/ledipasvir vagy az ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir az 1-es genotípus ellen hatékony kombinációk. A sofosbuvir és a testtömeghez illesztett ribavirin kombinációja a 2-es és 3-as genotípus ellen preferált rezsim. A sofosbuvir/ledipasvir rezsim a 4-es ge-

notípus ellen hatékony szer. A sofosbuvir/ledipasvir és a sofosbuvir/velpatasvir kombinált szereket az 5-ös és 6-os genotípusok ellen használhatjuk. Az interferon alapú kezelést ritkán alkalmazzák, elsősorban a 3-as genotípus esetén jöhet szóba. A sofosbuvir, ribavirin, pegylált inter-

7.1. táblázat. HBV elleni készítmények

Gyógyszer	Adagolás	Időtartam	Megjegyzés
PEG-interferon-alfa-2a	1x180 µg/hét sc. inj. ¹	48 hét	dekomp. májcirrózis: ellenjavallt
Interferon-alfa-2b	3x6–9 ME/hét sc. inj.	16–24 hét	standard interferon
Entecavir	1x0,5 mg/d po	optimális? ²	naiv vírus esetén
	1x1 mg/d po	optimális? ²	lamivudin rezisztencia esetén
Tenofovir dizoproxil	1x245 mg/d	optimális? ²	csont- vagy vesebetegség esetén nem ajánlott ³
Tenofovir alafenamid	1x25 mg/d po	optimális? ²	csont- vagy vesebetegség esetén ajánlott
Lamivudin	1x100 mg/d po	optimális? ²	emelkedő rezisztencia kezdő szerként nem ajánlott

¹ Beszűkült vesefunkció esetén adag: 1x135 µg/hét

² Antivirális kezelés felfüggeszhető: HBV-DNS nem detektálható és a HBsAg negatívvá válik, ha HBsAg+ és a beteg nem cirrotikus, GPT normális értékű, nincs fibrózis progresszió. Más esetekben (pl. HBeAg+) hepatológiai konzílium javasolt

³ Entecavir vagy tenofovir-alafenamid ajánlott

7.2. táblázat. HCV elleni készítmények (Hepatitisz Terápiás Bizottság: Magyar konszenzusajánlás 2020)

Készítmény			Genotípus
PEG-interferon-alfa-2a ^{*,&}			G3
Proteáz-gátlók	Polimeráz-gátlók	NS5A-gátlók	
Paritaprevir ^{1,&}		Ombitasvir ^{1,&}	G4
Paritaprevir ^{1,&}	Dasabuvir ^{&}	Ombitasvir ^{1,&}	G1
	Sofosbuvir ^{2,3,#}	Ledipasvir ^{3,#}	G1, (G2-3), G4-6
Grazoprevir ^{4,&}		Elbasvir ^{4,&}	G1, G4
	Sofosbuvir ^{2,5,#}	Velpatasvir ^{5,#}	mindegyik
Glecaprevir ^{6,&}		Pibrentasvir ^{6,&}	mindegyik
Voxilaprevir ⁷	Sofosbuvir ^{2,7}	Velpatasvir ⁷	mindegyik
Ribavirin ^{*,&,#}			mindegyik

^{*} Csak kivételesen, korábban nem kezelt, 3-as genotípussal fertőzött, nem cirrotikus betegekben, megfelelő interferonmentes kezelési lehetőség hiányában alkalmazható

[&] Végstádiumú vesebetegségben is alkalmazható

[#] Dekompenzált májcirrózisban is alkalmazható

¹ Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fix dóziszú kombináció

² Önmagában nem elérhető

³ Sofosbuvir/ledipasvir fix dóziszú kombináció

^{1,&} Grazoprevir/elbasvir fix dóziszú kombináció

^{5,#} Sofosbuvir/velpatasvir fix dóziszú kombináció

^{6,&} Glecaprevir/pibrentasvir fix dóziszú kombináció

⁷ Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fix dóziszú kombináció

^{*} Interferon alapú és interferonmentes kombinációkban alkalmazható

PEG: pegilált; NS5A = hepatitis-C-vírus replikációs komplex

feron kombinált kezelés jó hatékonyságú minden genotípus ellen. Kezelés hatástalansága esetén hepatológiai konzílium indokolt az újabb kezelés meghatározása céljából.

HCV okozta akut hepatitiszben a nemzetközi ajánlások alapján IFN-mentes, 6–12 hetes direkt ható antivirális kezelést javasolnak. Hazánkban a ribavirin elérhetősége 2021-től beszűkült.

Sofosbuvir/ledipasvir

A *sofosbuvir* nukleotid prodrug. A készítmény RNS polimeráz gátló. Hatását foszforiláció után fejt ki, így közvetetten HCV NS5B gátló. A *ledipasvir* HCV NS5A gátló szer. Az NS5A és az NS5B nem strukturális fehérjék, melyek fontosak a vírusreplikációban. Az 1-es, 4–6-os genotípusú idült HCV-fertőzés esetén alkalmazható szer. Az 1-es és 4-es genotípusú fertőzésekben, dekompenzált májcirrózisban is adható. Naiv betegekben a kezelés hossza 8–12 hét. A kezelés hatékonysága magas ($\geq 95\%$). Korábban már kezelt, cirrózis nélküli betegekben a terápia hossza 12 hét, cirrózisos betegekben 24 hét. A tartós vírusválasz (SVR) arány 94–99%-os. A leggyakoribb mellékhatás: fejfájás, gyengeség. A legtöbb interakciót rifampicinnel és orbáncfűvel figyeltek meg. A rezisztencia ritka.

Sofosbuvir/velpatasvir

A *velpatasvir* hatékony pángenotípusú HCV NS5A gátló szer. A *sofosbuvir*val együtt fix dózisú kombinált készítményként forgalmazzák. A sofosbuvir/velpatasvir kombináció a HCV 1–6 genotípusa által okozott krónikus hepatitisz minden formájában alkalmazható, beleértve a dekompenzált májcirrózist is. Utóbbi esetben ribavirin csatlakoztatása is javasolt. A terápia időtartama 12 hét, SVR arány 99%-os. A leggyakoribb mellékhatás: fejfájás, gyengeség. Amiodaronnal történt együttes adása szignifikáns bradycardiát okozhat, ezért annak alkalmazása ellenjavallt. A rezisztencia ritka.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

A *voxilaprevir* 2. generációs HCV ellenes szerin proteázgátló. A sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir készítményt fix dózisú kombinációban forgalmazzák. A szer a HCV 1–6 genotípusa által okozott krónikus hepatitisz minden formájában alkalmazható, beleértve a dekompenzált májcirrózist és a korábban már DAA-val eredménytelenül kezelt betegek esetében is. A kezelés időtartama 12 hét. Az SVR arány 99%-os. A leggyakoribb mellékhatás: fejfájás, gyengeség, hasmenés. Amiodaronnal történt együttes adása szignifikáns bradycardiát okozhat, ezért annak alkalmazása ellenjavallt. A rezisztencia ritka.

Grazoprevir/elbasvir

A *grazoprevir* 2. generációs HCV NS3/4A szerin proteázgátló, míg az *elbasvir* hatékony NS5A inhibitor.

A készítményt fix dózisú kombinációban forgalmazzák. A szer ribavirinnel vagy nélküle, az 1-es és 4-es genotípusú HCV okozta idült hepatitiszben adható, kompenzált stádiumú cirrózisos vagy nem cirrózisos, naiv vagy már korábban kezelt (PEG IFN+ribavirin±proteázgátló) betegekben. Ebbe a betegcsoportba tartoznak a HIV-társfertőzöttek, a végstádiumú vesebetegek és a hemodializáltak is. Mindkét komponens metabolizmusa a májon keresztül történik. A korábban már sikertelenül kezeltékben, 1b genotípus esetében, 12 hetes kezelési időtartam javasolt, ribavirinnel kombinálva, 1a vagy 4-es genotípus esetében 16 hetes kezelési idő indokolt ribavirin nélkül. Minden más esetben 12 hetes grazoprevir/elbasvir kezelés javasolt. A leggyakoribb mellékhatás: fejfájás, gyengeség, hasmenés. Anémia a ribavirin adásával függhet össze. NS5A-rezisztens polimorfizmus 1a genotípus esetén előfordulhat, de ribavirinnel történő együttes alkalmazás esetén rezisztenciavizsgálat (RAV/RAS-teszt) nem szükséges. Magyarországon a készítmény forgalmazása 2021-ben megszűnt.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir

Az *ombitasvir* NS5A-gátló, a *paritaprevir* NS3/4A proteáz inhibitor. A *ritonavir*nek nincs direkt HCV-ellenes hatása, de hepatikus CYP3A gátló és egyúttal a *paritaprevir* vérszintjét emeli. A készítményt fix dózisú kombinációban forgalmazzák dasabuvirral együtt, ami egy NS5B polimeráz gátló szer. Az ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir kombinációt a krónikus HCV-hepatitisz kezelésére törzskönyvezték, az 1-es és 4-es genotípussal fertőzött, kompenzált stádiumú cirrózisos vagy nem cirrózisos, terápia naiv vagy PegIFN±RBV±proteáz inhibitor kezeléssel sikertelenül kezelt beteget, beleértve a HIV-társfertőzötteket és a végstádiumú vesebeteget. A 12 hetes kezelés után jelentős SVR érhető el (97–99%). 1a genotípus esetében ribavirinnel történő kombináció javasolt. A gyógyszer-interakciók ellenőrzése szükséges a kezelés előtt és alatt. A leggyakoribb mellékhatás: kiütés, fejfájás, gyengeség. Rezisztencia ritka.

Glecaprevir/pibrentasvir

A *glecaprevir* NS3/4A proteázgátló, míg a *pibrentasvir* NS5A-gátló, fix dózisú kombinált készítmény. A GLE/PIB kombináció (ribavirin nélkül), bármely genotípussal fertőzött, kompenzált stádiumú cirrózisos vagy nem cirrózisos, terápia-naiv vagy PEG-IFN+RBV±SOF-kezeléssel vagy SOF+RBV-kombinációval sikertelenül kezelt betegek esetében az alkalmazási előírásban feltüntetettek szerint alkalmazható, beleértve a HIV-társfertőzötteket, a végstádiumú vesebeteget és a dializáltakat is (eGFR <30 ml/min). Ugyanakkor klinikai tapasztalatok hiányában nem ajánlott olyan betegek ismételt kezelésére, akiket korábban sikertelenül kezelték NS5A-inhibitorral. Az elérhetőség és a költséghatékonyság függvényében G2-

vagy G3-genotípussal fertőzött betegekben elsők között választható IFN-mentes kezelés. A kezelés időtartama nem cirrózisos betegekben bármely genotípus esetén 8 hét, minden más esetben 12 hét. PEG-IFN+RBV±SOF-kezeléssel vagy SOF+RBV-kombinációval sikertelenül kezelt betegek esetében a kezelés ajánlott időtartama 3-as genotípusú fertőzés esetén cirrózis nélkül és cirrózissal is egyaránt 16 hét. A leggyakoribb mellékhatás: fejfájás, gyengeség, a betegek kb. 10%-ában. A rezisztencia ritka.

Pegylált interferon + ribavirin

Egyik készítményt sem lehet monoterápiában alkalmazni krónikus HCV-hepatitisben. Új PegIFN+RBV-kezelés csak terápia-naiv, nem cirrózisos, HCV 3-as genotípussal fertőzött betegben kezdhető, megfelelő IFN-mentes kezelési lehetőség hiányában. Számos mellékhatása ismert mindkét szernek. Az interferon főbb mellékhatásai: influenzaszerű tünetek (hidegrázás, láz, fejfájás, gyengeség), csontvelői szuppresszió (granulocytopenia, thrombocytopenia). Neuropszichiátriai eltérések (depresszió, szorongás, aluszékonyosság, zavart tudat, gyengeség). Étvágytalanság, fogyás, alopecia, hipertireózis, aritmia, hasmenés. A ribavirin főbb mellékhatásai: hemolitikus anémia, aritmia, viszketés, alvászavar, depresszió. Ma már az interferonmentes, direkt ható antivirális kezelést preferáljuk. (A hazánkban nem forgalmazott vagy a biztosító által nem támogatott készítményeket nem említettük.)

Herpeszvírus-fertőzés antivirális kezelése

Aciclovir, valaciclovir

Az *aciclovir* enzim mediálta foszforiláció révén aciclovir trifoszfát formájában gátolja a herpeszvírus DNS polimerázt, így blokkolja a vírus DNS szintézisét. A *valaciclovir* az aciclovir prodrogja. Jobb az orális felszívódása és 3–5x nagyobb a biohasznosulása, mint a per os adott acicloviré.

Az aciclovirt és a valaciclovirt elsősorban a HCV és VZV okozta fertőzések kezelésében alkalmazzuk. Lokális, orális és parenterális kiszerezése van forgalomban. A valaciclovirnek csak orális formája ismeretes. Genitális herpeszben alkalmazva a tünetek mérséklését eredményezi. A víruszaporodást a kezdeti fázisban kb. 90%-kal mérsékli. A rekuráló genitális HSV-fertőzés esetében elegendő 2–3 napos kezelési idő. A valaciclovir a genitális HSV átvitelét 48%-kal mérsékli a heteroszexuális partnerekben. A parenterális aciclovir alkalmazás indikációja: károsodott immunitású személyek nyálkahártya és bőr HSV-fertőzése, újszülöttkori HSV-infekció, immunkompetens személyek disszeminált vagy adott szerv invazív fertőzése, HSV-encephalitis, súlyos VZV-infekció (pneumonia, encephalitis, thrombocytopenia, hepa-

titisz vagy károsodott immunitású betegek VZV-infekciója). Aciclovir javasolt zoster-infekcióban is. Aciclovir és valaciclovir kemoprofilaxis mérsékli a HSV-rekurrencia incidenciáját csontvelő- és szolid szerv-transzplantált betegekben. Valaciclovir hatékonyabb a CMV prevenciójában.

A készítményeknek kevés a mellékhatásuk. A leggyakoribb mellékhatás: fejfájás, hányinger, hányás. Ritkán vesekárosodás léphet fel, ezért fontos a beteg megfelelő hidráltási állapota. Ritkán neurológiai mellékhatások észlelhetők: tremor, mioklonus, zavart tudatállapot. Rezisztencia ritka, immunkompetens személyekben <1%, csökkent védekezőképességük esetében 5%, de csontvelő-transzplantáltakban elérheti a 30%-ot. Aciclovir-rezisztens vírusok esetében az iv. foscarnet vagy cidofovir hatékony lehet.

Penciclovir, famciclovir

A *penciclovir* aciklikus guanin analóg. A vírus timidinkináz révén penciclovir monofoszfáttá alakul át, majd penciclovir trifoszfáttá. A vírus DNS-be épül be, ezáltal a sejt osztódása lehetetlenné válik. A penciclovir biohasznosulása orális alkalmazás esetén csupán 2%, szemben a famcicloviréval (77%). A *famciclovir* orális prodrug, a májban alakul át penciclovirrá.

A penciclovirt és a famciclovirt a HCV és VZV okozta fertőzések kezelésében alkalmazzuk. A penciclovirt elsősorban krém formában használjuk, míg a famciclovirt kapszula formában, elsősorban a recidiváló HSV-, VZV-fertőzésekben, utóbbit rekuráló genitális herpeszekben is. Kevés mellékhatással rendelkeznek, a rezisztencia ritka.

Ganciclovir, valganciclovir

A *ganciclovir* aciklikus dezoxiguanozin analóg, több herpeszvírus species ellen hatásos, beleértve a HSV-, VZV-, CMV-, EBV-, HHV-8 vírusokat. A CMV- és EBV-fertőzések iránt hatékonyabb, mint az aciclovir. A ganciclovir biohasznosulása orális alkalmazás esetén < 10%. A *valganciclovir* a ganciclovir prodrogja. Biohasznosulása orális használat esetén a ganciclovir kb. 60%-a.

A ganciclovirnak orális, parenterális és intraoculáris implantátuma van forgalomban. A valganciclovirnek tablettás kiszerezése van. Mindkét szer a CMV-retinitisz kezelésére forgalmazzák. Az immun rekonstitúció hiánya esetén hosszú idejű szuppressziós terápia szükséges. AIDS-betegek életet veszélyeztető CMV-betegségében, egyéb immunszupprimált állapotban, transzplantált betegek CMV-betegségének megelőzésére alkalmazzuk. Károsodott immunitású betegek szervspecifikus invazív CMV-betegsége esetén az iv. ganciclovir terápia hatásos aránya 70–90%-os, de AIDS-betegek CMV-encephalitisében, csontvelőtranszplantáltak CMV-pneumonitisében a sikeres kezelési arány kisebb. A hosszantartó

ganciclovir kezelés során mellékhatások jelentkezhhetnek, így pl. csontvelő-szuppresszió iv. adáskor 50%-ban), láz, vizenyő, fejfájás, flebitisz, neuropátia, exanthema, hányinger, hányás, mialgia. Ezeket a szereket preemptív terápiában is alkalmazzuk CMV-virémia vagy -antigénémia kapcsán. A CMV-betegség megelőzésére a preemptív valganciclovir kezelés is hatékony. Ganciclovir rezisztencia előfordulhat, ami a kezelés hosszától is függhet. Foscarnet és cidofovir kezelés lehet alternatíva.

Letermovir

A *letermovir* a CMV DNS termináz komplex inhibitora. Specifikus indikációja: CMV-fertőzés és -betegség megelőzése a CMV-szeropozitív allogén őssejt-transzplantált recipiensben. A leggyakoribb mellékhatás: hányinger, hányás, hasmenés. Figyelni kell a gyógyszer-interakciókra, különösen az immunszuppresszív szerekre és az antimikrobás készítményekre. Óvatosságot igényel beszűkült vesefunkcióban. Rezisztencia előfordulása ritka. Cidofovir, foscarnet, ganciclovir rezisztenciában is hatékony.

Foscarnet

A *foscarnet* pirofoszfát analóg, számos vírus-RNS és -DNS polimerázgátlója. A TK-hiányos, aciclovir rezisztens HSV és VZV, érzékenyek foscarnet iránt. A foscarnet az extraretinális CMV-betegségben hatékony szer, hasonlóan a ganciclovirhoz. AIDS-betegek CMV-retinitisében is hatékony. Ganciclovirral kombinálva hatékonyabb a CMV-retinitisz kezelésében. Vesekárosodásban a nefrotoxicitás mértéke növekedhet. A lassú infúziós sebesség, fiziológiás sóinfúzióval történő hidrálás a mellékhatásokat mérsékli. Egyéb mellékhatások: anémia, neutropénia, láz, epilepszia, fejfájás, genitális fekélyek, elektrolitzavarok, aritmiák. AIDS-betegekben alkalmazva a rezisztencia mértéke nagyobb (13–37%).

Cidofovir

A *cidofovir* aciklikus citozin származék. A gazdaszervezet sejt enzimjei révén aktív difoszfáttá alakul át. Vírus DNS-polimeráz és DNS-szintézis gátló. Felezési ideje rövid, de az antivirális hatás elhúzódó, mivel a metabolitjának prolongált az intracellularis koncentrációja. A kereskedelmi forgalomban iv., helyi gél és intravitrealis injekció formában létezik. Elsősorban CMV-retinitiszben alkalmazzák. Toxikus mellékhatásai (vesekárosodás, hasmenés, hányás, neutropenia, látászavar, uveitisz, láz) miatt a ganciclovir vagy foscarnet terápiás elégtelenségben indikált. De alkalmazható egyéb szisztémás CMV-infekcióban, HSV-fertőzésben, papillomavírus-betegségben, transzplantáltakban fellépő invazív adenovírus-infekcióban és lehetséges vesetranszplantáltak BK-vírusfertőzésében is adni. Vannak adatok arra nézve is, hogy fekete himlőben, vacciniában és majomhimlőben is hatásos lehet. A rezisztencia ritka.

Influenza elleni antivirális készítmények

Oseltamivir, zanamivir, peramivir (neuraminidáz inhibitorok)

Az *oseltamivir* (2x75 mg/d, 5 napon át) és a *zanamivir* (2x10 mg/d inhalálva, 5 napon át) hatékonyak az influenza-A és -B kezelésére és megelőzésére. Az influenzamegbetegedés korai szakában megkezdett kezelés felnőttekben csökkenti a betegség súlyosságát és lefolyásának időtartamát, csökkenti az alsó légúti szövődmények kialakulásának kockázatát, mérsékli az antibiotikumok alkalmazásának idejét. A *peramivir* (1x600 mg) a nemkomplikált influenza iv. használatára törzskönyvezték, napi 1x adagban. Az oseltamivir amantadinnel vagy ribavirinnel kombinálva nem javította a klinikai hatékonyságot. A szerek leggyakoribb mellékhatásai a hányinger, hányás, hasmenés. Rezisztencia kialakulhat.

Baloxavir marboxil

A *baloxavir* endonukleáz aktivitású polimeráz fehérje gátló. Egyszeri adagban alkalmazzák, influenza-A- és -B-fertőzésekben, 12 éves kortól. Kevés a jelentett mellékhatás és a rezisztencia ritka.

Egyéb antivirális szerek

Ribavirin

A *ribavirin* purin nukleozid, bizonyos DNS-vírusok és számos RNS-vírus ellen hatékony, így influenza-A és -B, parainfluenza, koronavírus (MERS), morbilli, RSV, retrovírusok, Lassa-vírus, egyes hantavírus és HCV ellen.

A ribavirin aeroszol RSV-bronchiolitiszben és pneumoniában alkalmazható, valamint influenza-A- és -B-fertőzésekben. A ribavirin aeroszol kombinált alkalmazása iv. immunglobulinnal és palivizumab anti-RSV monoklonális ellenanyaggal csökkenti a csontvelő-transzplantáltak és egyéb súlyosan immunkárosodott személyek RSV-fertőzések okozta halálozási arányát.

A szisztémás ribavirin adása csökkenti a Lassa-láz és a koreai hemorrágiás láz veseszindrómával kórkép halálozását. Úgy tűnik, hogy a ribavirin hatékony a kongói-krimi hemorrágiás lázban és a Nipah-vírusinfekcióban is. A ribavirin egyéb, ismeretlen eredetű hemorrágiás láz kezelésében vagy esetleges biológiai fegyverként használt arenavírus vagy bunyavírus okozta kórképekben is alkalmazható. Újabban a SARS- és MERS-infekciókban is alkalmazták. A ribavirin, pegilált interferonnal együtt alkalmazva, a HCV okozta idült hepatitisz kezelése során növeli a tartós vírusválasz (SVR) arányát. Ugyanakkor az új típusú direkt ható antivirális szerekkel, többnyire nem szükséges kombinált alkalmazásuk.

Humán immunhiányt okozó vírus (HIV) ellenes készítmények

A HIV/AIDS elleni antiretrovirális kezelés mélyreható ismereteket kíván. A hospitalizált betegeket kijelölt infektológiai osztályokon, a járóbetegeket kijelölt infektológiai szakambulanciákon kezelik a szakemberek. A helyszűke miatt is ehelyütt csak táblázatos formában tüntettük fel a HIV-ellenes készítmények közül a fontosabbakat (7.3. táblázat), illetve az antiretrovirális fix dózisú kombinációk közül néhányat (7.4. táblázat).

Koronavírus elleni szerek

A SARS-CoV-2 pandémia súlyos terhet ró a világra. Jelenleg nincs specifikus kezelésre mód. Számos klinikai vizsgálat folyik.

Favipiravir: enyhe, középsúlyos betegség esetén, ambuláns keretek között favipiravir adása szoba jöhet a kór korai szakában (a tünetek kezdetét követően 3–5 napon belül, az alapellátásban is). Hatékonyságára vonatkozóan a klinikai eredmények ellentmondásosak. Súlyos állapotban adását támogató klinikai evidenciák nem állnak rendelkezésre.

Remdesivir: COVID-19-ben jelenleg a remdesivir rendelkezik európai törzskönyvvel. A jelenleg rendelkezésre álló klinikai adatok magas gyógyulási arányról és alacsony súlyos, nem kívánatos esemény előfordulási gyakoriságról számolnak be. A 2–3. trimeszterben lévő várandósok esetén adagolása individuálisan, a kockázat-haszon mérlegelésével javasolható.

Molnuparavir: ribonukleozid analóg, a végső klinikai vizsgálatok alapján rizikófaktorral rendelkező betegek-nél a hospitalizáció és elhalálozás kockázatát 30%-kal csökkentette. Az EMA engedélyezte a klinikai alkalmazását.

Nirmatrelvir/ritonavir: klinikai vizsgálatok alapján enyhe és középsúlyos állapotú, kockázati tényezővel rendelkező betegekben jelentősen csökkentette a hospitalizáció és az elhalálozás valószínűségét. Az FDA engedélyezte alkalmazását.

Minden más antivirális terápia az experimentális, indikáción túli gyógyszeralkalmazás körébe tartozik.

Tocilizumab: rekombináns humanizált monoklonális ellenanyag, ami interleukin-6 receptor blokkoló. COVID-19 infekció során kialakult citokinvihar esetén lehet alkalmazni. Súlyos klinikai tünetek, fokozódó hypoxaemia ± láz esetén is javasolható adása.

Baricitinib: feltételezhetően antivirális hatással is rendelkező tirozin-kináz gátló készítmény, mely remdesivirrel történő együttes adáskor rövidítette a klinikai javulásig eltelt időt. A rendelkezésre álló adatok és nemzetközi irányelvek alapján az antivirális terápiához és de-

xametazonhoz illesztve, additív jelleggel citokinviharban a tocilizumab alternatívájaként szolgálhat.

Bamlanivab ± etesevimab: antitest javasolható egyszeri infúzióban, hospitalizációt nem igénylő magas kockázatú betegek esetében (BMI ≥ 35, krónikus vesebeteg-

7.3. táblázat. Fontosabb HIV-ellenes készítmények

Generikus név	Rövidítés	Engedélyezve (év)
Nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NRTI-k)		
Zidovudin	ZDV, AZT	1987
Didanozin	ddI	1991
Zalcitabin	ddC	1992
Stavudin	d4T	1994
Lamivudin	3TC	1995
Abacavir	ABC	1998
Tenofovir fumarat	TDF	2001
Tenofovir alafenamid	TAF	2015
Nem-nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NNRTI-k)		
Nevirapin	NVP	1996
Delavirdin	DLV	1997
Efavirenz	EFV	1998
Etravirin	ETR	2008
Rilpivirin	RPV	2010
Proteáz-inhibitorok		
Saquinavir	SQV	1995
Ritonavir	RTV	1996
Indinavir	IDV	1996
Nelfinavir	NFV	1997
Amprenavir	APV	1999
Lopinavir/ritonavir	LPV/r	2000
Atanazavir	ATV	2003
Fosamprenavir	FPV	2003
Tipranavir	TPV	2005
Darunavir	DRV	2006
HIV entry-inhibitorok		
Enfuvirtid	ENF, T-20	2003
Maraviroc	MVC	2007
Ibalizumab	IBA	2018
Integráz-inhibitorok		
Raltegravir	RAL	2007
Elvitegravir	EVG	2011
Dolutegravir	DTG	2013
Bictegravir	BIC	2018

7.4. táblázat. Antiretrovirális fix dózisu kombinációk

Gyógyszer osztály	Generikus név	Rövidítés	Dózis	Eng. éve
2 NRTI	zidovudin+lamivudin	ZDV/3TC	2x1/d	1997
3 NRTI	abacavir+zidovudin+lamivudin	ABC/ZDV/3TC	2x1/d	2000
Boosted (b) PI	lopinavir+ritonavir	LPV/RTV	1-2x/d	2000
2 NRTI	tenofovir+emtricitabin	TDF/FTC	1x1/d	2004
2 NRTI	abacavir+lamivudin	ABC/3TC	1x1/d	2004
2NRTI+NNRTI	tenofovir+emtricitabin+efavirenz	TDF/FTC/EFV	1x1/d	2006
2NRTI+NNRTI	tenofovir+emtricitabin+rilpivirin	TDF/FTC/RPV	1x1/d	2011
2NRTI+bINSTI	tenofovir+emtricitabin+elvitegravir	TDF/FTC/EVGc	1x1/d	2012
2NRTI+INSTI	abacavir+lamivudin+dolutegravir	ABC/3TC/DTG	1x1/d	2014
Boosted PI	atazanavir+cobicistat	ATV/c	1x1 d	2015
Boosted PI	darunavir+cobicistat	DRC/c	1x1 d	2015
2NRTI+bINSTI	tenofovir+emtricitabin+elvitegravir+cobicistat	TAF/FTC/EVG/c	1x1/d	2015
2NRTI+NNRTI	tenofovir+emtricitabin+rilpivirin	TAF/FTC/RPV	1x1/d	2016
2NRTI	tenofovir+emtricitabin	TAF/FTC	1x1/d	2016
2NRTI+INSTI	tenofovir+emtricitabin+bictegravir	TAF/FTC/BIC	1x1/d	2018
2NRTI+bPI	tenofovir+emtricitabin+darunavir+cobicistat	TAF/FTC/DRV/c	1x1/d	2018
2NRTI+NNRTI	tenofovir+lamivudin+doravirin	TDF/3TC/DOR	1x1/d	2018

NRTI: nukleozid reverz transzkriptázgátlók, NNRTI: nem-nukleozid reverz transzkriptázgátlók, PI: proteáz-inhibitorok, INSTI: integráz-inhibitorok, b: boosted, EVGc: elvitegravir + cobicistat

ség, cukorbetegség, immunszuppresszív betegség vagy kezelés, életkor ≥ 65 év és szív- és érrendszeri betegségben szenvednek, vagy magas vérnyomásuk van, vagy idült obstruktív tüdőbetegségben vagy más krónikus légúti betegségben szenvednek). A bamlanivimab önmagában alkalmazva a delta variáns ellen nem hatékony.

Casirivimab/imdevimab: antitestkóktél javasolható egyszeri infúzióban, hospitalizációt és oxigénterápiát nem igénylő, súlyos lefolyásra hajlamosító rizikóval rendelkező betegek számára.

Rekonvaleszcens betegek szérumának alkalmazása is egy lehetséges kezelési mód.

A jelenleg elérhető irodalmi adatok, nemzetközi ajánlások alapján a COVID-19 kezelésére **nem javasolt** terápia: chloroquin, hydroxychloroquin, lopinavir/ritonavir, azithromycin, doxycyclin, ivermectin.

Igazolt SARS-CoV2-fertőzött, felnőtt betegek rizikóadaptált antivirális kezelése (EMMI 2021 ajánlás alapján)

- *Enyhe betegség esetén, rizikófaktor nélkül*: megfigyelés javasolt. Szóba jöhet favipiravir a betegség korai szakában.

- *Enyhe betegség esetén, rizikófaktor van*: megfigyelés javasolt. Szóba jöhet favipiravir, molnupiravir, paxlovid a betegség korai szakában. Monoklonális antitest terápia javasolt.
- *Középsúlyos betegség esetén*: favipiravir, molnupiravir vagy paxlovid ambuláns keretek között vagy remdesivir kórházi körülmények között. Rekonvaleszcens plazmaterápia szóba jöhet. Oxigénigény esetén dexametazon adása. Citokinvihar esetén tocilizumab, esetleg baricitinib.
- *Súlyos betegség esetén*: remdesivir. Rekonvaleszcens plazmaterápia szóba jöhet. Oxigénigény esetén dexametazon adása. Citokinvihar esetén tocilizumab, esetleg baricitinib.
- *Kritikus állapotú betegség esetén*: remdesivir. Rekonvaleszcens plazmaterápia szóba jöhet. Oxigénigény esetén dexametazon adása. Citokinvihar esetén tocilizumab, esetleg baricitinib.
- Lényeges a komplex, adekvát intenzív terápia időbeni alkalmazása (respirációs terápia, egyénre szabott antikoagulációs terápia, esetleges trombolitikus terápia, antibiotikum-, antifungális kezelés, gyógytorna).

IRODALOM

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final Report. NEJM 2020, October 08.

Emberi Erőforrások Minisztériuma: A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta

fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápia-jának kézikönyve 2021. november 21.

IDSA Guideline on the Treatment and Management of COVID-19 updated 12/23/2021 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

8. BIOLÓGIAI BIZTONSÁG, BIOLÓGIAI VÉDELEM ÉS BIOLÓGIAI BIZTONSÁGI LABORATÓRIUMOK

KIS ZOLTÁN, PÁLYI BERNADETT

Bevezetés

A SARS-CoV-2-járvány is bebizonyította, hogy a fertőző kórokozókat nem lehet leírni. A koronavírusok mellett a madárinfluenza-vírus is állandó fenyegetést jelent, évről évre felbukkan az Ebola-vírus Afrikában. Egy új vírus megjelenése az egészségügyi ellátórendszer mellett a gazdaságot és a társadalmat is nehéz helyzetbe hozza. A globális felmelegedéssel, a turizmus és a globalizáció előretörésével olyan kórokozók megjelenésére is fel kell készülnünk, amelyek korábban nem vagy csak nagyon ritkán fordultak elő. A bioterrorizmus nemcsak a múltban, de jelenleg is folyamatosan fennálló fenyegetést jelent. Az újonnan felbukkanó kórokozók többsége súlyos megbetegedést képes okozni, és bár ezek diagnosztikus vizsgálata elvégezhető standard klinikai mikrobiológiai laboratóriumban, viszont a kutatásuk, referencialaboratóriumi vizsgálataik (pl. vírusizolálás, teljes vírust felhasználó vírusneutralizáció) speciális, magas biológiai biztonságú laboratóriumokat igényel.

Az olyan anyagokkal való munkavégzés, amelyek fertőző mikroorganizmusokat tartalmaznak, mindig is fokozott figyelmet igényelt. A klinikai mikrobiológiai laboratóriumokban óhatatlanok a munkahelyi balesetek, amelyek során a dolgozók megfertőződhetnek (laboratóriumban szerzett fertőzések, LAI). *Sulkin* és *Pike* az 1930–1978 közötti időszakot feldolgozva, több mint 4000 laboratóriumban szerzett fertőzést írt le. Az ezt követő 20 évet felölelő időtartamban *Harding* és *Byers* 1267 esetet tárt fel irodalmi kutatásai során. A leggyakoribb mikroorganizmusok a *Brucellák*, *Coxiella burnetti*, hepatitisvírusok, *Salmonella typhi*, *Francisella tularensis*, venezuelai lóencephalitis vírus, hantavírusok, arbovírusok voltak. Már *Sulkin* és *Pike* is megállapította, hogy a legvalószínűbb fertőződési útvonal a légutakon keresztül történik, és a laboratóriumokban szerzett fertőzések döntő többségénél nem sikerül pontosan feltárni a fertőződéshez vezető eseményt. Fontos mérföldkő volt 1983, amikor az Egészségügyi Világszervezet (WHO) kiadta a fertőző mikroorganizmusokkal való laboratóriumi munka során betartandó feltételeket javasoló kiadványát,

a „Laboratory Biosafety Manualt”. Azóta ez 4 kiadást ért meg, az utolsó ennek a könyvnek az írásának időpontjában jelent meg. Hasonlóan mérföldkő volt az 1983-ban megjelent amerikai egyesült államokbeli Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (CDC) kiadványa, a „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories”. Ezt követően számos, fejlett közegészségügyi rendszerrel rendelkező ország megalkotta a hasonló elveken alapuló kiadványát a mikrobiológiai laboratóriumi munka, a biológiai biztonság területén.

Biológiai biztonság

A biológiai biztonság különösen a veszélyes kórokozókkal foglalkozó mikrobiológiai laboratóriumokban rendkívül fontos. A biológiai biztonság célja a laboratóriumi személyzet, a közösség és a környezet potenciálisan fertőző vagy veszélyes anyagoknak való kitettségének csökkentése vagy megszüntetése, és ezt az elszigetelés és a kockázatértékelés elvei mentén érik el.

Elsődleges elszigetelés: a dolgozó és a közvetlen környezet védelme a helyes mikrobiológiai gyakorlatok és technikák, valamint a megfelelő elsődleges elszigetelő eszközök (pl. lamináris áramlású mikrobiológiai fülkék, védőruházat) együttes alkalmazásával.

Másodlagos elszigetelés: a laboratóriumban kívül az emberek és a környezet védelme a megfelelő laboratóriumi tervezés és működési eljárások kombinálásával, pl. hozzáférés korlátozása, kiáramló levegő szűrése, laboratóriumi hulladék biztonságos ártalmatlanítása.

A két elszigetelés nem alá- és fölérendeltségi, hanem mellérendeltségi viszonyban van egymással, a teljes védelem érdekében mind a kettő ugyanolyan fontos. A biológiai ágensek jelentette kockázatok kezelésében a kockázatbecslésnek kiemelt szerep jut. *Kockázatértékelésnek* nevezzük azt a lépésenkénti folyamatot, amelynek során a mikroorganizmusokkal való munkavégzésből eredő kockázat(ok)at értékeljük, és az így kapott információkat felhasználjuk annak meghatározására, hogy alkalmazhatók-e kockázatkezelési intézkedések a feltárt kockázatok elfogadható szintre való csökkentése érdeké-

ben. A *veszély* maga a mikroorganizmus, amely biológiai tulajdonságai miatt képes a neki kitett élőlényekben kárt okozni. A *kockázat* annak az esélye vagy valószínűsége, hogy egy személy egészségkárosodást szenved-e, ha egy veszélynek van kitéve.

A kockázatbecslést mindig standardizált és szisztematikus módon kell elvégezni. Főbb lépései a következők:

- Információk gyűjtése, a veszély azonosítása: milyen mikroorganizmussal történik a munkavégzés, mekkora a mikroorganizmus megbetegítő képessége, használt eszközök, alkalmazott műveletek stb.
- Kockázat értékelése: miként következhet be a mikroorganizmusnak való kitétség, mi annak valószínűsége, következménye, mekkora a kiindulási kockázat, mekkora fogadható el és mely kockázatok elfogadhatatlanok stb.
- Kockázatkontroll-stratégia kidolgozása: milyen források érhetők el a kockázatkontrollálási intézkedésekre és azok fenntartására, az intézkedések megvalósíthatók-e, hatékonyak-e stb.
- Kockázatkezelési intézkedések kiválasztása és végrehajtása: milyen kockázatcsökkentő intézkedések állnak rendelkezésre helyben, és ezek fenntarthatóak-e, kellően hatékonyak-e. A kiválasztott kockázatellenőrzési intézkedések összhangban vannak-e a kockázatkontrollálási stratégiával, megfelelnek-e a nemzeti és nemzetközi szabályzóknak, milyen és mekkora a maradék kockázat stb.
- A kockázatok és a kockázatkezelési intézkedések felülvizsgálata: vannak-e jelentős befolyással bíró új ismeretek, történtek-e változások a tevékenységekben, a biológiai anyagok minőségében és mennyiségében, a személyzetben, a felszerelésben vagy a létesítményekben, megtörténik-e a rendszeres felülvizsgálat.

A mikroorganizmusok kockázati csoportjai

Számos országban, így hazánkban is az egyes mikroorganizmusokat veszélyességük szerint általában négy kockázati csoportba sorolják. A kockázatbecslésnek itt is fontos szerep jut, az alapján történik meg a besorolás. Ennek főbb szempontjai a következők:

- Megbetegítőképeség és virulencia: képes-e megbetegedést okozni, milyen súlyosságút?
- Fertőzés módja: milyen módon tud bekerülni a gazdaszerzetbe?
- Átviteli mód: hogyan kerül át egyik gazdáról a másikra (pl. közvetlen kontaktussal, vektor közvetítésével)?
- Fertőző dózis: mekkora mennyiség képes megbetegedést okozni?

- Környezeti stabilitás: milyen körülmények között, meddig őrzi meg a mikroorganizmus a fertőzőképességét?
- Genetikai módosíthatóság: van-e, és ha igen, milyen irányba változtatja meg a mikroorganizmus tulajdonságait?
- Hatékony megelőző intézkedések vagy terápia: rendelkezésre állnak-e (pl. pre- és posztexpozíciós vakcinák, antibiotikumok, antivirális szerek)?
- Gazdaspektrum: mennyi és milyen gazdát tud megfertőzni?
- Természetes jelenlét: jelen van-e az adott környezetben vagy csak behurcolható?
- Környezetbe kikerülés hatása: mekkora eséllyel képes járványt elindítani, gazdasági károkat okozni?
- Elérhető információk: milyen jellegű és mennyi információ érhető el?

Ezek alapján a négy csoport jellemzői:

1. kockázati csoport (alacsony egyéni és közösségi kockázat): egészséges szervezetben nem, vagy csak kis valószínűséggel okoznak megbetegedést. Pl. bakulovírus.
2. kockázati csoport (mérsékelt egyéni, de alacsony közösségi kockázat): képesek súlyos betegséget okozni emberben vagy állatban, de ennek valószínűsége kicsi. A laboratóriumi fertőzés súlyos lehet, de hatékony megelőző (védőoltás) és/vagy terápiás eszközök, intézkedések állnak rendelkezésünkre. Pl. humán influenza vírus.
3. kockázati csoport (magas egyéni, de alacsony közösségi kockázat): súlyos betegséget tudnak okozni emberben/állatban. Hatékony megelőző és kezelési intézkedések állnak rendelkezésre. Pl. sárgalázvírus.
4. kockázati csoport (magas egyéni és magas közösségi kockázat): nagy valószínűséggel súlyos megbetegedést okoznak emberben/állatban, magas mortalitás jellemzi. Hatékony megelőző intézkedések, kezelések általában nem állnak rendelkezésre, általa okozott betegségek terjedésének kockázata nagy a lakosság számára. Pl. Ebola-vírus.

Bár a besorolás a WHO korábbi kiadványán alapul, ugyanakkor ez a most megjelent legújabb kiadásban már nem szerepel. A 4. kiadás kockázatalapú megközelítést alkalmaz, amely elveti a biológiai kórokozók kockázati csoportokba sorolását, valamint a biológiai biztonsági szintek fogalmát. Ehelyett a konkrét helyzetre összpontosít, beleértve a laboratórium körülményeit, a laboratórium személyzetének képzettségét és a biológiai anyagokkal kapcsolatos eljárásokat. A megközelítés szerint a biológiai biztonságot biztosító minden intézkedés a

konkrét kockázatok alapos együttes értékelésének eredménye. Magyarországon a 61/1999 (XII.1) EüM rendelet „A biológiai tényezők hatásának kitett munkavállalók egészségének védelméről” definiálja az egyes kockázati csoportokat és a 3. mellékletében besorolja az egyes kórokozókat. Ez ad egy stabilitást a besorolás tekintetében, ugyanakkor rugalmatlan is a változásokra. Például egy mikroorganizmus-fajon belül is lehet két eltérő súlyosságú megbetegedést okozó törzs, így az egyiket magasabb, míg a másikat alacsonyabb csoportba kellene sorolni.

Biológiai biztonsági/elszigetelési szintek és követelményeik

Egy mikroorganizmus bizonyos kockázati csoportba tartozása nem jelent feltétlenül egyet azzal, hogy ugyanolyan biológiai biztonsági szinten (Biosafety Level, BSL)/elszigetelési szinten kezelhető biztonságosan. A megfelelő BSL kiválasztását kockázatértékelésnek kell megelőznie, ami alapján 4 biológiai biztonsági/elszigetelési szintet különböztetünk meg. A BSL meghatározásánál számos szempontot kell figyelembe venni:

- A mikroorganizmus kockázati szintje.
- Milyen mennyiségben, milyen koncentrációban lesz kezelve a mikroorganizmus: néhány milliliter vagy több liter előállítás, tisztított koncentrált mikroorganizmus vagy klinikai minta?
- Munka jellege: aeroszol generáló tevékenység van-e, kísérleti állatok felhasználásra kerülnek-e? Milyen a szóródás lehetősége a környezetbe a kísérleti állatokból?
- Létesítmény fizikális tulajdonságai (pl. légtechnikai rendszer képessége), laboratórium felszereltsége.
- Dolgozók képzettsége, szaktudása, gyakorlata.

A kockázatértékelés alapján elképzelhető, hogy a kórokozó koncentrációjának kisebb jelentősége lehet, ha a fertőző dózis magas vagy erősen aeroszolizáló tevékenységnél a légutakon terjedő mikroorganizmusok nagyobb súllyal esnek számításba egy kontakt módon terjedőhöz képest.

1-es biológiai biztonsági/elszigetelési szint

Az 1. kockázati csoportba tartozó mikroorganizmusokkal történő laboratóriumi munka helyszíne. Nem annyira technikai/technológiai követelményei vannak, hanem az általános mikrobiológiai munkavégzés követelményei. Ezek a szabályok az összes többi biológiai biztonsági/elszigetelési szinten visszaköszönek. Így a rendszeres orvosi felülvizsgálat, hosszú haj összefogása, kesztyű a veszélyes anyagok használatánál, evés, ivás, szájjal való pipettázás tiltása, lehetőleg műanyag áru használata üvegáru helyett, tűk korlátozott használata,

munkafelületek munka utáni fertőtlenítése, hatékony rovar- és rágcsálókonzroll. Lamináris áramlású fülke nem kötelező, az ablakok nyithatók, de rovarhálóval kell felszerelni őket. A munkaterületre egy egyszerű ajtón keresztül lehet belépni, szem- és kézmosónak lennie kell a laboratóriumban, a laboratórium megfelelő megvilágítással kell, rendelkezzen, függöny, szőnyeg nem engedélyezett. Ilyen BSL-1 laboratóriumok pl. az egyetemi oktatólaboratóriumok, fehérjeexpressziós feladatokkal foglalkozó kutatólaboratóriumok.

2-es biológiai biztonsági/elszigetelési szint

Gyakorlatilag a standard mikrobiológiai, klinikai mikrobiológiai laboratóriumok szintje. Amennyiben nem merül fel a tünetek vagy előzmények alapján veszélyes (azaz 3. vagy 4. kockázati csoportba tartozó) kórokozó gyanúja, úgy az ismeretlen fertőző mikroorganizmust tartalmazó emberi vért, testfolyadékot, szövetet stb. ezen a szinten kell kezelni. A standard mikrobiológiai munka szabályain és a BSL-1 követelményein túl itt már vannak speciális követelmények. A BSL-2 laboratóriumba csak az léphet be, aki erre felhatalmazással rendelkezik, munkát az végezhet, aki külön ki van képezve a BSL-2 szinten történő munkavégzésre, lehetőleg minden tevékenységet lamináris áramlású fülke alatt kell végezni, különösen, ha az aeroszolizálóval jár, a laboratóriumi hulladékot dekontaminálni kell, kilépés előtt a köpenyt le kell venni és az haza sem vihető mosásra, tisztításra, szem- és arcvédelemről gondoskodni kell. A BSL-2 laboratórium ajtajának önzáródónak, az ablakoknak, ha lehet, nem nyithatóknak kell lenniük. Ha rendelkezik légtechnikával (ez nem kötelező), akkor az elszívott levegő nem kerülhet recirkulálásra. A lamináris fülkét évente ellenőriztetni kell (légssebesség, részecskeszám) és úgy kell elhelyezni, hogy légáramlatát lehetőleg semmi ne befolyásolja.

A BSL-2 laboratóriumok speciális változatai az ún. BSL2+ laboratóriumok. Ezekben a BSL-2-nél szigorúbb technikai követelmények valósulnak meg (pl. légtechnika megléte, szűrt levegő, magasabb védelmet biztosító személyi védőeszközök). Kockázatértékelést követően általában olyan 2. kockázati csoportba tartozó kórokozóval dolgoznak ezen a szinten, amellyel az elvégzett művelet fokozottabban veszélyes a dolgozóra és/vagy környezetre (pl. nagy mennyiségű aeroszolizáló művelet, koncentráció stb.).

3-as biológiai biztonsági/elszigetelési szint

Általánosságban jellemző, hogy a 3. rizikócsoportba tartozó kórokozókval ezen a szinten kell dolgozni. Ezek a kórokozók képesek súlyos fertőzéseket okozni. Nemcsak emberi, de olyan állatokat megbetegítő kórokozókat is ezen a szinten kezelünk, amelyek kiszabadulva az állatállományban súlyos károkat képesek okozni. Koc-

kázatbecslés alapján szintén ezen a szinten érdemes dolgozni némely 2. kockázati csoportba tartozó kórokozóval (pl. HIV), amennyiben olyan műveleteket végzünk, ami pl. nagy mennyiségű vagy magas fertőző dózisu preparátum készítésével jár (pl. vírusizolálás, tisztítás ultracentrifugával). A 2. biológiai biztonsági/elszigetelési szinthez képest elsősorban a laboratórium műszaki követelményei azok, amelyek szigorúbbak. A dolgozók egészségügyi állapotára (fizikai és lelki) fokozottabban kell figyelni.

A BSL-3 fontosabb követelményei (a BSL-2-n túl):

- Belépés csak szigorúan az arra felhatalmazott, megfelelő egészségi állapotban lévő személyeknek, ellenőrzött módon engedélyezett.
- A BSL-3 laboratóriumot csak olyanok használhatják, akik kellő gyakorlattal rendelkeznek, kellően képzettek az adott feladatra. Az oktatásnak elméleti és gyakorlati oktatásból kell állnia.
- Minden műveletet lehetőleg lamináris áramlású fülke alatt kell végezni.
- Biológiai anyagot csak szivárgásmentes elsődleges tárolóban, amely egy jól záródó másodlagos tárolóban van elhelyezve, szabad a laboratórium területéről kiadni.
- Az inaktiválási módszereket validálni kell (legyen akár további, nem BSL-3 körülmények között végzett diagnosztikához szükséges minta, akár laboratóriumi hulladék).
- Lehetőleg minden műveletet lamináris fülke alatt kell elvégezni. Amennyiben nem lehetséges, úgy törekedni kell arra, hogy zárt rendszer legyen (pl. centrifugálásnál légmentesen záródó tető).
- Laboratóriumi védőruházatot kockázatbecsléssel kell kiválasztani. Nem lehet előlgombolós, az újra felhasználhatókat mosás előtt fertőtleníteni kell. Legalább két pár védőkesztyűt kell használni. A védőruha fel- és levételét alaposan be kell gyakorolni. Fekete/fehér öltöző szükséges.
- A laboratóriumnak szeparálnak kell lennie az intézményen belüli nem ellenőrzött személy- és anyagforgalomtól.
- A laboratóriumi terület ajtainak zárhatónak kell lenniük, a veszélyes teret zsiliprendszeren keresztül lehet csak megközelíteni, ezeken összenyitásokban gátolt ajtók vannak. A BSL-3 kialakításától függően ez a zsilip egy átöltöző (azaz BSL-3 és nem BSL-3 ruha) is lehet. A határvonalat egyértelműen jelölni kell (amit átlépve már BSL-3 területen vagyunk).
- Kézmosó és szemmosó kötelező, kéz érintése nélkül is működniük kell, a kijárat közelében kell elhelyezni azokat. Ha többzónás, akkor minden zónában lennie kell.
- Betörhetetlen ablakok, amelyek nem nyithatók.

- A falaknak, a csúszásbiztos padlózatnak és a mennyezetnek vízhatlannak és vegyszerállóknak kell lennie, sarkos kiképzés nem lehet (nehéz takarítani). A fal átvezetéseknek megfelelően tömörnek kell lenniük.
- Ha van vákuumrendszer, azt fel kell szerelni fertőtlenítőszeres csapdával.
- Egyirányúsított légáramlást kell biztosítani a „tisztabb helytől” a kontamináltabb felé. A visszaáramlást meg kell akadályozni. A levegőt nem lehet recirkuláltatni még szűrés után sem.
- Légellátási problémát a veszélyes térben (is) fény- és hangjelzéssel kell jelezni.
- A csővezetékben a visszaáramlást meg kell akadályozni (pl. visszacsapó szelepekkel).
- A lamináris fülkék légáramlását nem zavarhatja a légtechnikai rendszer és fordítva.
- Autokláv lehetőleg legyen a veszélyes térben. Ha nincs, akkor a fertőző anyagot csak tökéletesen záródó, szivárgásmentes, törhetetlen, kívülről jól fertőtleníthető edényben lehet kivinni. A létesítmény területén, lehetőleg abban az épületben, amelyben a BSL-3 labor van, kell lennie autoklávnak.
- A laboratóriumból kikerülő minden anyagot (diagnosztikai, kutatási vagy hulladék) validált módszerrel kell megsemmisíteni/inaktiválni.
- Kommunikációs rendszernek kell lennie a nem fertőző és a fertőző tér között.

A BSL-3 laboratóriumokban a *védőruházat* kiválasztását kockázatbecslésnek kell megelőznie. Többféle védelmi szintet adó személyi védőeszközök közül lehet választani. Légzésvédelem esetén ez lehet az egyszerű FFP-2 maszktól, a fél vagy teljes álarcon át a kámzsáig hosszú választék. Az egyik legmagasabb védelmet a túlnyomásos kámzsa biztosítja (8.1. ábra). Itt egy légrásegítő fűjja be a sterilre szűrt levegőt a kámzsába, enyhe túl-



8.1. ábra. Munkavégzés az NNK Nemzeti Biztonsági Laboratóriumban BSL-3-as laboratóriumában teljes testet takaró védőruhában, túlnyomásos kámzsával

nyomást létrehozva. A teljes testet takaró védőruhának is több fajtája létezik (egyszer vagy többször használatos, cseppálló vagy teljesen vízálló, légrásegítővel megtáplált stb.). Fontos, hogy megfelelő tanúsítással rendelkezzen. A többször használatos védőruhákat újabb felhasználásuk előtt dekontaminálni kell. Általában ez a fertőző tér elhagyását követő dekontamináló személyzsilipben történik meg.

4-es biológiai biztonsági/elszigetelési szint

A legveszélyesebb kórokozókra ezen a szinten történik a munkavégzés. Cél a kórokozó teljes izolálása mind a vele dolgozóktól, mind a laboratórium külső környezetétől. Ezt a célt kétféle módon érhetjük el: vagy a kórokozót szeparáljuk a környezetétől, vagy az embert szeparáljuk a kórokozótól. Ez alapján két típusa létezik a BSL-4 laboratóriumoknak: az ún. kesztyűs box laboratórium (ezt sok helyen csak mint BSL-3+ fogadják el) és az ún. szkafanderes laboratórium. A két típus követelményrendszere részben eltér egymástól. A kesztyűs box laboratórium műszaki követelménye sok mindenben azonos a BSL-3 követelményeivel. Legfontosabb eleme a kesztyűs box, amelyben a környezetéhez képest sokkal alacsonyabb légnyomás van, HEPA-szűrő levegő be- és dupla HEPA-szűrő levegő kiáramlás, több százszoros óránkénti légcseré. A BSL-3 laboratóriumhoz képest többletkövetelmény, hogy itt kötelező az átadó autokláv (lehetőleg összekötve a kesztyűs boxszal), az anyagkiadó zsilip a kesztyűs boxon. A kesztyűs boxnak helyet adó laboratóriumi helyiségbe is csak szűrést követően kerülhet be és ki a levegő.

A szkafanderes BSL-4 laboratórium a legmagasabb szintű biológiai biztonságot képviseli. *Legfontosabb követelményei (a BSL-3 laboratóriumén túl) a következők:*

- Szigorúan ellenőrzött belépés, biometrikus azonosítás.
- Szigorított orvosi felügyelet, felülvizsgálat. Amennyiben a BSL-4-ben dolgozó munkatársnak hirtelen kezdődő lázas megbetegedése van, úgy azt azonnal jeleznie kell a foglalkozás-egészségügyi orvosnak. Az ismeretlen távolmaradás okát ki kell vizsgálni.
- Minden be- és kilépést, laboratóriumi paramétert jegyzőkönyvezni kell (ki, mikor, mivel dolgozott, mettől meddig).
- A ruházat teljes cseréje szükséges be- és kilépéskor.
- Az anyagokat, eszközöket csak külön beadó ablakon keresztül lehet bejuttatni, kijuttatása csak megfelelő dekontaminációval ellátott anyagkiadó zsilipen keresztül történhet meg.
- Kötelező az átadó rendszerű, összenyitásban gátolt autokláv. Az autoklávból távozó levegőt HEPA-szűrni kell.
- A veszélyes tér elhagyása előtt kötelező a fertőtlenítő zuhanyzás validált fertőtlenítőszerrel és módszerrel.

- Beáramló levegő HEPA-szűrő, kiáramló dupla HEPA-szűrő kell legyen.
- Kötelező fenntartani és folyamatosan monitorozni a veszélyes tér környezethez képest alacsonyabb légnyomását.
- Javasolt a duplikált/triplikált rendszer, különösen a kritikus elemekre, mint a légkezelők, szkafander légellátó rendszer, világítás, be- és kiléptető rendszer. Ezeknek tartalék áramellátást kell biztosítani.
- A védőruha túlnyomású, légellátása a laboratórium levegőjétől független ellátású, HEPA-szűrő levegővel történik. A HEPA-szűrőnek a ruhához kell kapcsolódnia (8.2. ábra).
- Kísérleti állatokat külön helyiségben kell elhelyezni, dedikáltan BSL-3/4-ben használható állatketrecekben (ezek ún. egyedileg szellőztetett, légnyomás megtartására képes, HEPA-szűrő be- és kiáramló levegővel ellátott ketrecek [individual ventilated cage, IVC]).

A 3. és 4. kockázati csoportba tartozó kórokozók szállítása

Számos esetben szükség van veszélyes kórokozók vagy az azt tartalmazó biológiai anyagok szállítására in-



8.2. ábra. Munkavégzés az NNK Nemzeti Biztonsági Laboratórium BSL-4-es laboratóriumában túlnyomásos szkafanderben

tézményen kívülre. A WHO a Nemzetközi Légi Szállítási Szövetséggel (IATA) közösen megalkotta és két évente frissíti a fertőző anyagok szállítására vonatkozó előírásokról szóló útmutatóját. A mikroorganizmust tartalmazó anyagokat szállítási szempontból kategóriákba sorolhatjuk.

- Amennyiben egy anyag steril, inaktivált, olyan környezeti minta, amely valószínűsíthetőleg nem tartalmaz fertőző kórokozót, vagy szűrőpapírra szárított vércsepp, akkor nem tartozik az útmutató hatálya alá.
- Amennyiben a szállítandó anyag olyan mikroorganizmust tartalmazhat (ismerten vagy akár csak feltételezhetően), amely életveszélyes, súlyos megbetegedést képes okozni egészséges embernek vagy állatnak, úgy az ún. „Category A Infectious substance”-ba sorolandó. Itt két alkategória van: az ún. „UN2814 – Infectious substance affecting humans”, azaz embert érintő fertőző anyag vagy az „UN2900 – Infectious substance affecting animals only”, azaz csak állatot érintő fertőző anyag. Ide, a „Category A”-ba tartozik gyakorlatilag az összes 3. és 4. kockázati csoportba tartozó mikroorganizmus tenyészet, illetve olyan biológiai minta (pl. vérsavó), amelyben 4. kockázati csoportba tartozó vírus fordulhat elő.
- Amennyiben a szállítandó anyagban csak kis valószínűséggel fordulhat elő fertőző mikroorganizmus, esetleg az anyagban lévő mikroorganizmus nem valószínű, hogy megbetegedést tud okozni emberben/állatban, akkor ún. „Exempt human/animal specimen”-be sorolandó. Ide tartozhat pl. baculovírust tartalmazó tápfolyadék. Amennyiben a fentiek érvényesek egy mikroorganizmusra, de az genetikailag módosított, úgy az UN3245 jelzést kell a csomagoláson alkalmazni.
- Amennyiben a biológiai anyag képes állatban vagy emberben fertőzést okozni, de nem tartozik sem a „Category A”-ba, sem az „Exempt”-be, úgy „Category B Infectious substance”-be sorolandó, és az „UN3373 – Biological substance” jelzést kell a csomagoláson használni. Ilyen besorolást kaphat pl. a SARS-CoV-2-t tartalmazó klinikai minta.

A 3. és 4. kockázati csoportba tartozó kórokozók szállításánál a csomagolásnak kiemelt szerepe van. Szállításkor az ún. hármas csomagolást kell alkalmazni. Az elsődleges tárolónak – amiben közvetlenül a minta található – vízhatlannak, szivárgásbiztosnak és a tartalmat azonosítón feliratozottnak kell lennie. Az elsődleges tárolót annyi (lehetőleg fertőtlenítőszeres) adszorbensbe kell csomagolni, amennyi elegendő az elsődleges tárolóban lévő minta kifolyása esetén annak felszívására. A másodlagos tároló védi az elsődleges tárolót, szintén vízhatlannak és szivárgásbiztosnak kell lennie. Több egyedileg csomagolt elsődleges tároló is elhelyezhető egy másodlagos tároló-

ba. A harmadlagos tároló a külső tároló, amelynek fizikai erőhatásoktól kell védenie a benne elhelyezett anyagot. A harmadlagos tároló külsejét megfelelően kell feliratozni (küldő, fogadó neve, UN besorolás, fertőző anyag címke stb.). A Category A-ba sorolt anyagot tartalmazó dobozoknak szigorúbb követelményeknek kell megfelelniük, mint a Category B anyag szállításra használatosokénak (szilárdabb, nyomásállóbb stb.).

Biológiai védelem

Különösen igaz a 3. és 4. kockázati csoportba tartozó kórokozókra, hogy igen kis mennyiségükből rövid idő alatt igen nagy mennyiséget lehet előállítani viszonylag egyszerű eszközökkel, alap mikrobiológiai laboratóriumi ismeretekkel. Amíg a biológiai biztonság a személy és környezet védelmére fókuszál, a biológiai védelem (biosecurity) elsősorban a fertőző anyag védelmére irányul. A kettő szorosan összefügg, mert a hatékony biológiai biztonsági eljárások/intézkedések képezik a laboratóriumi biológiai védelem alapját, és a biológiai védelmi intézkedések szerves részét képezik az intézményi biológiai biztonsági programnak. Ugyanakkor ezeknek az intézkedéseknek nem szabad akadályozniuk a kórokozókkal történő tudományos és diagnosztikus munkát.

A biológiai védelemnek számos pillére van. Ezek a következők:

Biológiai védelmi kockázat értékelés: felépítése hasonló a biológiai biztonsági tervhez. Információ gyűjtése (milyen mikroorganizmusok találhatóak a létesítményben/intézményben, fizikai helyük, hozzáférhetőség, felelősök), kockázat értékelése (az összegyűjtött információk hogyan kapcsolódnak az illetéktelen hozzáférés valószínűségéhez, és milyen következménnyel járhat, ha a kórokozó szándékosan kiszabadul), kockázatellenőrzési stratégia kidolgozása (minimális biztonsági előírások meghatározása, azaz az elfogadható kockázat szintje), kockázatkezelési intézkedések kiválasztása és végrehajtása (mind eljárások, mind fizikális védelem területén, meg kell határozni, hogy milyen fenyegetés ellen milyen intézkedések adnak védelmet vagy csökkentik elfogadható szintűvé a kockázatot) és a kockázatok és a kockázatkezelési intézkedések rendszeres felülvizsgálata.

Kórokozók nyilvántartása: naprakésznek, teljesnek és pontosnak kell lennie. Tartalmaznia kell a törzsek leírását, mennyiségét, tárolási helyét, a felelős személyt és elérhetőségét, a telephelyen belüli és kívüli szállításokat, az inaktiválás és megsemmisítés dokumentációit. A kórokozókhoz történő hozzáférést minden esetben regisztrálni szükséges.

Információkontroll: nemcsak a mikroorganizmust, de az ahhoz kapcsolódó információkat is védeni kell az il-

letéktelen hozzáféréstől. Ilyen szenzitív információk a kutatási és diagnosztikus adatok, kulcsfontosságú személyek, biztonsági terv, belépési és hozzáférési kódok/szintek, nyilvántartás, tárolók elhelyezkedése.

Személyzet ellenőrzése: csak a megfelelően képzett és megfelelő háttérelőírású személyek férhetnek hozzá a védendő anyaghoz és információhoz. Ez nem csak a laboratóriumban a veszélyes kórokozóval dolgozóakra, hanem az infrastruktúra üzemeltetésében, karbantartásában és szervizelésében részt vevő személyekre is vonatkozik.

Fizikai védelem: célja megakadályozni a nem jogszerűen a létesítményben tartózkodók fizikai hozzáférését a mikroorganizmusokhoz vagy érzékeny információhoz, valamint minimalizálni a jogszerűen ott tartózkodók jelentette fenyegetéseket (pl. a laboratóriumi dolgozó se tudjon szándékosan eltulajdonítani veszélyes törzset). A fizikai biztonsági rendszer elemeinek feladata, hogy elrettentse, távol tartsa, késleltesse stb. a behatolókat. Ilyen elemek az egyes határolók, hangos és néma riasztók, kódzárak stb. Nem csak a mikroorganizmusokat, de magát a létesítményt is védeni kell, mert egy támadás során nem csak az eltulajdonítás, de a károkozás is cél lehet, amivel kritikus képesség kiesését okozhatja a támadó egy adott országnak (pl. különleges diagnosztikai feladatok ideiglenes megszűnése). A fizikai védelem eszközeinek kiválasztásának is kockázatértékelésen kell alapulnia.

Szállításellenőrzés: mind az intézményen belüli, mind azon kívüli szállítás során a legjobb gyakorlatot kell követni. Ellenőrzött szállítókkal kell történnie. A fogadó félnek megfelelő engedélyekkel kell rendelkeznie a veszélyes kórokozó fogadására. Fontos, hogy a hatóságok és felelős személyek aktív közreműködésével kell megtörténnie.

Vészhelyzeti reakálási terv: veszélyhelyzetek esetére protokollal kell rendelkezni, ezeknek a személyzet által begyakorlottnak kell lenniük.

Újonnan felbukkanó biológiai kockázatok, „kettős felhasználású kutatás”: a biológia rohamos fejlődésével olyan technológiák jelennek meg, amelyek fokozottabb kockázatot jelentenek. A génszerkesztéssel és irányítással, a szintetikus biológia megjelenésével, össejtes kutatásokkal, mesterséges intelligencia használatával a kutatásokban nemcsak a kórokozók tulajdonságait tudjuk jobban megérteni, de fokozott megbetegítő képességű kórokozók állíthatók elő (pl. bioterrorizmus céljára), így az ehhez szükséges technológiai ismeretek fokozottan védendőek.

A biológiai biztonsági laboratóriumokat érintő jelentősebb hazai jogszabályok, nemzetközi ajánlások, nemzetközi szervezetek

Hazánkban a biológiai biztonsági laboratóriumok *műszaki követelményeit* a 61/1999 (XII. 1.) EüM rendelet „a biológiai tényezők hatásának kített munkavállalók egészségének védelméről” 4. és 5. melléklete írja le, elsősorban a munkavállalók védelmének az oldaláról. A BSL-3 vagy BSL-4 laboratóriumot igénylő, genetikailag módosított mikroorganizmusokkal történő *munkavégzés követelményei* a 132/2004. (IV. 29.) Korm. rendelet „a géntechnológiai tevékenység engedélyezési eljárási rendjéről, valamint az eljárás során az Európai Bizottsággal való kapcsolattartásról” 2. számú melléklet táblázatai határozzák meg. Mivel a 3. és 4. kockázati csoportba tartozó kórokozók döntő többsége kettős felhasználású termékek minősül, így az ezekkel foglalkozó laboratóriumoknak évenkénti jelentési kötelezettségük van a 21/2013. (I. 30.) Korm. rendelet „a bakteriológiai (biológiai) és toxin-fegyverek kifejlesztésének, előállításának és tárolásának megtiltásáról és e fegyverek megsemmisítéséről szóló egyezményből eredő nyilatkozattételi kötelezettségek végrehajtásáról és az ellenőrzés rendjéről” alapján. A 65/2013 (III.8) Kormány rendelet a 246/2015 (IX. 8) Kormány rendelet alapján az egészségügy területén a 3. és 4. kockázati csoportba tartozó kórokozókkal foglalkozó biológiai biztonsági laboratóriumokat, a jogszabályban meghatározott feltételek teljesülése esetén, mint egészségügyi létfontosságú rendszer elem veszi nyilvántartásba és jelöli ki. Szabványként használható az ISO35001:2018 a „Laboratóriumok és más hasonló szervezetek biológiai kockázatainak menedzselése”, amely meghatározza a veszélyes biológiai anyagokkal kapcsolatos kockázatok azonosítására, értékelésére, ellenőrzésére és nyomon követésére szolgáló folyamatot.

A biztonsági laboratóriumok követelményeire számos *nemzetközi ajánlás* létezik. A teljesség igénye nélkül a legfontosabbak: WHO Laboratory Biosafety Manual kiadásai (a könyv írásának idején került kiadásra a 4. kiadás), a CDC kiadványa a Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories 6. kiadása, valamint a Kanadai Közegészségügyi Ügynökség Kanadai Biológiai Biztonsági Kézikönyve. Európai szinten jelentős az európai BSL3-as és BSL4-es laboratóriumok által kö-

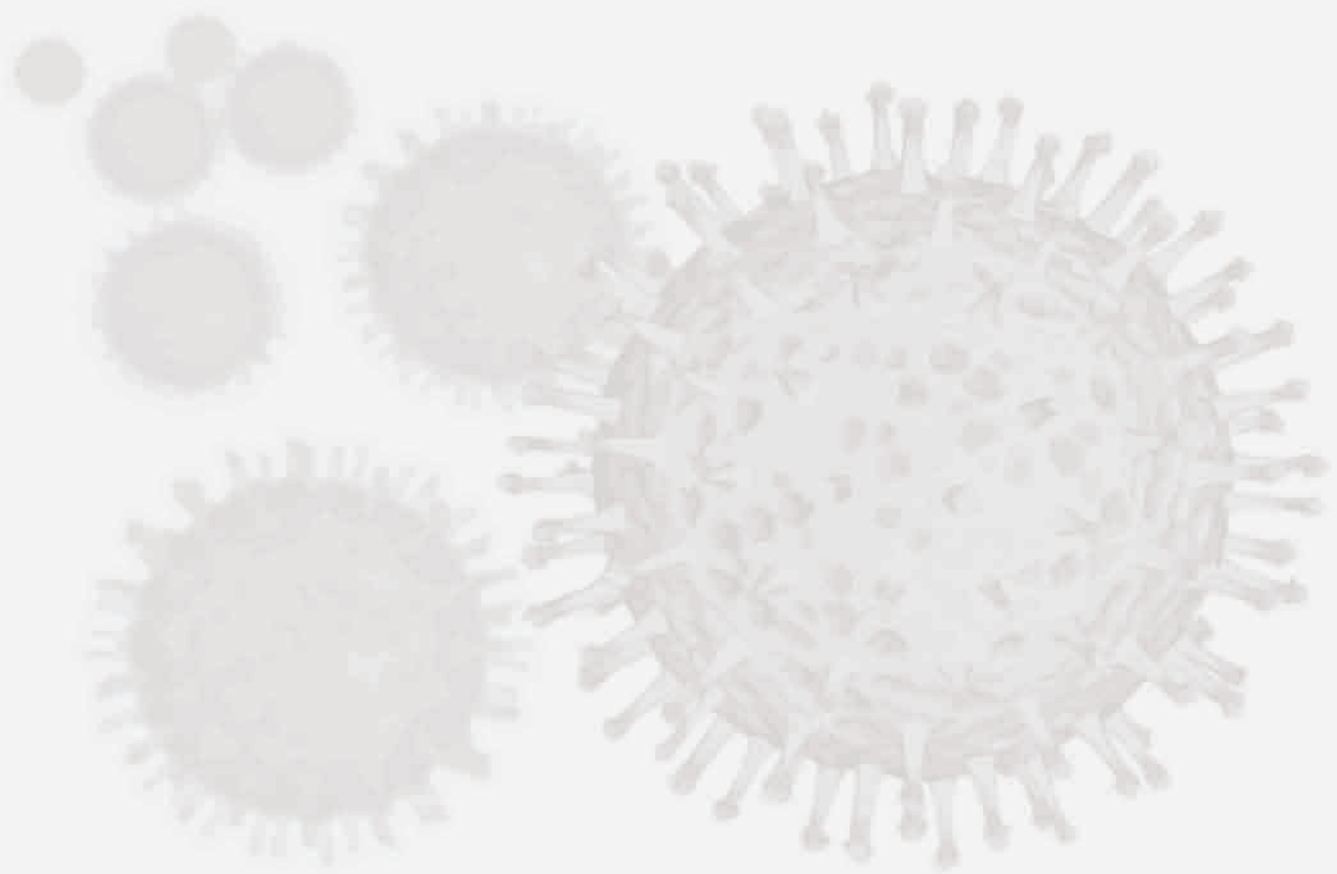
zösen szerkesztett ECL-Biorisk (Integrated European Checklist for Laboratory Biorisk Management in Handling of High Consequence Risk Group 3 and 4 Agents).

A szervezetek közül – szintén a teljesség igénye nélkül – meg kell említeni a WHO-t és az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központot (ECDC), az ECDC által támogatott EVD-Labnet-et (European Expert Laboratory Network for Emerging Viral Diseases, veszélyes virális kórokozók európai szakértői laboratóriumok hálózata), az ERINHA-t (European Research Infrastructure on Highly Pathogenic Agents – a Magas Patogenitású Kórokozók Európai Kutatási Infrastruktúrája). Az ERINHA az ESFRI Roadmapon szereplő kutatási-diagnosztikai infrastruktúra, amely létrehozásában az NNK Nemzeti Biztonsági Laboratóriuma kezdetektől fogva részt vesz és annak teljes jogú BSL-4 laboratóriummal rendelkező magyarországi központja. Az Európai Mobil Laboratórium, amely a nem megfelelő diagnosztikai infrastruktúrával rendelkező országokban végez veszélyes virális kórokozó diagnosztikát járványhelyzet esetén. A kutatást és diagnosztikát nagyban segítő kezdeményezés az Európai Vírus Törzsbank (EVAg – European Virus Archive), amely vírustörzseket biztosít a megfelelő jogsultsággal rendelkező laboratóriumok számára.

IRODALOM

- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 6th edition, 2020, Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA.
- Canadian Biosafety Handbook, 2nd edition, 2016, Government of Canada, Ottawa, Canada.
- Integrated European Checklist for Laboratory Biorisk Management in Handling of High Consequence Risk Group 3 and 4 Agents, Issue 2015, EU funded Joint Action QUANDHIP – Quality Assurance Exercises and Networking on the Detection of Highly Infectious Pathogens.
- ISO35001:2019 Biorisk management for laboratories and other related organisations, 2019, International Organization for Standardization, Genf, Svájc.
- Laboratory Biosafety Manual, 4th edition, 2020, WHO, Genf.

VÍRUSDIAGNOSZTIKA



9. VIZSGÁLATI ANYAGOK VÉTELE, SZÁLLÍTÁSA ÉS TÁROLÁSA

TAKÁCS MÁRIA, BARCSAY ERZSÉBET

Számos vírusbetegség gyanúja esetén szükséges a pontos kórok tisztázása. A laboratórium csak akkor tud korrekt eredményt adni, ha a vizsgálathoz szükséges mintát a megfelelő időpontban vették, és ezt pontosan kitöltött dokumentációval az előírások szerinti körülmények között tárolták és juttatták el a laboratóriumba.

A mikrobiológiai vizsgálatok fajtái cél szerint:

1. *A klinikai mikrobiológiai diagnosztikai célú vizsgálat:* olyan mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálat, melyet azért végeznek, hogy az individuális diagnózis alapján meghatározzák és alkalmazzák a megfelelő egyéni terápiát (18/1998 (VI.3.)NM rendelet 3.A§ 11.1.). A vizsgálat a zajló betegség klinikai diagnózisának alátámasztására szolgál, vagy az ismert vírusbetegség célzott antivirális terápiájának megtervezéséhez, illetve a differenciáldiagnózis felállításához.
2. *A járványügyi érdekből végzett mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálat* célja a populációs szintű kockázatok minél korábban történő azonosítása, elemzése és ennek alapján populációs szintű beavatkozások megvalósítása prevenciók céljával (18/1998 (VI.3.)NM rendelet 3.A§ 11.2.).
3. *A mikrobiológiai szűrővizsgálat* olyan mikrobiológiai vizsgálat, mely a fertőző betegség tüneteit nem mutató személy esetében közvetlen vagy közvetett laboratóriumi módszer alkalmazásával igazolja a fertőző betegséget okozó mikroorganizmus jelenlétét vagy a fertőző betegség átvészelését (18/1998 (VI.3.)NM rendelet 3.A§ 13.). Egy személy alapbetegségétől vagy állapotától (pl. várandósságtól) független, de azt esetleg befolyásoló, vírusokkal kapcsolatos viszonyát vizsgálja, és a vizsgálat eredménye választ adhat arra a kérdésre, hogy az illető fogékony, védett vagy már fertőződött az adott vírussal, esetleg vírusshordozó.

A mintavételkor figyelembe kell venni, hogy az adott betegség kapcsán minek a kimutatása (virális nukleinsav, vírusantigén, ellenanyag) lehetséges, illetve mi adná a legtöbb információt a beteg kezeléséhez. Figyelembe véve a betegség kezdetét, a tüneteket, az eddig alkalmazott terápiát és az ez alapján feltételezett diagnózist a klinikusnak kell eldöntenie (adott esetben a laboratóriummal történt megbeszélés alapján), hogy milyen vizsgálatot kér. Megvizsgálható a kórokozó jelenléte, ill.

a szervezet ellenanyagválasza (*lásd* a módszertani fejezeteket).

Általánosságban elmondható, hogy a vírus direkt kimutatására általában a betegség korai szakaszában vagy krónikus fertőzések esetében van esély, míg az akut fertőzésre utaló IgM általában a tünetek megjelenése után 4–5 nappal mutatható ki, az IgG megjelenése pedig 1–2 hét múlva várható, és sok esetben élethosszig kimutatható marad. Természetesen mindig vannak kivételek. Néhány megbetegedés, ami ép immunrendszerű egyénekben akut formában lezajlik, immunszupprimáltakban krónikus vírusürítéssel járhat.

Vannak olyan állapotok, kezelések, amelyek befolyásolhatják a szerológiai vizsgálatok eredményét:

- Transzfúzió, immunglobulin terápia alkalmazása után fals pozitív eredményeket kaphatunk, hiszen a betegnek beadott vérkészítményben jelenlévő ellenanyagokat mutathatjuk ki a beteg által termelt saját ellenanyagok helyett.
- Dialízis, immunferezis álnegatív eredményeket okozhat, hiszen a kezelés következtében a beteg szervezetében jelenlévő ellenanyagokat eltávolítjuk, vagy mennyiségüket kimutathatósági szint alá csökkenthetjük.

Tehát amennyiben a beteg a fenti kezelések bármelyikére szorul mielőtt a kórokozó diagnosztizálásra kerülne, a kezelés megkezdése előtt szükséges elvégezni a mikrobiológiai vizsgálatokhoz a mintavételezést.

A mintát minél hamarabb, a minta típusának megfelelő hőmérsékleten, megfelelő csomagolásban a vizsgáló laboratóriumba kell juttatni. A laboratóriumba történő beérkezéskor a mintának azonosíthatónak és sértetlennek kell lennie.

A *vizsgálati kérelmet* pontosan kell kitölteni, mert ez szükséges a vizsgálat eredményének értékeléséhez, a lelet beküldő orvoshoz történő visszajuttatásához és az elszámoláshoz is. A vizsgálatkérő lapon minden esetben fel kell tüntetni:

- a beküldő intézmény és a beküldő orvos adatait (intézmény azonosító kód, intézménynév, cím, orvos neve, pecsétszáma);
- az ellátás azonosító számát (naplósám/törzssám);

- a beteg nevét, születési dátumát, TAJ-számát, lakcímét;
- foglalkozását – bizonyos foglalkozások rizikótényezőt jelenthetnek egyes fertőzésekre (pl. erdészeknél kullancsencephalitis);
- minden esetben meg kell adni a betegség kezdetét és a mintavétel dátumát – ez segít eldönteni, hogy a kapott vizsgálati eredmény elfogadható-e vagy szükség van ismételt minta vizsgálatára; korai mintavétel (túl rövid idő telt el a betegség kezdete és a mintavétel között) esetén a negatív eredmény nem jelenti a fertőzés kizárását;
- a tüneteket, azok súlyosságát, az anamnézis lényesebb adatait;
- a normálistól eltérő laboreredményeket (vérkép, súlylyedés, májenzimek, liquoreredmények stb.);
- egyéb vizsgálati eredményeket (Rtg, CT, MR);
- oltási anamnézist – ez segít eldönteni, hogy a szerológiai vizsgálat során talált ellenanyag korábban átvészelt fertőzésből származik-e vagy oltás után alakult ki.

Vérminták

Szerológiai vizsgálat elsősorban vérsavóból (szérum) végezhető, amihez natív, alvadásgátló nélküli vér vétele szükséges. A zárt, egyszer használatos rendszerrel vett vér mennyisége legalább 5 ml legyen. Bizonyos esetekben felhasználható az alvadásgátló vér plazmafrakciója is. Hemolizált vérminta alkalmatlan a szerológiai vizsgálat elvégzésére! Bizonyos megbetegedésekben a specifikus ellenanyag szint változásának követése savópár vizsgálatával lehetséges, amihez az első mintát a betegség akut szakaszában, a másodikat 10–14 nappal később, a rekonvaleszcencia szakaszában kell venni.

Nukleinsav-kimutatás történhet teljes vérből/alvadásgátló vérből, savóból, plazmából.

Alvadásgátló vér szükséges pl. HIV-víruskópia meghatározáshoz és gyógyszerrezisztencia-vizsgálathoz, nyugat-nílusi láz vírus nukleinsavának kimutatásához.

Gondoskodni kell arról, hogy a minta a vérvételt követő 24 órán belül a laboratóriumba érkezen. A tárolási és szállítási hőmérséklet 2–8 °C. Amennyiben a szállítás nem oldható meg a vérvétel napján, az elválasztott savó 48 órán át tárolható/szállítható 2–8 °C-on. Ha szállítás csak később lehetséges, -20 °C-on kell tárolni, és a fagyasztva történő szállításáról is gondoskodni kell.

Nukleinsav-kimutatáshoz teljes vért vagy savót kell beküldeni a laboratóriumba a mintavételtől számított 4 órán belül, vagy, ha ez nem lehetséges, a savózás után a savót fagyasztani kell és fagyasztva juttatni a laboratóriumba. Teljes vért nem szabad fagyasztani!

Légúti minták

A légutakból vett minták a vírus kimutatására szolgálnak, ezért a megbetegedés kezdetétől számítva minél hamarabb, de legkésőbb 5 napon belül le kell venni a mintát. Ezt a mintatípust a légúti megbetegedést okozó vírusok (pl. influenzavírusok, RSV, adenovírusok, parainfluenzavírusok, koronavírusok) okozta megbetegedés azonosításán kívül más vírusok diagnosztizálására is használjuk, pl. morbillivírus, mumpszvírus, rubeolavírus, enterovírusok. Az orr- és garatváladékot vírus transzport médiumban (VTM) kell beküldeni a laboratóriumba. A VTM megfelelő ionkoncentrációt és pH-t biztosít a vírusok számára, antibiotikumot és antimycotikumot tartalmaz. A megfelelően levett mintából izolálni is lehet a vírust, a PCR-vizsgálat, ill. antigénvizsgálat mellett.

Légúti minta vétele esetén a reggeli minta a legmegfelelőbb, amikor még nem evett, ivott az illető, illetve szájtoalettet sem végzett. Ha ez nem lehetséges, akkor is célszerű legalább 3 órával étkezés után mintát venni.

A VTM mellé általában két mintavevő pálcá van csomagolva. Ezeket NEM szabad a VTM-mel megnedvesíteni mintavétel előtt! A garatváladékot az egyik pálcával kell levenni úgy, hogy a felső garatívet végigsimítjuk a tampon forgatása közben, majd a pálcát beleforgatjuk a VTM-be. A mintavevő pálcát a gyártó utasítása szerint vagy eltávolítjuk, és veszélyes hulladékként kezeljük, vagy beletörjük a VTM-be. Az orrba magasan felvezetett mintavevő tamponnal az orrnyalkahártyáról vett mintát ugyanabba a VTM-be sodorjuk, mint a garatváladékot.

A legcsöböl, hörgőkől leszívott váladékot, mosófolyadékot nem szükséges VTM-be tenni, minden további kezelés nélkül, steril, jól zárható műanyag csöbe helyezve kell beküldeni.

A légúti mintát tartalmazó csövet nedvszívó anyagba (pl. papírvatta) tekerve, jól záródó nejlonzacskóba kell tenni. A minta kísérőlapját nem szabad közvetlenül a minta mellé csomagolni, hanem egy másik zacskóba kell tenni és úgy mellé tenni a mintát tartalmazó zárt zacskót.

A mintákat 2–8 °C-on kell tárolni/szállítani és lehetőleg 12 órán belül a laboratóriumba kell juttatni. Ha vírusizolálás a cél, a légúti mintákat nem szabad fagyasztani!

Széket

Széket beküldése esetén legalább 4 g mintára van szükség, ami a forgalomban levő székklettartály kétharmadáig való feltöltését jelenti. A vizsgálati anyagot minden további anyag hozzáadása nélkül steril székklettartályban kell a laboratóriumba beküldeni.

A végbélből vett tamponok alkalmazására akkor van szükség, ha a mintát mielőbb biztosítani kell, és nincs idő megvárni a természetes úton távozó salakanyag vételét. Ez esetben a frissen bontott fiziológiás sóoldattal nedvesítjük meg a diftéria-pálcát, és a végbélnyílást feltárva, a pálcát a végbélben körbefogatva a nyert mintát a transzport-tápfolyadékba mossuk, és a tampont az edényzet falán alaposan kinyomkodjuk, majd a veszélyes hulladék gyűjtőbe dobjuk.

Tárolás/szállítás +2–8 °C-on történjen.

Széketletet a következő vírusfertőzések gyanúja esetén kell a laboratóriumba küldeni:

- *Virális gasztroenteritiszek* gyanúja esetén egyetlen mintát kell beküldeni. Ha járványos esetekről van szó, egy járványból elegendő 5 minta beküldése. A mintát a tünetek jelentkezésekor minél hamarabb, legfeljebb egy héten belül kell levenni.
- *Enterovírusok* okozta kórképek gyanúja esetén a tünetek megjelenésétől számított 2–3 héten belül két, egymást követő napon ürített széklet beküldése szükséges. Központi idegrendszeri tünetek esetén kötelező a két minta beküldése! Ide tartozik a 15 éven aluli gyermekek nem balesetből származó AFP (acut flacid paralysis) gyanúja is, melynek nemzetközi jelzése kötelező a laboratórium számára.
- *Adeno- és rotavírusok* kimutatására immunkromatográfián alapuló gyorsesztesztet célszerű alkalmazni. A vizsgálatot el lehet végezni a járó- vagy fekvőbeteg-ellátó intézményben is, nem szükséges a laboratóriumba küldeni.

Vizelet

A vizeletmintát steril edényzetbe vegyük, a beteg alapos tisztálkodása után. Középsugaras vizelet szükséges, 5–8 ml-es mennyiségben. Tárolás, szállítás hűtve (+2–8 °C között), szállítás lehetőleg 24 órán belül történjen. Hosszabb tárolás -20 °C-on lehetséges, ilyenkor a szállítás is fagyasztva történjen.

A következő vírusfertőzések esetén célszerű az akut szakból vizeletmintát küldeni: polyomavírus-fertőzés, mumpsz, nyugat-nílusi láz. Újszülöttek kongenitális CMV-fertőzésének kimutatásához az első két élethétben levett vizeletből végzett CMV PCR-vizsgálat javasolt.

Hólyagbennék

Hólyagos kiütéses megbetegedés akut, tünetes időszakában VTM-be vagy fiziológiás sóoldatba vett mintát kell a laboratóriumba küldeni. Tárolás, szállítás hűtve (+2 °C és +8 °C között), szállítás 24 órán belül szükséges. Hossz-

szabb tárolás -20 °C-on lehetséges, ilyenkor a szállítás is fagyasztva történjen.

Liquor

Idegrendszeri fertőzés esetén a liquor vizsgálata is javasolt. A betegség akut szakaszában steril edénybe levett, minimum 1–3 ml liquor beküldése javasolt. Tárolás, szállítás hűtve (+2 °C és +8 °C között), szállítás 24 órán belül szükséges. Hosszabb tárolás -20 °C-on lehetséges, ilyenkor a szállítás is fagyasztva történjen.

Magzatvíz

Steril edényben minimum 1–3 ml magzatvíz. Tárolás, szállítás hűtve (+2 °C és +8 °C között), szállítás 24 órán belül szükséges. Hosszabb tárolás -20 °C-on lehetséges.

Biopsziás minták

A biopsziás mintákat VTM-ben vagy fiziológiás sóoldatban célszerű beküldeni a laboratóriumba, kivéve a csontvelőmintát. Tárolás, szállítás hűtve (+2 °C és +8 °C között), szállítás 24 órán belül szükséges. Hosszabb tárolás -20 °C-on lehetséges, ilyenkor a szállítás is fagyasztva történjen.

Poszt mortem minták

A halál beállta után a lehető leghamarabb kell mintát venni. Víruskimutatásra alkalmas a parenchymás szervekből vett minta (szívizom-, máj-, vese-, agy-, tüdő-, légcső- vagy hörgődarabka). A natív mintát a mintavételt követően a lehető leghamarabb kell a laboratóriumba juttatni. Tárolás, szállítás hűtve (+2 °C és +8 °C között), szállítás 24 órán belül szükséges. Hosszabb tárolás -20 °C-on lehetséges, ilyenkor a szállítás is fagyasztva történjen.

Paraffinba ágyazott mintából lehetséges, de kevésbé érzékeny a víruskimutatás.

Formaldehidben tárolt mintából nem kísérel meg a laboratórium víruskimutatást.

Szemváladék, corneakaparék, egyéb, szemből származó műtéti anyagok

A mintavételt követően a lehető leghamarabb kell a laboratóriumba juttatni a mintát. Tárolás, szállítás hűtve

(+2 °C és +8 °C között), szállítás 4 órán belül szükséges. Hosszabb tárolás -20 °C-on lehetséges, ilyenkor a szállítás is fagyasztva történjen.

Dokumentáció

A vizsgálati mintát tartalmazó csövön a beteg nevét, TAJ-számát, esetleg a mintavétel időpontját, egyes esetekben a minta típusát fel kell tüntetni az egyértelmű azonosíthatóság érdekében. Mellékelni kell a vizsgálati kéréslapot, amelyet olvashatóan és hiánytalanul kell kitölteni.

A kísérőlapon szereplő adatoknak meg kell egyeznie a mintát tartalmazó tartály adataival.

Nem elfogadható a minta, ha azonosíthatatlan vagy sérült állapotban érkezik. Nem megfelelően szállított minta is visszautasításra kerül. Bizonyos esetekben (megismételhetetlen mintavétel esetén) ugyan a vizsgálatot a laboratórium elvégezheti, de a leleten feltüntetésre kerül a hibás mintabeküldés. Nem megfelelő dokumen-

táció esetén az adatok pótlásáig a laboratórium megfelelő körülmények között tárolja a mintát. A minta nem megfelelőségéről a laboratórium minden esetben köteles a beküldőt értesíteni.

- A 9.1. táblázatban összefoglaltuk a különböző kórképek esetén küldendő mintákat és az egyéb tudnivalókat.

IRODALOM

Knipe DM and Howley PM (eds). Fields Virology, 6th Edition Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

Mintavételi irányelvek <https://www.nnk.gov.hu/attachments/article/217/Mintaveteli%20Irandelvek.pdf>
<https://www.leedsth.nhs.uk/a-z-of-services/pathology/microbiology-2/sample-requirements-and-advice/virology-samples/>

Takács M (szerk.). Klinikai és járványügyi virológia. Vox Medica Kiadó Kft. Budapest, 2010.

9.1. táblázat. Különböző kórképek esetén küldendő minták

Kórkép	Víruskimutatás		Antitestvizsgálat	
	Minta típusa	Vizsgálat iránya	Minta típusa	Vizsgálat iránya/értékelés
Légutak virális megbetegedései	orr-, garatváladék – VTM-ben torokmosó BAL légúti váladék	vírusnukleinsavkimutatás antigénkimutatás vírusizolálás	savópár*	szeroakverzió 4x IgG emelkedés
Virális gastroenteritisek	széklet – betegség 1–2. napján	antigénkimutatás vírusnukleinsavkimutatás	nem jellemző	
Virális hepatitiszek	savó (minden hepatitisvírus) széklet (HAV, HEV)	vírusnukleinsavkimutatás antigénkimutatás	savó	specifikus IgM, IgG
Központi idegrendszer vírusfertőzései	liquor – korai szakban széklet orr-, garatváladék – VTM-ben torokmosó agybiopszia	vírusnukleinsavkimutatás (vírusizolálás)** (egéröltás)**	savópár* savó, liquor kb. az 5. naptól	szeroakverzió 4x IgG emelkedés specifikus IgM és/vagy IgA
Kiütéses vírusbetegségek	hólyagbennék – VTM/fiz. só hólyagalap – VTM/fiz. só savó vizelet orr-, garatváladék – VTM-ben	vírusnukleinsavkimutatás (vírusizolálás)**	általában savópár* savó	szeroakverzió 4x IgG emelkedés specifikus IgM és/vagy IgA

9.1. táblázat. Különböző kórképek esetén küldendő minták (folytatás)

Kórkép	Víruskimutatás		Antitestvizsgálat	
	Minta típusa	Vizsgálat iránya	Minta típusa	Vizsgálat iránya/ értékelés
A szem vírusfertőzései	szemváladék– VTM/fiz. só törlés – VTM/fiz. só kaparék – VTM/fiz. só műtéti anyag (csarnokvíz, üvegtesti folyadék)	vírusnukleinsav- kimutatás	savó	a negatív eredmény nem zár ki specifikus IgM és/vagy IgA
			savópár*	szerokonverzió 4x IgG emelkedés
A szív vírusfertőzései	endomyocardiális (EMB) biopszia perikardiális folyadék	vírusnukleinsav- kimutatás	savó	a negatív eredmény nem zár ki specifikus IgM és/ vagy IgA
			savópár*	szerokonverzió 4x IgG emelkedés

*savópár: az első savó a betegség akut szakaszából, a második savó 14–21 nappal később

** a zárójelbe tett módszerek csak referencialaboratóriumban elérhetőek

10. TENYÉSZTÉSEN ALAPULÓ MÓDSZEREK

KUTI DÁVID

Bevezetés

A vírusok fénymikroszkóppal nem látható, az élőlények közé nem sorolható sejtparaziták. A sejten kívül aktivitást nem mutatnak (virion), replikációjukhoz feltétlenül anyagcserével rendelkező gazdasejtre van szükségük. A vírusok tenyésztésére számos okból lehet szükség. Ha a vírusok felszaporítása diagnosztikai céllal történik klinikai mintából, *izolálásról*, ha a már sikeresen izolált törzsek fenntartása a cél, *passzálásról* vagy *kultiválásról* beszélünk. A vírustenyésztés egyik fő célja vírusok izolálása és azonosítása betegtől származó mintákból, ami lehetővé teheti a vírusbetegségek diagnosztizálását. Vírustenyésztéssel készíthetünk antigént szerológiai vizsgálatokhoz. Ugyanakkor a vírustenyésztési módszerek nélkülözhetetlenek a víruskutatóban és a bioipar egyes szegmenseiben is. Az ipari léptékű antigén-előállítás módszereit elsősorban a vakcinagyártás és a diagnosztikumipar használja. Ezek a módszerek nem csak termelési méretükben, de speciális infrastrukturális igényükben is eltérnek a laboratóriumban használt metodikáktól.

A vírusdiagnosztikai laboratóriumban a vírusizolálás elsődleges célja a beteg mintából származó fertőzőképes kórokozó mennyiségének amplifikálása további vizsgálatok elvégzése miatt. Ezen kívül a referencia-laboratóriumok törzsbankkal is rendelkezhetnek, és ezek színesítése, fenntartása, bővítése ugyancsak rendszeres feladat. Példaként a Nemzeti Influenza Központ törzsbankját számos sikeresen izolált hazai influenzatörzs képezi a XX. század derekától napjainkig. Természetesen a diagnosztikai munkához elengedhetetlenek a különböző kontrolltörzsek. Ezek fenntartása, illetve a kísérleti állatokban termeltetett hiperimmunsavó előállításához szükséges magas antigéntartalmú inokulum biztosítása szintén a vírustörzsek különböző módszerekkel történő propagálásán alapszik. Napjainkban elsődlegesen sejtenyésztéseken történik a vírusok termelése, izolálása, mégis szükséges szót ejteni a legősibb módszerről, az állatok fertőzéséről, illetve néhány vírus esetében igencsak

hatékony és jó kitermeléssel kecsegtető tojásoltásról. A kórokozók tenyésztése, a viszonylag magas – egyes esetekben extrém magas – víruskoncentráció és fokozott infektivitás miatt veszélyforrás lehet, ezért a megfelelő munkahelyi infrastruktúra és személyügyi háttér rendkívül fontos. Egyes kórokozók esetében, a víruskoncentráció növelését célzó eljárásokra külön szabályozás van érvényben, mely szigorúbb, mint a rutindiagnosztika esetén, gondoljunk csak a SARS-CoV-2 vírusra, melynek beteg mintából történő, RT-PCR alapú kimutatása BSL-2 (Biosafety Level), míg a vírus izolálása BSL-3-as szintű laboratóriumban végezhető.

Vírustenyésztés laboratóriumi állatokban

A kísérleti állatokra vonatkozó szigorú szabályok miatt napjainkban csak olyan esetekben alkalmaznak laboratóriumi állatokat vírustenyésztési vagy diagnosztikai céllal, amikor az feltétlenül szükséges, és egyéb, az állatkísérlet kiváltására alkalmas módszer nem áll rendelkezésre. Természetesen az ilyen jellegű beavatkozások végzése is engedélyhez kötött, az elvégezhető beavatkozásokat és azok módját és az arra jogosultakat hazai és európai uniós irányelvek deklarálják.

A vírusok általában csak bizonyos fajokat betegítenek meg, ezért a sikeresen fertőzhető állatfaj megtalálása kulcsfontosságú. Egyes esetekben az is szükséges, hogy a kísérleti állat a betegség valamilyen könnyen felismerhető tünetét vagy kórbonctani jelét mutassa (pl. görcsök, bénulás vagy tüdőgyulladás). A legtöbb vírus esetében nem elég a fogékony állatot egyszerűen csak beoltanunk, a sikeres fertőzéshez a fogékony állat fogékony szöveteit kell fertőznünk. Fontos megjegyezni, hogy komoly elvárások vannak a kísérleti állattal és módszerrel szemben is. A speciális állattartási körülmények és megfelelő állattenyésztetek alkalmazása elengedhetetlen, hiszen ellenkező esetben nem lehetünk biztosak az eredményünkben, szóba jöhet a kontamináció vagy az állat-

tenyészetben lappangó vírus aktiválódása. Az állatoltás önmagában akkor sem jelent biztos választ, ha a kísérleti állatban a vírusfertőzésre jellemző elváltozások tapasztalhatók, ezért mindig ki kell egészíteni más, például szerológiai módszerekkel. Ha a beteg, akitől az eredeti minta származik, betegsége alatt az izolált vírus ellen szerológiai titeremelkedést mutat, akkor jelenthetjük ki, hogy a vírus a betegtől származik. Természetesen előfordulnak kivételek, ugyanis bizonyos esetekben nem következik be titeremelkedés, más esetekben viszont éppen az ellenkezője történik, és valamilyen aspecifikus ingerre következik be titeremelkedés.

Az állatok inokulálása több módon történhet. Légúti vírusok esetén a bódult állat orrába csepegtetjük a víruszuszpenziót, az idegrendszert fertőző vírusok esetében az agyba oltunk, míg más vírusok esetében hasüregbe vagy bőr alá juttatjuk be az inokulumot. Az oltást követően a vírusra jellemző lappangási idő alatt folyamatos megfigyelés alatt tartjuk az állatot, és dokumentáljuk, hogy jelentkezik-e jellemző tünet: görcsök, bénulás, jelentős testtömegvesztés vagy elhullás. Az is előfordul, hogy nem tapasztalunk tüneteket, viszont a vírus replikálódik a sejtekben, és az első állat szerveiből készített szuszpenzióval további állatokat beoltva, már manifesztálódnak a jellemző tünetek, ezt *vak passzálásnak* hívjuk. A tünetek jelentkezését követően az állatot a lehető legkíméletesebb módon le kell ölni, és a patológiai elváltozásokat boncolással kell igazolni, a potenciálisan vírust tartalmazó szerveket fel kell dolgozni. Minden állatkísérletben szükség van egy negatív kontrollcsoportra, melyet ugyancsak beoltanak, de természetesen vírusmentes inokulummal. Az állatoltások célja az immunizálás és hiperimmunsavó kinyerés is lehet, ebben az esetben az oltást követően az állatot elvéreztetjük. Az állatok tartásához, a fertőzéshez, a boncoláshoz és a szervek feldolgozásához megfelelő, lehetőség szerint steril munkakörnyezet szükséges.

Kísérleti állatok fertőzése influenzavírusokkal

Az influenzavírusokkal szemben igen fogékony, laboratóriumi vizsgálatokra használt állat a vadászgörény, mely a kísérletekből magas költségei miatt egyre inkább kiszorulóban van, azonban a WHO influenzaközpontjában a mai napig használják hiperimmunsavó előállítására. Régebben étterrel, napjainkban xylazin-ketamin keverék segítségével kivitelezett enyhe altatásban csepegtetik a görény orrába a beteganyagból, szöveti vagy tojásoltásból származó víruszuszpenziót. A görény előnye más állatokkal szemben, hogy kis kezdeti vírustiter ellenére is magas savótitert lehet elérni. A hazai influenzaközpontban görényeket nem alkalmaznak, a kontrollsavók előállítása kakasokban, míg a szezonban izolált törzsek

ellen termelt specifikus savó előállítása NMRI vagy Balb-/c egerekben történik. Alacsony vírustiter esetén koncentrációs eljárásokkal (polietilén-glikolos koncentráció, ultracentrifugálás, NH_4SO_4 -os kicsapást követő dialízis) vagy PBMC (perifériás mononukleáris sejtek) fertőzésével, illetve adjuvánsok alkalmazásával javítható az immunizálás hatékonysága. Egyes influenzavírusok egérpatogének, a nazális inokulációt követő 7. naptól várható a fertőzött állatok elhullása. Az elhullott egerek tüdejéből infektív vírus izolálható. Gyenge infektivitású vagy alacsony hozamú influenzatörzsek egérhez való adaptálása is kivitelezhető, ez különösen fontos challenge típusú kísérletek megvalósításához. Az egerek intranazális oltását hasonló módon kell kivitelezni, mint görény esetén. Olyan fokú narkóziót szükséges elérni, hogy a légúti védekezőreflex már ne működjön. Ezt követően 50 μl vírust tartalmazó PBS-t vagy fiziológiás sóoldatot juttatunk az egér orrüregébe. A boncolás során a tüdőgyökerek felett a légsőhöz tapadva kis nyirokcsomót találunk, mely tüdőgyulladás alkalmával jelentősen megvan dagadva. A tüdőből készült szuszpenzióból közvetlenül hemagglutinációs próbával igazolhatjuk az influenzavírus jelenlétét.

Kísérleti állatok fertőzése flavivírusokkal

Erre a célra leginkább újszülött (1–2 napos), úgynevezett szopósegereket használnak, fejletlen immunrendszerük és a pluripotens sejteik viszonylag magas száma miatt. A fertőzés intracerebrális oltással történik. Az inokulum reszuszpendált liofilizátum vagy közvetlen boncanyag is lehet, melyet a homogenizálást követően BSA (bovin szérum albumin) oldatban veszünk fel, majd centrifugáljuk és a potenciálisan vírust tartalmazó felülúszót használjuk fel, melyből 10–20 μl /egyed szükséges. A fertőző anyag beadása altatás nélkül történik a koponya hosszanti középvonalától kissé oldalra injekció segítségével. Rutinszerűen egy mintával egy vagy két alom (6–16 egyed) kerül beoltásra, majd 3 hétig rendszeres megfigyelés alatt állnak. Ha az elhullás 24 órán belül bekövetkezik, rendszerint nem a vírus okozza, kivéve, ha rendkívül infektív vírussal oltottunk. Előfordulhat, hogy az anyaállat elpusztítja az oltásban részesült kicsinyét a szokatlan szín, kis testtömeg vagy a szokatlan viselkedés, görcsök, bénulás miatt. A beteg állat koponyatetejét leölés után eltávolítjuk, és az agyat kivesszük, majd szuszpenziót készítünk belőle, melynek aliquotjait felhasználásig fagyaszttva tároljuk $-80\text{ }^\circ\text{C}$ -on.

Kísérleti állatok fertőzése hantavírusokkal

A hantavírusok természetes rezervoárjai a vadonélő rágcsálófajok. Izolálásuk elsősorban szövettenyészetben tör-

ténik, de bizonyos esetekben indokolt lehet kísérleti állatok, leginkább rágcsálók alkalmazása. A szopósegerek elsődleges izolálási kísérletekhez kevésbé megfelelőek, ugyanis igen hamar elpusztulnak. Felnőtt patkányokban, pockokban és pirókegérfélében azonban intrakraniális vagy intrapulmonális oltással viszonylag magas ellenanyagválasz tapasztalható, mindemellett a tüdőből és a lépből az antigén visszanyerhető.

Kísérleti állatok fertőzése enterovírusokkal

Bár az enterovírusok izolálása napjainkban leginkább szövettenyészetben valósul meg, egyes Coxsackie-vírusok (CV-A) nem szaporodnak sejtenyészetben, ezért, ha a minta a szöveti izolálási kísérlet során nem generál citopatogén hatást, szükségszerű a mintát újszülött egerekbe beoltani. Lehetőség szerint az egerek egy napnál ne legyenek idősebbek. A vizsgálathoz mintánként 3 alom szükséges, melyek tagjait különböző eljárással kell inokulálni: szubkután, intracerebrális és intraperitoneális módokon. Az egereknél 1–9 nap lappangási időt követően a kezdeti bágyadság után jelentkeznek a tünetek, melyek közül a petyhüdt bénulás a legjellegzetesebb. Fontos megjegyezni, hogy encephalitis jelei nem mutatkoznak. Ezt követően az állatok néhány napon belül elpusztulnak. A vírusok kinyeréséhez a bénulás tüneteit mutató állatokat le kell ölni, az agyat és a végtagokat el kell távolítani, majd az ezekből készült szuszpenziót további felhasználásig aliquotolva, fagyaszttva kell tárolni.

Egyéb, napjainkban nem használt eljárások

Bár napjainkban, a molekuláris metodikák előretörése miatt sok esetben feleslegessé váltak, mégis érdemes szót ejteni arról, hogy a vírusok felfedezését követően az állatoltás volt az egyetlen megbízhatóan reprodukálható módja a vírusdiagnosztikának. Bár kétségtől sok állatáldozatot követelt, mire a tudomány eljutott jelenlegi állásához, de ne felejtjük el, hogy ez volt az ára annak, hogy védőoltásaink legyenek, hogy új kórokozókat fedezzünk fel, hogy emberéleteket mentünk. Régen a herpesz- és himlővírusokat nyúl szaruhártya-skarifikálással azonosították, melynek során a nyúl corneáját tüvel megkarcolták, és a vizsgálati anyagból 100 µl-t a szaruhártyára cseppentettek. Fertőzött minta esetén a cornea néhány napon belül elhomályosodott, és zárványképződés volt tapasztalható. Ugyancsak bevált módszer volt, hogy ugyanezen vírusokat a nyúl borotvált hátbőrére oltották szintén karcolásos technikával, mely az érintett terület hólyagosodásával, nekrozisával járt. A vakcinázásra szánt himlővírust borjú bőrére termelték. Az *Aphthovirus* genuszba tartozó FMDV (száj- és körömfájásvírus)

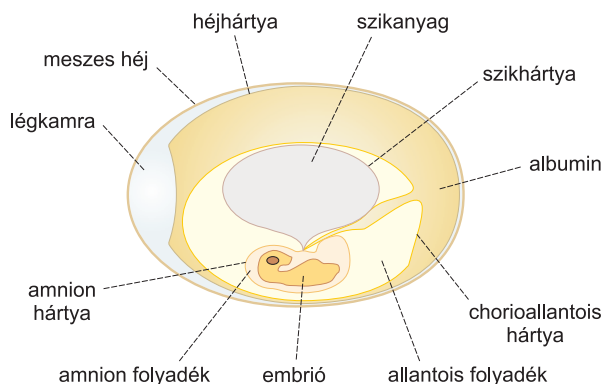
termelését tengerimalacok talpbőrére valósították meg. A baromfipestis vírusát (Newcastle disease virus vagy NDV) különböző szárnyasokba oltva sikerült izolálni.

Vírustermesztés embrionált tyúktojásban

Az embrionált tyúktojás antigéntermelés céljából történő felhasználása világszerte elterjedt módszer, köszönhetően a magas vírushozamnak, valamint az alacsony költség- és eszközigényének. Az embrionált tojásba való oltás átmenetet jelent mind etikailag, mind kronológiailag az állatoltások és a szöveten végzett vírustermelés között. Viszonylag kis számú vírust oltanak tojásba, azonban ezt a nagy termelési volumen miatt teszik. Elsődlegesen az influenzavírusok termelése folyik ilyen módon, illetve sokáig a sárgaláz-vakcina oltóvírusát is így állították elő. A felhasznált tojásnak nagy volumenű humán vakcinagyártás esetében SPF (Specific-Pathogen Free) állományból kell származnia, a laboratóriumi körülmények között alkalmazott tojás általában speciális (madárinfluenza-, salmonella- és avián leukózismentes) állományból érkezik.

Az első lépés 0 napos tojás esetén az embrió előlámpázása és előkeltetése. Az előlámpázás során ellenőrizzük, hogy a tojás „fias”-e. Az előkeltetés során az embrió számára kedvező körülményeket igyekszünk biztosítani, ez 38–39 °C-ot és 80% feletti páratartalmat jelent. Szintén az embrió növekedésének kedvez, ha az előkeltetés során a tojásokat megforgatjuk. Az influenzavírusokat 7–13 napos előkeltetett tojásokba oltjuk. Az oltást egy újbóli lámpázásnak kell megelőznie. A lámpázás során jelölni szükséges a légszak helyét, és ellenőrizzük, hogy él-e az embrió. A felhasználandó tojás esetében a könnyebb lámpázhatóság is fontos szempont lehet, melyre speciális fehér héjú tojás a legalkalmasabb. A 7. naptól már jól nyomon követhető az embrió mozgása. Fontos továbbá azt is megjegyezni, hogy a 7. naptól az embrió exponenciális mértékben képes interferont termelni, mely a vírusszaporodást gátolja, viszont arra is ügyelnünk kell, hogy a túl fejletlen embriót a vírus már alacsony koncentrációban is elpusztítja, így nem tudunk megfelelő vírustitert elérni. A nemzetközi ajánlások alapján e két tényező metszete a 9–10. nap, mely a legalkalmasabb időpont az oltásra (10.1. ábra).

A tojásoltás kivitelezése több módon lehetséges. Az influenzavírusok esetén leggyakrabban az amnion- és az allantoisüregbe juttatjuk be a nagyjából 100–100 µl volumenű inokulumot, ugyanis ezek a vírusok az ezen üregeket határoló membránok sejtjeiben képesek szaporodni. Ha tojáshoz adaptált, magas hozamú (különösen reassortáns vakcinakomponens) törzzsel dolgozunk, legtöbbször elegendő csak allantoisoltást végeznünk. Az



10.1. ábra. Tíznapos embrionált tyúktojás felépítése

injektálás előtt a munkafelületet és tojásokat is 70%-os EtOH-lal (vagy hasonló alkoholos, esetleg iPrOH tartalmú fertőtlenítőszerrel) kell lefűjni. A tojásoltás célja egyes influenzatorzszek esetében a vírus izolálása is lehet. Ha betegből származó mintával dolgozunk, célszerű a mintához antibiotikumot, esetleg nisztatint adni, az esetleges bakteriális vagy gombás kontamináció elkerülése végett, amennyiben allantoisfolyadékkal dolgozunk, célszerű az oltást megelőzően 0,22 µm-es szűrővel baktériummentesre szűrni. A szűrés természetesen betegtől származó minta esetében is szóba jöhet, amennyiben rendelkezésünkre áll az ehhez szükséges volumen. A vírusszuszpenzió bejuttatása előtt a légkamra felett apró lyukat fúrunk és a lyuk külső környezetét szintén letöröljük fertőtlenítővel. Az oltótút ezen a résen át vezetjük be. Ha amnionüregbe történik az oltás, akkor annak kivitelezését célszerűen lámpázó felett végezzük. A lámpázó segítségével könnyen lokalizálhatjuk az embrió testéhez képest aránytalanul nagy szemét, mely jó támpontot ad az amnionüregbe történő oltás során. Allantoisoltás esetén nem szükséges lámpázót használni. Az inokulum bejuttatását követően olvasztott parafinnal (vagy egyes laboratóriumban parafilmrel, esetleg ragasztóval) zárjuk le a bemeneti nyílást. A tojásokat ezt követően a beoltott vírusnak kedvező környezetben – influenzavírusok esetében 33–34 °C-on, megfelelő páratartalom mellett 72 óráig – utókeltezzük.

A megfelelő inkubációs periódus leteltével a tojásokat egy éjszakára +4 °C-ra helyezzük, ezzel elölve az embriót, illetve biztosítva azt, hogy a membránokat körülölelő vérerek összeszűküljenek. A tojásbontást steril körülmények között, gondosan sterilizált eszközökkel szükséges végezni. A légkamrát indikáló jelölés mentén steril ollóval nyitjuk fel a tojást, majd fecskendővel eltávolítjuk a szükséges folyadékokat, ügyelve arra, hogy a tárolás során külön csőbe kerüljön az allantois- és az amnionfolyadék.

A sikeres vírustenyésztést gyorstesztel, hemagglutinációs próbával vagy molekuláris módszerekkel iga-

zolhatjuk. Fontos megemlíteni, hogy tojáson is lehet infektív titrálást végezni. Ha cél az infektivitás növelése, érdemes a lehető legnagyobb vírushígítást alkalmazni tömegoltásnál.

Egyéb vírusok oltása tojásba

Az influenzavírusokon kívül más vírusok is képesek embrionált tojásban szaporodni.

A poxvírusok és herpesz vírusok chorioallantois membránra történő oltása szintén elterjedt metodika volt. A himlővírusok esetében különösen nagy jelentősége volt a vakcinatorzszek ellenőrzése miatt. Az oltás nyomán jellegzetes göbök, úgynevezett „pock-ok” voltak tapasztalhatók a membránon.

A *Paramyxoviridae* víruscsaládba tartozó *Mumps orthorubulavirus* (MuV) az influenzavírushoz hasonlóan replikálódik embrionált tojásban allantoiszsákba oltva. Érdemes megjegyezni, hogy egyes influenzavírusokat, csakúgy, mint a mumpsz vírusát, lehetséges szikahólyagba oltani, bár így a vírus kinyerése és tisztítása nehezebb feladat.

A baromfipestis vírusát (NDV) szintén allantoiszsákba oltva, sikeresen lehet propagálni.

A sárgaláz vírusát közvetlenül az embrióba injektálják, ehhez valamivel fejlettebb, 15–17 napos embriókat használnak.

Sejttenyésztetek felhasználása a virológiában

Napjainkban a laboratóriumi vírustenyésztés és izolálás elsődleges közegei a sejttenyésztetek. Ezen kívül széles körben alkalmazzák ipari léptékben is vakcinaelőállításához, illetve bioreaktorokban. A laboratóriumi diagnosztika egyik fontos metodikájának, a vírusneutralizációnak (mely sok vírus esetében mai napig elfogadott és alkalmazott gold standard módszer) az alapját képezi, hogy a vírus replikációját, majd a vírus replikációjának specifikus gátlását valamilyen módon figyelemmel tudjuk követni szövettenyészteten. Ugyancsak fontos tény, hogy a sejttenyésztetek elterjedésével egyre kevesebb laboratóriumi állatot kell felhasználni. A sejt kultúrák esetében előnyt jelent, hogy lehetőség nyílik különböző sejtek egymástól szeparáltan történő tenyésztésére, ami különösen fontos a sok esetben szövet- vagy sejt-specifikus vírusok izolálása kapcsán, illetve a velük végzett kísérletek paraméterei könnyebben monitorozhatók és kontrollálhatók, mint például laboratóriumi állatok esetén. Bár közvetlenül nem a tenyésztési eljárásokhoz kapcsolódik, de a jövőbeni felhasználás tekintetében a potenciált magában hordozza a bioprinting technológia, melynek segítségével egy hidrogél vázra mesterségesen

képesek szöveteket létrehozni. A sejt kultúrák lehetnek adherens (letapadó) sejtek vagy szuszpenziós kultúrák. Az adherens kultúrák esetében a sejtek monolayer alkotnak, azaz egy rétegben tapadnak ki a szövettenyésztő palack aljára. A tenyésztőfelület százalékos befedettségét nevezik *konfluencia szint*nek. A sejtek passzálásakor a felületi kapcsolódást meg kell bontani, ezt jellemzően tripszin segítségével érik el. A szuszpenziós kultúrák esetében a sejtek nem tapadnak ki, hanem a tápfolyadékban úsznak, a sejteknek nincs szükségük speciális tenyésztőfelületre.

A vírusdiagnosztikában alapvetően négyféle sejt kultúrát különböztetünk meg, ezek az alábbiak:

- primer/szekunder,
- sorozatosan passzálható, diploid sejt kultúrák,
- folyamatos sejt vonalak (sejttörzsek),
- géntechnológia segítségével módosított sejt vonalak.

*Primer tenyészet*ről abban az esetben beszélünk, ha az a frissen eltávolított szervből vagy szövetből készült. Elsődleges tenyészeteket abortált magzatból, csirkeembrióból, műteti módon eltávolított állati vagy humán szervekből készíthetünk oly módon, hogy a szervet vagy szövetet gondos aprítást követően sejt szuszpenzióba visszük megfelelő enzim (pl. tripszin) segítségével. A sejteket tápfolyadékkal megmossuk és reszuszpendáljuk, majd tenyésztőpalackba mérjük. A sejteknek jellemzően kedvez a 37 °C hőmérséklet és a CO₂-ban gazdag (általában 5%) légkör. A szekunder kultúrák a primer tenyészetek átoltásával, passzálásával nyerhetők. Ezek egy része sorozatosan passzálható, míg egy idő után szaporodási képességük csökken. Gyakran használatosak a folyamatos sejt vonalak is, melyek korlátlanul képesek szaporodni. Egészséges vagy daganatos szövetekből is

származhatnak. Ilyen például a Vero, az MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) vagy a HEp-2. Napjainkra a folyamatosan változó igények és ugyancsak változó vírusok miatt a géntechnológiák fejlődése révén lehetőség nyílt génmódosított sejt vonalak megalkotására is. Ilyen például az MDCK-SIAT, mely felszínén a hagyományos MDCK-hoz képes fokozott mértékben expresszálni szialinsavat, mely az influenzavírusok, különösen a nehezen izolálható H3N2-es szubtypusok esetében előnyt jelent a laboratóriumi diagnosztikában (10.1. táblázat).

A sejtenyészetek használatához és tárolásához speciális laboratóriumi felszerelésre és nagy rutinnal rendelkező, jól képzett személyzetre van szükség. A sejtek tárolása fokozatos hűtést követően folyékony nitrogénben történik. A sejtenyészetek passzálásához és termosztálásához nem használható ugyanaz a termosztát, mint amiben a vírusizolálás folyik. A munkafelületet mindig gondosan le kell fertőtleníteni, és a munkafolyamatokat előre át kell gondolni. A szövetekkel végzett munka kivitelezése során könnyű hibát véteni, egy rossz mozdulattal vagy egy át nem gondolt eszközválasztással több nap, akár több hét munkáját tehetjük tönkre.

A sejtenyészetek passzálásához és a vírusizoláláshoz használt tápfolyadékok összetétele igen komplex. Esszenciális és non-esszenciális aminosavakon (N forrás) kívül számos szénhidrátot (C forrás) tartalmaznak. A sejtek meglehetősen érzékenyek a pH-ra, ezért a tápfolyadéknak pufferrendszert is kell tartalmaznia. A CO₂-ban gazdag légkör miatt ez általában karbonát-bikarbonát pufferrendszert jelent, de alkalmazható HEPES vagy foszfát puffer is. Ezen kívül legtöbbször valamilyen indikátort (leginkább fenolvöröst) is tartalmaznak, mely a szénhidrátbontást kísérő savas irányba történő eltérést színváltozással (sárga színnel) jelzi. Ha ez gyorsan,

10.1. táblázat. A vírusdiagnosztikában használt sejt kultúrák csoportosítása

Típus	Példa	Izolálandó vírus
Elsődleges	majomvese	influenzavírus, parainfluenzavírus, koronavírus
	kutyavesse	influenzavírus
	nyúlvesse	herpes simplex vírus
	humán embrionális vese	adenovírus, enterovírus
Diploid	humán fibroblasztok (pl. MRC5)	hRSV, adenovírus, enterovírus, CMV, VZV
Folytonos sejt vonalak	HEp-2	adenovírus, hRSV, HSV, enterovírus, parainfluenzavírus
	MDCK	influenzavírus
	LLC-MK2	hMPV, parainfluenzavírus
	A549	adenovírus, enterovírus, HSV
	RD	echovírus
Genetikailag módosított	MDCK-SIAT	influenzavírusok (különösen H3N2)
	VeRo-SLAM	kanyaróvírus

akár 24 óra alatt bekövetkezik, akkor jellemzően bakteriális kontaminációt feltételezhetünk. A tápfolyadék, különösen, ha betegmintát is leoltunk, tartalmazhat antibiotikumot (penicillin és streptomycin) és gombaellenes szert (nisztatin). A tápfolyadékokat sokszor biológiai anyagokkal is szükséges szupplementálni, például FBS-sel (foetal bovine serum), mely a sejtenyésztés növekedéséhez szükséges faktorokat tartalmazza.

A sejtenyésztések fertőzése

A sejt kultúrák megfelelőek a fertőzésre, ha a rendelkezésre álló felületet 90%-ban benőtték. A fertőzés előtt a sejteket mikroszkóp alatt célszerű megvizsgálni, hogy morfológiailag épek-e. A vizsgálati mintának alkalmasnak kell lennie a szöveti izolálásra. Ez azt jelenti, hogy adott esetben meg kell szabadulnunk a mintában lévő sejttörmelékektől, baktériumoktól, ezért célszerű azt lecentrifugálni, esetleg baktériumszűrőn leszűrni. Bár a tápfolyadék alpból tartalmazhat antibiotikumot vagy gombaellenes szert, ezek kiegészítése, különösen *post-mortem* szervminta esetén indokolt lehet. A fertőzés előtt a tápfolyadékot savómentes tápfolyadéokra cseréljük az esetleges aspecifikus gátlás elkerülése végett, majd közvetlenül az inokulálást megelőzően ezt is eltávolítjuk a sejtekről. Ezt követően megfelelő mennyiségű antigén-szuspenziót csepegtetünk a szövetenyésztő lemez well-jeibe vagy a szövetenyésztő palackba oly módon, hogy az egyenletesen végigcsorogjon a teljes felületen. Ezek után a vírus felületi kapcsolódását segíthetjük azzal,

hogy fél-egy órára 37 °C-ra tesszük inkubálni, azonban például influenzavírus esetében a gyakorlatban ettől eltekintünk, és az inkubációt szobahőfokon 20 percig végezzük. A sikeres adszorpciót követően megfelelő tápfolyadékkal engedjük fel a lemezünket vagy palackunkat, és megfelelő hőfokra helyezzük, ami jellemzően 37 °C, azonban bizonyos vírusok esetében eltérhet (pl. hRSV esetén 33 °C). Ha a vírus szaporítása hosszabb időt, akár heteket vesz igénybe, szükségszerű a tápfolyadékot lecserélni. Az inokulált szövetet rendszeresen ellenőrizni kell fénymikroszkóp alatt (10.2. táblázat).

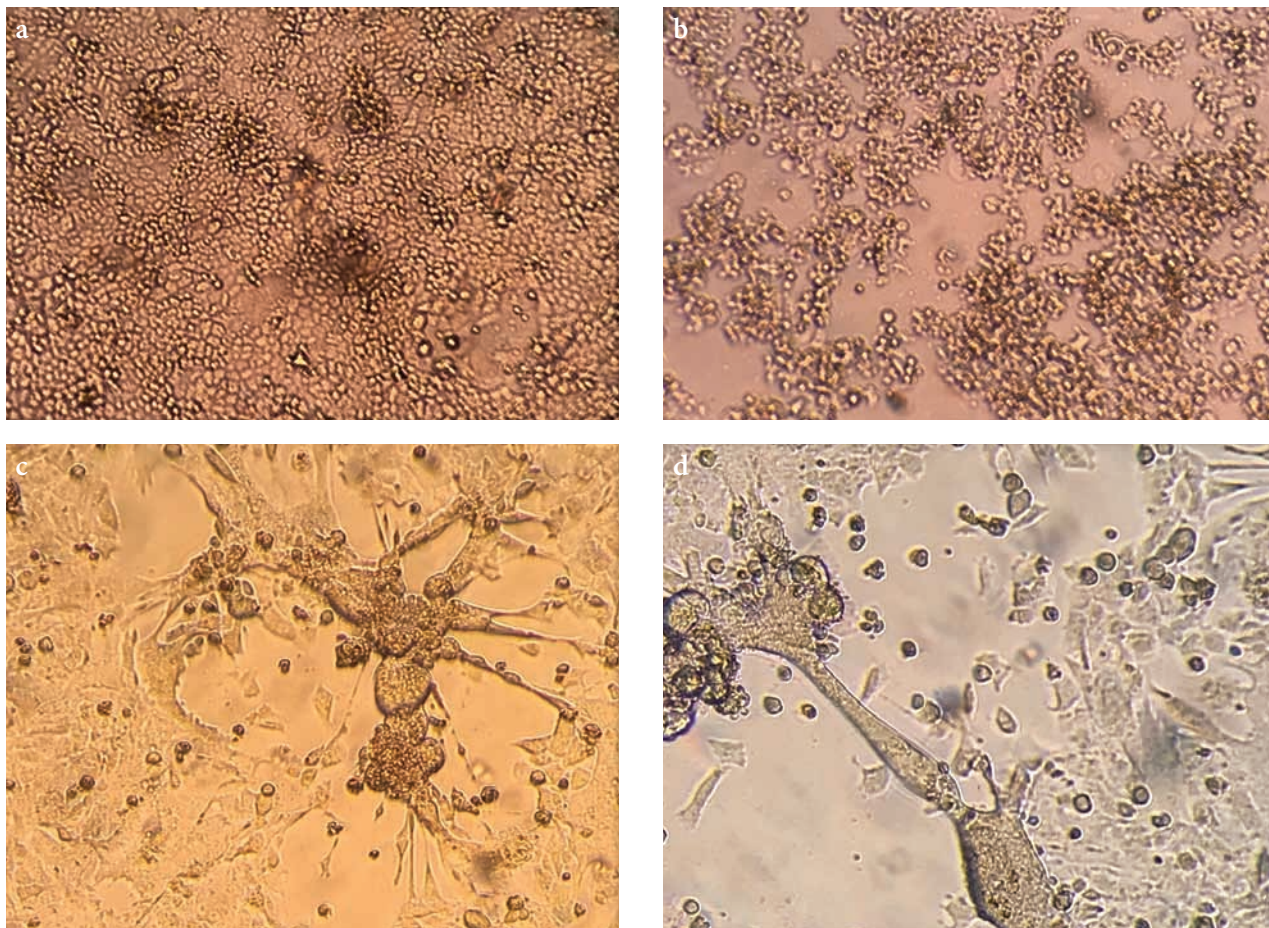
A vírusreplikáció sikerességnek ellenőrzése

A vírusok replikációjuk során morfológiai változásokat idézhetnek elő a sejtekben, ezeket nevezzük *citopatogén (CP) hatás*nak. Ez lehet a sejtek szétesése, megnagyobbodása, megváltozott fénytörésük, zárványképződés, esetleg szincíciumképzés, vagy ezek kombinációja (10.2. ábra).

A CP hatást minden esetben fertőzetlen, azonos passzszázból származó (negatív kontroll) sejtek mellett kell vizsgálni. Amennyiben citopatogén hatást tapasztalunk, feltétlenül ki kell zárni az aspecifikus, esetleges külső tényező révén bekövetkezett elváltozásokat, ezért feltétlenül célszerű más virológiai módszerrel igazolni a vírus replikációját. Napjainkban a legkézenfekvőbb módszer erre a PCR, de használhatóak szerológiai vagy immunfluoreszcenciás módszerek is, esetleg lateral-flow gyors tesztek, néhány vírus esetében a hemagglutináció vagy

10.2. táblázat. Humán diagnosztikai vonatkozású vírusok és fogékony sejt vonalaik

Vírus	Fogékony sejt vonalak
HSV	Vero Hep-2, human diploid (HEK and HEL), human amnion
VZV	human diploid (HEL, HEK)
CMV	human diploid fibroblasts
Adenovírus	Hep2, HEK,
Poliovírus	MK, BGM, LLC-MK2, human diploid, Vero, Hep-2, rhadomyosarcoma
Coxsackie B	MK, BGM, LLC-MK2, Vero, hep-2
Echovírus	MK, BGM, LLC-MK2, human diploid, Rd
Influenzavírus	MK, LLC-MK2, MDCK
Parainfluenza	MK, LLC-MK2
Mumpszvírus	MK, LLC-MK2, HEK, Vero
hRSV	Hep-2, Vero
Rhinovírus	human diploid (HEK, HEL)
Rubeola	Vero, RK13



10.2. ábra. Vírusok által okozott citopatogén hatások. a: Fertőzetlen MDCK-sejtek; b: influenzavírussal fertőzött MDCK-sejtek – a vírusreplikációt követő sejtlízis eredményeként feltisztult területek láthatók; c és d: HEp-2-sejtek hRSV-vel történt fertőzés után, jól kivehetők a jellegzetes óriássejtek vagy szincíciumok

más specifikus detektálási módszer, mint a vírusinterferencia-teszt a rubeola esetében. Ezekre a módszerekre akkor is támaszkodhatunk, ha a vírus sikeres replikációja nem jár együtt morfológiai elváltozásokkal.

A vírusizolálás eszköztára rendelkezésre kell, hogy álljon minden virológiai diagnosztikával foglalkozó laboratórium számára, ugyanis a nukleinsav alapú diagnosztika hasznos és megbízható módszer a virális örökítőanyag mintából történő kimutatására, azonban nem minden esetben kivitelezhető és nem minden esetben tartalmaz elégséges információt, így bizonyos esetekben érdemes kiegészíteni a vírusizolálással, mely többek között az immunsavógyártás, így számos szerológiai módszer kiindulási lépése.

IRODALOM

- Bálint P, Hegedűs A. Klinikai laboratóriumi diagnosztika, Budapest, Művelt nép Tudományos és ismeretterjesztő Kiadó, 1955.
- David M. Knipe and Peter M. Howley. Fields Virology, 6th Edition, Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- Mao Q, Wang Y, Gao R, et al. A neonatal mouse model of coxsackievirus A16 for vaccine evaluation. J Virol. 2012.
- Schountz T, Prescott J. Hantavirus immunology of rodent reservoirs: current status and future directions. Viruses. 2014.
- Sinkovics J, Alföldi Z, Farkas E. A víruskutatás alapjai, Budapest, Akadémiai Kiadó, 1955.

11. SZEROLÓGIAI DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK

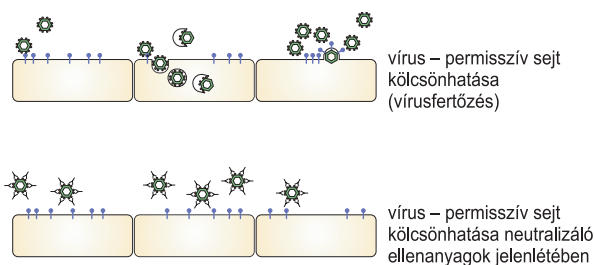
SZOMOR KATALIN

A szerológiai reakció(k)ra épülő diagnosztikai módszerek alapja az *antigén és ellenanyag* specifikus kapcsolódása, illetve ennek kimutatása. A szerológiai reakciók alkalmasak mind ismeretlen eredetű vírusfertőzés azonosítására (*direkt víruskimutatás*), a fertőzést feltételezhetően okozó vírus ellen termeltetett, jelölt, vírus-specifikus monoklonális ellenanyagokkal (mAb); mind pedig egy vírusfertőzés során kialakuló specifikus ellenanyagválasz kimutatására (*indirekt víruskimutatás*). A vírusfertőzések igazolásának leggyakrabban használt laboratóriumi módszere a vírusok ellen termelődött ellenanyagok jelenlétének kimutatása (ugyanígy, az ellenanyagok jelenlétének hiánya esetén kizárható az adott vírussal történt fertőződés is). Az ellenanyagok kimutatásának célja – a fertőző betegségek diagnosztikáján túl – védetség detektálása és egyes immunbetegségek kimutatása is lehet.

Vírusneutralizáció (VN)

A vírusfertőzések során keletkező neutralizáló ellenanyag az immunrendszer víruselimináló lépései közé tartozik. A képződő neutralizáló ellenanyagok képesek meggátolni, hogy a vírusfertőzött sejtekben szaporodó, majd onnan kiszabaduló vírusok további permisszív (vírusfertőzésre fogékony) sejteket fertőzzenek meg. Ez nem csak *in vivo* működik, hanem *in vitro* is kimutatható, amennyiben az adott vírus tenyészthető laboratóriumi körülmények között sejt kultúrán, és sejt károsító hatást (citopatogén elváltozást – CPE) mutat. E két feltétel hiányában nem végezhető vírusneutralizáció.

A vizsgálat során a beteg vizsgálati mintájának hígítási sorát (és az abban feltételezeten jelen levő neutra-



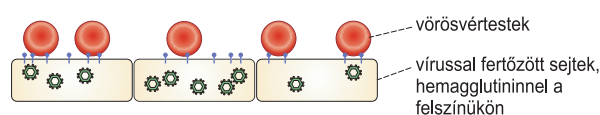
11.1. ábra. Vírusneutralizáció

lizáló ellenanyagokat) inkubáljuk az ismert töménységű vírussal. Az így inkubált vírusszuszpenziót ezt követően sejtenyészetre oltjuk. Abban a hígítási fokban, amelyben a beteg mintája neutralizáló ellenanyagokat tartalmazott a kérdéses vírus ellen, ott a neutralizáló ellenanyagok meggátolják a sejt fertőződését. Ahol már nincs jelen neutralizáló ellenanyag, ott a sejtenyészeten bizonyos – vírustól függő – idő elteltével CPE-t lehet detektálni (11.1. ábra). A vizsgálati mintának azt a hígítási fokát, amelyben a jelenlevő neutralizáló ellenanyagok még gátolták a sejt fertőződését, *neutralizációs titernek* nevezzük.

Hemadszorpció

Vírusizolálási kísérletek során alkalmazható eljárás: a vírusok fertőzött sejtben való jelenléte igazolható vele, a replikációs ciklus eklipsz fázisa után. A módszer nem specifikus: azon burkos víruscsoportok kimutatására használható, amelyek a gazdasejt eredetű lipidtartalmú burkukon hemagglutináló felületi fehérjét (*hemagglutinin*: jelölésük általában H vagy HA) hordoznak (pl. rubeola-, kanyaró-, influenzavírusok). Némely esetben ugyanezen glikoproteinek neuraminidáz tulajdonsággal is bírnak (ekkor jelölésük: HN). A hemagglutininek összetételüket tekintve glikoproteinek, robosztus ellenanyagválaszt indukálnak a vírussal fertőzött szervezetben, antigén-tulajdonságaikon túlmenően nagy affinitással kötik meg (adszorbeálják) a vörösvérsejteket vagy -testeket. A jelenség alapján a hemagglutináló vírusok nem különböztethetők meg egymástól, bár markáns különbség mutatkozik abban, hogy az egyes vírusok humán vagy állati erythrocytákat agglutinálnak-e nagyobb mértékben.

A hemagglutináló vírusok összeépülése során – a fertőzött sejtől ún. „*budding*” (bimbózás) útján való kijutásukat megelőzően – a vírusra jellemző H/HA glikoproteinek beékelődnek a sejt plazmamembránjába. Így a fertőzött sejtek felületén virális eredetű glikoproteinek



11.2. ábra. A hemadszorpció jelensége

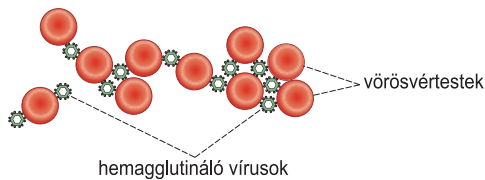
fejeződnek ki. Ezekhez tud adszorbeálódni a sejtek tenyészetéhez adott vörösvérsejt/test-szuszpenció (11.2. ábra). A jelenség vírussal fertőzött sejt-kultúrán, fénymikroszkóppal észlelhető.

Hemagglutináció (HA)

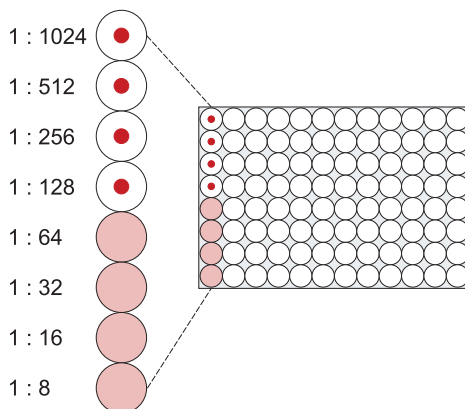
A hemagglutináció csak kis mértékben tér el a hemadszorpció jelenségétől: a különbség annyi, hogy a vörösvérsejtek/testek nem a vírussal fertőzött sejthez, hanem a sejtekből már kiszabadult, szuszpenziós állapotban lévő virionokhoz kapcsolódnak. A reakció során a vírusok felszíni hemagglutinin glikoproteinjei kapcsolódnak össze (agglutinálnak) a hozzáadott vörösvértest/sejtekkel, és így egy térhálós szerkezet alakul ki (11.3. ábra).

A módszer alkalmazható hemagglutináló vírust tartalmazó tápfolyadék (vírusizolálási kísérlet során nyert sejtenyészet felülúszója) vagy embrionált tyúktojásban történő vírusizolálásból/szaporításból származó allantoisz folyadék vírustartalmának meghatározására (pl. vírusszuszpenciók vírustiterének meghatározása influenzaoltóanyag-gyártás során).

A vizsgálat kivitelezése során a felező hígítású vírusszuszpenció minden hígítási fokához azonos töménységű vörösvértest/sejt-szuszpenciót adnak. Abban a hígításban, ahol már nem tartalmaz vírust a vizsgálandó minta, a vörösvértest/sejt-szuszpenció nem tud térhálós szerkezetet kialakítani, emiatt leülepedik. A vizsgálatot 96 lyukas, ún. „V”-lemezen végezzük el (a lemez lyuka-



11.3. ábra. A hemagglutináció jelensége



11.4. ábra. Hemagglutináció értékelése

inak alja „V” kialakítású), ami elősegíti a vörösvértestek/sejtek leülepedését. Az eredmény szabad szemmel „leolvasható”, látható. A vírusszuszpenció vírustartalmát ún. HA-titerben adjuk meg (a 11.4. ábrán: 1:64 HA titer).

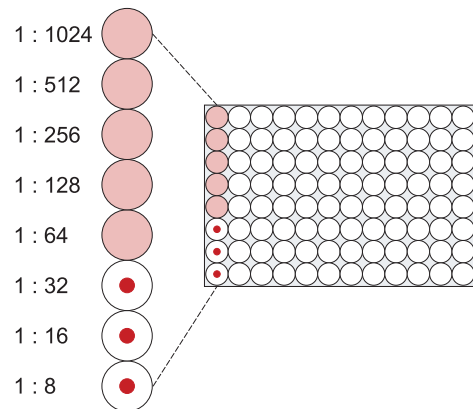
Hemagglutináció gátlási reakció (HAG)

A módszer a gyakorlatban influenzavírusok – szerológiai tulajdonságaik alapján történő – azonosítására (influenzavírusok HA alapján történő ún. „szubtipizálása”) vagy a hemagglutináló vírusok ellen a fertőzött vagy oltott személy szervezetében termelődő(tt) ellenanyagok meghatározására alkalmazható (pl. influenza-, rubeola-fertőzés/-oltás utáni ellenanyagszint meghatározása).

A HAG során a hemagglutináció létrejötté gátolt a mintában (pl. vizsgálandó személy vérmintájában) lévő vírusspecifikus ellenanyagok által. A vizsgálati minta minden egyes hígítási fokához azonos mennyiségű (ismert) vírust/vírusantigént adunk, majd az inkubációs idő letele után hozzáadjuk az erythrocytaszuszpenciót is (pl. rubeola-ellenanyagszint meghatározásánál humán eredetű, mostott, választott, „0” vércsoportú vvt. szuszpenziót használunk). Abban a hígításban, ahol már nincs jelen vírusspecifikus ellenanyag, a vírus képes lesz hemagglutinálni a vvt-ekkel, és kialakul a térhálós szerkezet. A leülepedő vvt-ek itt tehát azt jelentik, hogy a vizsgált minta adott hígítási fokában jelen volt a keresett ellenanyag.

A vizsgálat során mért ellenanyag mennyiségét HAG-titerben adjuk meg (pl. a 11.5. ábrán: 1:32 HAG-titer).

Vírus (szub)tipizálás esetén az izolált vírust tartalmazó sejtenyészet felülúszóját vagy allantoisz folyadékot ismert, vírus (szub)típus-specifikus ellenanyagokkal (ún. tipizáló savók) együtt inkubáljuk, és ezt követően adjuk hozzá az erythrocytaszuszpenciót (influenza esetében ez



11.5. ábra. Hemagglutináció-gátlás kiértékelése

általában szárnyasokból – pl. kakas – származó, vérből kinyert, mosott vörösvérsejtek). A tipizáló savó és a vírus kapcsolódása megakadályozza hemagglutinációval járó térhálós szerkezet kialakulását, tehát amely tipizáló savót tartalmazó teszthelyen ülepednek le a vvt-k, az az izolált vírus (szub)típusa.

Komplementkötési reakció (KKR)

A KKR kivitelezéséhez a szervezet immunológiai védekező mechanizmusának egyik legfontosabb effektor-rendszerének, a komplementrendszernek a tulajdonságai használhatók ki. A komplementrendszer egy nagyon hatékony védekező módot biztosít a szervezetben a kórokozókkal szemben. A folyamat nem kórokozóspezifikus, bár a specifikus immunválaszra is hatással van (pl. B-sejt kostimuláció). A kaszkádszerűen lejátszódó folyamatokon keresztül igen sokrétű feladatot lát el: pl. patogének lízise (bakteriolízis, citolízis), opszonizáció (kórokozó eliminálása fagocitózissal), lymphociták aktivációja és mozgásuk irányítása, immunkomplexek oldása (eliminációja).

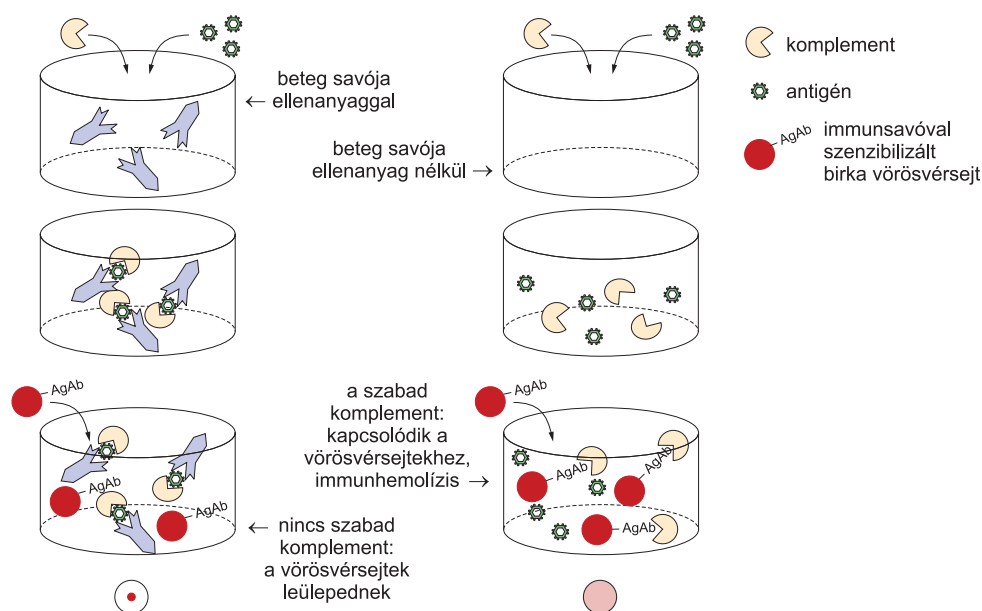
A KKR-ben az immunkomplexek (AgAb) által kiváltott és komplement-fehérjék (C') hatására bekövetkező citolízis jelenségét használjuk ki.



A mikrobiológiai diagnosztikában vírusok és intracelluláris kórokozók (pl. *Rickettsia spp.*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.* stb.) ellen képződött ellenanyagok kimutatását végezhetjük KKR-rel. A vizsgálat során a beteg vérmintájában legelőször hőinaktiválni kell a sa-

ját komplementfehérjéket (56 °C – 30–60'), hogy ezek jelenléte ne befolyásolja a később hozzáadott komplement hatását. Ezután a beteg vérmintáját felező hígítással hígítjuk, és minden hígításhoz hozzáadjuk az – ismert – antigént. Ha a beteg vérmintájában jelen van a keresett kórokozóspezifikus ellenanyag, akkor létrejön a specifikus antigén–ellenanyag komplex. A következő lépésben hozzáadjuk a szintén ismert mennyiségű – tengerimalacból származó – komplementet, amely aspecifikus módon bármilyen antigén–ellenanyag komplexhez hozzákötődik. Értelemszerűen, ahol magasabb az ellenanyagszint, ott több komplement fogy, míg alacsonyabb ellenanyagtiter mellett kevesebb komplement tud kapcsolódni, ezáltal több szabad komplement marad a rendszerben. A szabad komplement visszamérése immunsavóval szenzibilizált birkavörösvérsejt-szuspenzió hozzáadásával történik: a feleslegben maradt szabad komplement hozzákötődik a vörösvérsejtek felületén található Ag+Ab komplexhez, és azok citolízist okozza, azaz immunhemolízist indukál.

Azokban a hígítási fokokban, ahol magas titerben jelen van a beteg kórokozóspezifikus ellenanyaga, az összes hozzáadott komplement kapcsolódik az Ag+Ab komplexhez, így az utólag hozzáadott szenzibilizált vörösvérsejtek – hemolízis híján – leülepednek a teszthely aljára. Azokban a hígítási fokokban viszont, ahol már nem volt jelen a beteg kórokozóspezifikus ellenanyaga, a komplement szabadon maradt és csak az utólag hozzáadott szenzibilizált vörösvérsejtekhez tud kapcsolódni, majd pedig hemolízist okoz, ami a teszthelyen vöröses homogén oldatként látható. Értékeléskor tehát a lemez alján leülepedett vvt. kórokozóspezifikus ellenanyag jelenlétét igazolja (11.6. ábra).



11.6. ábra. Komplementkötési reakció

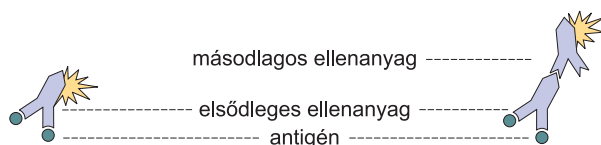
A KKR-t – körülményes kivitelezhetősége miatt – mára felváltották a sokkal könnyebben elvégezhető technikák (pl. ELISA).

Immunfluoreszcens (IF) technikák

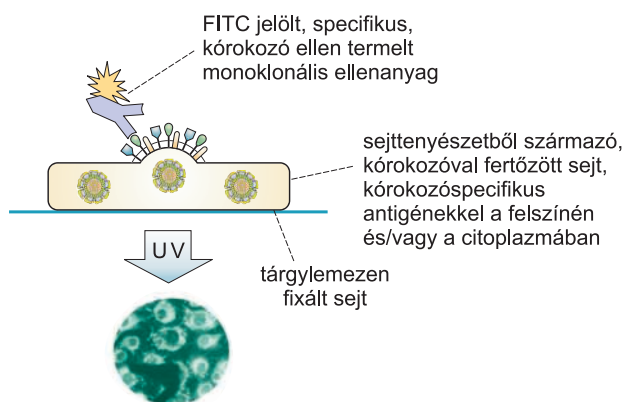
Az immunfluoreszcencia során a kimutatni kívánt kórokozó antigénjét vagy az ellene termelődött ellenanyagokat UV-fénnyel történő gerjesztés hatására fényt kibocsátó (fluorofór) festékekkel (pl. fluorescein-izotiocianát – FITC) jelölt, monoklonális antitestekkel (konjugátum) inkubáljuk. Amennyiben a sejtben szaporodik a keresett kórokozó, az láthatóvá válik a specifikusan hozzákapcsolódott, konjugátum jelölésének megfelelő fénykibocsátás alapján.

Két típusa létezik (11.7. ábra):

- 1) Direkt immunfluoreszcencia (*direct immunofluorescence assay* – DIFA): a kimutatandó kórokozó antigénje és a jelölt – elsődleges – ellenanyag (konjugátum) közvetlenül kapcsolódik egymáshoz;
 - DIFA alkalmazhatóság: általában antigénkimutatáshoz használjuk: pl. sejtenyészeten izolált kórokozó azonosítása vagy beteg vizsgálati mintájából (pl. garattörletről származó, feltételezeten vírussal fertőzött epithelsejtek) kórokozók azonosítására.
- 2) Indirekt immunfluoreszcencia (*indirect immunofluorescence assay* – IIFA): az antigén és a jelölt ellenanyag között még egy – a kimutatandó – ellenanyag is kötődik;
 - IIFA alkalmazhatóság: az elsődleges ellenanyag általában a beteg vizsgálati mintájából származó, kórokozóspezifikus ellenanyag.



11.7. ábra. DIFA/IIFA



11.8. ábra. A DIFA elve

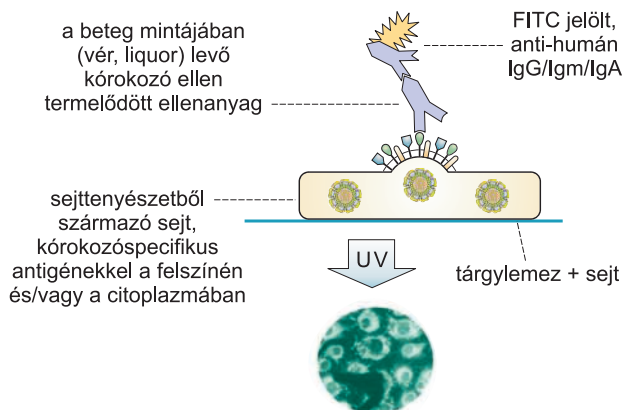
Indirekt immunfluoreszcenciával minőségi (különböző alosztályú ellenanyagok jelenléte – IgM, IgG, IgA) és mennyiségi (ellenanyagtiter) vizsgálatok is végezhetők.

Antigén-, direkt víruskimutatás céljából végzett immunfluoreszcencia esetén a kórokozót feltételezeten tartalmazó mintát tárgylemezre fixáljuk, majd a konjugátummal (kórokozóspezifikus, jelölt monoklonális ellenanyag) közvetlenül inkubáljuk (11.8. ábra).

Ellenanyag-kimutatáshoz az ismert antigént tartalmazó sejteket tartalmazó tárgylemez teszthelyeire mérjük rá a vizsgálandó – és feltételezeten ellenanyagot tartalmazó – mintát (általában vérsavó és/vagy liquor). Az antigén-ellenanyag komplex kialakulását emberi immunglobulin ellen termeltetett monoklonális, antitestspecifikus, FITC-jelölt antitesttel (anti-humán IgG, IgM vagy IgA konjugátum) igazolhatjuk (11.9. ábra).

Az eredményt UV-mikroszkóppal lehet leolvasni. Az értékelést megzavarhatják a különböző aspecifikus kötődések (pl. autoimmun kórképekben gyakran detektálható, rendszerint sejtalkotókhoz kötődő festődések).

Az immunfluoreszcencián alapuló eljárások előnye az ELISA-val szemben pont az aspecifikus kötődések könnyebb elkülöníthetősége. Míg az ELISA-nál az aspecifikus reakció a specifikussal gyakorlatilag mindenben megegyező, attól el nem különíthető színreakciót ad, addig az immunfluoreszcenciás eljárásoknál ez – gyakorlott szem számára, látva a sejt morfológiáját, a festődés jellegét, helyét – könnyebben elkülöníthető a specifikus kötődéstől. Egyértelmű hátránya a módszernek, hogy mind a kivitelezés, mind pedig a leolvasás szakképzett, gyakorlott munkatársat kíván. Egyes gyárilag előállított reagensekhez létezik leolvasó automata (ezzel azonban pont az aspecifikus kötődéseket kiszűrő emberi értékelésből adódó előnyt veszíthetjük el). Manuális IF-vizsgálatok kivitelezésénél nem lehet olyan sok vizsgálatot végezni, mint az ELISA-val, a leolvasás viszonylagos lassúsága és a leolvasást végző szakszemélyzet szemének kifáradása miatt.



11.9. ábra. Az IIFA elve

ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)

A kórokozók direkt vagy indirekt kimutatására az ELISA az egyik leggyakoribb szerológiai eljárás. A szilárd fázishoz (a teszt hely aljára) kötött komponenstől függően ELISA-val mind antigének, mind pedig ellenanyagok kimutatók. A vizsgálathoz univerzálisan kialakított (minden ELISA mosó- és leolvasó berendezésben használható), 96 lyukú mikrotitrátor lemezt használnak a gyártók. Ellenanyag-kimutatáshoz a lemez teszt helyeire a kimutatni kívánt kórokozó antigénjét, antigénkimutatáshoz pedig a kórokozó ellen termeltetett monoklonális antitesteket kötik. A laboratóriumban ezekre a teszt helyekre mérjük a gyártó által előírt mértékben hígított mintákat. A kialakult specifikus ellenanyag-antigén komplex detektálhatóvá tételéhez egy enzimmel (pl. tormaperoxidáz vagy alkalikus foszfatáz) jelölt monoklonális ellenanyagot (konjugátum) alkalmazunk, amely specifikusan kötődik vagy az antigénhez, vagy pedig a humán ellenanyaghoz (a humán antitestek Fc receptorához). Ezután a jelöléshez használt enzim kromogén szubsztrátját adjuk a rendszerhez, amiből az enzim hatására színes végtermék keletkezik. A reakció leállítását kénsav hozzáadásával érjük el. A keletkezett színes termék mennyiségét fotométerrel mérjük le. A színintenzitás (optikai denzitás – OD) utal a vizsgálati mintában található antigén vagy ellenanyag mennyiségére. A vizsgálati eredmények kiszámításához a gyártó által rendel-

kezésre bocsátott pozitív és negatív kontrollok OD értékeiből számolt „cut-off” értékhez viszonyítjuk a vizsgált minta színintenzitását:

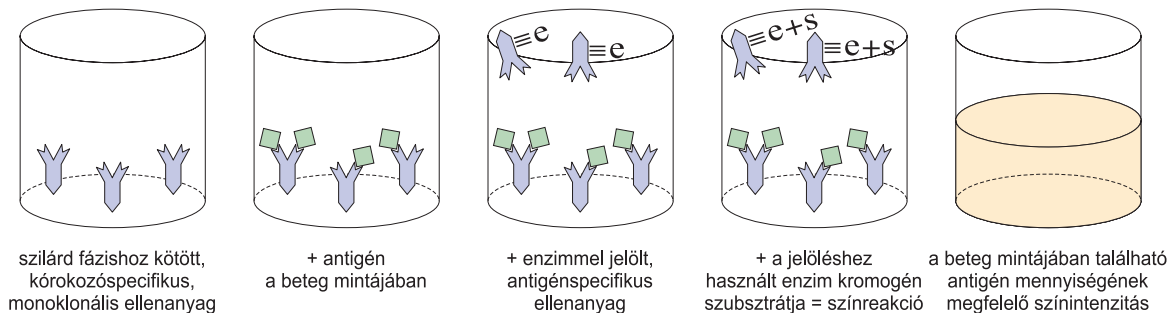
$$\text{vizsgált minta eredménye} = \frac{\text{minta OD}}{\text{cut-off}};$$

Értékeléskor a megadott kontrollok eredménye alapján soroljuk a beteg mintájának eredményét a *negatív* – *kétes* („grey zone”) – *vagy a pozitív* eredménytartományba.

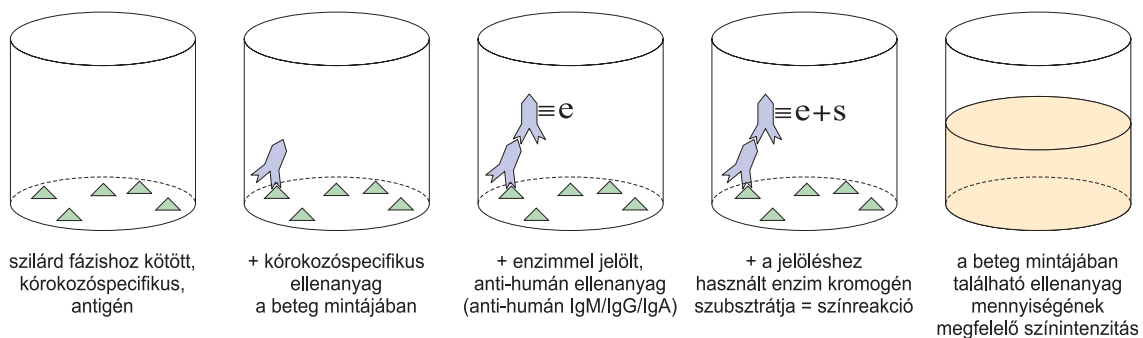
Antigénkimutatásra végzett vizsgálathoz kórokozóspezifikus, monoklonális ellenanyag van a szilárd fázishoz kötve, a meghatározandó komponens, a kórokozó antigénje pedig a vizsgált személy mintájából kerül bemérésre (11.10. ábra).

Ellenanyag-kimutatás céljából többféle ELISA használható:

- 1) „Szendvics”-ELISA: a kórokozóspezifikus antigén van a szilárd fázishoz kötve, a meghatározandó komponens, a kórokozóspezifikus ellenanyag van oldatban (a beteg vérmintája vagy liquor) (11.11. ábra).
- 2) Kifejezetten IgM-alosztályú ellenanyag kimutatására használható az ún. „capture” (elfogó, elkapó) ELISA, ahol a lemez aljára kötött anti-IgM monoklonális ellenanyag „szűri ki” a beteg mintájából az IgM-et (11.12. ábra).
- 3) Ellenanyag mennyiségi mérésére (pl. hepatitis-B-oltást követő ellenanyag-titer) alkalmas módszer a *kom-*



11.10. ábra. Antigénkimutatás ELISA-val



11.11. ábra. „Szendvics”-ELISA

petitív ELISA, ahol a vizsgálati mintát, amely feltételezeten tartalmazza a kórokozó/antigén (HBsAg) ellen termelt ellenanyagot és ugyanezen kórokozó ellen mesterségesen termeltetett, monoklonális, enzimmel jelölt ellenanyagot, egyszerre mérjük be a teszhelyekre. A teszhelyek alján kórokozóspecifikus antigén van kötve, a színintenzitás inverz módon jelöli a vizsgált mintában levő ellenanyag mennyiségét (11.13. ábra).

- 4) A fertőződéstől a laboratóriumi kimutathatóságig tartó idő, az ablakperiódus csökkentésére végezhető az ún. *kombinált ELISA*-vizsgálatok, amelyek antigén és ellenanyag egyidejű kimutatására alkalmasak. Ez esetben a lemez aljára kórokozóspecifikus antigén ÉS kórokozóspecifikus monoklonális ellenanyag egyidejűleg kötve van. Ha a beteg már fertőződött, de még csak a kórokozó vagy annak valamely antigéne van jelen a keringésben (ellenanyag pedig még nem vagy a kimutathatósági határ alatt), akkor az antigén monoklonális ellenanyaghoz való kötődését, ha pedig már ellenanyag is van a vérmintájában, akkor annak az antigénhez való bekötődését is ki lehet mutatni az előzőekben már tárgyalt módon. A kapott pozitív eredmény nem utal arra, hogy a vizsgálati mintából antigén vagy ellenanyag (esetleg mindkettő, egyidejűleg) volt-e kimutatható. Az eljárással azonban jelentősen lecsökkenthető az idő a fertőződés időpontjától a fertőzöttség tényének megállapíthatóságáig, amely bizonyos esetekben rendkívül fontos (pl. friss HIV-fertőződés igazolása).

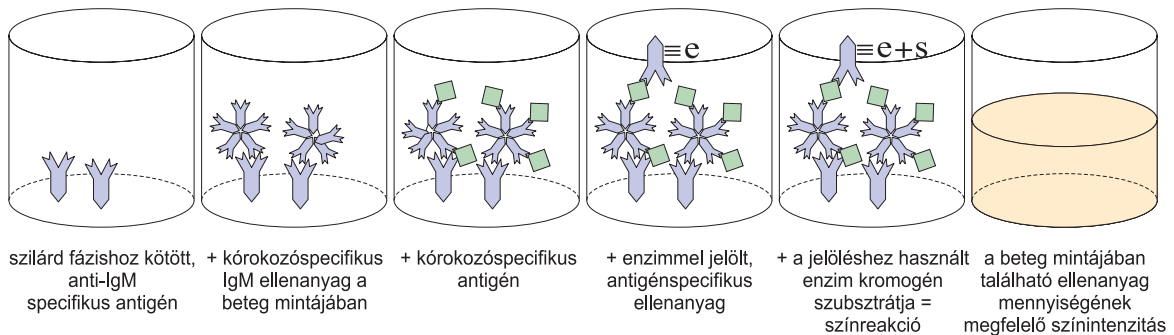
Az ELISA elven alapuló vizsgálatok egyértelmű előnye az automatizálhatóság, nagyszámú minták vizsgálatának kivitelezése történhet automatán is.

Kemilumineszcens szerológiai automaták (CLIA – chemiluminescence immunoassay)

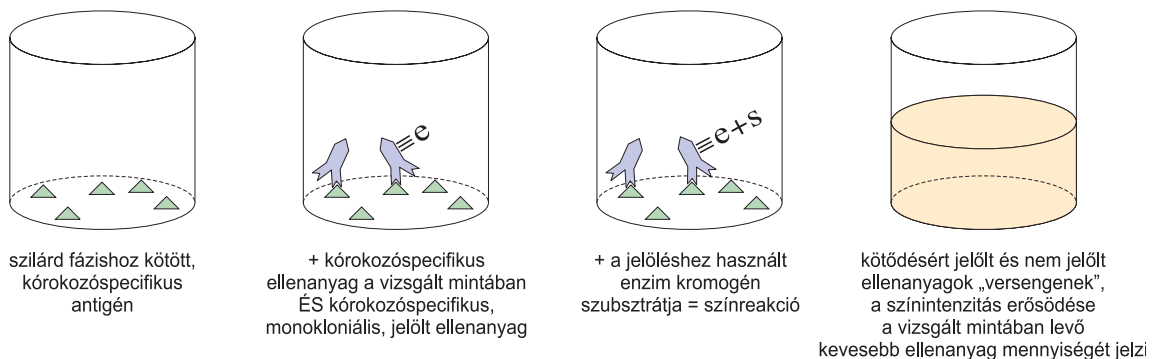
A CLIA elve gyakorlatilag ugyanaz, mint az ELISA módszernél tárgyalt (antigén és/vagy ellenanyag kimutatására végzett szerológiai reakciók). A legszembeűnőbb eltérés az ELISA és a CLIA között a detektálás módjában található: a konjugátumként használt ellenanyag jelölése a CLIA esetében biotinnal (B) történik, amely nagy affinitással kapcsolódik a streptavidinhez (s). A streptavidinhez kötötten található a kimutatásnál használt enzim (HRP – tormaperoxidáz), amelyhez az enzim kemilumineszcens szubsztrátjának (luminol) hozzáadása után mérhető fénykibocsátás detektálható (*kemilumineszcencia*).

Az egyes automaták által végzett kivitelezési módok között adódhatnak eltérések:

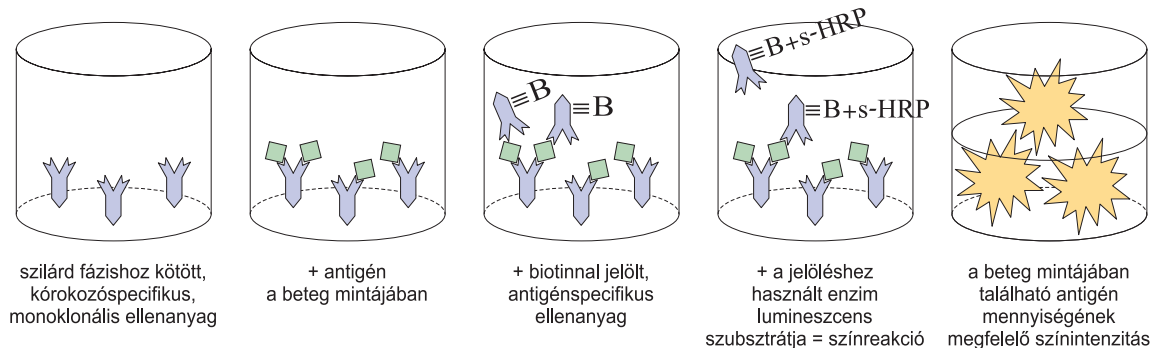
- 1) A szilárd fázishoz kötött antigén és/vagy ellenanyag található az ELISA lemezzel megegyező méretű, 96 lyukú mikrotitrátor lemez teszhelyein. A minták teszhelyekre történő bemérését végezheti a szakszemélyzet, de az automata is (beállítástól függően). A reagensek bemérését, az inkubálási és mosási lépé-



11.12. ábra. Capture ELISA



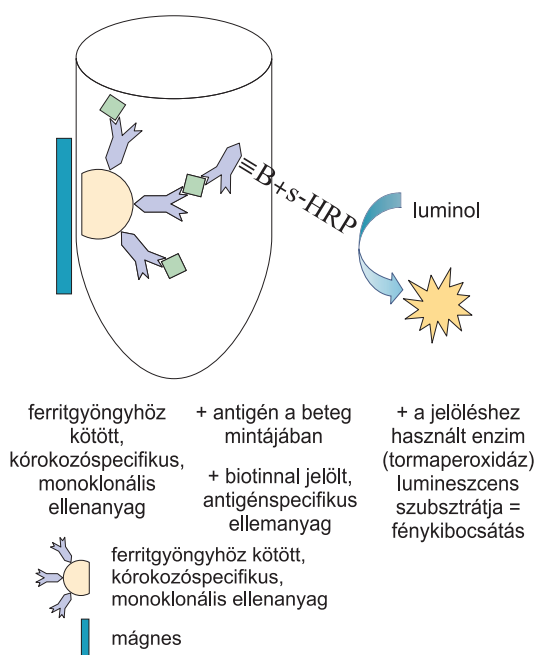
11.13. ábra. Kompetitív ELISA



11.14. ábra. Antigenkimutatás CLIA-val (szilárd fázishoz kötött ellenanyaggal)

seket kizárólag az automata végzi. A fényintenzitást luminométer méri és relatív fényegységben (RLU – relative light unit) adja meg. A minta eredményét a gyári kontrollok fényintenzitásához való viszonyítás alapján kapjuk meg (11.14. ábra).

- 2) A másik kivitelezési mód során nincs hagyományos értelemben vett szilárd fázis, a kötött antigén és/vagy ellenanyag ferritgyöngyökhöz kötve, oldatban található. A ferritgyöngyök jól mágnesezhetőek, így az oldatban levő ferritgyöngyök „dokkolása” a tesztcsőnek egy mágneshez történő érintésével oldható meg. A mágnes dokkolja a ferritgyöngyöket, valamint minden, a ferritgyöngyökhöz kötött antigén/ellenanyag komplexet, a nem bekötődött antigén/ellenanyag eltávolítása megvalósulhasson (mosási lépés). A detektálás módja azonos az előzőekben említettel (11.15. ábra).

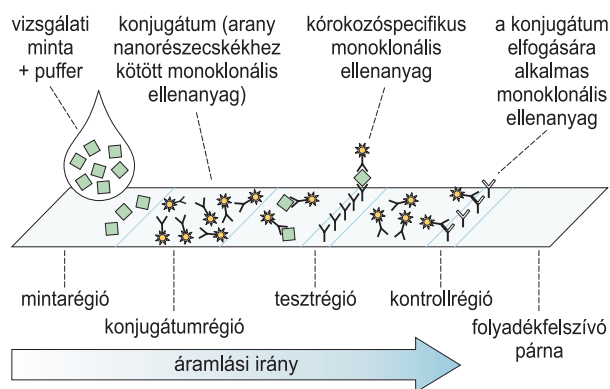


11.15. ábra. Antigenkimutatás CLIA-val (ferritgyöngyökhöz kötött mAb ellenanyaggal)

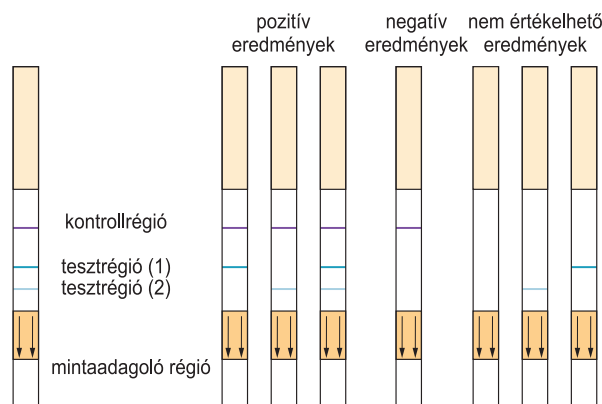
Immunkromatográfia (ICT – immunochromatography test)

Az immunkromatográfia szintén szerológiai reakción alapuló teszt. Előnye az egyszerű és gyors kivitelezhetőség. A reakció egy oldatban megy végre, egy nitrocellulóz membránon kialakított régiókon kapilláris áramlással történő áthaladással. A reakcióelegy egyik komponense a vizsgálati minta (vér-, vizelet-, nyál-, széklet- stb. minta), a másik a mintahígító puffer. A vizsgálati minta és a puffer keverékét a membránon kialakított első, minta-adagoló régióba kell mérni (11.16. ábra).

Beméréskor a folyadék elkezd áramlani a mobilis konjugátumot tartalmazó régió felé. A konjugátum arany nanorészecskékhez kötött, kórokozóspezifikus antigén vagy a kórokozó ellen termeltetett monoklonális ellenanyag. A minta átáramlik a konjugátumrégió, és amennyiben jelen volt benne a keresett antigén vagy ellenanyag, létrejön a specifikus Ag+Ab kapcsolódás, majd ez az antigen–ellenanyag komplex áramlik tovább a teszt régió felé. A teszt régióban szintén kórokozóspezifikus antigén vagy a kórokozó ellen termeltetett monoklonális ellenanyag található, de itt már a szilárd fázishoz kötve. Amennyiben jelen volt a mintában a keresett antigén



11.16. ábra. Antigenkimutatásra végezhető immunkromatográfia



11.17. ábra. Az immunkromatográfia eredményének értékelése

vagy ellenanyag, a specifikus kapcsolódás ismét létrejön, és a tesztrégióban a konjugátum jelölésének megfelelő színreakció (általában rózsaszín vagy bordó) látható. Egy immunkromatográfias tesztszícikon több tesztrégió is elhelyezhető többféle kórokozó együttes vizsgálatára (pl. rotavírus és enterális adenovírus-fertőzések kimutatása egy tesztszícikon). A feleslegben maradt antigén–ellenanyag komplexet tartalmazó folyadék továbbáramlik és a kontrollrégióhoz ér, ahol a konjugátum „elfogására” alkalmas monoklonális ellenanyag található, szintén a membránhoz kötött állapotban. A tesztrégió értelemszerűen szintelen marad, ha a keresett antigén vagy ellenanyag nem volt jelen a mintában, de a kontrollrégióknak minden vizsgálat alkalmával el kell színeződnie, enélkül a teszt eredménye nem tekinthető érvényesnek (11.17. ábra).

Western blot (WB) és Line Immunoassay (LIA) vagy Line Immunoblot

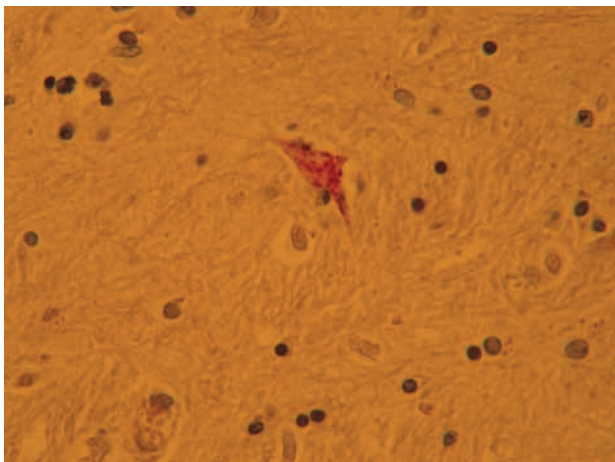
A WB-ot a fehérjék (pl. vizsgálati mintából kórokozó vagy antigénjének) kimutatására végezzük. Első lépésként a fehérjét nátrium-dodecil-szulfátos poliakrilamid gélen történő elektroforézissel méretük szerint szétválasztjuk (SDS-PAGE). A méretük alapján elkülönült fehérjéket nitrocellulóz membránra transzferáljuk, majd pedig a keresett kórokozóra/antigénre specifikus monoklonális ellenanyaggal inkubáljuk (elsődleges ellenanyag). Amennyiben a mintában jelen volt a keresett antigén, létrejön a specifikus antigén–ellenanyag kötődés. A másodlagos ellenanyag az elsődleges ellenanyag ellen termelt, enzimmel (pl. tormaperoxidáz) jelölt ellenanyag, amely specifikusan kötődik az elsődleges ellenanyaghoz. Az enzim szubsztrátját adva a rendszerhez, színreakció jön létre, amely alapján azonosíthatjuk a vizsgálati mintában a keresett kórokozót. A WB körül-

ményes kivitelezhetősége miatt mára már ritkán használt módszer a mikrobiológiai diagnosztikában.

A WB továbbfejlesztett verziója, a LIA viszont széles körben elterjedt, könnyen kivitelezhető vizsgálat. A LIA esetében egy kórokozó antigénjeit (vagy azokkal ekvivalens szintetikus fehérjéket) és/vagy egy kórokozó ellen termeltetett monoklonális ellenanyagokat egymástól egyenlő távolságra egy nitrocellulóz membránra kötik. A beteg mintáját ezután rámerjük a nitrocellulóz membrán-tesztszícikokra, inkubáljuk (ekkor létrejön a specifikus antigén–ellenanyag kötődés), a nem kötődött antigént/ellenanyagot mosással eltávolítjuk. A specifikus kötődést a LIA esetén is konjugátummal (enzimmel jelölt ellenanyag, amely az elsődleges ellenanyagra vagy az antigénre specifikus – attól függően, hogy mit szeretnénk kimutatni) „hívjuk elő”, a reaktív eredmény egy jól látható elszíneződött csík formájában jelenik meg. Az értékeléshez a gyártó kontrollokat biztosít, amely minden tesztszícikon megtalálható, valamint egy olyan leolvasási segédletet, amellyel meghatározhatjuk, hogy az adott tesztszícikon mely antigének/ellenanyagok kötődése történt meg. A leolvasási segédlethez történő pontos illesztéshez minden tesztszícikon található egy illesztési vonal is, az elcsúszásból eredő téves leolvasás elkerülésére. A LIA egyik előnye, hogy könnyen, gyorsan kivitelezhető, a végeredmény szabad szemmel is leolvasható (bár léteznek már automatizált immunoblot leolvasók is). Másik, szintén fontos előny, hogy egy tesztszícikon egy kórokozóra jellemző többféle antigén és egyidejűleg ellenanyagok is detektálhatók vele. A LIA így fertőzést követően a kórokozó antigénjeinek és/vagy az ellenük termelődött ellenanyagok időbeni megjelenéséről is felvilágosítást adhat (az egyes kórokozók antigénjei ugyanis jól behatárolt időintervallumban jelennek meg a vérben a fertőzés során, így az ellenük termelődött/termelődő ellenanyagok kimutatása egyértelműsítheti a fertőzés időbeni lefolyását, a fertőzéstől eltelt időt). A vizsgálatot többnyire konfirmációs, megerősítő vizsgálatként végezzük.

Immunhisztokémia (IHC - immunohistochemistry)

Az IHC lehetőséget ad kórokozók vagy azok antigénjeinek *in situ* (pl. paraffinos blokkban található) szövetmintákból történő kimutatására. A kivitelezéshez először metszetet kell készíteni és azt tárgylemezen fixálni. Ezt követően egy deparaffinálási lépéssel el kell távolítani a szövetről a paraffint, majd pedig enzimes emésztéssel „feltárni” a sejteket (erre a sejt plazmamembránjának ellenanyagok számára történő könnyebb átjárhatósága érdekében van szükség). A későbbi enzimatikus reakció érdekében gátolnunk kell a sejt saját peroxidázát is.



11.18. ábra. Nyugat-nílusi vírussal (WNV) fertőzött idegsejtek agymetszetben (a szerző saját fotója)

A kórokozó vagy antigénje kimutatásához elsőként a keresett kórokozóra specifikus monoklonális antitesttel (elsődleges ellenanyag), majd pedig az elsődleges ellenanyag ellen termelt, enzimmel (pl. tormaperoxidáz) jelölt másodlagos ellenanyaggal inkubáljuk a sejteket. A jelöléshez használt enzim szubsztrátjának hozzáadásával színreakció látható: a kórokozóval fertőzött sejtek bordó színűvé válnak (11.18. ábra).

Szerológiai módszerekkel történő ellenanyagválasz-vizsgálatok alkalmazhatósága

Korábban átvészelt fertőződésre vagy oltás utáni ellenanyagszint ellenőrzéséhez elegendő egyetlen minta vizsgálata is, kiemelendő azonban, hogy a megbízható eredményhez a vérminta levétele szigorúan tünetmentes időszakban történhet.

Friss fertőzések igazolásához elvégezhető szerológiai vizsgálatok:

- *IgM capture ELISA*-vizsgálat végzése (kórokozósPECIFIKUS IgM-re szenzitív ELISA).
- *Savópár* vizsgálata az ellenanyagszintek dinamikájának ellenőrzésére: megfelelő időpontban levett vérminták ellenanyagszintjének összehasonlításával, a minimum négyszeres titerszint-emelkedés alapján aktuális fertőzés igazolható, míg ennek elmaradásával, a vizsgált savópárminták változatlan titerszintjei alapján a friss fertőzés kizárható. A hangsúly ez esetben a minták levételének időpontján van: az első vérminta levétele a tünetek jelentkezésekor, a másodiké pedig a rekonvaleszcencia szakában, az első minta

vételét követő 10–14 nap elmúltával, de max. 1 hónapon belül szükséges. Nem megfelelő időpontban vett minták esetében a savópárvizsgálatok nem adnak értékelhető eredményt.

Újszülöttek vizsgálatához anyai vérminta vizsgálata is célszerű.

- *Aviditásvizsgálat*. Az akut vírusfertőzést követő primer ellenanyagválasz során rendszerint egy poliklonális antitestképződés indul meg, amely az idő előrehaladtával egyre inkább antigénsPECIFIKUSSÁ válik: ez az ellenanyagok érési folyamata. Az ellenanyagok az adott antigénnel szembeni SPECIFITÁSUK növekedtével – már néhány hét elteltével is – sokkal erősebben, már akár nem leválasztható módon tudnak kötődni az antigénhez. *Aviditás* alatt az ellenanyag–antigén kötődés affinitásának mértékét értjük. A vizsgálat során azt a jelenséget „használjuk ki”, hogy a nem vagy még nem eléggé SPECIFIKUS ellenanyagok könnyen (b)en leválaszthatók az antigénekről, mint a már avid, érett, kórokozóra SPECIFIKUS ellenanyagok.

Az IgG aviditási teszt során ugyanabból a mintából egyszerre két párhuzamos vizsgálatot végzünk. Az egyik beállítást a szokásos módszerrel (pl. ELISA, immunfluoreszcencia stb.), míg az ezzel párhuzamosan végzett vizsgálat során egy beillesztett plusz mosási lépéssel – a nem SPECIFIKUS antigén–ellenanyag kötődés szétválasztásához – ureával kezeljük a mintát. Az urea feloldja az IgG és az antigének közötti gyenge kötések, így csak az erősen kötődő IgG marad a rendszerben. A két vizsgálati minta eredménye (OD, immunfluoreszcenciás intenzitás stb.) közötti különbségből meg lehet állapítani, hogy a vizsgált személy keringésében található IgG mennyire érett, milyen erősen kötődik az antigénhez, tehát aktuálisan zajló vagy régi (10–12 hétnél régebbi) fertőzésről lehet-e szó. Számszerűen megadott értékeknél (pl. OD) alacsony aviditásúként véleményezzük a $\leq 40\%$ affinitáskülönbséggel kötődő ellenanyagokat (ez 3–4 hónapon belüli primer fertőzést jelent); míg szemmel történő leolvasásnál (pl. immunfluoreszcencia) az intenzitás jól látható különbsége esetén tekintjük alacsony aviditásúnak a kimutatott IgG ellenanyagot. Értékeléskor az alacsony aviditású minta esetén további (pl. molekuláris) vizsgálatok javasolhatóak a kérdés eldöntéséhez. Közepes aviditásérték (40–60%) esetén javasolható a szerológiai vizsgálat ismétlése 4 hét múlva vett mintából. Magas aviditású (>60% vagy szemmel nem érzékelhető intenzitásváltozás) esetén a fertőzés 4 hónapnál régebbiként véleményezhető.

Az aviditás mérésének nagy jelentősége van a várandósok fertőzéseinek vizsgálatában, illetve a primer és szekunder fertőzések közötti differenciálásban.

Ellenanyag- (vagy antitest-) függő fertőződésközvetítés (ADE – antibody-dependent enhancement)

A jelenséget először a flavivírusok családjába tartozó dengue-vírus fertőzések során, a dengue-endémiás területeken gyakorta előforduló, heterológ dengue-vírussal történő második fertőzést követően írták le. Az ADE kiváltó oka a keresztreakáló, de egy újabb fertőzés kivédéséhez nem elégséges és/vagy szubneutralizáló ellenanyagok jelenléte. A jelenséget szuper- vagy koinfekcióban zajló flavivírus-fertőzések esetében is leírták.

A nem neutralizáló ellenanyagok jelenléte védelmet jelenthet egyes vírusszaporodásokkal szemben, elsősorban az Fc receptorhoz köthető immunológiai folyamatok, pl. a citotoxicitás (antibody-mediated cell cytotoxicity – ADCC), a fagocitózis (antibody-dependent cell phagocytosis – ADCP) és a komplement-mediált immuncitolízis (antibody-dependent complement-mediated lysis – ADCL) beindításával, de némely esetben ugyanezen ellenanyagok jelenléte – a vírus sejtbe történő bejutása és szaporodása szempontjából – előnyökkel is járhat. ADE esetében a vírus-specifikus ellenanyagok az Fc és/vagy komplement receptorok segítségével elősegítik a vírus olyan, alapállapotban nem célsejtként számoltartott sejt típusokba (monocytá, macrophag, granulocytá) tör-

tető bejutását, amelyekben a vírus szaporodása a fertőzés tüneteinek felerősödését, súlyosbodását vonja maga után, és amely a megbetegedés kimenetelére is hatással lehet. ADE fellépése esetén az idejében megkezdett tüneti kezelés javíthat a beteg esélyein, a halálozási arány ezért elég széles határok között mozog: egészségügyi ellátás hiányában, városoktól távol eső területeken jóval magasabb, míg a megfelelő ellátást nyújtani képes kórházak elérhető közelségében 1% alatti.

A jelenséget a flavivírusokon túl más vírusszaporodások esetében is leírták (jóval ritkább előfordulással): megfigyelték idővel lecsengő (pl. maternális, oltást követő) ellenanyagválasz, csökkenő és/vagy keresztreakáló ellenanyagszint háttérben is. Ezzel együtt az ADE pontos – molekuláris szintű – mechanizmusa még nem ismert.

IRODALOM

- Knipe DM and Howley PM (eds). *Fields Virology*, 6th Edition Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 2456 pp.
- Schmidt NJ, Lennette DA, Lennette ET, Lennette EH, Emmons RW (eds.). *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections* 7th Edition. 1995; ISBN-13: 978-0875532202.
- Vainionpää R, Leinikki P. *Diagnostic Techniques: Serological and Molecular Approaches*. *Encyclopedia of Virology*. 2008; 29-37. doi:10.1016/B978-012374410-4.00585-9.

12. NUKLEINSAV-DIAGNOSZTIKA

ÁY ÉVA

A vírusok diagnosztizálásában a molekuláris technikák az egyik legdinamikusabban fejlődő területet képviselik. Jól karakterizált és újonnan felbukkanó vírusok is súlyos járványokat képesek okozni, azonban a gyors és pontos diagnózis, valamint a megfelelő terápiák, járványügyi intézkedések segítségével megelőzhetjük a vírusok tovaterjedését. A humán virális infekciók minőségi és mennyiségi molekuláris analízise hozzájárul a virális perzisztenciáról, latenciáról, replikációról és gyógyszerrezisztenciáról kialakított ismereteink bővítéséhez, segítségével új vírusok felfedezése, vakcinák és antivirális szerek kifejlesztése válik lehetővé, valamint a vírusok antivirális terápiára adott válasza is nyomon követhető.

A molekuláris technikák sok tekintetben előnyösebbek a klasszikus tenyésztéses vagy a szerológiai vizsgálatoknál, azonban mint minden technológiának, ennek is vannak hátrányai és korlátai. A nukleinsav-kimutatási technológiák egyik nagy előnye a klasszikus víruskimutatási módszerekkel szemben, hogy a virális genetikai állomány klinikai vagy környezeti mintából történő kimutatása nem igényli a fertőzőképes vírus jelenlétét, így akár latens fertőzéseket is képesek lehetünk detektálni. A nukleinsav-detektáló módszerekkel a kórokozóra specifikus ellenanyagok megjelenése előtt képesek lehetünk a vírus kimutatására, valamint a molekuláris diagnosztikai módszerek jól alkalmazhatók csecsemők esetében, ahol az anyai ellenanyagok jelenléte miatt a szerológiai módszerek nem adnak egyértelmű eredményt. Mivel a nukleinsav-detektáló technikák a patogént mutatják ki,

nem az ellenük kialakuló immunválaszt, ezért különböző immundefektusokkal rendelkező betegek vizsgálatára is alkalmas. A molekuláris vizsgálatok előnyeit és hátrányait a 12.1. táblázat tartalmazza.

A molekuláris technikákkal asszociált módszerek kereskedelmi forgalomban kapható kitek révén vagy „in house” molekuláris vizsgálatok során kerülhetnek alkalmazásra. A módszerek standardizálása és minőségi paraméterezése mindkét esetben kiemelt jelentőségű.

A molekuláris diagnosztikai módszerek automatizálásával csökkenhet a vizsgálatok ideje és a kontamináció kockázata, kisebb mintamennyiségek is elegendőek, egyszerre számos minta vizsgálható, valamint mintákra vonatkoztatva költséghatékonyabb eljárás a manuális kivitelezésnél.

Nukleinsav-izolálás

A nukleinsavak biológiai mintákból történő kivonása az egyik legfontosabb lépés a molekuláris virológiai gyakorlatban. A legtöbb vizsgálathoz jó minőségű és megfelelő tisztaságú nukleinsavra van szükség, ezért fontos a megfelelő mintavétel, valamint a minták szakszerű szállítása és tárolása. A biológiai mintákban különféle gátló anyagok lehetnek jelen; a kétértékű kelátképző kationok (például Mg^{2+}), nukleinsav degradáló enzimek (RNáz, DNáz), hem, véralkadásgátlóként használt he-

12.1. táblázat. A molekuláris diagnosztikai módszerek előnyei és hátrányai

Előnyök	Hátrányok
gyors eredmény	magas beállítási és (bizonyos esetekben) kivitelezési költség
magas szenzitivitás és specificitás	kontaminációra érzékeny
széleskörű felhasználhatóság	szigorú klinikai validáció és minőség-ellenőrzési rendszer
jól automatizálható	laboratóriumon kívüli használhatóság csak ritka esetben
kereskedelmi forgalomban kapható kitek belső kontrollokkal	nem eredményez izolátumot a fenotipizáláshoz
minőségi és mennyiségi analízisre is alkalmas	sok esetben a célszekvencia ismerete szükséges
korai fertőzések detektálásának lehetősége	inhibitorok jelenléte álnegatív eredményhez vezethet
nem-tenyésztető vírusok detektálása	
invazív és nem-invazív minták vizsgálata	
új vírusok azonosítása	

parin, fenol, laktoferrin, bizonyos hormonok vagy anti-virális anyagok, illetve az urea negatívan befolyásolhatják a vizsgálati módszer eredményességét, ami csökkent szenzitivitáshoz vagy álnegatív eredményhez vezethet. Ezért a nukleinsav-izolálási és -tisztítási folyamatot körültekintően kell elvégezni, valamint a vizsgálati minta tulajdonságait figyelembe véve kell a megfelelő extrakciós módszert kiválasztani.

A nukleinsav-izolálás folyamatát, függetlenül az alkalmazott módszerektől, meghatározott lépésekre oszthatjuk fel. Elsőként a sejtek feltárása, lizálása történik kémiai vagy fizikai módszerekkel, ezt követően a membránlipideket, proteineket, egyéb sejtalkotókat és kémiai szennyező ágenseket el kell távolítani a lizátumból, végül a nukleinsavat ki kell nyerni a reakcióelegyből. A fizikai sejteltáró módszerek közé soroljuk a sejtek zúzását, szonikálását, hő vagy nyomás hatására történő destabilizálását. Kémiai módszerekkel történő lízis esetén alkalmazhatunk enzimatisztítást, fehérjék denaturációját és membrándestabilizációt kiváltó detergenset (például nátrium-dodecil-szulfát – SDS) és kaotróp sókat (például guanidinium-tiocianát – GTC), vagy előidézhetünk ozmotikus sokkot. A szabaddá váló (sokszor protein burkától megfosztott) virális nukleinsavakat a celluláris nukleázok inaktíválásával védhetjük meg a lebomlástól. A lizátumban található egyéb makromolekulák (proteinek, lipidek, poliszacharidok) mint nemkívánatos ágensek mennyiségét centrifugálással, filtrációval vagy gyöngy alapú módszerekkel csökkenthetjük. Ha a minta vizsgálata során nem teljes nukleinsav-izolátumra, hanem tiszta, elkülönített RNS-re vagy DNS-re van szükségünk, előbbi esetében DNázos, utóbbinál pedig RNázos emésztéssel távolíthatjuk el a nem kívánatos nukleinsavat. A nukleinsavak tisztítására leggyakrabban a szerves oldószerekkel történő kivonást vagy a szilárd fázisú extrakciót alkalmazzák.

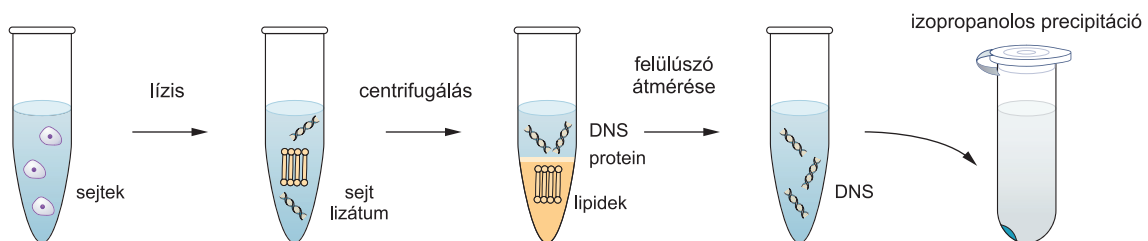
A fenol-kloroformos, szerves oldószerekkel történő folyadék fázisú extrakció során a sejtlyizátumhoz fenol-kloroform elegyét adjuk, keveréssel homogenizáljuk, majd centrifugálással elkülönítjük a szerves és vizes fázist. A lipideket és egyéb hidrofób komponenseket az alsó, szerves fázis tartalmazza, a nukleinsav a felső, hidrofí-

fázisban található, míg az amfifil molekulák a két réteg határán lokalizálódnak. A vizes fázisból a nukleinsavat etanolos vagy izopropanolos precipitációval nyerhetjük ki (12.1. ábra). A fenol, bár jó denaturáló képességgel bír, nem képes a reakcióelegyben lévő RNázok aktivitását teljes mértékben gátolni, ezért különösen RNS-izolálás esetén a fenol-kloroform elegyét guanidinium-tiocianáttal ajánlott kiegészíteni. A fenol-kloroformos módszer hátránya, hogy viszonylag munkaigényes, veszélyes kémiai anyagok használatát igényli, ebből adódóan a keletkező hulladékot is megfelelően kell kezelni, valamint a reakció kivitelezése során a tisztított nukleinsav oldatában hátramaradó fenol gátolhatja a soron következő vizsgálatok eredményességét.

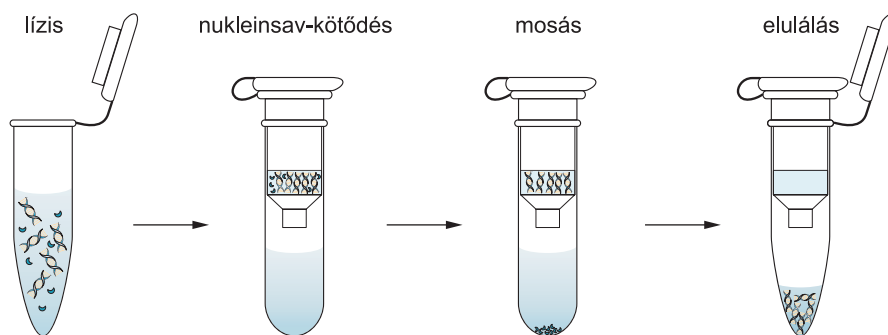
A szilárd fázisú extrakció az egyik legszelesebb körben alkalmazott nukleinsav-izoláló technológia. Függetlenül attól, hogy hidrogénkötődéssel, ionos kölcsönhatással vagy affinitás interakció révén történik meg a nukleinsav immobilizálása a szilárd hordozón, ugyanazon lépések mentén zajlik az izolálás: a sejtek lízisét követően a nukleinsav megfelelő körülmények mellett abszorbeálódik a szilárd felülethez, a nukleinsavat mosással megtisztítják a nemkívánatos komponensektől, majd eluálják a hordozóról (kötődés – mosás – eluálás).

A negatív töltésű szilika megfelelő pH és magas sókoncentráció mellett történő nagy affinitású DNS-kötő tulajdonságának felfedezésével a nukleinsav-izoláló technikák forradalmi fejlődésnek indultak. Az egyes szilika alapú technológiák az immobilizálás és a folyadékmozgatási módszerek tekintetében különböznek egymástól. A szilikagél alapú membrán tartalmú *oszlopos* izoláló és tisztító kitek centrifugálás vagy vákuum alkalmazásával teszik lehetővé a nukleinsavak kinyerését (12.2. ábra).

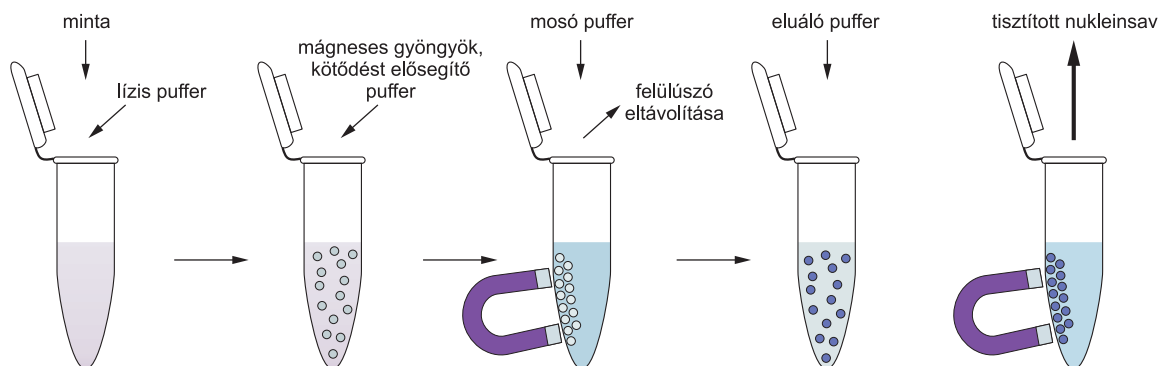
Mágnesstartalmú, szilikabevonattal rendelkező gyöngyök használata során nincs szükség centrifugálásra, ezért kiküszöbölhetjük a nyíróerők miatti nukleinsav-fragmentálódást, amely főként a hosszabb, intakt nukleinsavat igénylő vizsgálati módszerek esetén fontos. A mágneses gyöngyök immobilizálására mágneses teret alkalmaznak a folyadékok eltávolítása során, egyéb esetben a mágne-



12.1. ábra. Fenol-kloroformos nukleinsav-tisztítás menete



12.2. ábra. A szilika-gél alapú membrán tartalmú oszlopos nukleinsav-izolálás menete



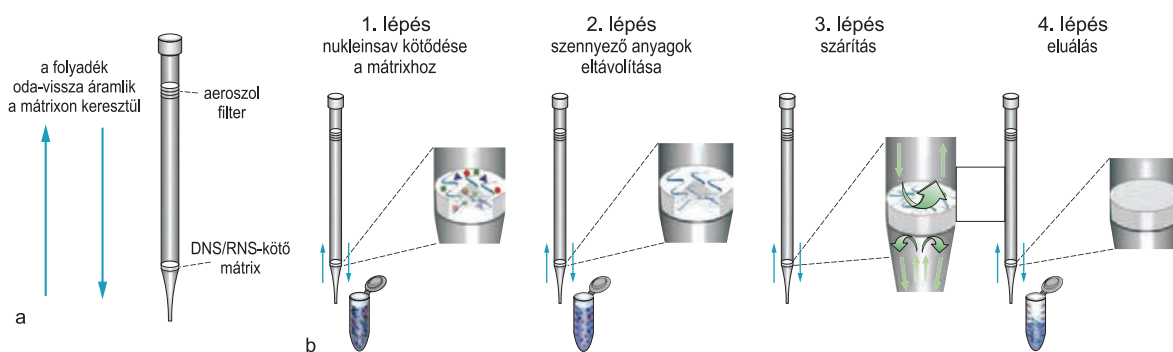
12.3. ábra. Mágneses gyöngyök felhasználásával történő nukleinsav-izolálás menete

ses tér eltávolításával a mosó és eluáló folyadék hatékonyan képes átmosni a mágneses pelletet (12.3. ábra). A módszer jól automatizálható.

Porózus, rigid, *szilika monolitet tartalmazó pipettahegyek* alkalmazása meglehetősen új technológiai irányvonalat képvisel a nukleinsav-izolálás terén (12.4. ábra). A módszer nem igényel speciális laboratóriumi berendezést, költséghatékony, jól automatizálható, nagyobb viszkozitású minták esetén is használható (eltérő porozitású konfigurációkban forgalmazzák). Ezt a technikát klinikailag validált mintapreparáló rendszerekkel összevethető hatékonyságban alkalmazták influenza-RNS izolálására.

A szilika alapú izolálási technikától eltérően az *anioncserező technológia* esetén a DNS a negatív töltésű foszfátcsoportjai révén a pozitív töltéssel rendelkező mátrixhoz kötődik alacsony sókoncentráció mellett, az eluálás pedig a sókoncentráció növelésével valósul meg. Az egyik leggyakrabban alkalmazott pozitív töltésű ioncserező csoport a dietil-aminoetil (DEAE).

A kivont nukleinsav *menyiségét és tisztaságát* leggyakrabban spektrofotometriásan ellenőrizhetjük. Mennyiségi meghatározáshoz a 260 nm-en mért abszorpciós érték használható, míg a tisztaság ellenőrzésénél a 260/280 és 260/230 nm-en mért abszorbancia értékek aránya utalhat szennyeződésre. A tiszta DNS-



12.4. ábra. Szilika monolitet tartalmazó pipettahegyekkel történő nukleinsav-izolálás menete

izolátum körülbelül 1,8, a tiszta RNS-izolátum körülbelül 2,0 $A_{260/280}$ értékekkel jellemezhető, az alacsony $A_{260/280}$ arány (általában $\leq 1,6$) aromás aminosavat tartalmazó protein, fenol vagy egyéb, 280 nm-en abszorbeáló szennyeződés jelenlétére utalhat. Az $A_{260/230}$ arány tiszta nukleinsav esetén magasabb az $A_{260/280}$ aránynál, általában $\geq 2,0$, ha ennél alacsonyabb, az kaotróp só, fehérje, EDTA, nem-ionos detergens, szénhidrát, fenol, urea vagy partikuláris szennyeződés jelenlétére utalhat. Az izolált nukleinsav -20 vagy akár -80 °C-on hosszabb ideig is tárolható, azonban kerülni kell a sokszori felolvasztást.

Vírusok kimutatására szolgáló módszerek

Nem-amplifikált nukleinsavpróbák

A nukleinsavpróbák olyan radioizotóppal, enzimmel vagy kemilumineszcens molekulával jelölt DNS- vagy RNS-darabkák, amelyek képesek a komplementer célszekvenciához kötődni, ezáltal vírusok kimutatására alkalmasak. A módszer hátránya, hogy alacsony a szenzitivitása, ezért csak olyan esetekben célszerű használni, ha a vizsgálni kívánt mikroorganizmus nagy számban van jelen a mintában.

In situ hibridizáció során fixált sejtekben vagy szövetmetszetekben vizsgálhatjuk a vírusok jelenlétét nukleinsavpróbák alkalmazásával. Életképtelen, nem-tenyésztendő, valamint latens formában jelenlévő vírusok is kimutathatóak, azonban a target nukleinsav hozzáférhetősége erősen limitáló tényező lehet az *in situ* hibridizáció eredményességét illetően.

Amplifikáció alapú technológiák

A korai, virális nukleinsav alapú vizsgálati rendszerek szenzitivitásának növelése érdekében a *detektált jel erősítésére* volt szükség, amit két fő amplifikációs technológia révén sikerült megvalósítani. A szignál vagy próba amplifikációs technológiák megnövelik a rendszer jeladó kapacitását anélkül, hogy a target molekula számát megváltoztatnák. Ezzel szemben a target amplifikációs módszerek a kiindulási virális nukleinsavat sokszorozzák meg, ezáltal akár kevésbé szenzitív (és általában kevésbé költséges) szignáldetektáló módszer is elegendő lehet a vizsgálat kiértékeléséhez. Az amplifikációs technikákat használhatjuk vírusok detektálására, genotipizálásra, mennyiségi vizsgálatokra, valamint soron következő vizsgálatok (például szekvenálás) előkészítő lépéseként.

Target amplifikációs technikák

A virológiában leggyakrabban és széleskörűen alkalmazott amplifikációs módszerek a target amplifikációs technikák közé tartoznak, amelyek során enzim mediált folyamat révén történik a célszekvenciák felszaporítása.

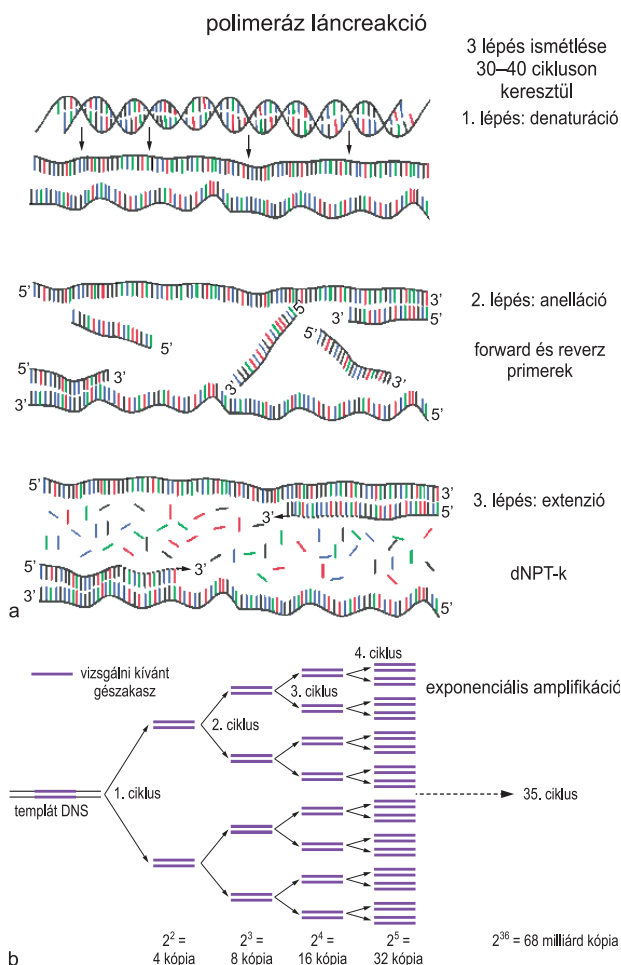
Polimeráz láncreakció (PCR – Polymerase Chain Reaction)

A konvencionális polimeráz láncreakció és különböző változatai a legelterjedtebb diagnosztikai technikák közé tartoznak, valamint nagyban hozzájárultak a géntechnológia forradalmához. Számptalan, napjainkban alkalmazott molekuláris technika a PCR reakción alapul. A módszert, amely DNS-szakaszok megfelelő hőprofil alkalmazásával történő enzimatisz feldzaporításán alapszik, *Kary Mullis* és munkatársai dolgozták ki az 1980-as évek elején, majd Mullist 1993-ban Nobel-díjjal jutalmazták. Kezdetben a DNS amplifikációjához használt DNS polimeráz enzimet minden sokszorozási ciklusban pótolni kellett a hőmérséklet okozta denaturáció miatt. Később azonban hőforrásokban élő baktériumokból (például *Thermus aquaticus*) izolált hőstabil polimeráz (Taq enzim) alkalmazásával a módszer robbanásszerű fejlődésen ment keresztül és széles körben terjedni kezdett.

A célszekvencia felszaporításához tehát szükségünk van a mintából izolált templát nukleinsavra; a célszekvenciákkal komplementer, specifikus amplifikációt lehetővé tevő oligonukleotid primerekre; a DNS másolását végző polimeráz enzimre és annak kofaktorára, a Mg^{2+} -ra; a DNS építőköveire, a dNTP-kre; valamint a megfelelő reakciókörnyezetet biztosító pufferre.

A génspecifikus *primerek* körülbelül 18–24 bázis hosszúságú oligonukleotidok, amelyek a komplementer célszekvenciához specifikusan képesek kikötődni. A PCR reakció során a primerek szerepe kettős: egyrészt hozzájárulnak a vizsgálni kívánt genomszakasz specifikus felismeréséhez és felszaporításához, másrészt lehetővé teszik a polimerizációt azáltal, hogy a primer 3' végén lévő hidroxil csoporthoz a polimeráz enzim képes a következő beépülő nukleotidot hozzáilleszteni. Egy ideális primer alapvető tulajdonságai közé tartozik, hogy megfelelő a specificitása, a G/C tartalma 40–60% közötti; 5' és 3' végein 1–2 G/C-t tartalmaz; olvadási hőmérséklete 50–60 °C közötti; a reakcióban alkalmazott két primer olvadási hőmérséklete közötti különbség nem nagyobb, mint 5 °C; nem alakít ki másodlagos, hajtászerű szerkezetet láncon belüli komplementer régiók jelenléte miatt; a két primer egymással nem képez dimert, vagyis parciálisan sem komplementerek. A gyakorlatban azonban ettől eltérő tulajdonságú primerek is működhetnek. Ha a célszekvencia nem ismert, úgynevezett random hexamer

oligonukleotidok is alkalmazhatóak az amplifikáláshoz primerként. A random hexamer olyan 6 nukleotid hosszúságú primer keverék, ahol mind a hat pozícióban az összes bázis (A, G, T, C) előfordulhat.



12.5. ábra. A PCR főbb lépései (a), valamint a reakció amplifikációs kinetikája (b), magyarázat: lásd a szövegben

A PCR során alkalmazott *puffer* megfelelő kémiai környezetet biztosít a polimeráz működéséhez, elősegíti a reakció hatékonyságát és specificitását. A puffer pH-jának stabilizálására leggyakrabban Tris-HCl-t használnak. A pufferben jelenlévő monovalens kationok (K^+ , Na^+ , NH_4^+) és az opcionálisan jelenlévő bivalens kationok (Mg^{2+}) neutralizálják a DNS foszfátcsoportjainak negatív töltéseit, stabilizálják a DNS-t. A $MgCl_2$ (vagy $MgSO_4$) fontos komponense a reakcióelegynek, ugyanis a Mg^{2+} kofaktorként növeli a Taq polimeráz aktivitását, a dNTP-khez kötődve elősegíti a foszfodiészter kötés kialakulását, valamint növeli a duplaszálú DNS olvadási hőmérsékletét. Magasabb Mg^{2+} -koncentrációt alkalmazva növelhetjük a produktivitást, de egyúttal a specificitás is csökken, ezért minden PCR reakció beállításánál optimalizálni kell az alkalmazott $MgCl_2$ -koncentrációt.

Az amplifikáció ciklikusan ismétlődő hőprofil alapján megy végbe (12.5. ábra, 12.2. táblázat). A PCR reakció, valamint minden ciklus egy denaturációs lépéssel indul, amikor 95–98 °C-ra melegítjük a reakcióelegyet. A templát, majd később az ampikon DNS-molekulák ezen a hőmérsékleten szétválnak, denaturálódnak, így a következő, anellációs lépésben a primerek a komplementer célszekvenciához képesek kapcsolódni. A PCR reakciókban általában két primert alkalmaznak, amelyek a DNS két szálához képesek kitapadni. Az extenzió során a polimeráz enzimek a primerek 3' végénél megkezdik a templát DNS-molekulának megfelelő nukleotidok beépítését, megtörténik a komplementer DNS-szálak szintézise. Ezek a folyamatok ciklikusan ismétlődnek, általában 25–35 cikluson keresztül. A reakció utolsó lépése általában a végső elongáció, amely során a komplementer DNS-szálak szintézise válik befejezetté. A reakcióelegyben lévő DNS elméletileg minden ciklus során megkettőződik (12.5.b ábra), a valóságban azonban a reakció előrehaladtával a komponensek fogyása és a reakció kimerülése miatt az újonnan keletkező PCR-

12.2. táblázat. A polimeráz lánreakció során alkalmazott hőprofil, valamint a reakció során lejátszódó folyamatok

Ciklus elnevezése	Hőmérséklet	Lejátszódó folyamat	Ciklusszám
Kezdeti denaturáció	95–98 °C	templát DNS-molekulák két szálának szétválasztása	1
Denaturáció	95–98 °C	templát/ampikon DNS-molekulák két DNS-szálának szétválasztása	25–40
Anelláció	primer olvadáspontja (T_M) -5 °C	primerek kapcsolódása a komplementer célszekvenciához	
Extenzió	68–72 °C (polimeráz enzim működési optimuma)	komplementer DNS-szálak szintézise	1
Végső elongáció	68–72 °C (polimeráz enzim működési optimuma)	komplementer DNS-szálak szintézisének befejezése	

termékek mennyisége csökken, exponenciális növekedés helyett telítési kinetikát tapasztalunk. 25–30 ciklus alatt 10^5 – 10^6 nagyságrendű növekedést érhetünk el a kiindulási templát mennyiségéhez képest.

A PCR reakció hő- és időprofilja nagymértékben plasztikus, a reakció beállításánál elsősorban az alkalmazott enzim optimális működési körülményeit kell szem előtt tartanunk. Az alkalmazni kívánt *polimeráz* enzim kiválasztása során figyelembe kell venni a vizsgálandó nukleinsav tulajdonságait, valamint a vizsgálat célját. A DNS polimerázok alapvető tulajdonságai a termotabilitás, extenziós ráta, hűség és processzivitás. GC-gazdag vagy másodlagos struktúrával rendelkező templátok esetén hosszabb denaturációs időre lehet szükség, amely viszont csökkenti a polimerázok féleletidejét. Ilyen esetekben termotabil polimerázok helyett *hipertermotabil* enzimek használhatóak, mint például a *Pyrococcus furiosus*-ból izolált Pfu polimeráz. Ha gyors eredményre van szükségünk, a standard polimerázok (körülbelül 1000 nukleotid beépítése percenként) helyett érdemes nagyobb *extenziós rátával* bíró (körülbelül 1000 nukleotid beépítése 10–15 másodpercenként) polimeráz enzimet alkalmazni a PCR reakció során. A polimerázok *hűsége* azt adja meg, hogy milyen pontosan képes a DNS-t átmásolni, mennyi hibás (nem a templáttal komplementer) nukleotidot épít be az újonnan szintetizálódó DNS-szába. Újgenerációs szekvenáláshoz előkészített ampikonok előállításánál, illetve klónozáshoz célszerű jó hibajavító képességű, 3'→5' exonukleáz aktivitással rendelkező, magas hűségű, úgynevezett HiFi (High Fidelity) polimerázokat használni. A *processzivitás* az enzimek azon tulajdonságát mutatja meg, hogy mekkora valószínűséggel válnak le a templátról az extenziós lépés során, amely összhangban van az egy kötődési lépés során beépített nukleotidok számával. Másodlagos struktúrával rendelkező vagy GC-gazdag templát, illetve hosszú ampikonok előállítása esetén magas processzivitású polimeráz érdemes használni.

A PCR reakció során nagyon fontos a megfelelő *kontroll* használata a kontaminációk kiszűrése (negatív kontroll) és a reakció működőképességének ellenőrzése (pozitív kontroll) miatt. A negatív kontroll nem tartalmaz templát DNS-t, csak a reakció komponenseket PCR-tiszta vízzel kiegészítve. A pozitív kontroll olyan DNS-templátot tartalmaz, amely a vizsgálni kívánt genomszakaszt tartalmazza, vagy amellyel a reakció működőképessége ellenőrizhető. A *kontamináció* elkerülése érdekében aeroszolrezisztens pipettahegyek használata és a felületek UV-fénnyel való kezelése javasolt, valamint érdemes elkülönült térben végezni a PCR-t megelőző és az azt követő folyamatokat.

A PCR reakció eredményességének ellenőrzésére többek között az egyik leggyakoribb elválasztástechnikai módszer, az *agaróz gélelektroforézis* alkalmazható. Az

agaróz gélelektroforézis méret, töltés és alak szerinti szeparálást tesz lehetővé, nukleinsavak esetében azonban elsősorban méret szerinti elválasztásra használják. Az agaróz egy lineáris poliszacharid, amely megfelelő puffer jelenlétében melegítés, majd hűtés hatására dupla helikális szerkezetbe rendeződik, amelyek hidrogén kötések által összetartott térhálós polimerekké állnak össze. A gél koncentrációja befolyásolja a térháló pórusméretét, minél töményebb a gél (több agarózt tartalmaz), annál kisebb a pórusméret. A nukleinsavak gélben történő mobilitását a gél koncentrációja, a DNS mérete és konformációja, a futtatás során alkalmazott feszültség mértéke, a puffer ionereje és vezetőképessége is befolyásolja. Nagyobb (5–10 kb) DNS-fragmentumokat kisebb mennyiségű agarózt tartalmazó gélben (például 0,8% [m/V]) érdemes futtatni, míg a kisebb (0,2–1 kb) méretű DNS-molekulák töményebb gélben (például 2%) választhatóak szét eredményesen. Egy adott koncentrációjú gélben a kisebb DNS-fragmensek gyorsabban, a nagyobbak lassabban haladnak a pozitív pólus felé elektromos erőter hatására. A mintákat gélre való felvitelük előtt úgynevezett loading pufferrel kell összekeverni, amely egyrészt biztosítja, hogy a minta a gélben kialakított zseb alá süllyedjen, másrészt festéket (például orange-G, brómfenolkék, krezolvörös, xilén-cianol) is tartalmazhat, amely jelzi a futási frontot. Bizonyos PCR kitek olyan reagenseket tartalmaznak, amelyek lehetővé teszik, hogy a reakciót követően a mintát közvetlenül felvihessük a gélre. A futtatás során leggyakrabban TAE (Tris-acetát-EDTA) vagy TBE (Tris-borát-EDTA) puffert használnak. A DNS-molekulák vizualizálására futtatás előtt vagy után alkalmazott DNS-festékek használhatóak (például etídium-bromid, SYBRGreen, GelRed). Ezek a festékek a DNS-hez való kötődés után megfelelő hullámhosszú fényrel gerjesztve fluoreszcens jelet emittálnak, ami jól detektálható. A PCR ampikonok beazonosíthatósága érdekében a mintákkal párhuzamosan ismert méretű DNS-fragmentumokat tartalmazó, úgynevezett molekulasúly-markert is kell futtatni.

Nagyobb DNS-molekulák elválasztása során az elektromos erőter irányának változtatásával elősegíthetjük a DNS vándorlását a gélben (pulzáló erőterű gélelektroforézis).

Ha nagyobb felbontóképességű szeparálásra van szükségünk, akrilamid gélelektroforézist érdemes használni, amellyel akár nukleotidnyi méretbeli eltérés esetén is szétválaszthatjuk a DNS-molekulákat.

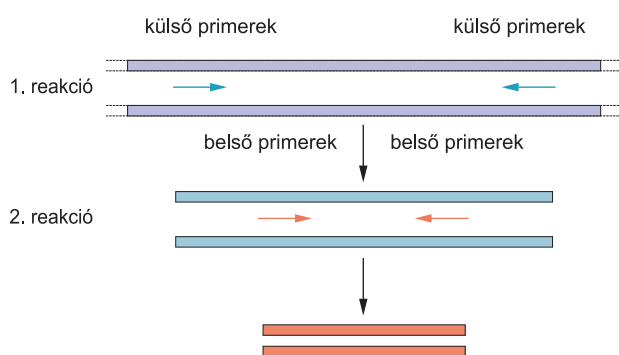
Hot-start PCR. A hot-start PCR-t gyakran alkalmazzák a PCR amplifikáció specifitásának növelése érdekében. A módosított polimeráznak szobahőmérsékleten gátolt az aktivitása, ezért a PCR reakció összeállítása során nem történik aspecifikus amplifikáció az alacsony hőmérsékleten kialakuló primer dimerekről, valamint a szobahőmér-

séketlen a templáthoz alacsony homológiával kapcsolódó primerek meghosszabbításával sem. Az inaktiváció történhet ellenanyag, affibody vagy aptamer polimerázhoz való reverzibilis kötésével, illetve kémiai modifikációval. A reakciókomponensek összeállítása után a polimerázt kezdeti magas hőmérsékleten aktiválják, majd konvencionális PCR-ként folytatódik tovább a reakció.

Touchdown PCR. A PCR reakció specificitásának növelése érdekében a touchdown PCR során az első pár ciklusban a primer olvadási hőmérsékleténél pár fokkal magasabb anellációs hőmérsékletet alkalmaznak. Magasabb hőmérséklet hatására az esetlegesen kialakult primer dimerek, valamint a nem-specifikus primer-templát komplexek destabilizálódnak, ezzel minimalizálható az aspecifikus amplifikáció a PCR reakció kezdetén. A magas hőmérséklet alkalmazása a specificitás növelése mellett azonban csökkenést okoz a PCR termékek mennyiségében. Ennek ellensúlyozására az anellációs hőmérsékletet a kezdeti magas kiindulási értékhez képest ciklusonként általában 1 °C-kal csökkentik, amíg el nem érik a primerek anellációs hőmérsékletét (vagy 1–2 °C-kal alacsonyabb értéket), majd a további, hátralévő ciklusok során ezt a hőmérsékletet alkalmazzák.

Nested (fészkes) PCR. Nested PCR során két, egymást követő PCR reakciót alkalmaznak a specificitás és a szenzitivitás növelése érdekében (12.6. ábra). Az első reakció során, a külső primerpár segítségével felszaporított termék szolgál templátként a második, belső primerpárt alkalmazó reakcióban. Ha az első PCR reakció során nem-specifikus termékek is keletkeztek, nagyon kicsi a valószínűsége, hogy a második reakcióban alkalmazott belső primerek kötőhelyei az aspecifikus terméken is jelen legyenek.

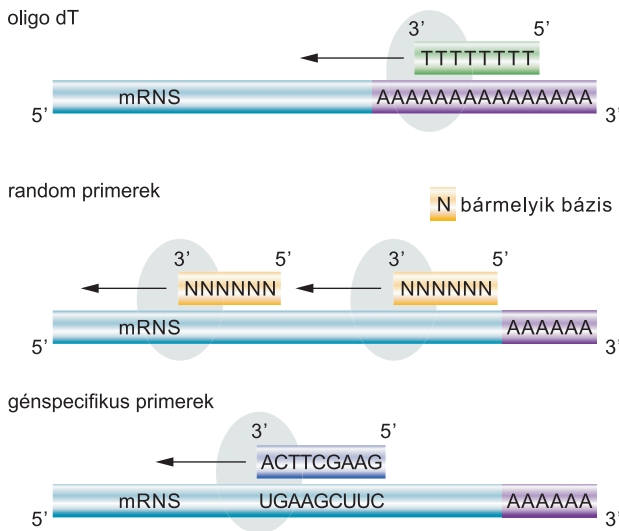
Multiplex PCR. A multiplex PCR reakció egyidejűleg több különböző target amplifikációját teszi lehetővé egyetlen reakcióegyben. A módszer idő- és költséghatékony, kevesebb a reagens- és mintaigénye. Több, egyidejűleg alkalmazott primerpár azonban nem-specifikus



12.6. ábra. A nested PCR elve, magyarázat: lásd a szövegben

amplifikációhoz és csökkent hatékonysághoz vezethet, ezért a primerek tervezését körültekintően kell elvégezni. A multiplexálás előtt minden primerpár specificitását és hatékonyságát egyedileg validálni szükséges. Agaróz gélelektroforézissel történő detektálás esetén a primereket úgy kell megtervezni, hogy a különböző templátokról különböző hosszúságú amplikonok keletkezzenek, amelyek a gélen jól elkülöníthetőek. A multiplex és real-time PCR-t utóbbi többszörös jelölési és detektálási lehetőségei miatt gyakran együtt alkalmazzák. Légúti patogének és a központi idegrendszer virális kórokozóinak detektálására gyakran használnak multiplex PCR rendszereket.

Reverz transzkripció PCR (RT-PCR). Az RT-PCR-t RNS-templát amplifikálására fejlesztették ki, ezért jól használható RNS-vírusok kimutatására és génexpressziós vizsgálatok kiindulási lépéseként. Az RNS-templátról a reverz transzkriptáz (RT) enzim RNS-dependens DNS polimeráz aktivitása által egyszálú, komplementer DNS (cDNS) keletkezik, az enzim RNáz H alegysége a polimerizációval egy időben degradálja az RNS-templátot az RNS/DNS heteroduplexről, majd a DNS-dependens DNS polimeráz aktivitással rendelkező RT enzim az egyszálú cDNS-t templátként használva megszintetizálja a duplaszálú cDNS-t. Az alkalmazott RT enzim tulajdonságaitól függően az RNáz H és DNS-dependens DNS polimeráz aktivitása redukált lehet vagy hiányozhat, ez utóbbi esetben a cDNS második szálának szintézisét a reakcióelegyhez adott DNS polimeráz enzim végzi. Ezt követően egy vagy két lépésben standard PCR-rel felszaporítják a vizsgálni kívánt régiót. Az egylépéses RT-PCR során a reverz transzkripció és az azt követő PCR reakció egy térben megy végbe, az RT mellett génspecifikus primereket és a polimeráz enzimet is a reakció összeállításakor adják a reakcióelegyhez. A módszer hátránya, hogy az összes cDNS felhasználásra kerül, előnye azonban, hogy kisebb a kontamináció esélye, idő- és költséghatékony. A kétlépéses RT-PCR első lépésében megtörténik a reverz transzkripció, a második lépésben pedig egy külön reakció csőben a vizsgálni kívánt génszakasz felszaporítására kerül sor. A módszer előnye, hogy flexibilis, több génszakasz vizsgálatát teszi lehetővé, ugyanakkor a megnövekedett manuális munka miatt a kontamináció veszélye is nő. A reverz transzkriptáz szintén szabad 3' hidroxil csoportot igényel a nukleotidok beépítéséhez és a komplementer szál szintéziséhez, ezért az amplifikáció történhet random hexamerekkel, génspecifikus primerekkel vagy az eukarióta mRNS, illetve bizonyos vírusok poli(A) farkával komplementer oligo(dT) alkalmazásával (12.7. ábra). Molekuláris mikrobiológiai vizsgálatokban leggyakrabban az AMV (Avian myeloblastosis virus) és MMLV (Moloney murine leukemia virus) reverz transzkriptáza használatos. Hosszabb amplikonok (>5 kb) előállítására esetén az MMLV



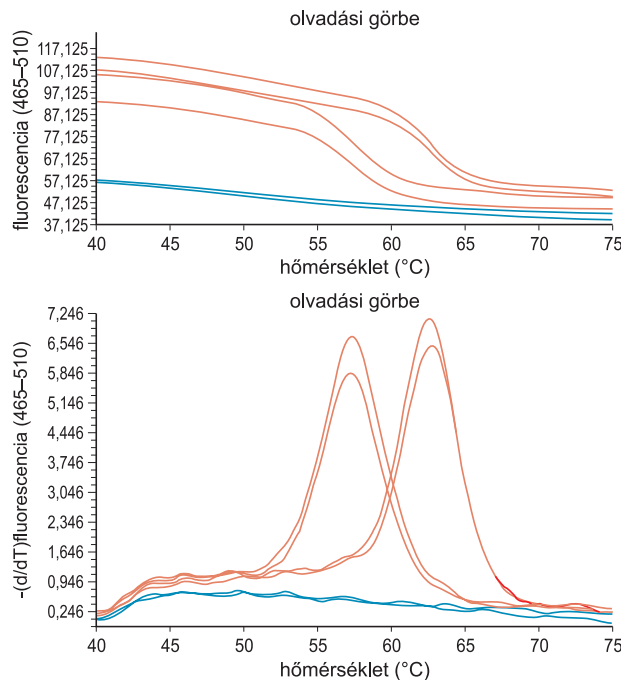
12.7. ábra. A reverz transzkripció során alkalmazható primerek: oligo(dT) (a), random hexamer (b), génspecifikus primer (c), magyarázat: *lásd* a szövegben

RT használata javasolt, mert az AMV RT-hez viszonyítva csökkent RNáz H aktivitással rendelkezik. Bonyolultabb másodlagos struktúrával rendelkező templát RNS esetén pedig a nagyobb termostabilitással bíró AMV RT alkalmazása ajánlott. Az AMV és MMLV RT enzimek különböző biotechnológiai módosításokkal létrehozott változatai nagyobb termostabilitással és redukált RNáz H aktivitással rendelkeznek.

Real-time (valós idejű) PCR (Q-PCR). A real-time vagy kvantitatív PCR a kiindulási templát minőségi és mennyiségi analizisére, ezáltal többek között génextpressziós vizsgálatokra, vírusok kimutatására és kvantálására, antivirális kezelés hatékonyságának követésére alkalmas módszer. A hagyományos, végpont detektálási PCR módszerekkel szemben (ahol a detektálás általában a reakció kivitelezése után agaróz gélelektroforézissel történik) a Q-PCR reakcióban fluoreszcens festékek vagy jelölt próbák alkalmazásával minden PCR ciklus során, valós időben detektálható a reakció kinetikájának alakulása. A detektáló rendszer sajátjaiból adódóan a real-time PCR érzékenyebb és gyorsabb minőségi kimutathatóságot biztosít a konvencionális PCR-rel szemben, valamint mennyiségi információt is kaphatunk a vizsgálat során. A reakcióhoz speciális PCR készülékre van szükség, amely egyrészt biztosítja a megfelelő hőprofil, másrészt képes fluoreszcens jelek detektálására.

A keletkező ampliconok detektálása történhet nem-specifikus DNS-kötő festékekkel vagy fluoreszcens festékekkel jelölt, szekvensspecifikus oligonukleotid próbákkal. Az interkalálódó vagy a DNS kis árkaiba kötődő *duplaszálú DNS-festékek* alacsony alapfluoreszcenciával rendelkeznek nem-kötött állapotban, kötődés során gerjesztés hatására azonban jelentősen megnövekszik a fluoresz-

cencia intenzitásuk. A keletkező ampliconok számával arányosan a detektált fluoreszcencia intenzitás is emelkedik a PCR reakció egyes ciklusait követően. A duplaszálú DNS-kötő festékek alkalmazásának előnye a módszer egyszerűsége, költséghatékonysága és érzékenysége, hátránya azonban, hogy a primer dimerekről és a nem-specifikus amplifikáció révén keletkező termékekről is fluoreszcens jelet kapunk, ami álpozitív eredményt adhat, valamint befolyásolja a kvantálás pontosságát. Az amplifikáció specifikusságának ellenőrzésére, valamint különböző variánsok és genotípusok detektálására a real-time PCR-t követően *olvasáspont-analízis* végezhető. Minden DNS-fragmentre jellemző tulajdonság az olvasáspontja, vagyis az a hőmérséklet, amelyen az adott DNS 50%-a egyszálú (denaturálódott), 50%-a még kétszálú. Az olvasási hőmérsékletet a DNS-fragment hossza és G/C tartalma is befolyásolja. Ugyanolyan hosszúságú, de eltérő G/C tartalmú, illetve megegyező G/C tartalmú, de eltérő hosszúságú DNS-molekulák olvasáspontjai különböznek egymástól. Ebből adódóan az olvasáspont-analízis képes kimutatni, ha többféle termék keletkezett a PCR reakció során, elkülöníthetőek a specifikus és nem-specifikus ampliconok, illetve megfelelő kontrollok alkalmazásával különböző virális variánsokat is detektálhatunk. Olvasáspont-analízis során a PCR reakciót követően az ampliconok lassú (0,1–0,3 °C/sec) melegítés hatására denaturálódnak, egyszálúvá válnak, a duplaszálú DNS-kötő festékek disszociálnak, a folyamatosan monitorozott fluoreszcencia intenzitása lecsökken. Ha a fluoreszcenciát a hőmérséklet függvényében ábrázoljuk, a görbe inflexiós



12.8. ábra. Olvasáspont-analízis fluoreszcencia görbéi (forrás: Nemzeti Népegészségügyi Központ, Virologiai Laboratóriumi Osztály), magyarázat: *lásd* a szövegben

pontja adja meg az olvadáspontot. A fluoreszcencia hőmérséklet szerinti negatív deriváltját ábrázolva az olvadáspont könnyebben meghatározható a görbe csúcsánál lévő hőmérséklet leolvasásával (12.8. ábra).

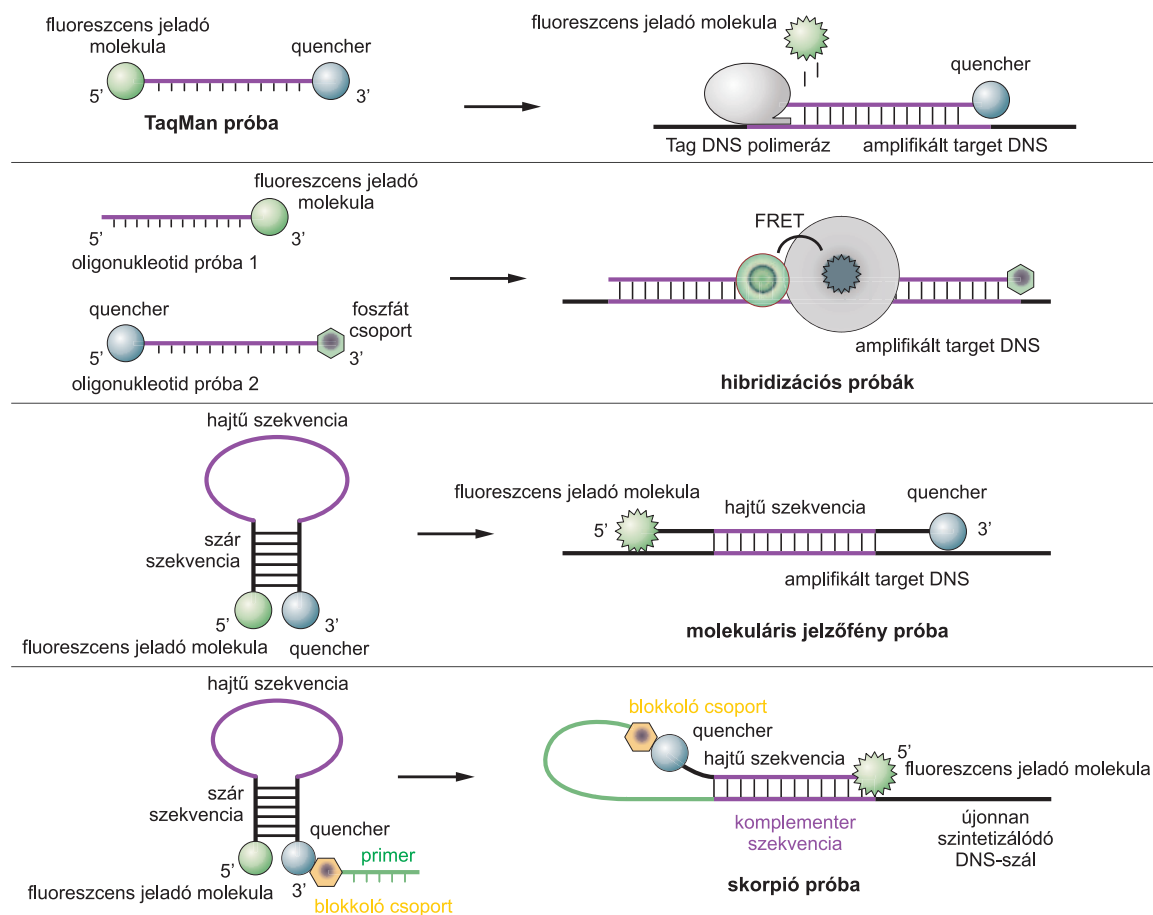
A duplaszálú DNS-festékeket szaturációs tulajdonságaik alapján elkülöníthetjük szaturáló festékekre (például SYBR Green), amelyek telítési koncentráció felett alkalmazva gátolják a PCR reakciót, valamint nem-szaturáló festékekre (például EvaGreen), amelyek magas koncentrációban alkalmazva sem gátolják a PCR reakciót, ellenben az összes szabad kötőhelyet képesek betölteni a DNS-en a kellően magas alkalmazható koncentráció miatt.

Különböző, fluoreszcensen jelölt, szekvensspecifikus oligonukleotid próbák felhasználásával eltérő detektálási mechanizmusokat dolgoztak ki a real-time PCR kinetikájának monitorozására (12.9. ábra). A *hidrolízis* vagy *TaqMan próbák* egy fluoreszcens jeladó és egy kioltó, úgynevezett quencher molekulát is tartalmaznak a próba két végén immobilizálva. A próba specifikusan a primerek által határolt komplementer célszekvenciához kötődik a PCR reakció anellációs fázisában. Alap esetben (az oldatban szabadon vagy a célszekvenciához kötődve), ha a fluoreszcens molekulát megfelelő hullámhosszú

fénnyel gerjesztjük, az képes a gerjesztési energiáját fluoreszcencia rezonancia energia transzfer (FRET) révén átadni a megfelelő közelségben lévő kioltó molekulának, így nem detektálunk jelet. Az elongációs fázisban az új DNS-szálat szintetizáló polimeráz enzim 5'→3' exonukleáz aktivitásával lehasogatja a kikötődött próbát. Ilyenkor a fluoreszcens jeladó molekula távol kerül a kioltó molekulától, majd gerjesztés hatására megfelelő hullámhosszú fényt emittál, ami jól detektálható.

A *hibridizációs próbák* esetén két, egymás mellé kötődő oligonukleotid próbát alkalmaznak a célszekvencia kimutatására. Az egyik próba a 3' végén donor fluorofórt tartalmaz, amely gerjesztés esetén a megfelelő közelségben elhelyezkedő másik próba 5' végén lévő akceptor fluorofór molekulának FRET révén képes átadni az energiát. Az excitáció a donor fluorofórnak megfelelő hullámhosszon megy végbe, míg a detektálás az akceptor fluorofór emissziós hullámhosszán történik. Ha a két próba nincs megfelelő közelségben, a FRET elmarad, így jelet sem detektálunk. Az akceptor molekuláról érkező növekvő fluoreszcens jel a keletkező PCR termékek mennyiségével arányos.

A *molekuláris jelzőfény próba* (molecular beacon) nem kötött állapotban hajtűszerű struktúrát vesz fel, az



12.9. ábra. A real-time PCR során leggyakrabban alkalmazott szekvensspecifikus oligonukleotid próbák, magyarázat: lásd a szövegben

5' és 3' végein 5–6 nukleotid komplementer szekvencia, a hurok részben pedig a célszekvenciával komplementer 15–30 nukleotid található. Hajtűszerű struktúrában az 5' végen lévő fluorofór gerjesztési energiáját a 3' végen lévő quencher képes kioltani. Az anellációs lépés során a molekuláris jelzőfény a célszekvenciára specifikus nukleotidjai révén kitapad az amplikonokhoz, a fluorofór és a quencher távol kerülnek egymástól, így a fluorofór emissziós hullámhosszán jel detektálható. A molekuláris jelzőfény meglehetősen specifikus, több target esetén jól használható multiplex reakciókban, azonban tervezése meglehetősen nehézkes és körültekintést igényel.

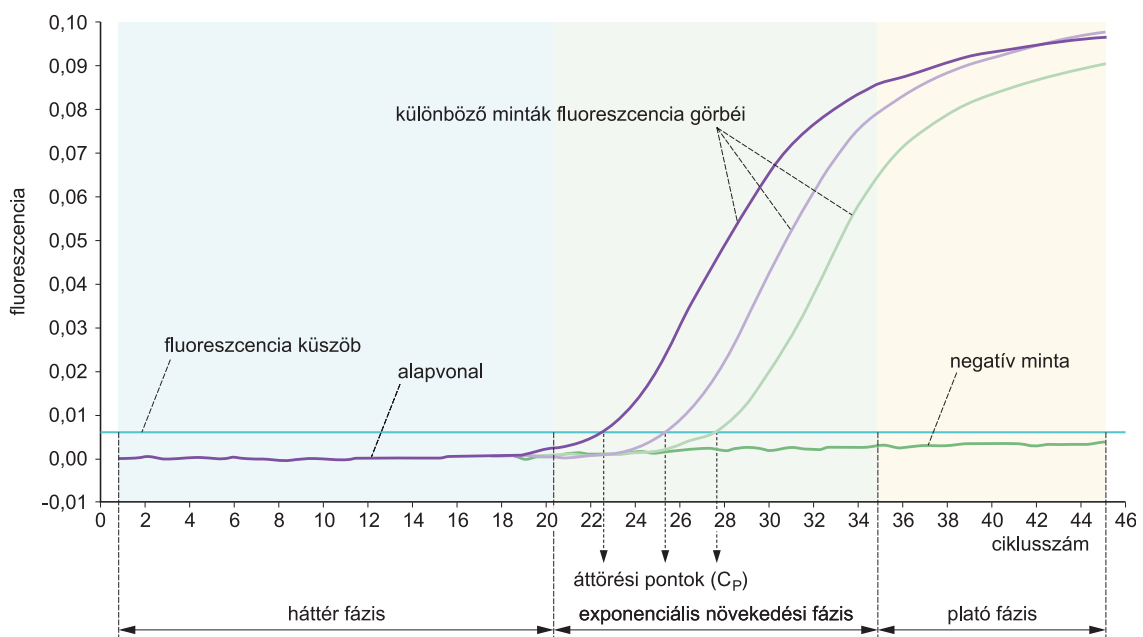
A skorpió próba alkalmazása esetén a PCR reakcióban összesen két primert használunk, amelyből az egyik próbaként is szolgál a Q-PCR-ben. A skorpió próba hajtűszerű struktúrával rendelkezik, 5' végén fluorofór, 3' végén quencher, egy PCR blokkoló csoport és primer szekvencia található. A hajtű hurok részében lokalizálódnak a célszekvenciával komplementer nukleotidok, amik a komplementer szál szintézisét követően a denaturációs és anellációs lépések után képesek a primer meghosszabbításaként keletkezett DNS-szálon lévő célszekvenciához kapcsolódni. A próba kinyílásával és hibridizációjával a fluorofór elég messze kerül a kioltó molekulától ahhoz, hogy fluoreszcens jelet emittáljon. A keletkező fluoreszcens jel arányos az amplifikált termékek mennyiségével. A PCR blokkoló csoport megakadályozza, hogy a próba amplikonná íródjon át, így a próba rész egészen a hibridizációig egyszálú marad. A skorpió próba hajtűszerű és lineáris formában is alkalmazható (uni- és bimolekuláris próba).

Olvadáspont-analízis specifikus, fluoreszcensen jelölt próbák esetén is alkalmazható, ilyenkor azonban nem

a PCR termékek, hanem a próba-target hibrid olvadási hőmérsékletét állapíthatjuk meg (vagyis a próba kötőhelyét érintő szekvenciabeli eltérések detektálhatóak).

A real-time PCR kinetikus görbéinek elemzésével nem csak kvalitatív, hanem kvantitatív információt is kaphatunk a vizsgált mintáról. Az amplifikáció (és a detektált fluoreszcens jel) a kezdeti háttér fázist követően exponenciális növekedési, majd plató fázisba megy át (12.10. ábra). Az első néhány ciklusban a fluoreszcens jel intenzitása a küszöbérték alatt marad. Azt a ciklusszámot, ahol a mintában detektált fluoreszcencia érték először haladja meg a küszöbértéket (vagy háttérfluoreszcenciát), *áttörési pontnak* (*crossing point* – C_p , vagy *threshold cycle* – C_T) nevezzük. A C_p függ a kiindulási mintában jelenlévő DNS koncentrációjától. Kevesebb DNS-t tartalmazó minta esetén több PCR ciklus szükséges a háttérfluoreszcenciát meghaladó mennyiségű amplikon keletkezéséhez (ezáltal magasabb a C_p -je). Ezzel ellentétben a magasabb kiindulási DNS-koncentrációval rendelkező minták esetén kevesebb ciklus elegendő a küszöbértéket meghaladó fluoreszcens jel keletkezéséhez (alacsonyabb C_p). Ez az összefüggés képezi a Q-PCR mennyiségi vizsgálatokra történő felhasználhatóságának alapját. A negatív mintának nincs C_p -je.

Abszolút kvantitálás esetén a vizsgálandó betegmintával egyidejűleg egy ismert koncentrációjú külső *standard* különböző mértékű hígítási sorát real-time PCR segítségével felamplifikáljuk. A megfelelő áttörési pontokat a kiindulási standard koncentrációk logaritmusának függvényében ábrázolva megkapjuk a standard görbét, amely alapján a vizsgálandó minta C_p -jéhez tartozó koncentráció meghatározható.



12.10. ábra. A real-time PCR amplifikációs görbe jellemzői, magyarázat: lásd a szövegben

Digitális PCR (dPCR). A digitális PCR kifejezést 1999-ben használták először, azonban a módszer eredete régebbre nyúlik vissza; a megelőző évtizedben a „single molecule PCR”, illetve „limiting dilution PCR” technikák kifejlesztése megfelelő alapot és háttérrel biztosított a dPCR térhódításához. A digitális PCR az utóbbi időszak technológiai fejlődéseinek köszönhetően reneszánszát éli, a nukleinsav amplifikációs technikák harmadik generációját képviseli.

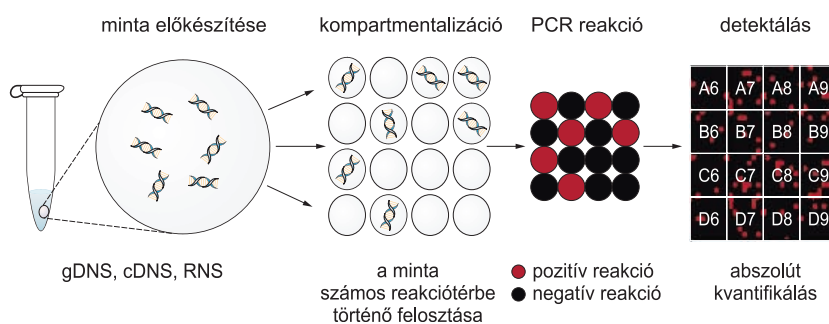
A dPCR a mintában jelenlévő target nukleinsav abszolút kvantitálására alkalmas, meglehetősen érzékeny módszer, amely klasszikus PCR reakción alapszik. A reakció során a vizsgálandó mintát sok különálló kompartmentre szeparálják szét, amelyekben független, párhuzamos PCR amplifikáció zajlik végpont detektálással (12.11. ábra). Ideális körülmények között minden létrehozott kompartmentben vagy egy target molekula található, vagy nem tartalmaz egyetlen molekulát sem. Ha a target molekulák száma várhatóan meghaladja a kompartmentek számát, akkor a mintát a reakció összeállítása előtt hígítani szükséges. A kompartmentalizációt követő amplifikáció után az 1 target molekulát tartalmazó kompartmentben detektálható jelet tapasztalunk (1 – van jel), míg a target molekulát nem tartalmazó kompartment esetén nem észlelünk szignált (0 – nincs jel). A pozitív/negatív kompartmentek (bináris szignál) aránya, a hígítás foka, valamint a Poisson statisztikai eloszlás alapján kiszámítható a target kópiaszáma. Statisztikai korrekcióra a templát molekulák véletlenszerű eloszlása miatt van szükség, ugyanis olyan is előfordulhat, hogy egy kompartmentben egynél több target molekula található. Ebből is adódik, hogy azok a dPCR platformok nyújtják a legnagyobb pontosságot és a legjobb érzékenységet, amelyek a mintát minél nagyobb számú kompartmentre szeparálják szét (ezzel is csökkentve az egy kompartmenten belüli több templát előfordulásának valószínűségét).

A kompartmentben zajló PCR reakció eredményét leggyakrabban a fluoreszcencia intenzitás végpontban történő monitorozásával detektálhatjuk, a real-time PCR-hez hasonlóan alkalmazhatunk interkaláló DNS-festéket vagy specifikus próbát is. A dPCR jól multiplexálható, a különböző templát molekulák közötti keresztreaktivitás, illetve a PCR alkotóelemeiért való kom-

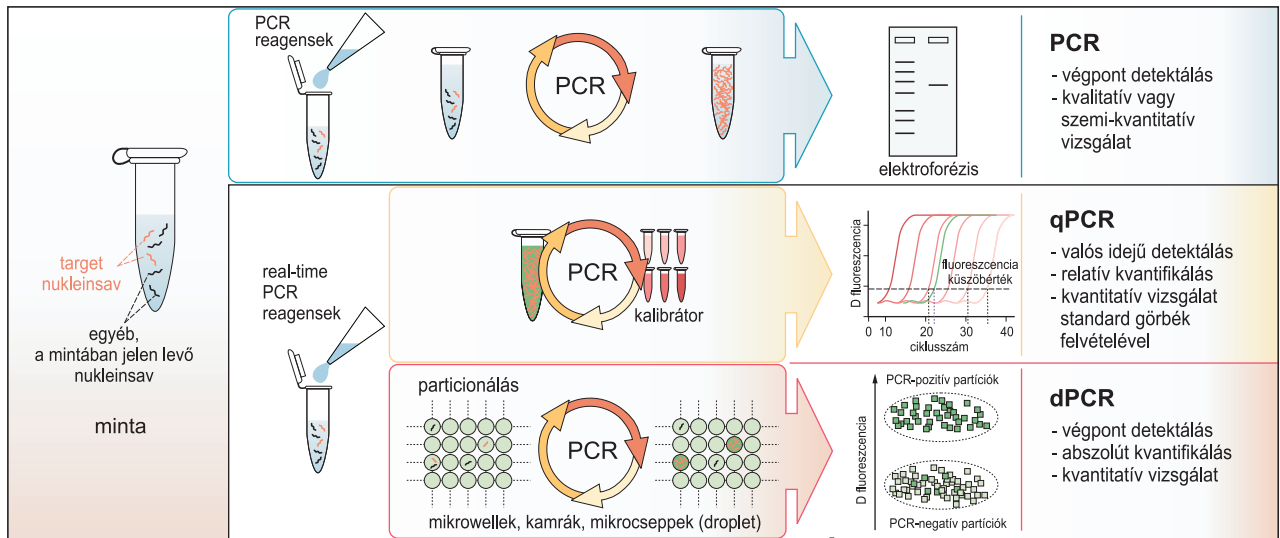
petíció minimális, mivel ideális esetben minden templát molekula elkülönült reakcióterben található. A technológiai fejlődés lehetővé tette a dPCR felbontásának növelését, a kezdeti, PCR plate-ben történő manuálisan elvégzett határhígítások és elkülönült PCR reakciók helyett megjelentek a mikrofluidikai rendszerek, microarray-ek, chippek (chip dPCR – cdPCR), valamint a víz-olaj emulzió során képződő mikrocseppeket (droplet digital PCR – ddPCR) felhasználó technológiák. Az alkalmazott platformok függvényében az egy mintából létrehozott elkülönült partíciók száma általában a néhány ezertől a milliós nagyságrendűig terjedhet, térfogatuk nano-, illetve pikoliteres skálán mozog.

A real-time PCR-rel összehasonlítva a dPCR érzékenyebb módszer; az abszolút kvantitálás egyszerűbben kivitelezhető, mivel nincs szükség standard kalibrációs görbék felvételére; ebből kifolyólag különböző laboratóriumok eredményei összevethetőbbek; kevésbé érzékeny a mintában jelenlévő inhibitorokra (bizonyos minták, például széket esetén hasznos lehet), valamint a primer/próba/templát között előforduló mismatch-ekre; a mintában jelenlévő ritka variánsok érzékenyebb detektálására képes; kevesebb kiindulási minta is elegendő a reakcióhoz, ezért jól alkalmazható nehezen vehető minták esetén. A konvencionális, real-time és digitális PCR összehasonlítását a 12.12. ábra szemlélteti. A dPCR-nek számos előnye mellett hátrányai is vannak: költséges készülékek és reagensek; komplexebb kivitelezés és megnövekedett manuális munkaidő; partíciók számától függően beszűkülhet a dinamikus tartomány; magasabb a kontamináció esélye; kisebb a módszer áteresztő képessége. A többi PCR módszerhez hasonlóan a dPCR-t alkalmazása előtt az adott mintára/targetre/primerre/próbára optimalizálni szükséges, így csökkenthetjük az álpozitív/álnegatív kompartmentek előfordulását, valamint meghatározhatjuk az optimális fluoreszcencia küszöbértékeket.

A dPCR-t leggyakrabban abszolút kvantitálásra, kópiaszám-variációk kimutatására, vírusszint-mérésre, ritka variánsok detektálására, génexpressziós kvantitálásra, valamint második generációs szekvenálási technikák könyvtárkészítési folyamatának előkészítő kvantitálására használják. A módszer jól alkalmazható olyan esetben,



12.11. ábra. A digitális PCR elve, magyarázat: lásd a szövegben



12.12. ábra. A konvencionális, real-time és digitális PCR összehasonlítása

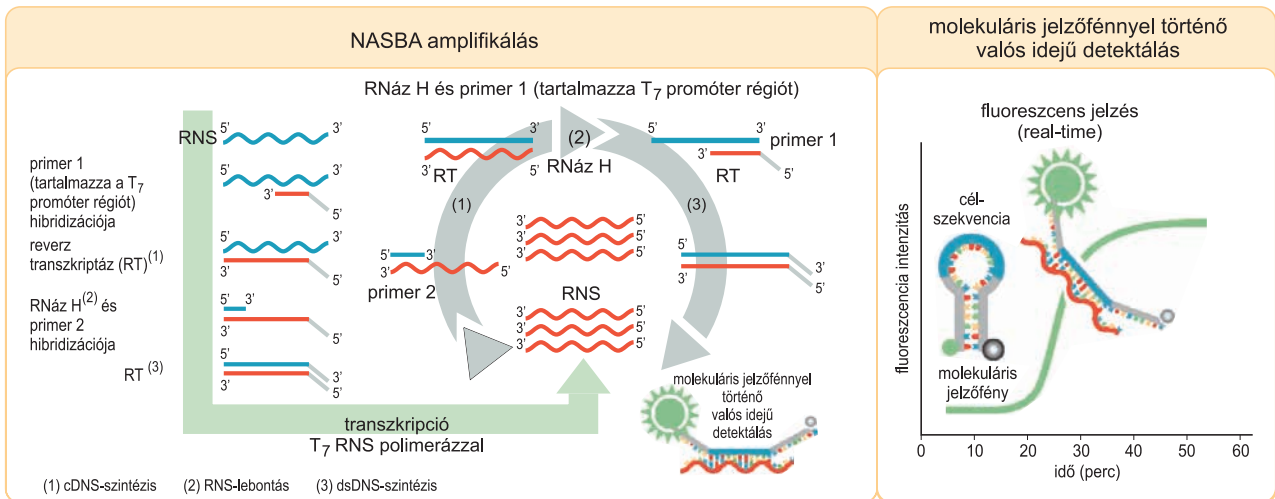
amikor nagyon kis mennyiségben jelenlévő mutáns targetet kívánunk kimutatni vad típusú célszekvencia mellett (bizonyos platformok esetén akár 1:200 000), mint például egy betegen belül perzisztáló HIV-víruspopulációban jelenlévő ritka gyógyszerrezisztens vírusvariánsok detektálása a gyógyszerre érzékeny vírusok mellett. A módszer latens vírusrezervoárok (például HIV) és alacsony számban jelenlévő patogének, illetve gyógyszerrezisztencia mutációk kimutatására (például influenza-A-vírus oseltamivir rezisztencia mutáció), egy betegen belül perzisztáló különböző targetek arányának meghatározására, antivirális terápia hatásosságának vizsgálatára, vírusvektorok kvantitálására, valamint real-time PCR referencia standard karakterizálására is alkalmas. A nagy szekenciavariabilitással rendelkező vírusok (például humán rhinovírusok, HIV, HAV) esetén a dPCR érzékenyebb és pontosabb kvantitálást tesz lehetővé, mint a real-time PCR, mivel a primer/próba és a célszekvencia közötti mismatch-ek kevésbé befolyásolják a végpontdetektálással rendelkező dPCR amplifikációs hatékonyságát, míg a real-time PCR esetén eltolhatják a mintához tartozó C_p -t, így a kalkulált mennyiségi értékeket.

Izotermális nukleinsav amplifikáción alapuló technikák

Az izotermális nukleinsav amplifikációs technikák előnye a PCR-rel szemben, hogy a reakció egy adott hőmérsékleten zajlik, így nincs szükség különböző hőmérsékletű lépések alkalmazására, ezáltal PCR-készülékre sem. Mivel azonban a duplaszálú DNS hődenaturáció hiányában nem válik szét, ezért olyan polimerázokat kell alkalmazni izotermális módszerek esetén, amelyek képesek a primerek kötődését és a folyamat inicializációját elősegíteni. Ilyen, eltérő optimális hőmérsékleten működő polimeráz például a phi29 vagy a *Bst* DNS polimeráz

nagy fragmentje, amelyek aktivitásuk révén képesek a polimerizáció során a downstream DNS-szál eltávolítására („strand displacement”). Az izotermális amplifikáción alapuló technikákat számos kereskedelmi forgalomban kapható molekuláris diagnosztikai platform alkalmazza, azonban a módszer megtervezése és kivitelezése során fellépő kihívások, mint például a megfelelő alkalmazott primerek kiválasztása, a specifikus optimalizáció, valamint a potenciálisan létrejövő nem-specifikus termékek megnehezíthetik alkalmazásukat. A számos izotermális amplifikációs technika (HDA – helicase-dependent amplification, RPA – recombinase polymerase amplification, RCA – rolling circle amplification, SDA – strand displacement amplification, TMA – transcription-mediated amplification) közül csak a klinikai virológia szempontjából legrelevánsabb módszereket taglaljuk az alábbiakban.

NASBA (Nucleic acid sequence-based amplification). A NASBA egy izotermális, retrovirális replikáción alapuló amplifikáló rendszer, amit RNS target detektálására fejlesztettek ki (12.13. ábra). A módszer bizonyos módosításokkal DNS amplifikálására is alkalmas. A folyamat egy egyszeri denaturálási lépés után izotermális (41 °C) körülmények között megy végbe, nem igényel PCR készüléket. Az amplifikáló technika három enzim működésén alapul. Az RNS targetet az első primer (amely tartalmazza a T7 promóter régiót is) bekötődése után az AMV reverz transzkriptáz enzim cDNS-sé írja át, majd az RNáz H enzim degradálja az RNS-szálakat az RNS/DNS heteroduplexekről. Az RNáz H csak a heteroduplexben lévő RNS-t képes lebontani, az egyszálú RNS-molekulákat nem. A második primer bekötődését követően a reverz transzkriptáz megszintetizálja a második DNS-szálat. A T7 DNS dependens RNS polimeráz



12.13. ábra. A NASBA módszer elve, magyarázat: lásd a szövegben

enzim a promóter régióhoz kötődik, majd a duplaszálú cDNS-ekről RNS-átiratokat készít, amelyek a következő lépésben DNS-sé íródnak át, a folyamat pedig automatikusan, ciklikusan megismétlődik. A NASBA sokkal érzékenyebb egy konvencionális RT-PCR-nél, egy DNS-molekuláról körülbelül 100–1000 RNS keletkezik, ezáltal akár 10⁹-szeres amplifikáció is elérhető 1–2 órán belül. A detektálás történhet a reakció kivitelezése után például elektrokemilumineszcenciával, vagy újabban a reakció közben, valós időben, molekuláris jelzőfény (molecular beacon) alkalmazásával. A NASBA technikát gyakran használják RNS-vírusok kimutatására (enterovírus, RSV), valamint ismert mennyiségű belső kontroll használatával a rendszer jól alkalmazható RNS-vírusok kvantálására (HIV) is. DNS-vírusok replikációja az expresszált mRNS detektálásával mérhető.

LAMP (Loop mediated isothermal amplification). A LAMP 60 °C körüli hőmérsékleten zajló gyors (30–60 perc), izotermális amplifikációja 4–6 specifikus primer, valamint a DNS-szál eltávolítására (strand displacement) is alkalmas DNS polimeráz felhasználásával történik. A NASBA módszerrel ellentétben nincs szükség a templát molekula iniciais denaturációjára, a DNS-szálak eltávolítását az alkalmazott DNS polimeráz enzim végzi. A LAMP reakció során a belső forward primer bekötődik a targetre, majd megtörténik a komplementer szál szintézise. A következő lépésben a külső forward primer hozzáhibridizál a vizsgálni kívánt célszekvenciához, majd szintén megtörténik a komplementer szál extenziója az előbbieken szintetizált szál eltávolításával egy időben a DNS polimeráz által. A folyamat az első lépéshez hasonlóan a belső, majd külső reverz primerek bekötődésével és a megfelelő DNS-szálak szintézisével folytatódik. Mivel a két belső primer 5' túlnyúló végén a primer bekötődési helyétől 3' irányban elhelyezkedő

target szekvencia komplementer régióját tartalmazza, ezért a keletkezett termék két végén önmagával hibridizáló hajtúszzerű struktúra alakul ki. Ezt követően az exponenciális amplifikáció részben a hajtúszzerű struktúra meghosszabbításából (self-priming), részben a hajtúszzerű struktúrához kötődő primerek elongációjából adódik. A hibridizációs/extenziós/DNS-szál eltávolítási (strand displacement) lépések ismétlődése hosszú konkatamereket (>20 kb) eredményez, amelyek a célszekvencia 80–250 bp hosszúságú fragmentjeiből állnak össze. A felszaporított ampliconok detektálása történhet többek között kolorimetriával, turbiditás vizsgálattal, fluoreszcens festékekkel és próbákkal, biolumineszcenciával, agaróz gélelektroforézissel. A megfelelő jel detektálására valós időben vagy a reakciót követően is sor kerülhet. A LAMP módszer jól alkalmazható terepen végzett vizsgálatokra, mivel a reakció során képződő magnézium-pirofoszfát szabad szemmel látható fehér precipitátumot képez, illetve megfelelő indikátorok (például hidrox-naftol kék, malachitzöld, fenolvörös, krezolvörös) alkalmazásával, kationszint és/vagy pH-változás következtében kolorimetriás színváltozás észlelhető. A PCR technikával összevetve a LAMP magas specificitású és érzékenységgű, gyors, költséghatékony módszer, amely kevésbé érzékeny a reakcióban esetlegesen jelenlévő inhibitorokra, azonban a primerek tervezése sokszor komoly kihívást jelent. A módszer felhasználható többek között dengue-, Zika-, SARS-, influenza-, CMV-, HSV-vírusok azonosítására, reverz transzkripciót követően ugyanis a LAMP RNS-vírusok vizsgálatára is alkalmas.

Szignál amplifikációs technikák

A szignál amplifikációs technikák nem a target enzimatikus felszaporításával érik el a vizsgálni kívánt kórokozó kimutatását, hanem a célszekvenciához hibridizáló spe-

cifikus próba által generált jel felerősítésével. A módszer specificitását és szenzitivitását a tervezett és alkalmazott célszekvencia-specifikus próbák határozzák meg. A target amplifikációs módszerekkel ellentétben nagyobb számú és hosszabb régiókat lefedő specifikus próbák alkalmazásával számos genotípus azonosítható egy időben, így nagyobb szenzitivitás tapasztalható a különböző variánsok kimutatását illetően. A módszer másik nagy előnye, hogy kevésbé érzékeny a templáttal való szennyvezetés általi kontaminációra, mivel nem a target felszaporítása zajlik a reakció során, hanem a specifikus jel felerősítése, ezért a fals pozitív eredmény lehetősége kisebb. Alkalikus foszfatáz (AP) alapú szignál amplifikációs vizsgálatok során ugyanakkor körültekintéssel kell eljárni, ugyanis bizonyos AP enzimet alkalmazó molekuláris diagnosztikai módszerek (például PCR termék tisztítás), illetve az AP szennyezett környezet potenciális forrása lehet a jelerősítés során bekövetkező kontaminációnak, és fals pozitív jelet eredményezhet. A szignál amplifikációs technikák során detektált jel arányos a mintában jelenlévő target mennyiségével, ezért a módszer kvantitatív mérésekre is alkalmas.

Branched DNS technika

A módszer specifikus próbák hibridizációjának sorozatán alapszik (12.14. ábra), azonban kezdő lépésként a vizsgálni kívánt nukleinsavat valamilyen feltáró módszerrel a próbák számára hozzáférhetővé kell tenni. A következő lépésben célszekvencia-specifikus horgonyzó, úgynevezett capture oligonukleotid próbák segítségével a mikrowellek aljához immobilizálják a virális nukleinsavat, majd megtörténik a target próbák hibridizációja a célmolekulához, amely lehetővé teszi az előerősítő (úgynevezett pre-amplifier) próbák bekötődését. Ezt követően a jelerősítő (úgynevezett amplifier) próbák az előerősítő próbákhoz hibridizálnak (amelyeken számos amplifier kötőhely található), így létrejön egy elágazó

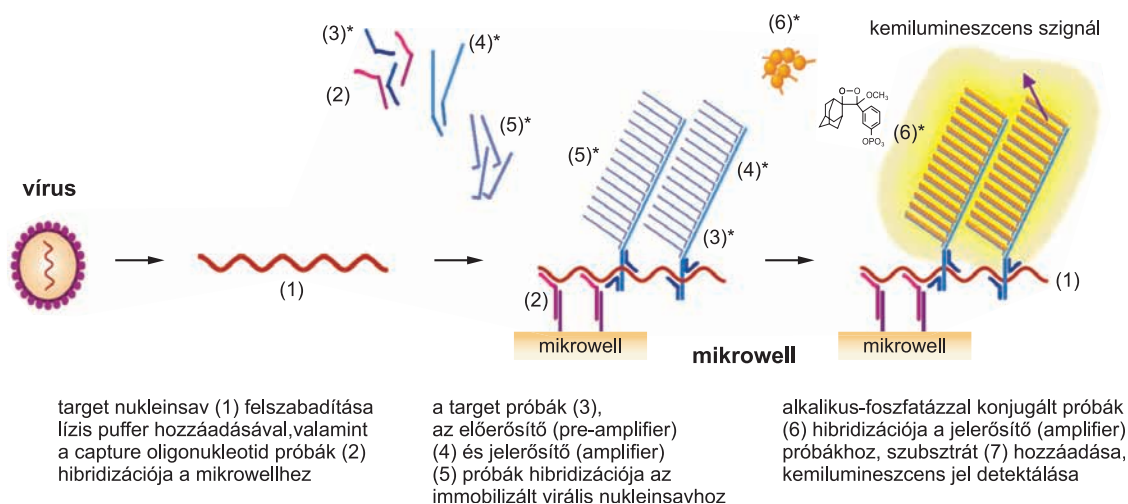
struktúrájú (branched) DNS-komplex, amelyről a módszer a nevét is kapta. Végezetül számos, alkalikus-foszfátazzal konjugált próba kötődik be az amplifikerekhez, majd a megfelelő szubsztrát hozzáadását követően kemilumineszcens jel detektálható. Az emittált fény mértéke arányos a mintában jelenlévő virális nukleinsavval, megfelelő standard görbe segítségével pedig meghatározható a mintában jelenlévő vírus koncentrációja. A branched DNS technika alkalmas vírus kópiaszám mérésre például HIV vagy HCV esetén. A módszer nagy előnye, hogy számos alkalmazott próba miatt a rendszer kevésbé érzékeny az RNS-vírusokra jellemző szekvencia variabilitásra, valamint meglehetősen egyszerű a mintaelőkészítés is, azonban gyengébb érzékenysége miatt a real-time PCR térhódításával ez a módszer háttérbe szorult.

Hibrid capture technológia

A hibrid capture módszer virológiában leggyakrabban HPV kimutatására használt szignál amplifikációs technika. Hasonlóan a branched DNS módszerhez, a mintában jelenlévő virális nukleinsavat a reakció komponensei számára hozzáférhetővé kell tenni, valamint szükséges a vizsgálni kívánt DNS-szál denaturálása. Ennél a módszernél ugyanis hosszabb, egyszálú RNS próbákat alkalmaznak, amelyek az egyszálú DNS-hez kapcsolódva hibrid DNS-RNS komplexeket hoznak létre. A hibridre specifikus, mikrowellek aljára kikötött ellenanyagokkal a DNS-RNS komplexek immobilizálhatóak, majd egy második, alkalikus-foszfátazzal konjugált anti-DNS-RNS ellenanyag, valamint a megfelelő szubsztrát hozzáadásával kemilumineszcens szignál detektálható a kórokozó jelenléte esetén.

Próba amplifikációs technikák

A próba amplifikációs technikák esetén a célszekvenciára specifikus oligonukleotid próbák hibridizációjára és



12.14. ábra. A branched DNS technika elve, magyarázat: lásd a szövegben

felszaporítására kerül sor például ligáz láncreakció (ligase chain reaction – LCR) vagy ciklikus próba technológia (cycling probe technology – CPT) segítségével. Az amplifikált próbák detektálása számos módon történhet, mint például gélelektroforézissel vagy fluoreszcens festékekkel. A különféle próba amplifikációs technikák klinikai diagnosztikában kevésbé elterjedtek, ezért a módszerek elvei nem kerülnek részletezésre.

Szekvenálás

A szekvenálás, vagyis különböző biokémiai módszerekkel végzett nukleotid sorrend meghatározás évtizedek óta fontos része a virális infekciók diagnosztikájának és az antivirális kezelés nyomonkövetésének. A vírusok genetikai állományának feltérképezésével megismerhetjük és jellemezhetjük a vírusok egyes genotípusait, elkülöníthetjük az altípusokat; információt kaphatunk a virális genomban jelenlévő gyógyszerrezisztenciát okozó mutációkról; új vírusokat azonosíthatunk; kellő ismeretet szerezhethetünk a vakcinák és gátlószerek tervezéséhez és kifejlesztéséhez, prevenciós stratégiák kidolgozásához; nyomon követhetjük egyes vírusok molekuláris epidemiológiáját, valamint feltérképezhetjük egy-egy fertőzési hullám kinetikáját. Mintegy három évtizeden keresztül a nukleotid sorrend meghatározás egyetlen szekvenálási típuson, a Sanger-féle szekvenáláson alapult, majd a 2000-es években, az újgenerációs szekvenálási technikák (next-generation sequencing – NGS) megjelenésével a módszer robbanásszerű forradalmának lehetünk szemtanúi, amelyhez hozzájárult a nanotechnológia, robotika, információs technológia és bioinformatika terén tapasztalható fejlődés. A néhány nukleotid hosszúságú meghatározott DNS-szakaszok, valamint egyetlen gén szekvenálásától rövid időn belül eljutottunk millió bázis hosszúságú leolvasásokig és nagy számban végzett, teljes genomok meghatározásáig.

Első generációs szekvenálási módszerek

Az első fehérje (inzulin) aminosavsorrendjének hasítással történő meghatározása után, valamint a DNS 3D szerkezetének 1953-as megismerését követően már az 1960-as években megjelentek az első közlemények a nukleinsavak bázissorrendjének meghatározásáról, azonban a korszak ismereteinek megfelelően az első próbálkozások egyszerű, rövidebb RNS-molekulák (például tRNS) szekvenálásáról számoltak be. Az 1970-es években több kutatócsoport is dolgozott párhuzamosan különböző DNS szekvenálási technikák kifejlesztésén, *Maxam és Gilbert*, valamint *Sanger* és munkatársai szinte egy időben közzétették le eredményeiket, amelyek az első generációs szekvenálás alapját képezték.

1975-ben *Sanger* és *Coulson* bemutattak egy új, „plusz és mínusz” nevű technológiát, aminek a felhasználásával meghatározásra került az első teljes DNS-genom, a ϕ X174 bakteriofág genomja (1977). Ez a módszer a korábbiakkal ellentétben nem hasításon, hanem a vizsgálni kívánt DNS-szál DNS polimeráz által megszüntetizált, radioaktívan jelölt nukleotidokból felépülő komplementer szálának vizsgálatán, valamint részleges szintézissel létrejött különböző hosszúságú reakciótermékek elválasztásán alapult. A következő polimerizációs reakciók során különböző kombinációkban (8 reakcióterben) adták a nukleotidokat a reakcióelegyhez: a plusz reakcióban egyetlen nukleotid volt jelen, így minden polimerizáció ennél a nukleotidnál állt le, míg a mínusz reakcióban 3 különböző nukleotidot alkalmaztak, amely lehetővé tette a nukleotidok beépülését egészen a soron következő hiányzó nukleotid pozíciójáig. A különböző hosszúságban keletkezett DNS-szálak elkülönítésére és a nukleotidok pozíciójának meghatározásához a reakciótermékeket poliakrilamid gélen futtatták meg.

A *Maxam és Gilbert* által kidolgozott módszer során 5' vagy 3' végein radioaktívan jelölt DNS-molekulát kémiai reagensek általi bázisspecifikus hasításnak vetették alá. A reakció körülményeinek beállítása során arra törekedtek, hogy a DNS-szál csak egy vagy néhány helyen törjön meg. Négy elkülönült reakcióterben került sor a G, A+G, T+C és C bázisok melletti részleges hasításra, a purinspecifikus reagens a dimetil-szulfát (purinok metilálásáért, ennek következtében a destabilizációjukért felelős), a pirimidin nukleotidok bontásához szükséges reagens a hidrazin, míg a cukor-foszfát gerinc hasítása piperidin segítségével történt. Az elkülönített reakció termékeit poliakrilamid gélen megfuttatva a hasított fragmentek hosszából és az ismert utolsó bázis(ok) alapján meghatározták a vizsgált nukleinsav szekvenciáját. Bár a módszer eleinte nagy népszerűségnek örvendett, a viszonylag nagy mennyiségű tisztított kiindulási DNS, a technika komplexitása, veszélyes reagensek alkalmazása, valamint a viszonylag rövid leolvasási hossz (néhány 100 bázis) miatt gyorsan háttérbe szorult az újonnan megjelenő, kevésbé veszélyes, automatizálható szekvenálási módszerek mellett.

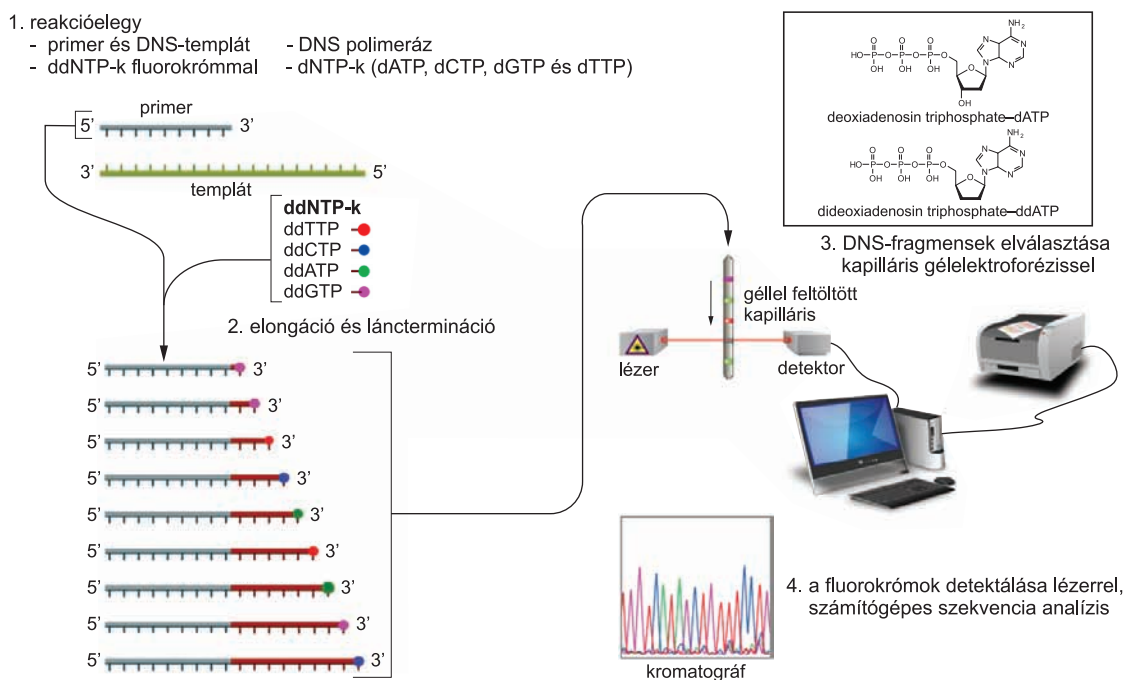
Sanger és munkatársai kis idővel később továbbfejlesztették és tökéletesítették eredeti szekvenálási technológiájukat, a *didezoxi-nukleotidok (ddNTP) használatán alapuló láncterminációs eljárás* pedig nagy áttörésként elindította a szekvenálás forradalmát. Mivel a Sanger-féle technika jól fejleszthetőnek és automatizálhatónak bizonyult, rövid időn belül egyeduralgódóvá vált a szekvenálási módszerek között, a mai napig számos kórokozó diagnosztikájában tölt be fontos szerepet. A Sanger-féle didezoxi-nukleotidos lánctermináció polimerizáción

alapul, a DNS-templát, primer, polimeráz enzim és normál dNTP-k mellett azonban a reakcióelegy 2,3-didezoxi-nukleotidokat is tartalmaz. A dNTP-kkel ellentétben a ddNTP-k a 3' szénatomjukon hidroxil csoport (-OH) helyett csak egy hidrogénatomot tartalmaznak, így a szintetizáló komplementer szála beépülve láncterminációt okoznak, ugyanis a következő bejövő nukleotid 5' foszfátjával nem képesek a foszfodiészter kötés kialakítására. A ddNTP-k és dNTP-k arányát úgy kell megválasztani, hogy a ddNTP-k ritkán, véletlenszerűen épüljenek be és okozzanak láncterminációt, így változatos hosszúságú komplementerszálak keletkeznek, amelyek poliakrilamid gélen megfuttatva nagyság szerint elválnak egymástól. Régebben a reakciót követően a négy különböző reakcióelegyet, amelyek a különböző ddNTP-eket (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) tartalmazták, négy zseben megfuttatva nem csak a keletkezett DNS-szálak hosszáról kaptak információt, hanem az utolsó bázist is megismerték, így meghatározták a vizsgált nukleinsav szekvenciáját. Ezzel a technikával (részben a későbbi fejlesztéseknek köszönhetően) 500–1000 bázis hosszúságú DNS-szakaszok szekvenálása vált lehetővé. Kezdetben a nukleotidok vagy a primer radioaktív izotópos jelölésével, autoradiográfiával történt a detektálás, később azonban a biztonságosabb kemilumineszcens, majd fluoreszcens jelölést alkalmazták. Négy különböző fluoreszcens festékkel eleinte a primerek 5' végét jelölték, majd a ddNTP-khez 4 féle fluorofórt kötöttek, így a szekvenáló reakciót egy reakcióterbe össze lehetett vonni. A polimeráz láncreakció kifejlesztése rengeteget egyszerűsített a szekvenálási technológián. További jelentős előrelépés-

nek számított, hogy a lappélek helyett kapilláris gélelektroforézisre tértek át a keletkezett komplementerszálak szétválasztásának érdekében, amely lehetővé tette, hogy 1996-ban kereskedelmi forgalomba hozták az első, automata DNS szekvenátort (ABI Prism 310). Két évvel később már 96 minta együttes vizsgálatára nyílt lehetőség. A technológiai fejlődésnek köszönhetően növekedett a szekvenálás minősége és felbontása, valamint a kinyerhető adatok mennyisége; a fajlagos költségek azonban csökkentek, így elkezdődhettek a nagy genom projektek. *Frederick Sangert* munkásságáért a rengeteg elismerés mellett két kémiai Nobel-díjjal jutalmazták. A jelenleg is használt Sanger-féle szekvenálás elvét a 12.15. ábra szemlélteti.

Az első generációs szekvenálás jelentősége a virológiában

A Sanger-féle szekvenálást leggyakrabban virális genotípusok meghatározására és karakterizálására, antivirális gyógyszerrezisztencia detektálására és monitorozására, átviteli hálózatok feltérképezésére, vakcinák tervezésére és kifejlesztésére, valamint személyre szabott terápia kiválasztásához használták/használgják. Hepatitis-C-vírus esetén a terápia hatékonysága a jelenlévő genotípustól függ, például interferon alapú kezelés kevésbé hatékony 1-es, 2-es és 3-as genotípusú infekciók esetén, míg az első generációs proteáz inhibitorok az 1-es genotípusú HCV ellen a leghatásosabbak. Ennek megfelelően a genotípus meghatározása alapvető fontosságú a HCV-fertőzött egyének klinikai kezelése során, valamint fontos indikátora a prognózisnak és a terápia időtartamának.



12.15. ábra. A Sanger-féle szekvenálás elve, magyarázat: lásd a szövegben

Az antivirális gátlószerekkel szemben rezisztenciát biztosító virális mutációk kimutatása kiemelt jelentőségű a terápia kimenetele szempontjából. Régiótól függően a HIV-fertőzöttek bizonyos része például eleve gyógyszerrezisztens vírussal fertőződik meg, de a gyógyszerrezisztens variánsok a fertőzést követően, az alkalmazott antiretrovirális szerek hatására is kiszelektálódhatnak. Ezért a kezdeti terápia beállítása előtt, valamint, ha az antiretrovirális szerek alkalmazását követően detektálható virális replikáció tapasztalható, az érintett virális régiók szekvenálása és a gyógyszerrezisztencia mutációk feltérképezése javasolt. Számos szabadon hozzáférhető, rendszeresen frissített szekvencia adatbázis áll rendelkezésre a meghatározott virális genomi adatokból történő gyógyszerérzékenység predikciójára. A Sanger-féle szekvenálást továbbra is rutinszerűen alkalmazzák a HIV proteáz, reverz transzkriptáz és integráz enzimeket kódoló virális genomi régiók gyógyszerrezisztencia vizsgálatára, csakúgy, mint egyéb virális infekciók (HCV-, HBV-, influenza-, herpeszvírusok) esetén. Az influenzavírusra jellemző gyors genetikai változások miatt nélkülözhetetlen az aktuálisan cirkuláló genotípusok és antigénmintázat monitorozása az évente felülvizsgált leghatékonyabb vakcinák kiválasztása szempontjából.

Második generációs szekvenálási technológiák

A második generációs vagy más néven masszív párhuzamos (massively parallel sequencing) vagy rövid leolvasásra épülő szekvenálási technikák (short-read sequencing) a 2000-es években jelentek meg. Közös jellemzőjük, hogy gyorsabb, nagyobb áteresztő képességű és költséghatékonyabb szekvenálást tesznek lehetővé, mint az első generációs szekvenáló módszerek, valamint a szekvenálási folyamat direkt módon nyomon követhető, nem igényel elektroforézist; illetve párhuzamosan milliós nagyságrendű rövid szekvenciárészlet nukleotidsorrendje határozható meg egy időben, ezáltal egy adott nukleotidpozíció akár számos alkalommal leolvasásra kerülhet (deep sequencing). A második generációs szekvenálási módszerek főbb lépései a következők: 1) minta előkészítése (nukleinsav-izolálás, minőségi kontroll); 2) könyvtárkészítés (cDNS vagy DNS random fragmentálása, end-repair, adapter/index oligonukleotidok ligálása, méretszelekció, target feldúsítása); 3) könyvtárfragmentek klonális amplifikációja emulziós vagy bridge PCR-rel; 4) szekvenálás; 5) adatelemzés. Az alkalmazott szekvenálási technikák tekintetében a második generációs szekvenálási módszereket két kategóriába oszthatjuk: szekvenálás ligálással (sequencing by ligation – SBL) vagy szekvenálás szintézissel (sequencing by synthesis – SBS).

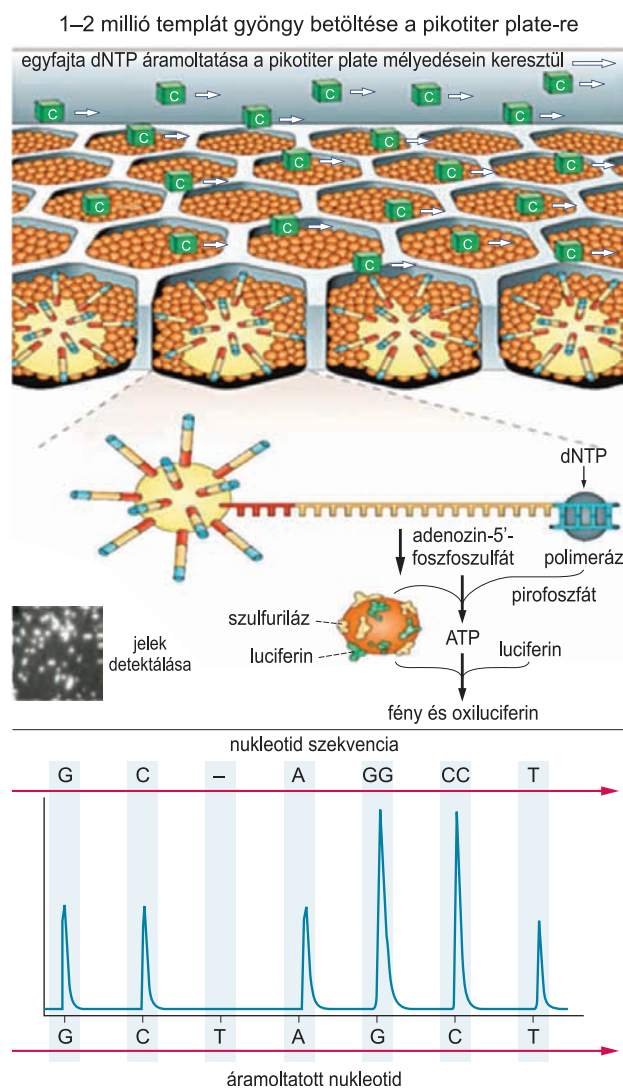
Szekvenálás szintézissel

Szekvenálás szintézissel alapú módszereknél a templát DNS-molekula komplementerszálának szintézise során a foszfodiészter kötés kialakulásakor felszabaduló valamelyik ion (pirofoszfát vagy proton), vagy a nukleotid beépülését követő fluoreszcens jelváltozás kerül detektálásra.

Piroszekvenálás

2005-ben jelent meg kereskedelmi forgalomban az első, újgenerációs szekvenátor, amely piroszekvenáláson alapult (454 Life Sciences/Roche). A könyvtárkészítési folyamat a szekvenálni kívánt DNS-molekula random fragmentálásával vagy a templátról keletkező megfelelő méretű amplikonok előállításával kezdődik, majd a fragmentek végeire adaptereket, valamint a különböző minták azonosítására szolgáló index/barcode szekvenciákat ligálnak. A következő lépésben az adapter szekvenciákkal ligált DNS-darabok klonális amplifikációjára kerül sor úgynevezett emulziós PCR során. A mintát összekeverik olyan gyöngyökkel, amelyek felszínén az adapterrel komplementer oligonukleotidok találhatóak, amelyekhez az adapterrel ligált DNS-darabok képesek kikötődni. Ezt követően víz-olaj emulzióval elkülönült reakciótereket hoznak létre, a vizes fázisban végbemehet a gyöngyökhöz kapcsolódott DNS-szakaszok felszaporítása a PCR reakcióhoz szükséges reagensek jelenlétében. Ideális esetben megfelelő optimalizációt követően minden gyöngyre csak egy fragment kapcsolódik, valamint a víz-olaj emulzióban minden elkülönült reakcióterben csak egy gyöngy található, ez biztosítja a klonális amplifikációt. Ezután következik az emulzió feltörése és a DNS denaturálása, majd a gyöngyöket (felületükön az akár milliós nagyságrendű DNS-klónokkal) pikotiter plate-re viszik át, ahol minden wellben egy gyöngy helyezkedhet el. Így minden gyöngynek rögzített, állandó helye van a platen, ezért minden wellben a szintézis alapú szekvenálási folyamat monitorozható. A piroszekvenálási reakció jelgenerálása enzimatis reakciókon alapszik (12.16. ábra), a biolumineszcens jel CCD kamera segítségével kerül detektálásra. A folyamat során egyszerre mindig csak egyféle nukleotidot adnak a rendszerhez. A nukleotidok DNS polimeráz által katalizált beépülése során a foszfodiészter kötés kialakulásakor pirofoszfát (PPi) szabadul fel a beépült nukleotidok számával arányos mennyiségben. A reakcióelegyben jelenlévő ATP-szulfuriláz adenozin-5'-foszfoszulfát jelenlétében képes a pirofoszfátot ATP-vé átalakítani, majd a keletkezett ATP felhasználásával a luciferáz enzim luciferinből oxiluciferint képez, amely fényintenzitás növekedéssel jár. A ciklus végén a beépületlen nukleotidokat,

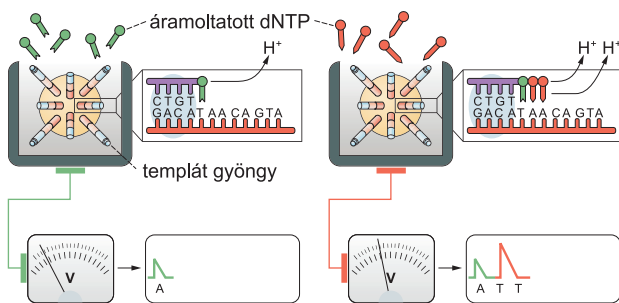
valamint a fel nem használt ATP-t az apiráz enzim degradálja. A következő ciklusban egy újabb nukleotidot adnak a rendszerhez, amely, ha komplementer a célszekvencia soron következő bázisával, akkor beépül, és fény keletkezik, ha nem komplementer, a beépülés és így a fényképződés elmarad. A keletkezett fényfelvillanás intenzitása az ATP mennyiségével arányos, ezért kettő vagy több azonos nukleotid egymás utáni beépülése magasabb jelet eredményez. Az aspecifikus jelek csökkentése érdekében dATP helyett dezoxi-adenozin-alfa-tio-trifoszfátot (dATPaS) alkalmaznak a reakció során, mivel ezt a DNS polimeráz felismeri, de a luciferáz nem. Piroszekvenálással viszonylag hosszú leolvadások (400–800 bp) érhetőek el, azonban a módszer hátránya, hogy a homopolimer régiók leolvadási hibarátaja meglehetősen magas, főként az ezekben a régiókban tapasztalható téves inzerciók és deléciók miatt.



12.16. ábra. A piroszekvenálás elve, magyarázat: lásd a szövegben

Szekvenálás protonfelszabadulás detektálásával (Ion Torrent)

A 2010-ben kereskedelmi forgalomban bemutatott, szintézis alapú, Ion Torrent szekvenálási technológia a nukleotidok beépülésekor felszabaduló hidrogénion detektálásán alapul (12.17. ábra). A könyvtárkészítés lépései megegyeznek a piroszekvenálás mintaelőkészítésével, vagyis a vizsgálni kívánt DNS-molekula fragmentálása után a DNS-szakaszokat adapterekkel ligálják, gyöngyökhöz rögzítik, majd emulziós PCR során klonálisan felszaporítják. A szekvenálási reakció egy félvezető chipen megy végbe, amelynek minden welljében egyetlen, identikus DNS-szakaszokat tartalmazó gyöngy helyezkedik el. A négyféle nukleotidot egymás után áramoltatják át a rendszeren, a célszekvenciával komplementer nukleotid beépülésekor pedig H^+ szabadul fel, amely pH változást indukál. Ezt a változást a wellék aljához csatlakozó ionszenzor érzékeli és alakítja át elektromos feszültség alapú jellé, amely arányos a beépült nukleotidok számával. A módszer nagy előnye, hogy a detektáláshoz nincs szükség fényforrásra és optikai érzékelőkre, amely nagyban meggyorsítja a szekvenálási folyamatot, azonban a homopolimer szakaszok szekvenciájának interpretálása során magas lehet a hibaráta.



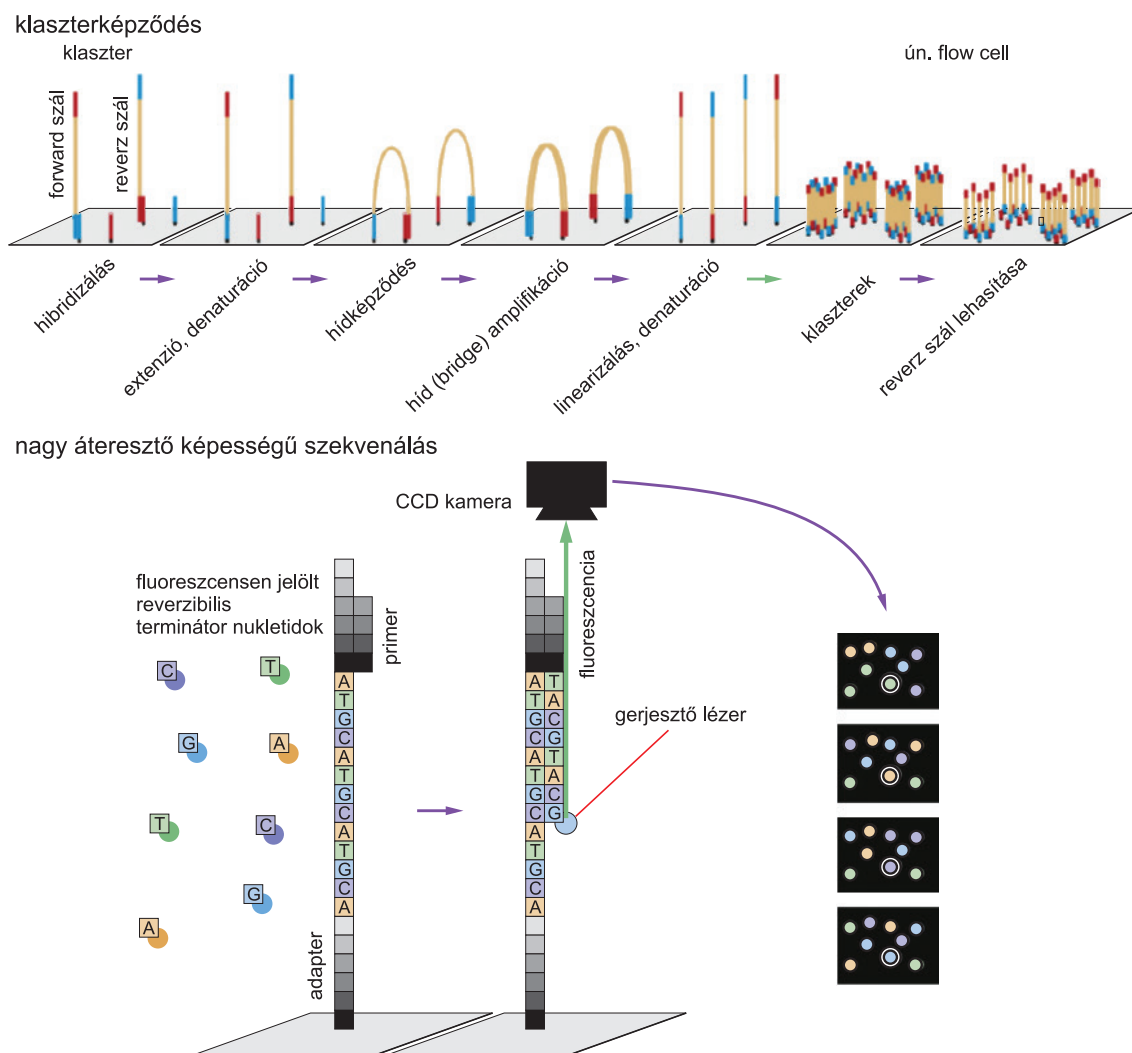
12.17. ábra. A protonfelszabadulás detektálásával történő szekvenálás elve, magyarázat: lásd a szövegben

Szekvenálás ciklikus reverzibilis lánctermináció (cyclic reversible termination) alapú kémiával (Illumina/Solexa)

Az Illumina szintézis alapú NGS technológiája fluoreszcensen jelölt, reverzibilisen lánctvégződést okozó nukleotidok ciklikus beépülésén alapul (12.18. ábra). Ez a módszer nagy előrelépés volt a korábbi technikákkal szemben a homopolimer régiók pontos leolvadását illetően, ugyanis itt minden szekvenálási ciklusban csak egyetlen nukleotid épül be köszönhetően a 3'-blokkoló csoportnak. A könyvtárkészítés a korábbi módszerekhez hasonlóan kezdődik: a vizsgálni kívánt nukleinsavat random fragmentálásnak vetik alá, majd a fragmentek mindkét végére különböző adaptereket, illetve indexeket ligálnak. A következő lépés során azonban a DNS-

szakaszokat szilárd hordozó (üveglap, úgynevezett flow cell – áramlási cella) felületéhez kapcsolják az adapter szekvenciákkal komplementer oligonukleotidok segítségével. A rögzített duplaszálú fragmentumok klonális felszaporítása már a szekvenáló készülékben történik az úgynevezett híd amplifikáció (bridge amplification) során. A folyamat eredményeként minden egyes eredetileg bekötődött fragment környezetében klaszterek alakulnak ki, amelyek a bekötődött templát DNS-szakaszok másolatai. A következő lépés során a duplaszálú DNS-fragmentek egyik szálát denaturációval eltávolítják az adapter szekvenciában eszközölt hasítás következtében, majd megkezdődik a szekvenálási folyamat. A megmaradt szálon a primer bekötődése után az első ciklusban megtörténik az első reverzibilis terminátorként funkcionáló komplementer nukleotid beépülése, a beépületlen nukleotidok reakcióteréből történő kimosása, a lézeres gerjesztést követő fluoreszcens jel detektálása (CCD kamerával), majd a blokkoló és fluoreszcens csoport eltávolítása. A négyféle fluoreszcens jelölésnek köszönhetően

minden ciklusban mind a négyféle nukleotid egy időben van jelen. Az alkalmazott módszernek megfelelő cikluszám végeztével, paired-end szekvenálás esetén a szintetizálódott komplementerszálakat denaturálással eltávolítják, majd az újabb híd amplifikációs lépést követően kémiai hasítással eltávolítják az első körben templátként szolgáló DNS-fragmenteket. Ezt követően a második (reverz) szekvenáló primer bekötődésével kezdetét veszi a másik szál szekvenálása. A könyvtárak előkészítése során nagyon fontos a minták többszöri kvantitálása az optimális klaszterdenzitás kialakítása érdekében. Ha túl sok templátot adunk a rendszerhez, a flow cellen képződő klaszterek összeérhetnek, így az optika nehezen tudja elkülöníteni az egyes klaszterekről érkező jelet, valamint a képanalízishez szükséges optimális fókuszsík beállítása is problémás, ezek pedig összességében kevesebb kinyerhető szekvenálási adatot vagy a futás teljes összeomlását eredményezhetnek. Jelenleg ez az egyik legelterjedtebb és legtöbbet használt rövid leolvasáson alapuló (short-read) NGS technológia.



12.18. ábra. A ciklikus reverzibilis lánctermináció (cyclic reversible termination) alapuló szekvenálás előkészítő lépései és a szekvenálás elve, magyarázat: lásd a szövegben

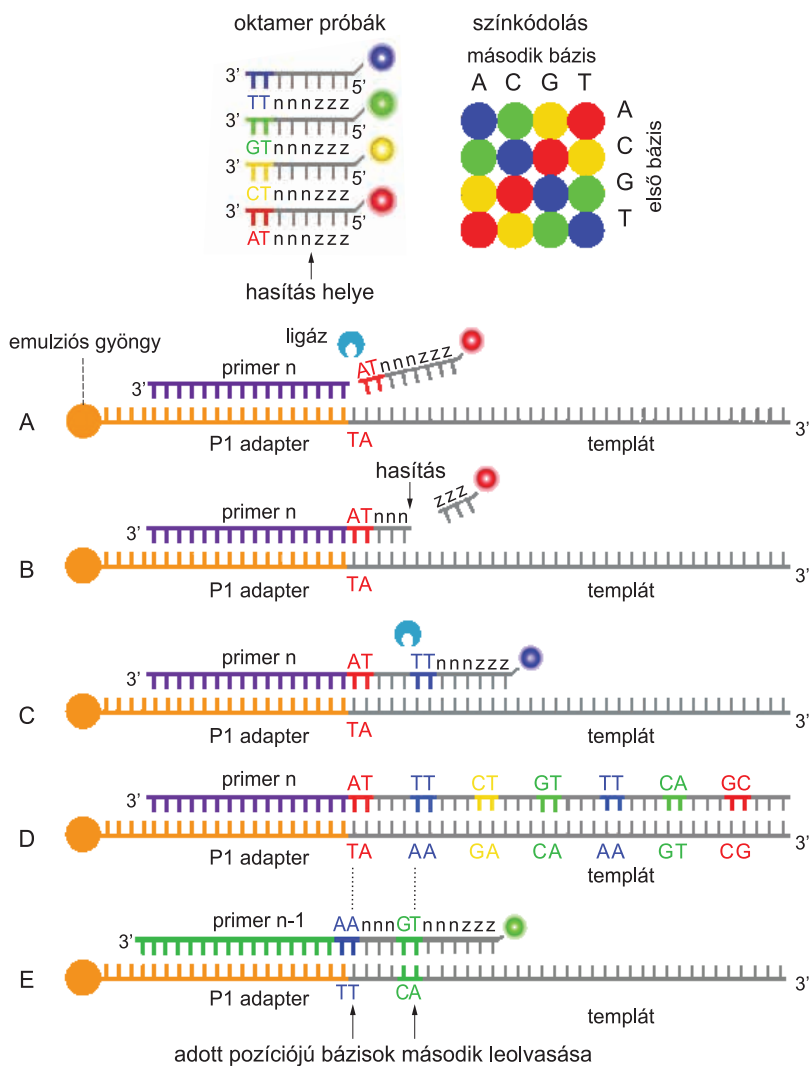
Szekvenálás ligálással

A ligálással történő szekvenálás során fluoreszcensen jelölt oligonukleotid próbák ciklikusan ismétlődő hibridizációja és ligálása történik meg. A próbák egy vagy két ismert bázist (one-base-encoded/two-base-encoded próbák), valamint néhány degenerált és univerzális (inozin) bázist tartalmaznak, amelyek a templáthoz való komplementer kapcsolódást biztosítják. A módszer a DNS ligáz enzim működésére épül, miszerint a ligáz csak azon nukleotidok között képes a foszfodiészter kötetést kialakítani, amelyek tökéletesen komplementerek a célszekvenciával (nincs mismatch).

SOLiD (Sequencing by Oligo Ligation and Detection) szekvenáló platform

A fragmentálási és adapter ligálási lépést követően a könyvtárak amplifikációjára kerül sor emulziós PCR-rel, vagy úgynevezett template walking technikával („WildFire”, izotermális amplifikáció egy flow cell felszínén). SOLiD szekvenálás során néhány ligálási lépésből álló ciklusok ismétlődnek (12.19. ábra). Az adapterrel komplementer primer bekötődése után fluoreszcensen jelölt oktamer próbákat és DNS ligáz adnak a reakcióhoz. A négyféle fluoreszcens jelölés az oktamer 3' végén lévő két ismert bázisról ad információt (two-base-encoded próba), az oktamer 5' vég felőli 4,5,6-os pozíciójában pedig bármelyik nukleotid előfordulhat. Azokat az oktamereket, amelyeknek a 3' vége komplementer a vizsgált templáttal, a DNS ligáz hozzákapcsolja a primerhez, a többi oktamer mosással eltávolítják, majd a fluoreszcens jelet detektálják, amely az oktamer 3' végén lévő 2 bázisáról ad együttes információt (2-base calling). Ezt követően az oktamer 5' végén lévő 3 nukleotid a fluoreszcens festékkel együtt lehasításra, majd eltávolításra kerül. Ezt a hibridizálási, ligálási, mosási és detektálási folyamatot még néhányszor megismétlik azzal a különbséggel, hogy minden lépésben az előző körben beépült, majd hasított oktamer maradványá-

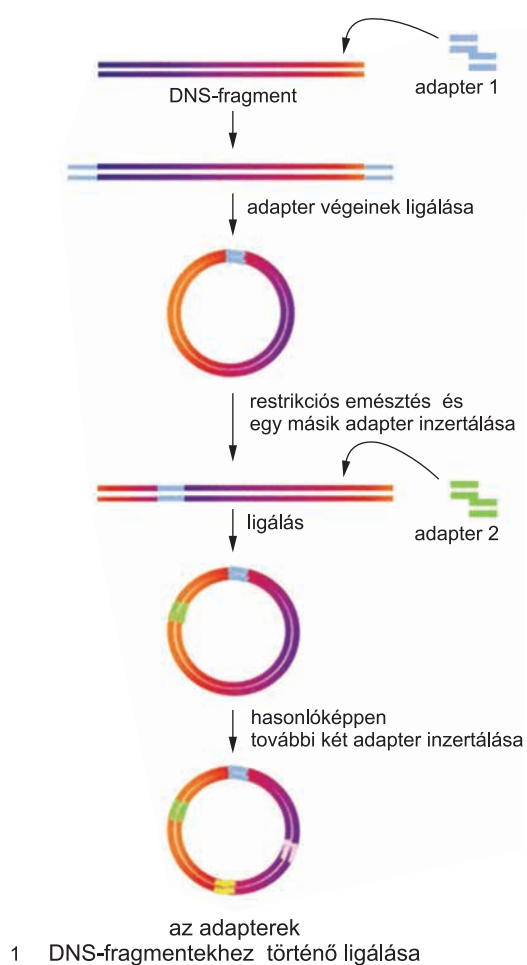
hoz fogja a ligáz kapcsolni a következő hibridizáló próbát. Így egy olyan képződött DNS-szálat kapunk, amely a megszekvenálni kívánt célszekvenciával komplementer, valamint két meghatározott bázis között három ismeretlen nukleotidot tartalmaz. Ezeket a gap-eket egymást követő ligálási ciklusokkal töltik ki, ugyanis a következő ciklus során a hibridizációval és ligálással szintetizálódott szálat denaturációval eltávolítják, majd egy olyan (az adapterrel komplementer) primert adnak a reakcióhoz, amely a korábbi ciklusban bekötődött primerhez képest egy bázisos eltolódással (n-1 primer) teszi lehetővé a szekvenancia leolvasását. Összesen 5 ciklus során, n-2, n-3, n-4, n-5 primerek alkalmazásával minden pozíció kétszer kerül leolvasásra, így biztosítható, hogy a mindössze négyféle fluoreszcens festékkel jelölt 16 (4^2) lehetséges 2-bázisos kombináció (például AA, AC, AG...) alapján a szekvenancia meghatározható legyen. A SOLiD szekvenálás előnye a kettős bázisleolvasásból adódó pontos szekvenciameghatározás, hátránya azonban, hogy csak rövid szakaszok nukleotidsorrendje kerül leolvasásra (35-85 bp), ezért inkább ismert genomok újraszekvenálására használható.



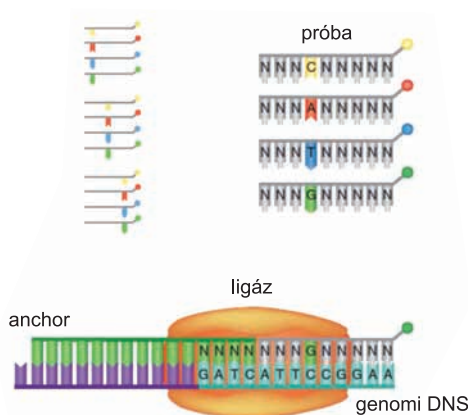
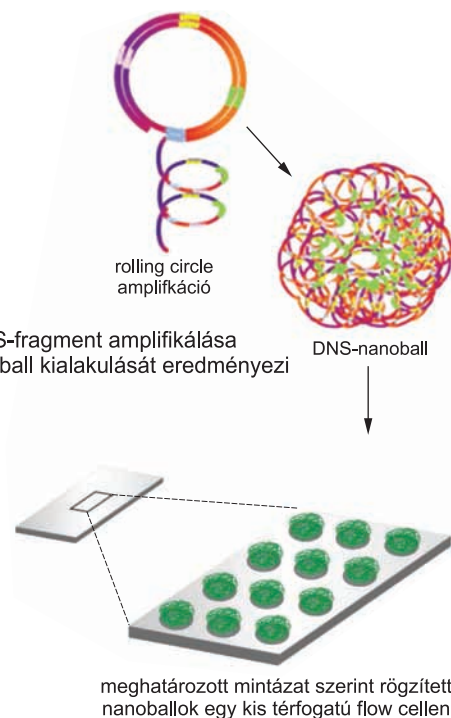
12.19. ábra. A SOLiD szekvenálás elve, magyarázat: lásd a szövegben

DNS nanoball alapú szekvenálás (Complete Genomics)

A DNS nanoball alapú szekvenáló platformok az egyszerű, cirkuláris könyvtárkészítést ötvözik cPAL (combinatorial probe-anchor ligation) vagy cPAS (combinatorial probe-anchor synthesis) szekvenálási technológiával (12.20. ábra). A vizsgálni kívánt DNS

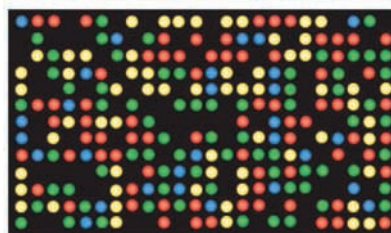


fragmentálását és méretszelekciót követően a 400–500 bázispár hosszúságú DNS-szakaszok végeire egymással komplementer adaptereket ligálnak, amelyek összekapcsolódva intramolekuláris ligációval cirkularizálják a DNS-fragmenteket. Egy restriktív endonukleáz segítségével az adaptertől néhány bázis távolságban specifikusan felhasítják a cirkuláris DNS-t, majd eltérő



12.20. ábra. A DNS nanoball alapú szekvenálás előkészítő lépései és elve, magyarázat: lásd a szövegben

5 fluoreszcens jel detektálása



adapterekkel még háromszor megismétlik az adapter ligálást, cirkularizálást és – az utolsó ciklust kivéve – a restrikciós endonukleáz hasítást. Az adapterek száma az alkalmazott szekvenálási platform függvényében változhat. Ezt követően a 4 adaptert tartalmazó cirkuláris DNS-templátról úgynevezett rolling circle amplifikáció során speciális, nagy hűségű DNS polimerázzal hosszú, egyszálú konkatamert képeznek, amely a templát számos kópiájú tandem másolata. Az adapterekben jelenlévő palindrom szekvenciák teszik lehetővé, hogy a keletkezett egyszálú molekula önmagával kapcsolódva feltekeredjen, így alakulnak ki a körülbelül 200–300 nm átmérőjű DNS-nanoballok. Ezeket a DNS-gombolyagokat a korábbi módszerekkel ellentétben nem random, hanem meghatározott rend szerint egy flow cellre kapcsolják, majd megkezdődik a szekvenálási folyamat. Először az egyik adapterrel komplementer primert (anchor) adják a rendszerhez, majd a fluoreszcensen jelölt oligonukleotid próbák keverékét és a DNS-ligázt. A SOLiD platformmal ellentétben ennél a módszernél a próbákban csak egy nukleotid ismert, a többi pozícióban degenerált nukleotidok találhatóak, azonban az ciklusonként változik, hogy melyik pozícióban található a négyféle fluoreszcens festékkel elkülönített négyféle ismert nukleotid. A komplementerpróba hibridizációja után a DNS-ligáz összekapcsolja a próbát a primerrel, a nem kötődött oligonukleotidokat mosással eltávolítják, majd a fluoreszcens jelet detektálják. A következő ciklusban az összekapcsolódott primer/próbát eltávolítják, majd újra primert és olyan próbák keverékét adják a reakcióhoz, amelyeknél az ismert nukleotid a második pozícióban van. A hibridizációs, ligálási, mosási és detektálási lépések addig ismétlődnek, amíg az oligonukleotid összes pozíciója leolvasásra kerül. Ezután a többi adapterrel komplementer primerrel is megismétlik a szekvenálási ciklusokat, így összesen 70 nukleotid szekvenciája határozható meg nanoballonként. A módszer előnye, hogy a flow cellhez meghatározott rend szerint kötődő DNS-nanoballok elrendezéséből adódóan maximalizálni tudják a flow cellenkénti kinyerhető leolvasások számát a többi short-read szekvenálási technikával összevetve, valamint a szekvenálási ciklusok – a SOLiD technikával ellentétben – nem épülnek az előző szekvenálási ciklus sikeres vagy sikertelen ligálási lépéseire, ugyanis itt minden ciklusban új primer/próba ligálása történik meg. Továbbá a nanoballok szoros és rendezett elhelyezkedése kevesebb reagens felhasználását teszi szükségessé, ezáltal költséghatékonyabb. A módszer hátránya azonban a rövid leolvasási hossz, ezért a hosszabb ismétlődő szekvenciák meghatározása nehézkes.

A módszer továbbfejlesztett változatában ligálás helyett fluoreszcensen jelzett nukleotidok beépülésével, szintézissel történik a szekvenálás (cPAS).

Harmadik generációs szekvenálási technikák

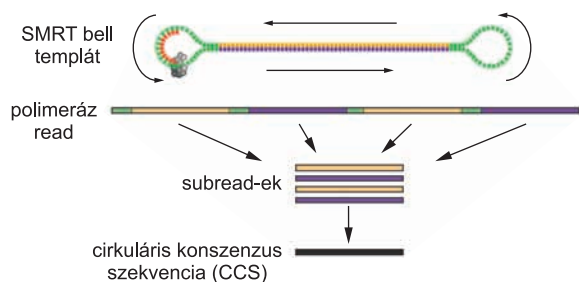
A második generációs szekvenálási technikák jól ismert limitációinak (rövid leolvasási hossz, költséges és időigényes mintaelőkészítés, a könyvtárak amplifikációja során potenciálisan előforduló technikai hibák) kiküszöbölésére újabb módszerek kerültek kifejlesztésre az utóbbi években. A harmadik generációs szekvenálási módszerek ennek megfelelően egyedi molekulák valós időben történő szekvenálására alkalmasak (single molecule real-time sequencing – SMRT), nincs szükség a vizsgált könyvtár klonális felszaporítására, valamint hosszú leolvasásokat eredményez (long-read sequencing), így a komplex genetikai régiók bioinformatikai összeszerelése könnyebben és pontosabban kivitelezhető. Bár a harmadik generációs szekvenálási technikák meglehetősen gyorsan, rövid futási idővel hosszú leolvasásokat eredményeznek, magasabb a hibarátajuk, alacsonyabb az áteresztő képességük, valamint egyelőre költségigényesebbek is a második generációs technikáknál. Az úgynevezett hibrid szekvenálási stratégiák arra épülnek, hogy a két technológia erősségei és gyengeségei komplementerek egymással, így azok előnyeit ötvözve gyakran párhuzamosan alkalmazzák mindkét módszert a legpontosabb eredmény elérése érdekében egy adott minta vizsgálata során.

Egyedi molekulák szekvenálása (single molecule sequencing – SMS; Helicos BioSciences)

Az első, egyedi molekulák előzetes amplifikálás nélküli, fluoreszcens szekvenálását végző technológia a Helicos BioSciences nevéhez fűződik, amely átmenetet képez a második és harmadik generációs szekvenálási technikák között. A templát DNS fragmentálását és denaturálását követően a 3' végeket terminális transferázzal poliadenilálják (és didezoxi-nukleotiddal blokkolják), majd a fragmentek a poli(A) farkukkal oligo-(dT)-vel fedett flow cell felszínéhez hibridizálnak, ezáltal immobilizálódnak. A szekvenálás fluoreszcensen jelölt, reverzibilis terminátor nukleotid analógok (úgynevezett virtuális terminátorok) beépülésével, szintézissel történik. A beépülést és a mosási lépést követően a fluoreszcens jel detektálásra kerül, majd a fluoreszcens és blokkoló csoport eltávolítása után a következő szekvenálási ciklusra kerül sor. A HeliScope platform RNS-molekulák direkt hibridizációjára és szekvenálására is képes. A módszer relatív magas költség- és időigénye, viszonylag alacsony áteresztő képessége, valamint a rövid leolvasási hossza miatt kevésbé terjedt el, mint az egyéb harmadik generációs szekvenálási technikák.

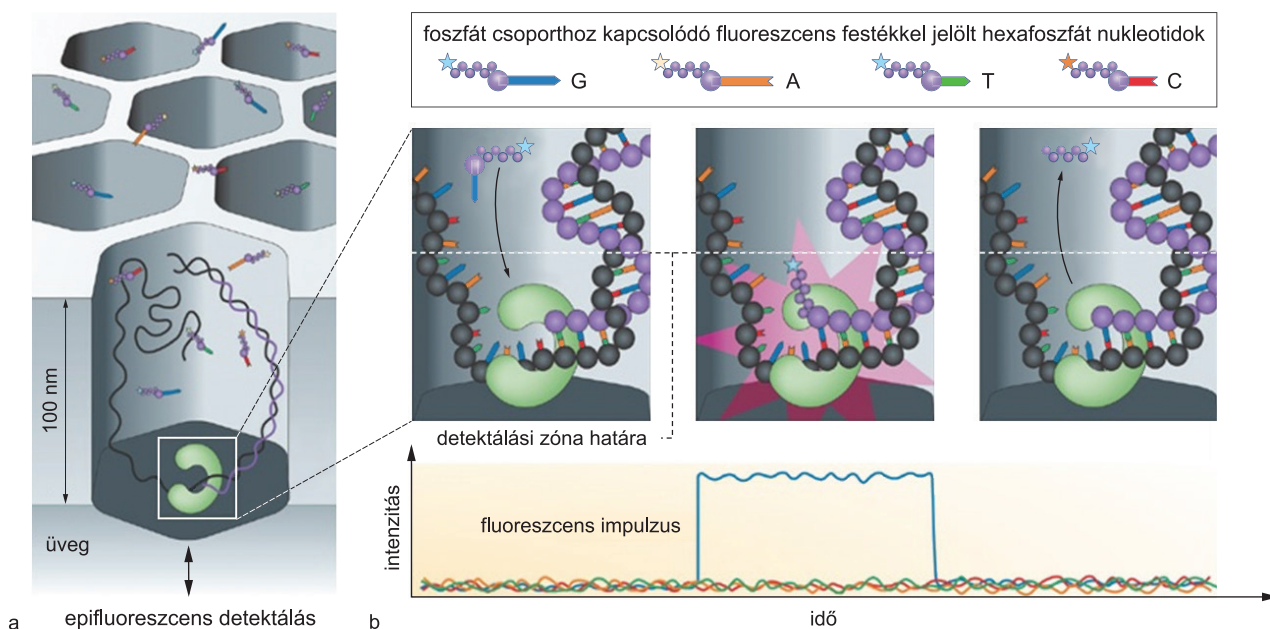
Egyedi molekulák valós időben történő szekvenálása (single molecule real-time sequencing – SMRT; Pacific BioSciences)

A PacBio szekvenálás szintézisen alapul, a targettel komplementer szintetizálódó DNS-szálon fluoreszcensen jelzett nukleotidok valós idejű beépülése kerül detektálásra. Mintaelőkészítés során fragmentálást követően a duplaszálú target DNS-molekula mindkét végére hajtűszerű adapter struktúrát ligálnak, ezáltal egy zárt, egyszálú, cirkuláris DNS, az úgynevezett SMRTbell alakul ki (12.21. ábra). Ezt a cirkuláris templátot egy chipre töltik, majd az SMRTbellek szekvenálási nanoegységekbe (zero-mode waveguide – ZMW), körülbelül 70 nm átmérőjű mikrokészítésű lyukakba diffundálnak (12.22.a ábra). Minden szekvenálási nanoegység alá egyetlen polimeráz enzim van immobilizálva, amely képes megkötni a templát hajtűszerű struktúráját és a bekötődött



12.21. ábra. Az SMRTbell, valamint az SMRTbell-ről keletkező leolvasások sematikus ábrázolása, magyarázat: lásd a szövegben

primer meghosszabbításával elindítani a replikációt. A négyféle, eltérő emissziós spektrumú fluoreszcens festékekkel jelölt nukleotidok beépülése során fényimpulzus változás történik, amellyel a megfelelő bázis azonosítható (12.22.b ábra). A ZMW kialakítása és az alkalmazott fény hullámhossza biztosítja, hogy csak a wellék alján lévő nagyon kis térfogat lesz a gerjesztési (és ezáltal a detektálási) zóna, így csak a polimeráz aktív helyén lévő ideig (milliszekundumos skála) tartózkodó, beépülő nukleotid kerül detektálásra. A megfelelő nukleotid beépülésekor a foszfodiészter kötés kialakulásával egy időben a fluoreszcens csoport (foszfátokkal együtt) lehasad, majd a reakcióközegbe diffundál, így a fényimpulzus megszűnik. A templát transzlokációja eredményezi az interfázis periódust, mielőtt a következő jelölt nukleotid beépülne. Ha megtörtént az egyik templát szál leolvasása, a hajtűszerű struktúrájának köszönhetően a leolvasás a másik szálon folytatódik. A szekvenálandó templát hosszától, valamint a polimeráz életidejétől függően a leolvasás a cirkuláris templátnak köszönhetően többször is megtörténhet, ami egy folyamatos, egybefüggő leolvasást (continuous long read) eredményez (12.21. ábra). A többszöri átszekvenáltság növeli a leolvasás pontosságát, az adapter szekvenciák eltávolításával és az úgynevezett subreadek illesztésével kaphatjuk meg a cirkuláris konszenzus szekvenciát (CCS; 12.21. ábra). A szekvenálás tehát a nukleotid beépülésekor, folyamatos detektálással, valós időben történik, a fényimpulzusokban észlelhető kinetikai eltérésekkel pedig bázismódosulások (például metiláció) is direkt detektálhatóak.



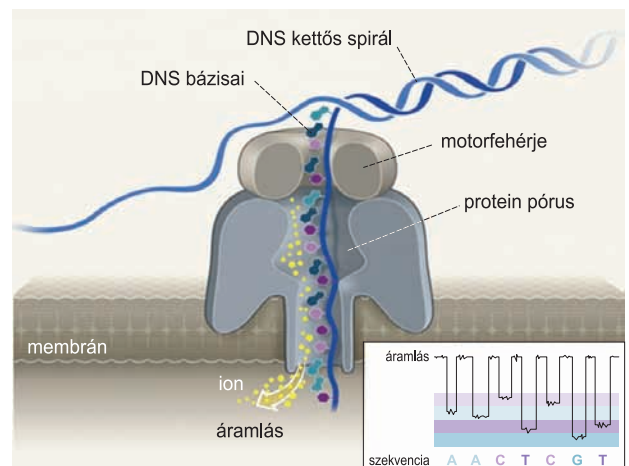
12.22. ábra. A Pacific BioSciences SMRT szekvenálásának elve; a szekvenálási nanoegységek (zero-mode waveguide – ZMW) (a); a real-time szekvenálás mente (b), magyarázat: lásd a szövegben

Nanopórus szekvenálás (Oxford Nanopore Technologies)

A nanopórus szekvenálás a korábbi módszerekhez képest teljesen más megközelítést alkalmaz a bázissorrend meghatározására: nem a nukleotidok beépülését vagy próbák hibridizációját és ligálását monitorozza, hanem a vizsgált DNS- vagy RNS-szál nanopóruson való áthaladásakor tapasztalható ionáramlás változása alapján határozza meg a szekvenciát (12.23. ábra). Számos irányban történt fejlesztés a nanopórus szekvenálást illetően, a harmadik generációs technikákat tekintve ez az egyik legszerteágazóbb és legdinamikusabban fejlődő terület. A nanopórusok nanoméretű átmérővel rendelkező, proteinekből vagy szilárd állapotú anyagokból álló, membránba ágyazódott lyukak. A biológiai nanopórusok lipid kettősrétegbe, liposzómákba vagy polimer filmekbe ágyazódott transzmembrán protein csatornák, amelyek jól körülhatárolható és reprodukálható nanopórus mérettel és struktúrával rendelkeznek, valamint mutagenézissel könnyen módosíthatóak az optimálisabb felhasználhatóság érdekében. Szekvenáláshoz a leggyakrabban alkalmazott transzmembrán protein csatornák a *Staphylococcus aureus* eredetű α -hemolizin, a *Mycobacterium smegmatis* porin-A (MspA) fehérjéje, valamint az *Escherichia coli* baktériumból származó CsgG protein. A szilárd állapotú, szintetikus pórusok leggyakrabban szilícium származék (Si_3N_4 , SiO_2), alumínium-oxid (Al_2O_3), grafén, organikus polimer, valamint bór-nitrid rétegben készülnek, nagy előnyük a kémiai, termikus és mechanikai stabilitás. Nanopórus szekvenálás során a pórusokat tartalmazó membrán kompartmentekre osztja a puffereket tartalmazó cellát. Elektromos erőter alkalmazásakor a pórusokon meghatározott irányú ionáramlás zajlik. Amikor a vizsgálni kívánt (töltéssel rendelkező) nukleinsav áthalad a nanopóruson, megváltoztatja az ionáramlást; a különböző bázis oldalláncok eltérő mértékű változást indukálnak, a detektálás pedig az áthaladással párhuzamosan, valós időben történik. A kezdeti nanopórus alapú szekvenálási technikák meglehetősen magas hibarárával rendelkeztek, mivel egyrészt a nukleinsav póruson való transzlokációja meglehetősen gyors volt (1–3 μsec /bázis), ami jelentősen csökkentette a módszer felbontását és a pontos bázissorrend-leolvasást, másrészt a nanopórusok hossza miatt több (10–14) nukleotid tartózkodhat egyszerre a pórusban (*k-mer*), így ezek együttes hatását detektálhatjuk az ionáramlás tekintetében, ami megnehezíti a bázisok azonosítását. Ezeknek a problémáknak a kiküszöbölésére egyrészt a transzlokáció sebességét csökkentő motorfehérjéket (például helikáz, phi29 polimeráz, exonukleáz I) kezdtek el alkalmazni, amely szabályozza a nukleinsav póruson való áthaladását, másrészt a nanopórust formáló fehérje genetikai modifikációjával lerövidítették a csatorna hosszát. Szintén a leolvasás pontosságát növeli, ha

genetikai módosítással még egy addicionális nukleotid felismerő helyet hoznak létre a nanopóruson belül.

Az Oxford Nanopore Technologies (ONT) platformjaiban a nanopórusokat biológiai membránba ágyazódott *Staphylococcus* eredetű heptamer α -hemolizin molekulák, vagy újabban *E. coli* eredetű nonamer CsgG proteinek alkotják. A vizsgálandó nukleinsavat a szekvenálás előtt az alkalmazott kitnek megfelelő adapterekkel ligálják. A nanopórus szekvenálásnak 3 típusát különböztetjük el: 1D, 2D, 1D². 1D (1 direction) szekvenálásnál csak a DNS-molekula egyik szála kerül leolvasásra, míg a 2D kitek esetén egy hajtúszzerű adapter alkalmazásának köszönhetően mindkét DNS-szál leolvasásra kerül (2 direction read). Az 1D² hasonló a 2D technikához, azonban ebben az esetben nincs szükség hajtúszű adapterre a DNS két szálának fizikai összekötéséhez, hanem a komplementerszál a membránhoz kötődik, amíg a templátszál szekvenálásra kerül. A szekvenálás az 5' végen lévő adapter leolvasásával kezdődik, a duplaszálú templát DNS felnyitását a motorfehérje végzi, amely az alkalmazott elektromos erőter mellett az egyszálú DNS-t a nanopórusba adagolja. Az ssDNS áthaladása során tapasztalható ionáram változást elektródokkal detektálják. A korábbi MinION nanopórusokban a nyers áramváltozást 5–6 nukleotid együttesen befolyásolta, így egy mérés 2048 vagy 4096 lehetséges *k-mer*-ről adott információt. Ezzel szemben az újabb nanopórusokban főként a három centrális nukleotid határozza meg az elektromos szignált. Az elektromos jelekből történő bázissorrend meghatározás ennek megfelelően bonyolult számítási folyamat, amit korábban rejtett Markov-modellel (Hidden Markov Model – HMM), újabban rekurrens neurális hálózat (Recurrent Neural Network – RNN) segítségével végeznek. Amint egy DNS áthaladt a nanopóruson, a pórus képes egy újabb DNS-molekula fogadására.



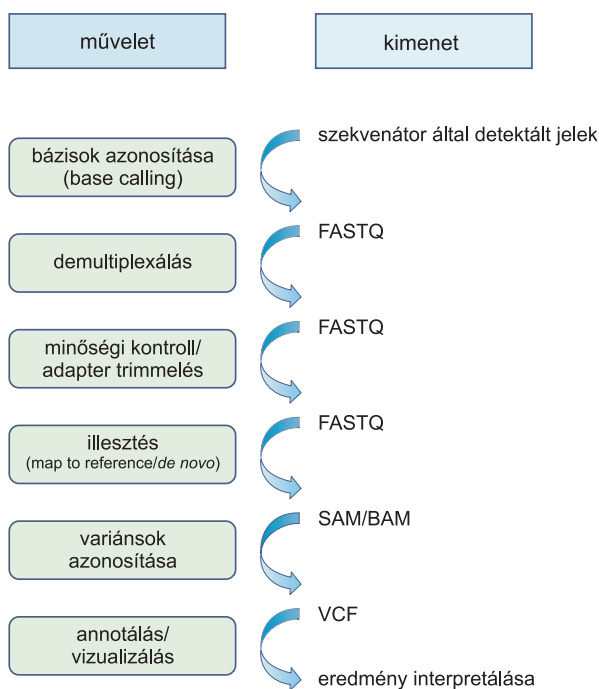
12.23. ábra. A nanopórus szekvenálás elve, magyarázat: lásd a szövegben

Az Oxford Nanopore Technologies első platformja (MinION) hordozható, kisméretű, relatíven olcsó, 1 flow cellt és akár 512 csatornát tartalmaz, ezért kiválóan alkalmazható terepi vizsgálatokhoz. Az ONT készülékei ssDNS és RNS gyors szekvenálását teszik lehetővé. Egy pórus másodpercenként körülbelül 400–450 bázist képes azonosítani, a leolvasás hossza 1 Mb-nál is nagyobb lehet. A módszer nagy előnye (a hosszú leolvasások mellett), hogy a szekvenanciaanalízis és a bázisok azonosítása a szekvenálással párhuzamosan, valós időben történik, amely jelentősen lerövidíti a minták vizsgálati idejét. A nanopórus technológia pontossága a konszenzus bázissorozat meghatározását illetően jelenleg alulmarad az összes többi szekvenálási technikához képest, azonban a folyamatos fejlesztéseknek köszönhetően a nagy pontosságú nanopórus alapú szekvenálás csak idő kérdése.

Negyedik generációs szekvenálási technikák

A negyedik generációs szekvenálási rendszerek nukleinsavak *in situ* szekvenálását teszik lehetővé fixált sejtekben vagy szövetekben. Egyetlen sejt genetikai, transzkriptomikai elemzése pontosabb képet adhat a normál fiziológiás és patológiás folyamatokról. A technológia egyelőre meglehetősen költséges és nehezen standardizálható, ezért főként kutatási (például neurológiai, tumorbiológiai) célokat szolgál.

Az újgenerációs szekvenálási technikák forradalma nem mehetett volna végbe a *bioinformatika* megfelelő lépté-



12.24. ábra. Újgenerációs szekvenálás egy lehetséges bioinformatikai munkafolyamatának sematikus ábrázolása

kü fejlődése nélkül. Számítástechnikai, matematikai és statisztikai módszerek felhasználásával a bioinformatika több szinten járul hozzá a szekvenálás során kapott adatok rögzítéséhez, tárolásához, analíziséhez és interpretálásához. Elsőként a szekvenáló készülékek által detektált jelek alapján megfelelő minőségi paraméterekkel társított nukleotidsorrend meghatározására van szükség, majd ezt követően a leolvasott nukleotidszekvenciák illesztése és összeszerelése, a szekvenciák annotálása és vizualizálása, valamint a variánsok elemzése valósul meg a megfelelő biológiai információ szekvenciából történő kinyerése érdekében. A kiindulási mintának, valamint az eredeti kérdésfeltevésnek megfelelően különböző lépésekből álló, úgynevezett bioinformatikai pipeline-okat lehet összeállítani (12.24. ábra).

Az újgenerációs szekvenálás jelentősége a virológiában

Az NGS technikák a gyorsaság, magas áteresztő- és felbontóképesség, valamint az egyedi templátmolekulák vizsgálatának lehetősége miatt gyorsan elterjedtek a gyakorlatban. Az újgenerációs szekvenálási technológiák a módszerek jellegéből adódóan alkalmasak újonnan megjelenő virális infekciók hátterében álló kórokozó metagenomikai megközelítéssel történő azonosítására; gazdán belüli, valamint gazdák közötti nagy felbontású variabilitás vizsgálatára; gyógyszerrezisztens variánsok kimutatására; virális genotipizálásra; virális infekciók molekuláris epidemiológiájának nyomon követésére; vírus-gazda interakciók tanulmányozására. Az NGS egyre nagyobb jelentőséggel bír járványkitörések esetén a (virális) kórokozók azonosításában és kimutatásában, valamint újonnan megjelenő fertőzések esetén a járvány eredetének meghatározásában, a járvány nyomon követésében, új virális variánsok detektálásában, mint ahogy megfigyelhettük ezeket például az utóbbi évek Ebola-járványai, a Zika-vírusfertőzések vagy a SARS-CoV-2 megjelenése és nyomon követése esetén. Az NGS technikáknak a módszerek elvéből adódóan számos előnye (nagy áteresztő képesség, nagy felbontás, költséghatékonyság) van az első generációs módszerekkel összevetve. HCV esetén például a teljes virális genomok vizsgálata és szekvenálása pontosabb képet ad a betegben jelenlévő vírus genotípusáról, mint a parciális elemzés. Mivel kevert genotípusok és ritka rekombináns formák is detektálásra kerülhetnek, így növelhető az alkalmazott terápia hatékonysága. A teljes genom analízise ezen kívül információt szolgáltat a jelenlévő gyógyszerrezisztencia mutációkról is, ezért költséghatékonyabb, mint ugyanazon a mintán elvégzett különböző régiókat célzó több független vizsgálat elvégzése. Ezen kívül, az újgenerációs szekvenálási technikák magas érzékenysége lehetővé teszi az egy egyénen belül

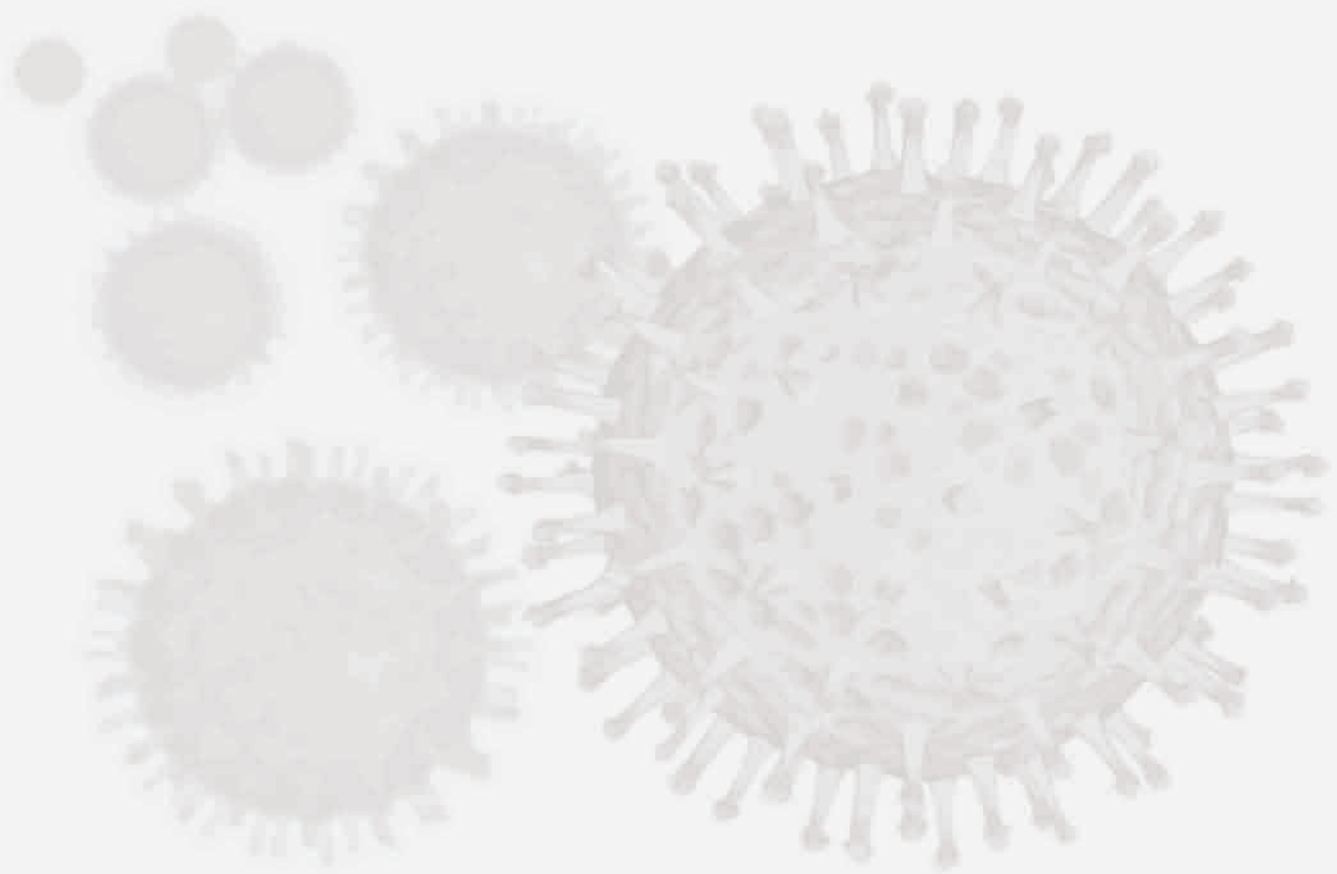
perzisztáló kevert víruspopulációban kis mennyiségben (1%) jelenlévő gyógyszerrezisztens (HCV, HIV, influenza, CMV) variánsok kimutatását, míg a Sanger-féle szekvenálás kimutatási határa $\geq 20\%$ a variánsok tekintetében. Az alacsony frekvenciájú gyógyszerrezisztens variánsok megfelelő szelekciós tényezők (például antivirális terápia) hatására gyorsan felszaporodhatnak a szervezetben belül, ami a terápia kudarcát eredményezheti. Az NGS technikákat azonban egyelőre Sanger-féle szekvenálással párhuzamosan alkalmazzák az antivirális gyógyszerrezisztencia vizsgálatára, ugyanis az alacsony frekvenciájú variánsok klinikai relevanciája még nem tisztázott. Az újgenerációs szekvenálás rendkívül hasznos (a fentiekén túlmenően) a madár- és sertésinfluenza-vírus fajok közötti átvitelének és adaptálódásának vizsgálatára és a genetikai reasszortánsok azonosítására. Az NGS alapú diagnosztikus teszteknel az egyik legnagyobb kihívást a laboratóriumi munkát, valamint az adatelemzést, -szolgáltatást, -tárolást, -mozgatást is magában foglaló technikai és klinikai validálás, valamint a minőségbiztosításhoz használható megfelelő standardok beállítása jelenti. Ezért az NGS technikákat a virológiában (néhány kivételtől eltekintve) egyelőre főként molekuláris surveillance-ra, újonnan felmerülő fertőző ágens megjelenése esetén a kórokozó azonosítására, valamint kutatásra használják, de dinamikus fejlődési mechanizmusuk és számos előnyük miatt vélhetően a közeljövőben rutinszerű alkalmazásuk várható a klinikai virológiában.

IRODALOM

- Ari Ş, Arıkan M. Next-Generation Sequencing: Advantages, Disadvantages, and Future. In: Hakeem K, Tombuloğlu H, Tombuloğlu G. [eds], *Plant Omics: Trends and Applications*. Springer, Cham, 2016, pp:109-135
- Boros I. Új DNS szekvenálási módszerek II. *BIOKÉMIA*. 2014; 38(2):23-35.

- Cobo F. Application of molecular diagnostic techniques for viral testing. *Open Virol J*. 2012; 6:104-14.
- Dunbar S, Das S. Amplification chemistries in clinical virology. *J Clin Virol*. 2019; 115:18-31.
- Fakruddin M, Mannan KS, Chowdhury A, et al. Nucleic acid amplification: Alternative methods of polymerase chain reaction. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013; 5(4):245-52.
- Feng Y, Zhang Y, Ying C, et al. Nanopore-based fourth-generation DNA sequencing technology. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015; 13(1):4-16.
- Hu T, Chitnis N, Monos D, et al. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol*. 2021; 18:S0198-8859(21)00062-8.
- Kchouk M, Gibrat JF, Elloumi M. Generations of Sequencing Technologies: From First to Next Generation. *Biol Med*. 2017; 9:3.
- Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet*. 2010; 11(1):31-46.
- Quan PL, Sauzade M, Brouzes E. dPCR: A Technology Review. *Sensors*. 2018; 18(4):1271.
- She RC, Marlowe EM. Non-PCR Target Amplification Techniques. In: Tang YW, Stratton C. [eds], *Advanced Techniques in Diagnostic Microbiology*. Springer, Boston, MA, Chapter 16, 2013, pp: 293-306.
- Singh J, Birbian N, Sinha S, et al. A critical review on PCR, its types and applications. *Int J Adv Res Biol Sci*. 2014; 1:65-80.
- Steward GF, Culley AI. Extraction and purification of nucleic acids from viruses. In: Wilhelm SW, Weinbauer MG, and Suttle CA [eds.], *Manual of Aquatic Viral Ecology*. ASLO. MAVE, Chapter 16, 2010, pp:154-165.
- Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem*. 2009; 55(4):641-58.
- Widen RH, Silbert S. Nucleic Acid Extraction in Diagnostic Virology. In: Loeffelholz MJ, Hodinka RL, Young SA, Pinsky BA [eds.], *Clinical Virology Manual*, Fifth Edition. Chapter 10, 2016, pp:117-128.

RÉSZLETES VIROLÓGIA



13. ADENOVIRIDAE

TARCSAI KATALIN RÉKA, COROLCIUC OLIGA, KÖVESDI VALÉRIA, ONGRÁDI JÓZSEF

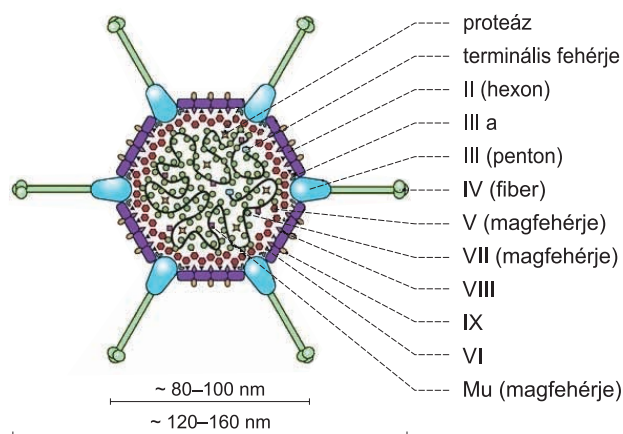
Az adenovírusok rendszertana

Az első adenovírust *W.P. Rowe* fedezte fel 1953-ban. Az adenovírusok rendkívül elterjedtek gerinces állatok körében, együttesen az *Orthovirales* rend *Adenoviridae* családját alkotják. Az emlősök adenovírusait *Mastadenovirus* néven egy nemzetségbe sorolják. Az adenovírus fajokat (species) a gazdafaj szerint csoportosítják, az emberi adenovírusok a *Human mastadenovirus* elnevezést kapták, ezen belül A-tól G-ig nevezett fajokat különböztetünk meg. Leírásuk pl. *Humán mastadenovirus A*, korábban *Humán adenovirus A*. A fajokon belül sok típus ismert. Az első 59 típus beosztása specifikus antitestekkel és haemagglutinációs tulajdonságaik alapján történt, ezek a szerotípusok. Később az izolátumok genetikai elemzésével genotípusokat nyertek. A szero- és genotípusok összesített száma 100 fölött van, mindegyikre a *típus* szó használatos, de a szero- vagy genotípus megadása lehetséges. A típusokat számokkal jelölik, rövidítésük pl. humán adenovirus 1, azaz HAdV-1. Egy szerotípuson belül is több genotípust határoztak meg, ezek közül új genotípusokat önállósítottak. Egy genotípus megjelölése típuson belül pl. HAdV-55p1. A szerotípusokon belül talált genotípusok nem mindig manifesztálódnak fenotípusként.

Az adenovírusok tulajdonságai

Az adenovírusok genomja

A legtöbb adenovírus genomja legalábbis részben ismert. A virion kettős szálú, lineáris DNS-t tartalmaz, több strukturális fehérjével kapcsolódva (13.1. ábra). A HAdV-1 genomja 36001 nukleotidot tartalmaz. A genom mindkét végén elhelyezkedő ismétlődő szekvenciákhoz celluláris transzkripció faktorok kötődnek, amelyek fokozhatják a vírustermelést, megindíthatják a latens állapotból történő reaktiválódást. A géntérkép ismert, kódoló és reguláló szekvenciák váltakoznak. A mRNS átszabása révén (splicing) egy gén különböző funkciójú fehérjéket kódol. A génexpresszió szekvenciális. A korai (early) E1A és E1B gének termékei a virális és celluláris génexpresszió összehangolásában játszanak szerepet. Az E2 géntermékek a vírus DNS-szintézisében



13.1. ábra. Az adenovírusok szerkezete

működnek közre, E2B kódolja a vírus DNS polimerázát. Az E3 gén termékeinek az immunrendszer kijátszásában van szerepe. Az E4 gén a virális mRNS termelés stabilizálásában játszik szerepet. A késő (late) L1-L5 fehérjék a vírus szerkezetét alkotják. Az adenovírusok szekvenciaanalízise a molekuláris differenciáló diagnosztikájukban használatos.

Rekombinánsok, mutánsok

Az adenovírusok körében gyakori a homológ rekombináció típuson belül, ugyanazon vagy különböző HAdV fajba tartozó típusok között. Diagnosztikai, járványtani és a kezelés szempontjából fontosak, pl. érzékenyséjük változása antivirális szerekkel szemben. Újabban nagyszámú mutánst, rekombinánst állítottak elő génterápiás vektor céljára.

Gazdafajok közötti terjedés ritkán előfordul. A genom elemzése, szerológiai azonosítás utalnak erre. Rutin diagnosztikai módszerek nem alkalmasak emberben megjelenő állati eredetű adenovírusok kimutatására, erre a jövőben az újgenerációs szekvenálás és/vagy panspecies PCR lesz használható. A HAdV-4 csimpánzból (majom, simian SAAdV-E25) kerülhetett emberre. Macskában és emberben az emberi 1-es adenovírossal rokon vírus fordul elő. Majmok vírusai elleni antitesteket találtak emberek szérumában. Több majomfajban talált vírusok emberi eredetét (B, C speciesek) igazolták. Emberi és állati adenovírusok között fertőzőképes rekombinánsok is kialakultak. Majmokból emberbe állatházakban, állatkeretekben került át adenovírus, foglalkozási betegséggént.

Az adenovírusok alaktani sajátosságai

Az adenovírusok 70–90 nm átmérőjű, ikozahedrális, burok (vagy peplon) nélküli partikulák. A külső fehérjeburok, a kapszid egyenlő oldalú háromszögein 240 hexon molekula, a háromszögek csúcsain 12 penton molekula helyezkedik el. Az utóbbiak a penton bázisból és a belőlük fonálszerűen kinyúló fiberből állnak. A fiber gömbszerű vége specifikus szekvenciáival kötődik a sejtek felszínén található receptor molekulákhoz. A fiber könnyen leszakad a virionról, ezáltal az elveszti fertőző képességét. A penton molekulák feleslegben termelődnek a víruszaporodás során, *in vitro* a sejtekre toxikus hatásuk van. 12 penton molekula egy sajátos képletű áll össze (dodecon), amelyek DNS-t nem tartalmaznak. Biológiai szerepük nem ismert.

A virion ellenállása fizikai, kémiai hatásokkal szemben

Az adenovírusok hosszú ideig képesek életben maradni a gazdaszervezeten kívül, száraz környezetben, levált hámsejtekben, akár 3 hónapig. Vízrel, váladékokkal, eszközök felszínén könnyen terjednek. Ellenállnak a különböző fizikai és kémiai hatásoknak, de az egyes szerotípusok stabilitása eltérő. Elpusztulnak 56 °C-on 10–30 perc alatt, továbbá UV, 0,25% nátrium-dodecilszulfát, 0,5 µg/mL klór, 0,7% formalin hatására 10 perc alatt. Éterre és kloroformra rezisztensek. Az adenovírusok savas pH-értékeknél a legstabilabbak. Megtartják fertőző képességüket a gyomorban, epében, székletben; lúgos közegben gyorsan elvesztik azt. Eszközök és felületek fertőtlenítése során a 70%-os etilalkohol 1 perc alatt, a 0,55%-os ortho-phthalaldehid, 2,4%-nál töményebb glutáraldehid és a 0,2%-os perecetsav is hatásos.

Az emberi adenovírusok kórokozó képessége

Az adenovírusok és a sejtek kapcsolata, tenyésztés

Az adenovírusok sokféle sejtet képesek fertőzni. Túlnyomó többségük a fiber gömb epitop részével a coxsackievírus-adenovírus receptorhoz (CAR) kötődik, majd a fiber RGD szekvenciák és az $\alpha_3\beta_1$ és $\alpha_3\beta_2$ integrin co-receptor molekulák kapcsolódása segíti elő a sejtbe jutásukat. A HAdV B species CD46 vagy desmoglein-2 receptorhoz, a HAdV D species típusai szialinsav molekulákhoz kapcsolódnak. Az adenovírus-DNS megsokszorozása a magban történik, a fehérjék a cytoplasmában szintetizálódnak. A „vírusgyárak” mikroszkóp alatt zárványok for-

májában észlelhetők. A virionok a sejtek necrosis után kerülnek a környezetbe. Néhány nap alatt a fertőzött monolayer sejtek lekerekednek, csoportosan leválnak. A cytopathiás hatás (CPH) ezen jelei elősegítik adenovírus kitenyésztését, de jelenlétüket képpalkotó, immunológiai vagy molekuláris módszerekkel igazolni kell.

Az adenovírusok lappangása, reaktiválódása

A primér fertőzés során több sejtípusban, főleg a T-lymphocytákban episomális formában latens víruszaporodás jöhet létre. Egy egyén számos adenovírus-típus episomáját hordozhatja. Fizikai, kémiai, biológiai, stressz hatásokra a vírusok reaktiválódhatnak. Tünetmentes vírusürítés lehet a következmény, amely hosszabb ideig tarthat: ez a perzisztencia jelensége. A reaktiválódott vírusok halálos végű szövődényekkel bezárólag számtalan kórképet válthatnak ki. A reaktiválódás immun-suppresszált betegekben sokkal súlyosabb, sokszervi károsodás, encephalitis, halál a következménye.

Az adenovírusok és az immunrendszer kapcsolata

Adenovírusok fehérjéi jó antigének. A hexon a fő antigén, minden emberi adenovírusban azonos, de tartalmaz még szerotípus-specifikus epitopokat is, amelyek neutralizáló antitestek képződését váltják ki. A fiber molekulák faj- és szerotípus-specifikus antigén determinánsokat is tartalmaznak, ezek felelősek az *in vitro* haemagglutinációért (rhesus majom és patkány vörösvértestekkel, eltérő variációkban). Diagnosztikai eljárásokban használatosak. A fertőzést követő természetes immunválasz nagyon fontos a vírus ellenes védelemben. A fehérvérsejtekbe bejutott adenovírusok gyulladáskeltő interleukinek termelésével járulnak hozzá a szövétkárosodáshoz. A humorális immunitás kialakulása során a hexonnal szemben csoport-specifikus, nem neutralizáló antitestek képződnek, míg a fiber szerotípus-specifikus, neutralizáló ellenanyagok képződését váltja ki. *In vivo* szerotípus-specifikus az immunitás. A fertőzött sejteket a CD8⁺ cytotoxikus T-lymphocyták pusztítják el. Az adenovírusok gátolják az elpusztításukhoz vezető reakció utakat. Ez az immunelkerülés (immune evasion, immune escape) jelensége. Egyes mutánsok vagy az intertípusos rekombinánsok megváltozott antigén szerkezete ellen nincs korábban kialakult védelem. Az E1A géntermék az IFN-stimuláns gének aktiválódását gátolja. A fertőzött sejtek apoptózisát a vírus genom által kódolt, transzlációra nem kerülő VA-RNS („viral associated” RNS) és az E1B 19K és 55K géntermékek megakadályozzák, az 55K fehérje csökkenti az IFN-stimuláns gének kifejeződését, a gyulladáskeltő TNF- α és IL-6 terme-

lődését, a celluláris immunreakciókat. Az E3 19K géntermék gátolja az MHC I osztályú molekulák sejt felszíni kifejeződését, a természetes ölüsejtek és a cytotoxikus T-lymphocyták aktivitását. Az E3B 14,7K, 10,4K, 14,5K fehérjék elnyomják a gyulladási reakciókat, blokkolják az apoptosist.

Állatmodellek

Emberi adenovírusoknak nem ismeretes állati rezervoárja. Vizsgálatokra ideális állatmodell sincs. A szíriai aranyhörcsög (*Mesocricetus auratus*) és a szigmodon (*Sigmodon hispidus*) modellekben lehet a HAdV-5 intranasalis oltását követően kialakuló tüdőelváltozásokat tanulmányozni.

Az emberi adenovírusok által okozott betegségek

Az adenovírusok járványtana

Immunkompetens emberek körében a legtöbb típus világszerte előfordul, leggyakoribbak a C1, C2, C5, B3, B7, B21, E4, F41 típusok. Évszaktól és földrajzi helytől függetlenül előfordulnak. Az emberi adenovírusok képesek megfertőzni bármilyen szervet vagy szervrendszert. Akut fertőzés következményeként a HAdV fajok terjedése cseppfertőzéssel, faecalis-orális módon, vizelettel, torok- és szemváladékkal, tárgyak közvetítésével is lehetséges. Egy típus többféle megbetegedést is kiválthat, de hasonló tüneteket különböző típusok is okozhatnak. A primér fertőzések legnagyobb része 5 éves életkor előtt történik. Az inkubációs idő 2 nap–2 hét között változik, a tünetek enyhék, elmosódóak, a betegek jelentős részben tünetmentesek. Immunkompetens egyének zárt közösségeiben az adenovírusok könnyen terjednek, elsősorban légúti fertőzéseket okoznak, amelyek egyes genotípusok (pl. HAdV-14p1, HAdV-21a, HAdV-55), rekombinánsok (pl. HAdV-3/7) esetében magas halálozással járhatnak.

Légúti betegségek

Az adenovírusok leggyakrabban légúti megbetegedéseket okoznak. A legtöbb gyermek már korai életszakaszban fertőződik különböző adenovírusokkal, de csak körülbelül 50%-ban alakul ki betegség, pharyngitis, bronchitis, bronchiolitis, krupp vagy pneumonia. Ezekben a fertőzésekben leginkább az 1, 2, 3, 5, 6-os szerotípusok játszanak szerepet. Endémiás légúti megbetegedések óvodákban, újszülött intenzív vagy krónikus osztályokon, árvaházakban fordulnak elő a B spe-

ciesbe tartozó 3-as és 7-es típus következtében. Akut légúti betegség olyan fiatal felnőtteknél alakul ki, akik tartósan együtt élnek zárt közösségekben, például bentlakásos iskolában, laktanyákban. Az ilyen esetekben influenzaszerű tünetek (láz, izomfájdalom, köhögés), tracheobronchitis, pneumonia jellemzőek. A pharyngoconjunctivalis lázat leggyakrabban a 3-as és 7-es típusok okozzák, de gyakran társul a fertőzéshez az 1, 4, 14-es adenovírus is. Járványok főleg iskoláskorú gyerekek, fiatal felnőttek között fordulnak elő, de a betegség könnyen átterjed a családtagokra is. Pharyngitis és conjunctivitis jellemző, esetenként hasmenés, felső légúti fertőzés, lymphadenopathia figyelhető meg. A szokásos légúti, ill. a szemből végzett mintavételt tenyésztés vagy direkt molekuláris detektálás követi.

Szemfertőzések

A pharyngoconjunctivalis lázhoz társult conjunctivitis fertőzés érintheti az egyik vagy mindkét szemet is. A fertőzés főként a nyári hónapokban, a nem megfelelően klórozott úszómedencékben, tavakban jellemző. Az adenovírusok által okozott conjunctivitis felnőtteknél fordul elő, szemödéma, fájdalom, fényérzékenység, könnyezés jellemzi. A keratoconjunctivitis epidemica leggyakrabban okozói a D speciesbe tartozó 8, 19, 37-es szerotípusok, a betegség lefolyása után a szaruhártyán homályok maradhatnak. Az adenovírusok okozta conjunctivitis nosocomialis terjedése fertőzött szemészeti oldatokkal, szemcseppentővel, műszerekkel (pl. tonométer) és szennyezett ujjakkal is lehetséges. Nosocomialis fertőzés azonos szekvenciájú izolátumok kimutatásával bizonyítható.

Bélfertőzések

Az enterális adenovírusok a lázzal járó gastroenteritis okozói, amelyre a csecsemők és a kisgyermek a legérzékenyebbek. A fertőzés okozói általában az F specieshez tartozó 40, 41-es és a G specieshez sorolt 52-es szerotípusok, melyek a csecsemőkori hasmenések 12%-áért felelősek. Beküldött székletmintából elektronmikroszkópos vagy latex-agglutináción alapú víruskimutatás lehetséges, de nem specifikus. Tenyésztés, még inkább direkt molekuláris azonosítás gyorsan elkülöníti a vírust bélfertőzések más okozóitól.

Egyéb fertőzések

Különböző adenovírus típusok okozhatnak hepatitiszt, meningoencephalitiszt, cystitiszt, myocarditiszt immunkompetens egyénekben is, akik körében általában enyhék a tünetek és beavatkozás nélkül is meggyógyulnak, de ritkán halálos kimenetel is előfordul. Gyermekeknél

egyes adenovírusok hirtelen csecsemőhalálhoz, encephalitishez, agyi ödémához, akut petyhüdt bénuláshoz, újszülöttkori fertőzésekhez társulhatnak. Sokszor más kórokozók kizárása vezethet adenovírus kimutatásához.

Adenovírusok lehetséges kapcsolata egyéb kórképekkel

Adenovírusok reaktiválódása immunszuppresszált állapotokban

Egészen fiatal korban primér fertőzés következtében is kialakulhat opportunista betegség, később inkább a latensen hordott vírus nagy mennyiségű reaktiválódása vezet klinikai tünetekhez.

Adenovírus-fertőzés veleszületett immunhiányos állapotokban

Az X-kromoszómához kötött, súlyos, kombinált immundeficiens állapotban (SCID) szenvedő, 3 hónaposnál fiatalabb gyermekekben, többnyire fiúkban, adeno-, herpes-, cytomegalo- és varicella-zoster vírusfertőzés történhet. Súlyos, ismétlődő tüdőgyulladás, a legtöbb szerv gyulladása akár 55%-os halálzással is jár. Elsősorban az 1, 3, 5, 7 és 41-es szerotípusok okozzák a bajt. Di-George-szindróma, X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemia, CD40 ligand deficiencia esetében is adenovírus-fertőzés vezetett a betegek halálához.

Adenovírus-fertőzés szerzett immunhiányos állapotokban

Az utóbbi évtizedekben nagyon fontossá vált immunszuppresszív kezelésben részesülő egyének körében a reaktiválódó vírusfertőzések megelőzése, kezelése, amelyek a sikeres beavatkozások ellenére a betegek halálát okozhatják. Transzplantációs egységekben többnyire a C1, C2, C5 típusok dominánsak, de az A12, A31, B3, B11, B16, B34, B35 típusok is keringenek. Egymást követő vagy együttes fertőzések gyakoriak, és lehetőséget adnak rekombinánsok kialakulására. Adeno- és herpesvírusok sokszor együtt okoznak endogén fertőzést, amelyhez gombás fertőzés is társul. Reaktiválódás szempontjából a legnagyobb kockázatot jelenti a gyermekkori csontvelő- vagy vérképzőrendszeri őssejtátültetés. Szeropozitív donorból szeronegatív recipiensbe is átjuthat vírus. Az A31 típus reaktiválódása igen gyakori, légúti fertőzést okoz, nosocomialis fertőzéssel is terjedhet. A B7,11,34,25, C1,2,5,6 típusok okozhatnak még légúti gyulladásokat, haemorrhágiás cystitist a C1,2,5 típusok, gastrointestinalis gyulladást többnyire az A31, B7,

C2 típusok. Legsúlyosabb szövődmény az encephalitis, melynek gyógyulása esetén is maradványtünetek keserítik meg a páciens életét. Viraemia 2–3 héttel megelőzi a tünetek kialakulását, amelyek a beavatkozást követő 100 napon belül manifesztálódnak. A betegek PCR segítségével történő monitorozása lehetőséget nyújt víruskiürítő (pre-emptív) terápia bevezetésére.

Az adenovírusok transzaktiváló és opportunista kórokozó szerepe HIV-fertőzésben

A HAdV korai E1A és E1B géntermékek nukleáris transzkripciófaktorok termelését váltják ki, amelyek kötődnek a sejtek kromoszómájába integrálódott HIV provirális „long terminal repeat (LTR)” reguláló szekvenciákhoz (transzaktiválás), majd ezek a HIV teljes genomjának az aktiválódását, fokozott vírustermelést váltanak ki. Másrészt az AIDS során kialakult immunszuppresszió talaján adenovírusok opportunista fertőzéseket okoznak a bélrendszerben, húgyutakban, ritkán a légutakban, a májban vagy szisztémásan. A betegek bélrendszerében a D speciesbe tartozó típusokat mutattak ki, sőt 9 új szerotípust is izoláltak. Vizeletükben gyakori a tünetmentes adenovírus-ürítés, a B speciesbe tartozó típusok (11, 34, 35) mellett több rekombináns azonosítottak. A csak AIDS-betegekben kimutatott rekombinánsok létrejöttében szerepet játszik több típus hosszantartó, együttes perzisztenciája. Immunszuppresszáltakban, HIV-fertőzöttekben több típus együttes előfordulása 30%, ez immunkompetens egyének körében 5%. HIV-fertőzöttekben más kórokozók (pl. herpesvírusok, gombák, paraziták) is aktiválódnak. Mindezen tényezőket a diagnosztikai eljárások során fel kell ismerni. A molekuláris módszerekkel végzett monitorozás másik célja rezisztenssé váló kórokozók kiszűrése, következményesen a terápia módosítása.

Adenovírusok és daganatok

A HAdV-12 különféle daganatokat képes kiváltani újszülött hőröcsögökben. Más rágcsőgekben elsősorban az A, B és D speciesekbe tartozó típusok okoztak daganatokat. A malignus transzformációért az E1A és E1B géntermékek felelősek, amelyek interferálnak a fő tumorszuppresszor gének termékeivel, a retinoblastoma (Rb) és p53 fehérjékkel, továbbá gátolják a DNS-kijavító rendszert, valamint a kromatinstruktúra fenntartását. Az E3 és E4 gének termékei gátolják az immunrendszer működését. Felmerült a gyanú, hogy egyes idegrendszeri daganatokban, nem kis-sejtes tüdőrákban, liposarcomában, gyermek- és felnőttkori vérképzőrendszeri malignitásokban, köpenysejtes non-Hodgkin-lymphomában, különféle leukémiákban adenovírusok (C species típusai, főleg HAdV-5) szere-

pet játszhatnak, de nincs egyértelmű bizonyíték, hogy emberi daganatok közvetlen kórokozója lenne bármelyik adenovírus. A T- és B-sejtekben hordozott vírusok immunszuppresszív hatásai járulhatnak hozzá a tumor kialakulásához. Az adenovírus-hordozás megállapítása nem elégséges bizonyíték, hanem az egyes gének kifejeződését kell vizsgálni az oki szerep megállapításához.

Adenovírusok és az elhízás

Felmérések szerint HAdV-36 vírushordozás közel háromszor volt gyakoribb túlsúlyos egyéneknél, mint átlagos testsúlyúak körében, főleg gyermekek esetében. HAdV-36 fertőzés az adipocyták proliferációját és differenciálódását váltja ki, metabolikus diszfunkciót okoz, 35 olyan gén kifejeződését fokozza, amelyek hozzájárulnak az elhízáshoz. HAdV-36 hatására megváltozik a bél mikrobiota összetétele is: csökken a *Bacteroidetes* csoportba tartozók aránya, növekszik a *Firmicutes* tagjainak száma. A HAdV-36 iránti szűrés prognosztikai marker lehet az elhízás várható megállapítására.

Az adenovírus-fertőzések diagnosztikája

Az adenovírus-fertőzések diagnosztikai módszerei jól kidolgozottak. Bármely biológiai anyag (vér, liquor, váladékok, szövetek) lehet minta.

Mikroszkópos vizsgálatok

Az adenovírusok elektronmikroszkópos kimutatása fertőzött sejtekből és székletmintákból lehetséges, heveny gastroenteritis esetében akár 10^6 – 10^9 partikula/ml is előfordul. Az utóbbi eljárás már nem tartozik a rutin diagnosztika tárgykörébe. Hisztológiai vizsgálatok során a tüdőben diffúz interstitialis pneumonitis, a sejtek megnagyobbodott magjaiban zárványok utalnak adenovírus-fertőzésre.

Tenyésztés

Emberi adenovírusok bármely mintából kitenyésztethetők. Citopatogén hatás néhány nap múlva észlelhető, egyes típusok esetében kissé változhat. Adenovírus jelenlétét más eljárásokkal (antigén- vagy nukleinsav-azonosítás) meg kell határozni. A vizsgálat kezd kiszorulni a gyakorlatból.

Antigén- és nukleinsav-kimutatás

Emberi adenovírusok antigénjeit, sok esetben a szerotípusokét specifikusan, közvetlenül a betegek sejtjeiben

vagy tenyésztett sejtekben direkt és indirekt immunfluoreszcenciás vagy fluorescens *in situ* hibridizáció (FISH) módszer mutatja. Immunkromatográfia, székletből latex-agglutináció is végezhető. Ezeket az eljárásokat egyre inkább felváltják a nukleinsav-kimutató módszerek. Hagyományos PCR kvalitatív, technikailag 1–2 nap elteltével ad eredményt. A valós idejű PCR mennyiségi meghatározásra is alkalmas, néhány óra elteltével eredmény adható ki. Betegség lefolyásakor ismételtel végezve, monitorozás során a meghatározott víruskópia számának növekedése vagy csökkenése alapján a betegség kimenetelét, a kezelés hatékonyságát követni lehet. Ezek a vizsgálatok nagyon fontosak szerv- vagy sejtátültetés esetén adenovírusok okozta opportunisták fertőzések kezelésében. Consensus primereket használva PCR-rel valamennyi emberi adenovírus, illetve speciesspecifikus vagy típuspecifikus primerekkel ezen utóbbiak meghatározhatók. Hexon, fiber, vírus polimeráz vagy egyéb specifikus primereket lehet alkalmazni. Multiplex PCR révén több típus együttes jelenléte (co-infeció) is meghatározható. A termék szekvenálása révén mutánsokat, szerotípuson belül genotípust is azonosítani lehet. A teljes vírusgenom szekvenálása is lehetséges. A teljes genom vagy a PCR termékek elemzése bakteriális restrikciós enzimekkel végzett, ún. restrikciós enzim analízissel, genotipizálással is történhet. Adenovírusok kimutatása egyes biológiai mintákból – bár utalhat kórokozó szerepükre –, nem teljes értékű bizonyíték. A vírus géntermékeinek a kimutatása sokkal inkább meghatározza biológiai aktivitásukat: a mRNS-molekulák mennyiségi meghatározása reverz transzkripciót követő PCR kivitelezésével bizonyíthatja kórokozó szerepüket.

Szerológiai vizsgálatok

Antitestek vizsgálata a szerokonverzió meghatározására szolgál, egyéb diagnosztikai eljárásokban nincs szerepe. A betegből kimutatott vírus tipizálásában használatos az emberi és állati vörösvértestekkel végzett haemagglutináció, illetve specifikus antitestekkel végzett neutralizációs próbában a haemagglutináció gátlás. Oncolyticus vagy más olyan beavatkozásoknál, ahol adenovírus-vektort alkalmaznak, szóba jöhet a típuspecifikus antitestek minőségi és mennyiségi meghatározása a kezelés előtt és közben a vektor esetleges semlegesítésének megelőzése céljából.

Az adenovírus-fertőzések diagnosztikai vonatkozásai immunszupprimált betegekben

Az opportunisták fertőzések veszélye miatt, preemptív kezelés eldöntésére lehet diagnosztikai vizsgálatokat végezni. Sejt- vagy szervátültetést követően a kóroko-

zók reaktiválódását, valamint az antivirális kezelés hatékonyságát monitorozással kell követni. Disszeminált fertőzés gyanújakor is a vérből, plazmából valós idejű PCR segítségével lehet meghatározni a kópiaszámot. A multiplex PCR alkalmas az együttes vírus reaktiválódás kimutatására. Légúti vagy bélrendszeri mintákból adenovírus antigének kimutatása alacsony érzékenységű. Hisztopatológiai vizsgálatok során adenovírus-fertőzésre utalhat magzárványok észlelése, de pl. gyulladássos reakciók hiányozhatnak a szövetekben. Vírus-DNS kimutatása a mintákban egymagában félrevezető lehet, mert egészségek esetében is perzisztálhatnak ezen vírusok. A szerológiai vizsgálatok korlátozottan értékelhetők az immunkompromittált állapot és/vagy szuppresszív kezelés következtében.

Az adenovírus-fertőzések kezelése

Immunkompetens egyéneknél kezelés legtöbbször nem szükséges. Az adenovírus-fertőzések ellen jelenleg nincs FDA (Food and Drug Administration, USA) által engedélyezett kezelési vagy megelőzési eljárás. Súlyosabb esetben a vírus-DNS polimerázát gátló nukleozid vagy nukleotid analógok használatosak. Immunszuppresszált egyéneknél megelőző antivirális kezelésre cidofovir (nukleotid analóg) alkalmazható. Vesetoxikus, ezért a vesefunkciók ellenőrzése szükséges. Minden eddig vizsgált típusban találtak rezisztens mutánst. A brincidofovir (CMX001) kevésbé vesetoxikus, ez tűnik a leghatásosabb szernek. A ribavirin a C speciesbe tartozó típusok szaporodását gátolja. Megelőző antivirális kezelés céljára cidofovirral kombinálható. A ganciclovir nem ajánlott. A stavudin megakadályozza a 3-as és a 4-es szerotípus szaporodását, amelyek a pharyngoconjunctivalis láz kórokozói. Gátolja a HIV reverz transzkriptázt is. A zalcitabin HIV ellenes nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor. Az adenovírus DNS polimerázt gátolja, a 2, 4, 8 és 37-es szerotípus ellen hat. A stavudin és a zalcitabin együttes alkalmazása nem lehetséges, mivel gátolják egymás foszforilációját. A kemoterápia nehézségei miatt felmerült az immunterápia lehetősége HAdV specifikus T-sejtek átvitelével. A gyógyszerekkel szembeni species- vagy típus-specifikus érzékenység, valamint a kialakuló rezisztencia, például immunkompromittált egyéneknél, szükségessé teheti ezen tényezők kimutatását, specifikus gének, illetve mutációik azonosításával.

Az adenovírus-fertőzések megelőzése

Az adenovírus-fertőzések megelőzésére sem kemoprevenció, sem vakcinálás nem szükséges. Immunszup-

resszált egyéneknél víruskiürítő gyógyszeres kezelés ajánlott. Egyes zárt közösségekben, ahol a súlyos légúti fertőzés gyorsan terjed, vakcinálás előnyös lehet. Az amerikai hadseregben 1980 óta használnak a 4. és a 7. típus ellen élő, gyengített vírust tartalmazó oltást.

Adenovírus-vektorok

Az adenovírusok úttörő szerepet játszottak a génterápia elveinek és gyakorlatának kidolgozásában. Egy vagy több nem esszenciális génjük helyébe beültetett idegen gének expresszáldva hosszabb ideig terápiás hatást fejtenek ki. Az adenovírus-vektorok nagy mennyiségben előállíthatók, sokféle sejtet képesek megfertőzni, genomjuk stabil, nincs génátrendeződés, nem integrálódnak a gazdasejt genomjába, nem rákkeltők emberben, nagyobb transzgen sejtbe juttatására képesek a sejtciklus bármely fázisában. Többnyire a HAdV-5, ill. -2 szerotípusból készítették vektorokat. A szervezetbe nagy mennyiségű, 10^{13} víruspartikulát juttatnak be. Ezek többnyire nem szaporodóképesek az E1A és E1B gének eltávolításának következtében. Az E3 gén is eltávolítható. Az eltávolított gének helyére kb. 8 kb nukleotidot lehet beültetni. Ezeket a nehézségeket liposzómába zárt vagy polimérekkel beborított virionokkal, helper dependens adenovírral próbálják elkerülni. Ezeket figyelembe véve, sikeres gyakorlati alkalmazások folynak már. Az idegen géneknek többféle szerepe lehet: öröklött géndefektusok, cardiovascularis és idegrendszeri betegségek esetében pótolják a hiányzó génterméket. A daganatos sejtek elpusztítása az oncolitikus terápia. Minden egyes daganattípusnál eltérő vektort kell alkalmazni. Szövetspecifikus (pl. prosztataspecifikus antigén, PSA) promotor vagy öngyilkos gének beültetése biztosítja a célsejtben történő kizárólagos hatást. A daganat ellenes immunitás fokozására növekedési faktorok génjét is be lehet ültetni. Néhány oncolitikus adenovírus főbb tulajdonságait a 13.1. táblázat mutatja. Vakcinálás céljából adenovírus-vektorba lehet más mikrobák (*Plasmodium falciparum*, HIV-, Ebola-vírus, influenzavírus, *Mycobacterium tuberculosis*, SARS-CoV-2) antigénjét kódoló géneket beültetni.

A remélt hatásokat számos tényező gátolja. A szervezetben meglévő és a vektor beadása után keletkező antitestek megakadályozhatják a transzgen hatását. Ismételt beadásra HAdV-B-t vagy állatokból eredő típusokat használnak. A nagy mennyiségű vírus beadásakor a gyulladásserkentő cytokinvihar elkerülésére alternatív receptorokhoz kötődő módosított fibert vagy állati eredetű adenovírus chiméra fibert építenek be. Az adenovírus-partikulák nagy része a májban felhalmozódva okoz károsodást, véralvadási problémákat.

Kínából 2019 végén indult, néhány hónap alatt világjárvánnyá terebélyesedett a SARS-CoV-2 okozta CO-

VID-19 fertőzés. A súlyos klinikai lefolyás, a magas halálozás és az adekvát kemoterápia hiánya szükségessé tette a fertőzés terjedésének megelőzésére oltóanyagok előállítását. A vírus borítékjából kinyúló tüskefehérjék („spike”) kapcsolódnak a sejtek angiotensin-konvertáló enzim 2 (ACE2) receptorához. A tüskefehérje receptor kötő doménjével szemben neutralizáló antitestek keletkeznek, amelyeknek termelését célozzák a különféle elveken létrehozott oltóanyagok (ezekről részletesen más fejezetekben van szó). Többek között nem replikálódó adenovírus-vektorokba építették be a tüskefehérje génjét, figyelembe véve a fent felsorolt előnyöket és hátrányokat. A magas titerű neutralizáló antitestek és hatékony celluláris immunitás kiváltásához többnyire két, 3 hét–2 hónap különbséggel beadott oltás szükséges. Az Oxfordi Egyetem és az Astra-Zeneca cég által kifejlesztett vakcina (ChAdOx1-nCov19) defektív csimpánz adenovírus vektorba épített tüskefehérje, illetve adju-

vánsként szöveti plasminogén aktivátor gént tartalmaz. A moszkvai Gamaleja Intézet Sputnik V (Gam-COVID-Vac) oltási sorozat első tagja rekombináns HAdV-26, a második tagja HAdV-5 vektorba épített tüskefehérje gént tartalmaz. A Janssen, Johnson & Johnson cég oltóanyaga (Ad26.CoV2.S) rekombináns HAdV-26 vektorba épített, 2 prolin génnel stabilizált tüskefehérje és szöveti plasminogén aktivátor gént tartalmaz, a tervek szerint egy oltás elegendő a megfelelő védelem kialakításához. A Pekingi Biotechnológiai Intézet-Can-Sino Biologics oltóanyaga rekombináns HAdV-5 vektorba épített tüskefehérje gén révén aktiválja a humorális és celluláris immunitást 2 oltást követően. Elvileg oltási sorozatokban az egyes oltások helyettesíthetik egymást, de erről egyelőre kevés a tapasztalat. Adenovírus vektor alapú vakcina esetében lehetőleg kerülni kell ugyanazon típusú oltás alkalmazását. Igen nagy probléma a SARS-CoV-2 rendkívül gyorsan kialakuló mutánsainak terjedése. A receptor-

13.1. táblázat. Adenovírus-vektor alapú oncolytikus kezelési kísérletek mintái

Oncolytikus vektor	Genetikai módosítás	Daganat típusa	Kezelési mód
Oncocrine (H101)	E1B és részleges E3 deletio, tumorspecifikus replikáció	nasopharyngeális carcinoma, fej-nyaki és nyelőcső-squamosus carcinomák	közvetlenül daganatba
Onyx-015	részleges E1B/E3B deletio, tumorspecifikus replikáció	fej-nyaki, hasnyálmirigy-, petefészek-, vastagbél-végbélrákok, premalignus szájüregi dysplasia	közvetlenül daganatba és intravénás szájöblögetés
DNX-2401	E1A 24bp deletio, fiber gombban RGD-4C mutáció	glioma, glioblastoma, gliosarcoma, gyermekkori híd-glioma	közvetlenül daganatba
Oncos-102	mint DNX-2401 és GM-CSF insertio	előrehaladott solid daganatok, mesothelioma, melanoma	közvetlenül daganatba
VCN-01	E1A 24 bp deletio, hyaluronidáz insertio E2F promoter	előrehaladott solid daganatok, glioma retinoblastoma	intravénás
LoAd-703	CD40L és 4-IBBL insertio	hasnyálmirigy-, epeút-, petefészek-, vastagbél-, végbélrákok	közvetlenül daganatba
Colo-Ad1	HAdV11 /3 chiméra	vastagbél, vese, húgyhólyag, tüdő nem-kissejtes rákja	közvetlenül daganatba vagy intravénás
CG0070	E1A módosítás/E2F-1 promoter GM-CSF insertio	hólyagrák	intravesicalis
ORCA-010	E1A részleges deletio, E3/19K génben adenosin insertio	prostatata-, tüdő-, petefészekrákok	közvetlenül daganatba
ICOVIR-7	részleges E1A deletio, E2F promoter insertio, fiberben RGD-4C insertio	metasztatikus melanoma	intravénás
OBP-301	humán telomeráz reverz transzkriptáz promoter insertio	nyelőcső- és gyomorrák, hepatocelluláris carcinoma, melanoma III-IV. stádium	közvetlenül daganatba

kötő domént érintő mutációk miatt a korábban kiváltott neutralizáló antitestek egyre kevésbé lesznek hatásosak, emiatt újabb vakcinák kifejlesztésére lesz szükség.

A jövőben a génterápia során monitorozni kell egyrészt a célgén által kiváltott hatást, másrészt a vektor által indukált biológiai hatásokat. Ezek az általános és a mikrobiológiai diagnosztikai tevékenység területeit fogják kibővíteni.

A közlemény elkészítését a Semmelweis Egyetem Start-up pályázata (No. 11725) támogatta.

IRODALOM

- Baxter CS, Hofmann R, Templeton MR, et al. Inactivation of adenovirus types 2, 5, and 41 in drinking water by UV light, free chlorine, and monochloramine. *Appl Environ Microbiol.* 2010, 76: 1028-1033.
- Borkenhagen LK, Fieldhouse JK, Seto D, et al. Are adenoviruses zoonotic? A systematic review of the evidence. *Emerg Microbes & Infections* 2019,98:1679-1687.
- Kosulin K, Rauch M, Ambros PF, et al. Screening for adenoviruses in haematological neoplasia: High prevalence in mantle cell lymphoma. *Eur J Cancer* 2013, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.013>.
- Lauer KP, Llorente I, Blair E, et al. Natural variation among human adenoviruses: genome sequence and annotation of human adenovirus serotype 1. *J Gen Virol.* 2004,85:2615-2625.
- Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microb Rev.* 2014,27:441-462.
- Mondal M, Guo J, He P, Zhou D. Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.*2020, DOI: 10.1080/21645515.2020.1723363
- Ongrádi J, Chatlynne LG, Tarcsai KR, et al. Adenovirus isolated from a cat is related to human adenovirus 1. *Front Microbiol.* 2019,10:1430.
- Sauerbrei A, Sehr K, Brandstädt A, et al. Sensitivity of human adenoviruses to different groups of chemical biocides. *J Hosp Infect.* 2004, 57, 59-66.
- Stercz B, Perlstadt H, Nagy K, et al. Immunochemistry of adenoviruses: limitations and new horizons of gene therapy. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2013,60:447-59.
- Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, et al. Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 202,162-192, 2020. doi: 10.1111/cei.13517.
- Wold WSM, Tollefson AE, Ying B, et al. Drug development against human adenoviruses and its advancement by Syrian hamster models. *FEMS Microbiol Rev.* 2019, 43:380-388.

14. ANELLOVIRIDAE

DENCs ÁGNES

Az első anellovírust (AV) 1997-ben azonosították Japánban, egy poszttranszfúziós hepatitisben szenvedő beteg szervezetében. Az addig ismeretlen vírust a beteg monogramja alapján (valamint a terjedés módja szerint is – transfusion transmitted) TT-vírusnak (TTV) nevezték el. Jelenleg a TTV elnevezés egy harmadik jelentés, a torque (nyaklác) teno (tennis – vékony) vírus rövidítése.

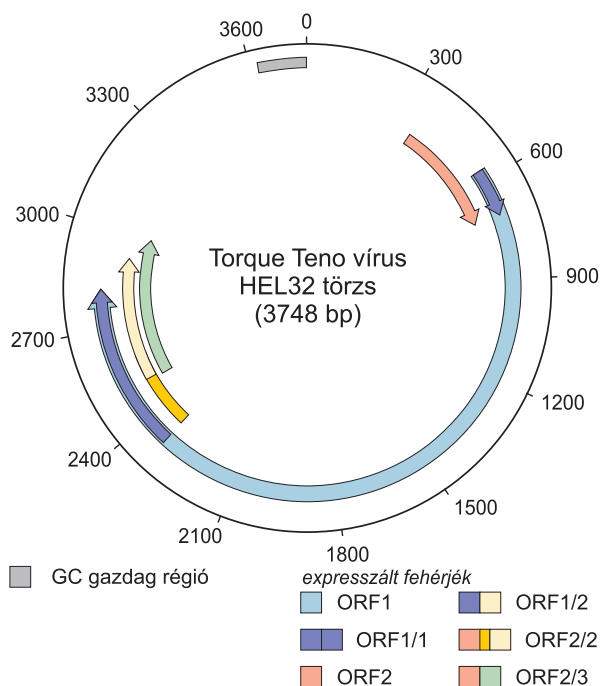
Morfológia, biológiai tulajdonságok

Morfológiai hasonlóságuk alapján a TTV-t eleinte a *Circoviridae* családba sorolták, ma már viszont az *Anelloviridae* tagja. Ez egy genetikailag rendkívül változatos és elterjedt víruscsalád, amelyet azonban eddig semmilyen megbetegedéssel nem sikerült egyértelműen összefüggésbe hozni.

Az *Anelloviridae* családba tartozó vírusokat 31 nemzetségbe sorolják, amelyek közül az *Alpha*-, *Beta*- és *Gammatorquevirus* genusba tartoznak humán vírusok. A többi anellovírust különféle emlősökben, így például sertésekben, kutyákban, macskákban, lovakban, majmokban, fókákban és mókuscickányokban azonosították. Rendkívül nagy genetikai változatosságot mutatnak, a nemzetségek között $\geq 35\%$ az eltérés nukleotid szinten a genom kódoló régiójában.

Az anellovírusok burok nélküli, ikozahedrális szimmetriájú vírusok, a kapszid átmérője 25–32 nm. Genomjuk egyszálú, negatív irányultságú, cirkuláris DNS, amelynek hossza 2 kb-tól 3,9 kb-ig terjedhet. A TTV-szerű minivírusok (TTMV, *Betatorquevirus*) genomja körülbelül 2,8 kb, a TTV-szerű midivírusoké (TTMDV, *Gammatorquevirus*) 3,2 kb hosszúságú. A genom egy konzervált nem transzlálódó régiót, valamint változó számú, részben átfedő nyitott leolvasási keretet (ORF) tartalmaz. Közülük a leghosszabb az ORF1, amely a kapszid fehérjét kódolja és a replikációban is szerepet játszik. Az ORF2 foszfatáz aktivitású, valamint az immunrendszer modulációjában játszik szerepet.

Feltételezik, hogy az anellovírusok replikációja a circovírusokéhoz hasonlóan gördülő kör (rolling circle) mechanizmussal történik, mivel a genom nem transzlálódó régiója olyan szekvenciákat tartalmaz, amelyek hajtú képzésére alkalmasak, továbbá a genom egy szakasza az ilyen replikáció során szükséges Rep proteinekhez



14.1. ábra. A HEL32 TTV (GenBank azonosító: AY666122) genomjának felépítése. Három ORF alternatív splicing útján összesen 6 különböző proteint kódol. Más TT-vírus változatok transzkripciósi profilja jelentősen eltérhet ettől (forrás: Joanna Kaczorowska, Lia van der Hoek, Human anelloviruses: diverse, omnipresent and commensal members of the virome, FEMS Microbiology Reviews, Volume 44, Issue 3, May 2020, Pages 305-313, <https://doi.org/10.1093/femsr/fuaa007>)

hasonló konzervált motívumokat kódol. A TTV célsejtjeiben, pl. csontvelői, illetve májsejtjeiben is megtalálták a genom kétszálú replikációs intermedierét, ami szintén ezt az elméletet erősíti meg. A genom nem kódol saját DNS polimerázt, ebben a gazdasejtire van utalva (14.1. ábra).

A terjedés módja, epidemiológia

Az anellovírusok legfőbb jellemzője rendkívüli elterjedtségük. Világszerte a legkülönbözőbb emberi populációkban magas (helyenként $>90\%$) prevalenciát mutatnak, sőt egyes feltételezések szerint a teljes emberiség AV-hordozó, ami általában több variáns egyidejű, de tü-

netmentes hordozásával jár. Nehezen eldönthető, hogy rendszeres detektálhatóságuk a szervezetben valóban perzisztencia következménye-e, vagy időnkénti elimináció és újrafertőződés áll a háttérben.

Bár eleinte hepatotrópnak tartották őket, számos szövetben és váladékban kimutatták a jelenlétüket, így teljes vérben, nyálban, légúti váladékban, ondóban és vizeletben is. Úgy tűnik tehát, hogy az anellovírusok igen széles szövettropizmussal rendelkeznek. Eredetileg azt feltételezték, hogy elsősorban vérrel terjednek, azonban már valószínűbbnek tűnik, hogy más transzmissziós utak is szerepet játszanak széleskörű elterjedtségükben. Nagy arányban kimutatható jelenlétük szennyvizekben, természetes vizekben, sőt ivóvízben is.

Kórlefolyás

Egészséges immunrendszer esetén az anellovírusok szervezetben folyamatosan alacsony szinten replikálódnak. Számos emberi betegséggel, többek között májbetegségek, légúti megbetegedések, autoimmun betegségek és daganatok kialakulásával összefüggésben vizsgálták az anellovírusok lehetséges szerepét. Ubikviter jellegük miatt az esetleges összefüggés nehezen bizonyítható, nem kizárható azonban, hogy egyes genotípusok patogének, míg mások nem. Valószínűnek tűnik, hogy az anellovírusok elterjedtsége és kommenzalista jellegük a gazdaszervezettel lezajlott hosszú koevolúció eredménye.

Az alacsony szintű viraemia immunszuppresszió esetén jelentősen megemelkedik. Magas AV-kópiaszám értékek mérhetők HIV-pozitív, daganatos, illetve szervtranszplantált betegekben is. Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy szervtranszplantált betegekben ez az emelkedés az alkalmazott terápiás szerekkel dózisfüggő módon történik, ezért az AV-kópiaszám mérése alkalmas lehet az immunrendszer működésének monitoro-

zására, vírusreaktiváció (pl. EBV, CMV) felismerésére, valamint rejekeciós epizódok – a biopsziánál kevésbé invazív módon történő – diagnosztizálására.

Diagnosztika

Egyetlen molekuláris teszt kapható kereskedelmi forgalomban az AV-fertőzés kimutatására, szerológiai teszt nincs. A fertőzés a virális DNS detektálásával történik polimeráz láncreakció segítségével, többnyire házilag tervezett primerekkel.

IRODALOM

- Focosi D, Antonelli G, Pistello M, Maggi F. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Jul;22(7):589-93. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.007. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27093875.
- Kaczorowska J, van der Hoek L. Human anelloviruses: diverse, omnipresent and commensal members of the virome. *FEMS Microbiol Rev.* 2020;44(3):305-313. doi:10.1093/femsre/fuaa007.
- Rezahosseini O, Drabe CH, Sørensen SS, et al. Torquetenovirus viral load as a potential endogenous marker of immune function in solid organ transplantation. *Transplant Rev. (Orlando).* 2019 Jul;33(3):137-144. doi: 10.1016/j.tre.2019.03.004. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30981537.
- Spandole S, Cimponeriu D, Berca LM, Mihăescu G. Human anelloviruses: an update of molecular, epidemiological and clinical aspects. *Arch Virol.* 2015 Apr;160(4):893-908. doi: 10.1007/s00705-015-2363-9. Epub 2015 Feb 15. PMID: 25680568.

15. ARENAVIRIDAE

KOROKNAI ANITA

Az *Arenaviridae* víruscsalád tagjai rágcsálók által terjesztett megbetegedéseket okoznak. Az arénavírusok nevüket a virionok belsejében elektronmikroszkóppal megfigyelhető, homokszerű granulátumokról kapták (a latin „arenosus” szó homokot jelent), melyek gazdasajt eredetű riboszómák. Szerológiai, filogenetikai és földrajzi adatok alapján megkülönböztetjük az óvilági és újvilági arénavírusokat. Az óvilági arénavírusok (pl. lymphocitás choriomeningitis vírus – LCMV, Lassa-, Lujo-, Mopeia-, Mobala-, Ippy-vírusok) az LCMV kivételével csak Európában és Afrikában fordulnak elő, míg az újvilági arénavírusok (pl. Junin-, Machupo-, Tacaribe-vírusok) megjelenése az amerikai, főképpen a dél-amerikai kontinensre jellemző. A patogén arénavírusok közül az LCMV okozza a legenyhébb fertőzést, míg több más arénavírus, mint pl. a Lassa-vírus, vérzéses lázat okoz emberben (15.1. táblázat).

Taxonómia

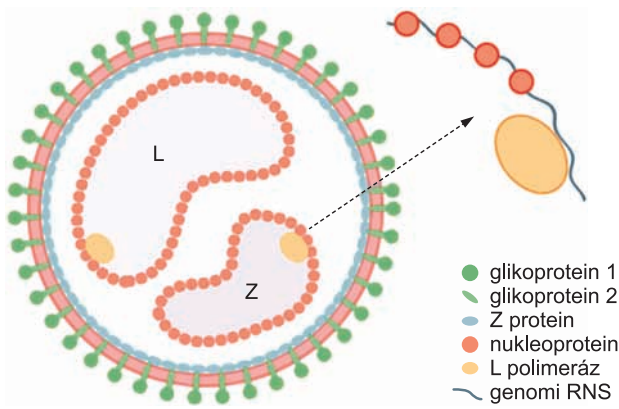
Az arénavírusok a *Bunyavirales* renden belül egyetlen családba, az *Arenaviridae* családba sorolhatók. Az *Arenaviridae* család 4 nemzetsége 43 különböző vírusfajt foglal magába. A *Mammarenavirus* nemzetségbe tartozó vírusok azok, amelyek emlős gazdasajteket fertőznek meg, ide 35 vírusfaj tartozik. Az óvilági arénavírusokhoz tartozó lymphocitás choriomeningitis mammarena vírus (LCMV) az arénavírus család prototípus vírusa, az első arénavírus, melyet 1933-ban izolált *Charles Armstrong* egy meningitises beteg liquormintájából.

Morfológia

Az arénavírusok burokkal rendelkező, negatív egyszálú RNS-vírusok. A virionok alakja változatos lehet, méretük 40–200 nm (átlagosan 90–110 nm). A sűrű lipidburok felszínén egyenlő távolságra elhelyezkedő, jellegzetes

15.1. táblázat. Humán megbetegedést okozó arénavírusok

Csoport	Vírus	Előfordulás	Gazdaszervezet	Humán megbetegedés
Óvilági arénavírusok	lymphocitás choriomeningitis vírus (LCMV)	az Antarktisz kivételével mindenhol	<i>Mus musculus</i> , <i>Mus domesticus</i> (házi egér fajok)	lymphocitás choriomeningitis
	Lassa-vírus	Nyugat-Afrika	<i>Mastomys natalensis</i> , <i>Mastomys erythroleucus</i> , <i>Hylomyscus pamfi</i> (sokcsecső patkány fajok)	Lassa-láz
	Lujo-vírus	Dél-Afrika	nem ismert	vérzéses láz
Újvilági arénavírusok	Flexal-vírus	Brazília	<i>Oryzomys</i> patkányfajok	lázás megbetegedés
	Guanarito-vírus	Venezuela	<i>Zygodontomys brevicauda</i> (rövidfarkú nádi egér)	venezuelai vérzéses láz
	Junin-vírus	Argentína	<i>Calomys musculinus</i> (egérféle)	argentín vérzéses láz
	Machupo-vírus	Bolívia	<i>Calomys callosus</i> (egérféle)	bolíviai vérzéses láz
	Sabia-vírus	Brazília	nem ismert	brazil vérzéses láz
	Tacaribe-vírus	Trinidad	<i>Artibeus</i> denevérfajok	lázás megbetegedés neurológiai tünetekkel
	Whitewater Arroyo-vírus	USA (Kalifornia)	<i>Neotoma albigula</i> (fehértorkú bozótpatkány)	vérzéses láz



15.1. ábra. Az arénavírusok szerkezete

tüskeszerű felszíni struktúrák, glikoproteinek találhatóak. Bi-szegmentált genomjuk egy kisebb S (~3,4 kb) és egy nagyobb L szegmentből (~7,2 kb) áll (15.1. ábra).

A vírus biológiai tulajdonságai

Az arénavírusok legfőképpen endothelsejteket és makrofágokat fertőznek, de a Lassa-vírus a dendritikus sejteket is megfertőzi. Fő receptoruk egy erősen konzervált sejt felszíni fehérje, az alfa-disztroglikán. A vírus receptor-mediált endocitózissal jut be a gazdasejtbe, életciklusa a sejt citoplazmájában zajlik. Az egyes genom szegmensek ún. ambiszensz kódolási stratégiát alkalmaznak két, egymással ellentétes orientációjú polipeptid szintézisének irányítására. Az S szegment RNS-e a vírus nukleoproteint (NP) és a glikoprotein prekuzort (GPC) kódolja. Ebből a prekuzor molekulából transzláció után proteolízissal keletkezik a vírus burkát és a tüskéket alkotó két glikoprotein, a GP1 és GP2. Az L szegment RNS-e a vírus RNS-függő RNS-polimerázt (RdRp vagy L protein) és egy kicsi, cinkujj proteint, a Z proteint kódolja.

A terjedés módja, epidemiológia

Az arénavírusokat, a Tacaribe-vírus kivételével, amelynek gazdaszervezetei gyümölcssevő denevérfajok, különféle rágcsálók terjesztik. Egy-egy vírus általában szorosan asszociálódik egy adott rágcsálófajjal. A tünetmentesen fertőződött állatok életük során nagy mennyiségben ürítik a vírust székletükkel, vizeletükkel, nyálukkal, orrváladékukkal. Az emberi fertőzések a fertőzött rágcsáló szekrétaival való közvetlen vagy közvetett érintkezés során következhetnek be, ez leggyakrabban a váladékokban lévő vírusok aeroszol formájában történő belégzésével történik, de kialakulhat még infekció fertőzött élelmiszer fogyasztásával vagy a rágcsáló harapása által is.

Az LCMV-t elsősorban a közönséges házi egér fajok (*Mus musculus*, *Mus domesticus*) terjesztik, de a vadon élő egerek, hörcsögök, illetve a házi kedvenként tartott rágcsálók is alkalmas rezervoárok lehetnek. Az LCMV-vírus, az egerek elterjedésének megfelelően, világszerte minden kontinensen előfordul, az Antarktisz kivéve. A fertőzés az év bármely szakában történhet, de a legtöbb LCMV-fertőzés a késő őszi, kora téli időszakra tehető, amikor a rágcsálók behúzódnak az emberi otthonokba a hideg elől. A rendelkezésre álló irodalmi adatok szerint lymphocitás choriomeningitises megbetegedés csak ritkán kerül diagnosztizálásra, a vírus szeroprevalenciája 1,7–10% közötti, a halálozás <1%.

A Lassa-lázat okozó Lassa-vírus a nyugat-afrikai országokban endemikus. Legfőképpen Guineában, Libériában, Nigériában és Sierra-Leonében jellemző, de Mali, Szenegál és Togo területéről is regisztráltak már megbetegedéseket. Európában és Észak-Amerikában csak utazók által importált fertőzésként fordul elő. A Lassa-lázat először 1969-ben írták le a nigériai Lassa városában, ahol egy misszionárius nővér rejtélyes lázas megbetegedését okozta. A Lassa-vírust az afrikai sokcsecsű patkányfajok (*Mastomys natalensis*, *Mastomys erythroleucus*, *Hylomyskus pamfi*) terjesztik. Ezek a rágcsálók főleg a száraz évszak idején törnek be az emberi otthonokba élelmet keresni. A vírus szeroprevalenciája Guineában 7%, Sierra-Leonében és Libériában 15–20%, míg Nigériában 20% feletti. Az összesített halálozási ráta kb. 1%, ugyanakkor a kórházi kezelésre szoruló betegeknek kb. 15–20%-a hal meg a betegség következtében.

Számos arénavírusra (LCMV, Lassa-, Junin-, Machupo-vírusok) jellemző, hogyha az anya a várandósság alatt fertőződik meg a vírussal, a vírus a placentán átjutva a magzatot is képes megfertőzni. Az első trimeszter során bekövetkező fertőzések sok esetben spontán vetélést okoznak, de a második és harmadik trimeszter alatti fertőzések is magzati károsodáshoz (LCMV) vagy szintén magzati halálozáshoz (Lassa-vírus) vezethetnek. A Lassa-vírus esetében a várandós anyák halálozási kockázata is magasabb: az első két trimeszter alatt 7%, a harmadik trimeszternél már 30%, míg a szülést megelőző 1 hónapon belül akár 50% is lehet.

Az arénavírusok emberről emberre történő horizontális terjedése nem jellemző, kivétel ez alól a Lassa-vírus. A Lassa-vírus által fertőzött személy akár 30 napon túl is ürítheti a vírust, amely kimutatható a beteg véréből, székletéből, vizeletéből, nyálából és ondójából is. A fertőzések történhetnek fekál-orál úton, fertőzött vérrrel való érintkezéssel vagy szexuális úton is. A szexuális átvitel akár hónapokkal az akut fertőzést követően is megtörténhet. A vírus ugyanakkor nem terjed egyszerű bőrkontaktus (pl. kézfogás) által, továbbá nem bizonyított az ember-ember közötti aeroszol útján való átvitel sem. Az emberről emberre való terjedés kockázatának leg-

inkább a beteget ápoló családtag vagy egészségügyi dolgozó van kitéve. A betegség előrehaladtával nagyobb az átvitel kockázata, különösen a haemorrhagiás fázisban, mikor a vérben már magas titerben van jelen a vírus.

Klinikum

Lymphocitás choriomeningitis

A fertőzés tüneteit és kimenetelét nagymértékben befolyásolja a fertőződés ideje, így a születés után szerzett, illetve intrauterin kialakuló infekciók klinikai képe teljesen eltérő.

A szerzett, *postnatalis* fertőzések kb. egyharmada tünetmentesen lezajlik, vagy csak enyhe, influenzaszerű tünetek (láz, fejfájás, gyengeség, izomfájdalom, fotofóbia, hányinger, hányás, torokfájás, köhögés, nyirokcsomó-duzzanat) figyelhetők meg a betegeknél. A tünetek az expozíciót követő 1–3 héten belül jelennek meg, és általában pár napon belül, kezelés nélkül is gyógyul a beteg. A fertőzés súlyosabb formájában megjelenik a neurológiai tünetegyüttes asepticus meningitis, encephalitis vagy meningoencephalitis képében. Ennek tünetei a fejfájás, fotofóbia, láz, hányás, tarkókörttség lehetnek. A laboratóriumi eltérések közül az LCMV-fertőzésnél jellemző a leukopenia, a thrombocytopenia, a májenzimek enyhe emelkedése, illetve mellkasröntgen-eltérések is előfordulhatnak. A neurológiai tüneteket más, vírus indukálta meningitishez hasonlóan a liquorban megjelenő magas fehérvérsejtszám, az LCMV-fertőzés esetében a magas limfocitaszám jelzi. Az esetek többségében a súlyosabb fertőzésen átesett betegek is teljesen, maradánytünetek nélkül felépülnek, a halálozás ritka.

Ezzel szemben az *intrauterin* kialakuló LCMV-infekció mortalitása magas. A magzat fertőződése a várandósság első trimesztere során ugyanis gyakran spontán vetéléshez, magzati elhalálozáshoz vezet. A második és harmadik trimeszter alatt bekövetkezett fertőzések esetén alakul ki az *intrauterin congenitalis* LCMV-infekció, amelynek eredményeképpen a magzatoknál látáskárosodás (chorioretinitis vagy akár teljes látásvésztes) és agyi működési zavarok: microcephalia, macrocephalia, hydrocephalus, periventriculáris meszesedés, pszichomotoros retardáció, epilepszia alakulhatnak ki. A fertőzött csecsemők kb. 35%-a hal meg a fertőzés komplikációinak következtében, és a túlélő gyermekeknél is súlyos, hosszan tartó neurológiai és/vagy látáskárosodások maradnak fenn. A congenitalis LCMV-fertőzés feltételezhetően aluldiagnosztizált betegség. A fellépő tünetek ugyanis nagyon hasonlítanak a congenitalis citomegalovírus- és toxoplazma-fertőzésekhez, illetve léteznek bizonyos genetikai betegségek (Aicardi–Goutières-szindróma, pseudo-TORCH-szindróma), melyek

szintén hasonló tüneteket produkálnak. Felmerült, hogy az LCMV-vírus szűrését is érdemes lenne belevenni a leggyakoribb congenitalis fertőzéseket szűrő TORCH-vizsgálatokhoz, különösen akkor, ha az édesanya a várandósság alatt influenzaszerű tüneteket tapasztalt, illetve rágszálókkal érintkezhetett.

Leírtak már szervátültetésből származó LCMV-fertőzést is, mely súlyos kockázatot jelent a befogadó szervezetre, ezért adott esetben a donorok LCMV-szűrése is indokolt lehet.

Lassa-láz

A Lassa-láz inkubációs periódusa 2–21 nap. A betegség tünetei legfeljebb 3 héttel a megfertőződés után jelennek meg. A humán fertőzések kb. 80%-a tünetmentesen zajlik, vagy csak enyhe tünetek figyelhetők meg. Kezdetben nem specifikus, influenzaszerű tünetek jellemzőek, úgymint láz, fejfájás, gyengeség, rossz közérzet, izom-ízületi fájdalom. Pár nappal később a tünetek rosszabbodhatnak, köhögés, torokgyulladás, háti és mellkasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, kötőhártya-gyulladás is jelentkezhet. A fertőzöttek kb. egyötödénél alakulnak ki a súlyos tünetek. A megnövekedett vasculáris permeabilitás miatt arcduzzanat, petechiák, véraláfutások alakulhatnak ki, valamint légzési elégtelenség, tüdőgyulladás, vese- és májelégtelenség, remegés, járási zavarok, dezorientáltság, eszméletvesztés is felléphet. Akut haemorrhagiás láz és az azt kísérő sokszervi gyulladás kialakulása a betegek kb. 30%-ára jellemző. A vérzéses tünetek megjelenése rosszabb prognózist, magasabb halálozási kockázatot jelez. A vérzéses manifesztációk a száj, orr, vagina és a gastrointestinalis rendszer nyálkahártyáját, a kötőhártyát, a májat, a tüdőt, a vesét és az agyat is érintik. A lassú gyógyulási folyamat a betegség kezdetétől számított kb. 10. napon indul. A Lassa-láz gyakori hosszú távú szövődménye a szenzineurális halláskárosodás miatt kialakult átmeneti vagy maradandó sükettség, mely a betegek kb. egyharmadánál jelentkezhet. Nem gyakori hosszú távú komplikációként előfordulhat még pericarditis, aszeptikus meningitis, rohamokkal járó globális encephalopathia és encephalitis is. A várandósság alatti fertőzés spontán abortuszhoz és a magzatok 95%-os mortalitásához vezet. A Lassa-vírus fertőzés magas halálozási kockázatot jelent a várandós édesanyára is, különösen a harmadik trimeszter során. Gyermekeknél a fent leírtakhoz hasonló a betegség lefolyása, és leginkább a főgyermeket érinti. Csecsemőknél leírták az ún. „swollen baby szindrómát”, melyre kiterjedt ödéma, hasi duzzanat és vérzés, illetve 30%-os halálozási arány jellemző.

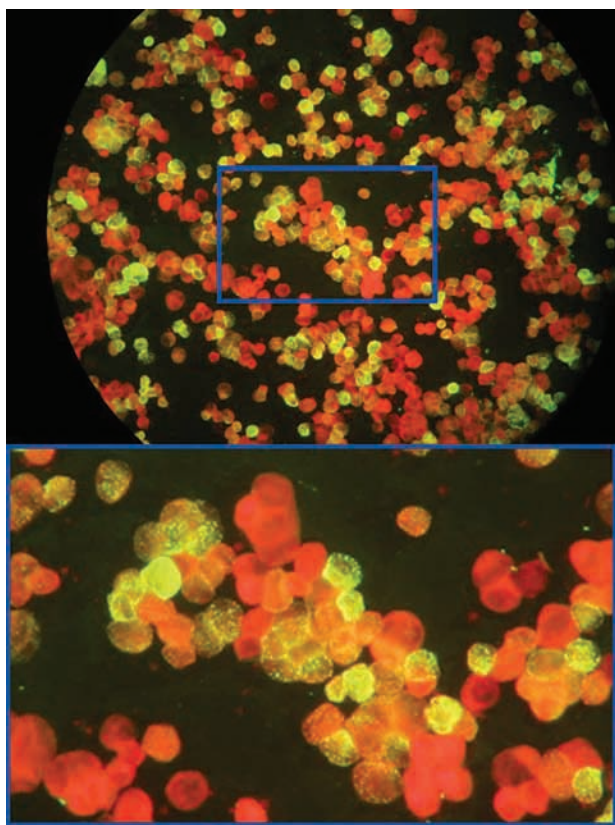
A klinikai tünetek alapján a Lassa-lázat nehéz megkülönböztetni más, a területen szintén endemikus lázas megbetegedésektől (pl. Ebola, malária, sárgaláz, legio-

nella, Krími-kongói haemorrhagiás láz), ezért a laboratóriumi diagnosztika kiemelten fontos a betegség minél előbbi azonosításához, hogy a betegeknek a megfelelő terápiát tudják alkalmazni.

Laboratóriumi diagnosztika

Az akut lázas periódus folyamán az arénavírusok jól izolálhatók vérből vagy liquorból. A vírusizolálás történhet szövettanyezéssel (Vero sejtvonalak) vagy újszülött egerek intracranialis oltásával. A vérzéses lázat okozó vírusok diagnosztikáját nehezíti, hogy a betegminták feldolgozásához sokszor BSL-4-es szintű biztonsági laboratóriumra van szükség (pl. Lassa-, Junin-, Machupo-vírusok). Emiatt az endemikus területeken pl. a vírusizolálás mint diagnosztikai módszer nem igazán kivitelezhető. Az LCM- és Lassa-vírusok nehezen neutralizálhatók, a neutralizációs ellenanyagok csak későn, a gyógyulás során jelennek meg, ezért ez a módszer nem nagyon alkalmas a fertőzés megerősítésére.

A leginkább elterjedt módszerekkel a vírus ellen termelődött IgM és IgG ellenanyagokat mutatják ki enzimelinked immunosorbent assay (ELISA) vagy indirekt immunfluoreszcens assay (IFA) segítségével, illetve a vírus egyes antigénjeit detektálják, pl. antigén-capture ELI-



15.2. ábra. Anti-LCMV IgG-seropozitív vérsavóminta fluoreszcens mikroszkópos képe (saját felvétel). Az élénkzölddel pontszerűen festődő sejtek jelölik a pozitív sejteket

SA-val. Az LCMV-fertőzés akut szakaszában ELISA-val az IgG, IgM, IFA módszerrel az IgG, IgM és IgA ellenanyagok is megbízhatóan kimutathatók vérsavó- és/vagy liquormintából (15.2. ábra). Mivel az IFA vizsgálathoz szükséges szövettan bizonyos, vérzéses lázat okozó arénavírusok esetén szintén BSL-4-es laboratóriumot igényel, ezeknél a vírusoknál inkább az ELISA módszerekkel történő vizsgálatokat alkalmazzák. A szervezet Lassa-vírusra adott immunválasza egyelőre még nem teljesen egyértelmű: egyes megfigyelések szerint ezek a vírusfertőzések egyszerre eredményezhetnek IgM- és IgG-termelést, de volt, ahol az IgG megelőzte az IgM megjelenését. Más tanulmányok pedig az IgM évekig tartó perzisztálásáról írnak, ami alapján az IgM nem feltétlenül korrelál az akut fertőzéssel. Emiatt a Lassa-láz korai felismerésében, ha a vírusizolálás nem megoldható, az antigénkimutatás vagy a vírus nukleinsavának PCR módszerekkel történő detektálása előnyösebb lehet, illetve javasolt a szerológiai és molekuláris diagnosztikai módszerek kombinált alkalmazása. Lassa-vírus diagnosztikára forgalomban vannak különféle gyorsesztek is, melyek előnye, hogy gyorsan adnak eredményt, és használatukhoz nincs szükség speciális laboratóriumra, viszont többségük alacsony érzékenyséű és gyakran fals pozitív eredményt mutatnak. Ugyanakkor az ún. „lateral flow immunoassay” technikán alapuló Lassa-vírus antigén gyorsesztek érzékenysége és specificitása megfelelően magasnak bizonyult.

Az arénavírusok nukleinsavának detektálása során általában a vírus S szegmentjének egy darabját mutatják ki reverz transzkripció (nested) PCR vagy real-time PCR technikákkal. A vizsgálatra a betegség akut lázas szakaszában levett vérsavó, alvadásgátolt teljes vérminta vagy liquor minta lehet a legalkalmasabb. LCMV-fertőzésben kimutatható még viraemia a meningitis fázisa alatt, ilyenkor a liquor ad biztosabban pozitív PCR eredményt. A Lassa-vírus hosszú ideig perzisztálhat a központi idegrendszerben, a vizeletben és az ondóban, így ezekből a mintákból jóval tovább is kimutatható a vírus RNS-e, mint vérből. A Lassa-vírus nagy koncentrációban van jelen a fertőzött magzat/újszülött szöveteiben és a placentaiban is.

Az LCM-vírus fertőzött magzattól történő kiürülésének az ideje nem ismert, az intrauterin fertőződött újszülött szövet- és vérmintájából eddig még nem, csak magzatvízből sikerült PCR vizsgálattal kimutatni az LCM-vírus RNS-ét.

Megelőzés

Jelentősen csökkentheti a fertőzés kockázatát a rágcsálkokkal való érintkezés elkerülése. Fontos a lakóhelyek rágcsálmentesítése, a kisállat-kereskedések rágcsáló-

állományának monitorozása, valamint a laboratóriumi rágcsálókkal dolgozó személyzetnél a megfelelő védőruházat alkalmazása. A rágcsálók által látogatott épületek, raktárhelyiségek takarításakor inkább nedves takarítás és védőmaszk használata javasolt. A várandósok figyelmét külön fel kell hívni, hogy kerüljék a rágcsálókval való kontaktust. Vérzéses lázas megbetegedés esetén fontos a beteg mielőbbi izolálása, a beteg vérével és más testvázadákaival való érintkezés elkerülése, a beteget ápoló személyeknek megfelelő védőfelszerelés viselése.

Az arénavírusok közül jelenleg csak az argentin haemorrhagiás lázat okozó Junin-vírus ellen létezik elérhető vakcina (Candid 1), mely élő, attenuált vírust tartalmaz és 95%-os hatékonyságú. A Lassa-vírus ellen is több oltóanyag van már fejlesztés alatt, többek között egy Lassa-vírus glikoproteint expresszáló rekombináns vesicular stomatitis vírus (VSV) vektor alapú vakcina.

Terápia

Az arénavírusok okozta fertőzésekre leginkább csak tüneti, szupportív kezelés létezik. Fontos a megfelelő folyadék- és elektrolitpótlás, a vérnyomás és az oxigenizáció megfelelő szinten tartása, a felülfertőzésekre antibiotikumok adása. A ribavirint már több esetben is alkalmazták a súlyos fertőzések kezelésében, de antivirális hatása mellett jelentős a sejtekre gyakorolt toxikus hatása is. Lassa-vírus fertőzés esetén ugyanakkor az időben elkezdett ribavirin terápia igazoltan javítja a betegség kimenetelét, csökkenti a halálozás kockázatát. Ígéretes gyógyszer lehet még a favipiravir, mely erős antivirális aktivitással rendelkezik az arénavírusok ellen is, emellett csak csekély sejtes toxicitást mutat.

IRODALOM

- Asogun DA, Günther S, Akpede GO, et al. Lassa Fever: Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Management and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33(4):933-951.
- Barton LL, Mets MB. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: decade of rediscovery. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 370-374.
- Bonthius DJ. Lymphocytic choriomeningitis virus: an underrecognized cause of neurologic disease in the fetus, child, and adult. *Semin Pediatr Neurol.* 2012; 19(3): 89-95.
- Happi AN, Happi CT, Schoepp RJ. Lassa fever diagnostics: past, present, and future. *Curr Opin Virol.* 2019; 37:132-138.
- Laposová K, Pastoreková J, Tomásková J. Lymphocytic choriomeningitis virus: invisible but not innocent. *Acta Virol.* 2013; 57: 160-170.
- Lehmann-Grube F. Portraits of viruses: Arenaviruses. *Intervirology* 1984; 22: 121-145.
- Meyer BJ, de la Torre JC, Southern PJ. Arenaviruses: genomic RNAs, transcription, and replication. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2002; 262:139-157.
- Ogbu O, Ajuluchukwu E, Uneke CJ. Lassa fever in West African sub-region: an overview. *J Vector Borne Dis.* 2007; 44(1):1-11.
- „Viral hemorrhagic fevers caused by arenaviruses.” The Center for Food Security and Public Health. Iowa State University. February 2010. https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/viral_hemorrhagic_fever_arenavirus.pdf

16. ASTROVIRIDAE

REUTER GÁBOR

Felfedezés, taxonómia

Az astrovírusok az *Astroviridae* víruscsalád tagjai, amelyeknek az emlősök és a madarak az ismert gazdafajaik. Az első emberi astrovírust *Madeley* és *Cosgrove* mutatta ki 1975-ben hasmenéses gyermekek székletmintáiból elektronmikroszkóppal, de néhány hónappal korábban *Appleton* és *Higgins* már szintén beszámolt egy új, később ugyancsak astrovírusként azonosított vírus kimutatásáról csecsemők hányással, hasmenéssel járó megbetegedéseiből. Az *Astroviridae* családnak jelenleg két nemzetsége ismert. A *Mamastrovirus* nemzetség az emlősök, az *Avastrovirus* nemzetség a madarak astrovírusait tartalmazza. A *Mamastrovirus* nemzetség hivatalosan 19 (*Mamastrovirus 1-19*, rövidítve: MAstV 1-19), az *Avastrovirus* nemzetség 3 (*Avastrovirus 1-3*) vírusfajt foglal magába. Ugyanakkor még számos új astrovírus vár besorolásra, illetve feltehetően még számtalan astrovírus vár felfedezésre különböző állatfajokban, akár emberben is. A korábbi dogmával ellentétben feltehetőleg az astrovírus-fertőzések a faji határokat is átléphetik. A *Mamastrovirus* nemzetségbe tartozó úgynevezett humán astrovírusok (HAstV) három csoportba sorolhatók: a klasszikus humán astrovírusok (MAstV 1), illetve a több évtizeddel később felfedezett HAstV-MLB (MAstV 6) és HAstV-VA/HMO (MAstV 8 és MAstV 9) astrovírusok. E csoportok genetikailag (és antigenitásban is) különböznek egymástól, ezért egyrészt – korábban nem felismert – nehézséget okoznak a laboratóriumi diagnosztika területén, másrészt valószínűleg ezzel függ össze az a friss észlelet is, hogy egyes humán astrovírusok a közismert gastroenteritistől eltérő klinikai kórképben is szerepet játszhatnak. Ezért érdemes részletesen is a humán astrovírusok – néha bonyolult – nevezéktani hátterét tisztázni. A klasszikus humán astrovírusok nyolc humán astrovírus szerotípust (HAstV 1-8) jelentenek, melyek mindegyike a *Mamastrovirus 1* vírusfajba tartozik. Az első új humán astrovírust, a HAstV-MLB (MLB=Melbourne; típusai: MLB1, MLB2 és MLB3) astrovírust 2008-ban fedezték fel gyermekek székletmintáiból Ausztráliában. Ezek ma a *Mamastrovirus 6* vírusfajba tartoznak. Ezt követően 2009-ben további új humán astrovírusokat írtak le Virginiában (VA, USA), melyeket VA/HMO astrovírusoknak neveztek el utalva e humán (H) astrovírusok nyércek (M=mink) és juhok (O=ovine) astrovírusaival való genetikai rokonságára. A *Mamast-*

rovirus 8 vírusfaj a VA2 és a VA4 (más néven HMO-A) astrovírusokat, a *Mamastrovirus 9* vírusfaj pedig a VA1 (más néven HMO-C) és a VA3 (más néven HMO-B) astrovírusokat tartalmazza. A VA5 humán astrovírus jelenleg nincs besorolva.

Morfológia, genomszerkezet

Az astrovírusokat eredetileg kisméretű (28–30 nm), kekek, ikozahedrális kapszid szimmetriával rendelkező, burok nélküli vírusokként írták le. Nevüket a transzmissziós elektronmikroszkópos képeken felismerhető 5 vagy 6 ágú, („Dávid”) csillagszerű felszíni struktúrájukról kapták (astron=csillag, görög). Az újabb krio-elektronmikroszkópos vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy e klasszikus astrovírus méretet és morfológiát az elektronmikroszkópos minta előkészítése befolyásolja. Az astrovírusok valójában 41–44 nm átmérőjű vírusok lehetnek, felszíni tüskeszerű nyúlványokkal, és csak erősen lúgos kémhatásra veszik fel a jellegzetes csillagszerű alakzatot. Az astrovírusok genomja egyszálú, pozitív RNS, mely 6,1–7,3 kilobázis hosszúságú. A genom két, (5' és 3') végén nem kódoló régiók találhatóak, melyek között 3 fehérjekódoló régió (ORF) van. Az ORF1a és az ORF1b a nem strukturális fehérjéket, az ORF2 a kapszid fehérjét kódolja.

Biológiai tulajdonságok

Az astrovírusok a környezeti tényezőkkel szemben igen jól ellenállnak. A vírus 60 °C-on 5–10 percig, -70 °C és -85 °C között 6–10 évig is megőrzi a fertőzőképességét. Az astrovírusok ellenállóak különböző detergenssek, lipidoldószeres és a kloroform hatásával szemben, és a savas kémhatást (pH: 3,0) is jól tűrik. A fertőzőképességüket sokáig megőrzik élettelen felszíneken, székletmintákban, felszíni és rekreációs vizekben, tengervízben, de pl. kórházi felületeken, üzemi étkezdékben, az óvodák és időszotthonok berendezési tárgyain is.

A terjedés módja, epidemiológia

A humán astrovírusok leggyakoribb terjedési útja a fekáliis-orális átvitel, amelyben a széklet közvetlen vagy

közvetett szóródása játszik szerepet. Utóbbi esetben a szennyezett környezeti tárgyak, eszközök az astrovírus-fertőzések forrásai (pl. közintézmények, óvodák, idősek otthonai, nozokomiális kórházi fertőzések). Az astrovírusok magas rizikójú élelmiszer (pl. nyers osztriga és kagyló), szennyeződő élelmiszer (pl. zöldségek és bogyós gyümölcsök fekáliával szennyezett öntözővízzel való kezelése; tünetes vagy tünetmentes ételkészítő vagy ételosztó általi szennyeződés) és víz (pl. szennyezett ivóvíz, édesvíz, tengervíz, rekreációs víz) útján is terjedhetnek. Akár 10^{10} számú astrovírus is jelen lehet 1 ml székletben, amely a tünetek elmúta után még 2 hétig ürülhet a fertőzött személy székletében. Újabb nem zárják ki az astrovírusok állatról emberre való átvitelének (zoonózis) lehetőségét sem (ugyanis ugyanabban a gazdafajban többféle genetikai/antigén vonalhoz tartozó astrovírust is azonosítottak az elmúlt években, és egyes szeroepidemiológiai vizsgálatok is ezt támogatják). Bonyolítja a képet, hogy a gastroenteritist okozó klasszikus humán astrovírusok átvitele mellett a neurovirulens humán astrovírusok eredete és átvitele egyelőre nem ismert.

A humán astrovírusok világszerte elterjedtek. Szórványos és járványos gastroenteritist is okozhatnak, elsősorban csecsemők és kisgyermek (3 éves kor alatt), idősek és immunszuppresszált (pl. HIV-fertőzött, csontvelőtranszplantált stb.) betegek körében. Utóbbiak esetében krónikus gastroenteritis és krónikus vírusürítés is lehetséges. Az astrovírusok a szórványos gastroenteritisek 1–10%-áért lehetnek felelősek. Rossz higiénés és szociális környezetben az astrovírus-fertőzések gyakoribbak. Több ezer megbetegedéssel járó élelmiszer eredetű astrovírusjárványt is leírtak már, és hazai astrovírusjárvány is publikálásra került. Az astrovírus okozta megbetegedések halmozódása a mérsékelt égvön a téli hónapokra, a trópusi országokban a hűvösebb, esős évszakra jellemző, de a szezonális még vitatott. Az biztos, hogy astrovírus-fertőzés a nyári hónapokban is lehetséges. Szeroepidemiológiai vizsgálatok szerint 5 éves életkorra a populáció 90–100%-ának vannak ellenanyagai a humán astrovírus 1-es típusával szemben, jelezve a gyermekkori általános átfertőzöttséget. Kiterjedtebb molekuláris epidemiológiai vizsgálatok is csak a klasszikus humán astrovírusok esetében állnak rendelkezésre. Ennek alapján a klasszikus humán astrovírus 1-es típusának dominanciájáról számoltak be. Feltehető azonban, hogy az egyes típusok dominanciája földrajzi térben és időben változhat, nem beszélve arról, hogy az alkalmazott módszerek érzékenysége is jelentősen befolyásolhatja a vizsgálati eredményekből levonható következtetéseket. A klasszikus humán astrovírusok kimutatására alkalmazott primerek például nem mutatják ki az újonnan felfedezett humán astrovírusokat. Ez azt is jelenti, hogy a humán

astrovírusok valós klinikai szerepe és jelentősége még nem teljesen ismert.

Az elmúlt 10 évben került felismerésre az is, hogy a mamastrovírusok egyes csoportjai állatokban és emberben is neurovirulensek és képesek extraintestinalis, központi idegrendszeri megbetegedést kiváltani. Emberben eddig több, mint 10 ilyen – súlyos, legtöbbször halálos kimenetelű – astrovírus-fertőzés került közlésre, döntő többségében immunszuppresszált (elsősorban csontvelőtranszplantált) betegek körében.

Klinikum

A klasszikus dogma szerint a klasszikus humán astrovírusok heveny gyomor-bélrendszeri fertőzést, gastroenteritist okoznak. Az astrovírusok a vékonybél (elsősorban a jejunum) hámsejtjeiben szaporodhatnak, de a fertőzés és a betegség patomechanizmusa részleteiben nem ismert. A gyakoriság és a megbetegedések súlyossága alapján az astrovírus a negyedik legfontosabb kórokozó a virális gastroenteritisek körében a rotavírus, a calicivírus (norovírus és sapovírus) és az enterális adenovírus után. A fertőzés lappangási ideje 3–5 nap, a tünetek átlagosan 2–3 napig tartanak. A legjellemzőbb tünetek a gyakori, híg hasmenés (72–100%; 4-szer/24 óra), a hasi fájdalom (50%), a hányás (20–70%), a hőemelkedés (20–25%) és az étvágytalanság. Véres széklet nem fordul elő. Enyhe dehidráció 24–30%-ban, súlyos dehidráció kevesebb, mint 5%-ban jelentkezik, ezért kórházi ellátásra csak ritkán van szükség. Az astrovírus okozta halálozás – ép immunrendszer esetén – nagyon ritka. Az astrovírus-fertőzés komplikációkkal is járhat. Ezek a gyermekkorban kialakuló bélbetüremkedés (intussusceptio) és a laktózintolerancia. Feltehetőleg tünetmentes astrovírus-fertőzések is előfordulnak. Természetesen (pl. veleszületett és szerzett) immunhiányos alapbetegségek esetén az astrovírus-fertőzés lehet súlyos, akár életet veszélyeztető is. Egyrészt krónikus gastroenteritis alakulhat ki, krónikus vírusürítéssel, másrészt szisztémás, disszeminált fertőzés is kifejlődhet elsősorban súlyos immunhiányos állapotokban.

Az új humán astrovírusokat (MLB és VA/HMO) eredetileg székletmintákban írták le, de a gastroenteritisekben betöltött szerepük a mai napig kérdéses. Érdekes észlelet ugyanakkor, hogy az új típusú humán astrovírusokat légúti mintákból is kimutatták emberben. Igazi szemléletformáló áttörést jelentett 2010 és 2017 között, hogy egyes astrovírusokat nyércek, szarvasmarhák, juhok és sertések központi idegrendszerét érintő megbetegedésiből is azonosították (utóbbi esetben először a szerző kutatócsoportja), ahol paralízist és elhullással járó aszeptikus encephalitist, meningoencephalitist, illetve

meningoencephalomyelitist okozhatnak. Ebben az esetben a központi idegrendszer különböző sejtjeiben (pl. a neuronokban: Purkinje-sejtek, gerincvelői motoneuronok stb.) az astrovírus jelenléte kimutatható. 2010 óta tíznél több neuroinvaszív humán astrovírus okozta encephalitist, meningoencephalitis esetet írtak le, melyekből a gyakoriság sorrendjében a VA1/HMO-C, az MLB2, az MLB1, a HAstV 4-es vagy a HAstV 1-es típusa volt a kórokozó. Az esetek 80%-ban immunhiányos alapbetegséggel küzdő (többnyire csontvelő-transzplantáción átesett) személy volt. A közölt esetekből hat neuroinfekció fatális kimenetelű volt. Az astrovírusok extraintestinalis, illetve a neuroinfekcióban való szerepe még kevésbé feltárt és kevésbé közismert, ezért e kórképekben a gyakoriságuk és jelentőségük feltehetően alábecsült.

Laboratóriumi diagnosztika

Előjáróban annyit, hogy a humán astrovírusok laboratóriumi diagnosztikája nem rutinszerű, ilyen vizsgálatokat egy átlagos klinikai mikrobiológiai vagy virológiai laboratórium jelenleg nem végez. A diagnózis alapvetően a klinikai diagnózisra épül, ahol a gastroenteritisek, illetve a virális eredetű gastroenteritisek klinikai differenciáldiagnosztikai algoritmusára kell támaszkodnunk. Laboratóriumi diagnózisra elsősorban a nagyszámú megbetegedéssel járó, ismeretlen eredetű virális gastroenteritis járványok esetében kell törekednünk, amihez speciális vagy referencia virológiai laboratórium segítségét lehet kérni. Ezen kívül speciális megfontolásokat igényel az extraintestinalis, központi idegrendszert érintő astrovírus-fertőzések laboratóriumi diagnosztikája immunhiányos betegek esetében.

Elméletileg a humán astrovírus-fertőzés laboratóriumi diagnosztikájára elektronmikroszkópos, tenyésztéses, antigénkimutatási és molekuláris módszereket használhatunk. Minden módszernek megvannak az előnyei és hátrányai, valamint érzékenységi küszöbei. A szérumból történő ellenanyag-kimutatás nem játszik szerepet az astrovírusok laboratóriumi diagnosztikájában.

Az astrovírusok széketmintából való direkt elektronmikroszkópos kimutatásának történeti hagyományai vannak egyes országokban, és a vírus felfedezése is ezzel a módszerrel történt. Astrovírus okozta gastroenteritis esetén a széketminta 1 ml-e általában több mint 10^6 számú virionot tartalmaz a megbetegedés kezdőnapjain, amely így elektronmikroszkóppal kimutatható. Maga a kimutatási eljárás egyszerű és gyors, de a készülék ára és fenntartási költségei miatt valójában drága. Figyelembe kell venni azt is, hogy a jellegzetes csillag alakú struktúra csak az astrovírusok egy kis részénél ismerhető fel, így más enterális vírusokkal (pl. calicivírusok) összetéveszthetők. Az elekt-

ronmikroszkópos módszer rutin klinikai virológiai diagnosztikai célra hazánkban nem alkalmazott.

A tenyésztéses módszerek sem váltak a rutin diagnosztika részévé, mert a klasszikus humán astrovírusok nehezen vagy egyáltalán nem szaporíthatók szövetkultúrákban. A vírus okozta citopátiás hatás felismerése is nehéz, mert az astrovírus tenyésztéséhez hagyományosan 5–10%-os tripszint is használtak, amelynek ugyancsak van a sejtekre citopátiás hatása. Egyébként a tripszin hatása az astrovírus fertőzőképességének növelésére a mai napig kérdéses, feltehetően nem minden astrovírus szaporításához feltétlen szükséges. A klasszikus astrovírusok tenyésztésére a leggyakrabban alkalmazott sejtvonalak a T84 és a PLC/PRF/5 humán hepatoma sejtvonalak és különösen a CaCo-2 humán colon carcinoma sejtvonal. Az új humán astrovírusok (MLB és VA/HMO) tenyésztetőségéről még csak egy-egy pionír közlemény született 2019-ben, kevés adattal rendelkezünk. Úgy tűnik, hogy a VA1/HMO-C astrovírus humán primér asztrocita és humán immortalizált neuroblastoma SK-N-SH, tehát neuronális (!) sejtvonalakon *in vitro* szaporítható.

A virális fehérjét kimutató antigénkimutatási módszerek a klinikai mikrobiológiai diagnosztikában célravezetőbb módszerek (lennének), bár itt is fel kell hívni a figyelmet a különböző módszerek érzékenységi határaitra. A klasszikus astrovírusok esetén kereskedelmi forgalomban is elérhető néhány mono- és poliklonális savokat használó ELISA alapú és az immunkromatográfiás módszer (valamint ritkán az immun-elektronmikroszkópos és immunfluoreszcens vizsgálatok is) az astrovírus antigén(ek) széketből való kimutatására.

Valójában a legmegfelelőbb (legcélravezetőbb) diagnosztikai módszerek jelenleg az astrovírusok kimutatására a nukleinsav alapú, molekuláris módszerek. Ennek során a gastroenteritises beteg széketéből az astrovírus RNS-t reverz transzkripció-polimeráz láncreakció (konvencionális RT-PCR), valós idejű RT-PCR (RT-qPCR) vagy virális metagenomikai módszerekkel lehet kimutatni, amennyiben a virális nukleinsav koncentrációja eléri a 100–300 kópiaszámot a széketben grammonként. Előbbi két módszer érzékenysége – többek között – nagyban függ az alkalmazott primerek szekvenciáitól (a virális metagenomikai módszer szekvenciafüggetlen amplifikáció), az amplifikációs reakció körülményeitől, illetve a nukleinsav-izolálás minőségétől. Primereket terveztek a klasszikus, együtt a klasszikus és az új, illetve külön az új humán astrovírusok kimutatására is. Egyes RT-qPCR módszerek multiplex formátumúak, melyek a klasszikus astrovírusok mellett más gastroenteritist okozó vírusok (rotavírus, norovírus, sapovírus és adenovírus) szimultán vizsgálatára is lehetőséget adnak. Ezek a vizsgálati módszerek azonban drágák és csak felkészült virológiai laboratóriumban érhetők el.

Külön ki kell térni a virális metagenomikai és újgenerációs szekvenáló módszerekre. Bár e módszerek egyelőre semmiképpen sem a rutin, napi diagnosztika részei, de e modern módszerek segítségével derült fény az új humán astrovírusok létezésére és a neuroinvaszív astrovírusok felfedezésére, amely pedig paradigmaváltáshoz vezetett a humán astrovírusok okozta klinikai kórképek körében. A neuroinvaszív humán astrovírusok laboratóriumi diagnosztikája jelenleg még kiforratlan, az optimális minta is kérdéses. Úgy néz ki, hogy astrovírus okozta encephalitisben a székletből (vagy a szérumból) vagy nem vagy csak nagyon nehezen mutatható ki az astrovírus a nagyon alacsony vírusnukleinsav-mennyiség miatt. A liquor jobb minta lehet, de valójában az invazív mintavétel (pl. agybiopszia) vezethetne eredményre, ez azonban kockázatos mintavételi eljárás. *Post mortem* agybiopsziás minta természetesen jó mintának tekinthető, *post mortem* laboratóriumi diagnózis felállítását teszi lehetővé pl. egy immunhiányos beteg ismeretlen eredetű encephalitis esetén. A molekuláris, illetve virális metagenomikai módszerek hívták fel a figyelmet arra is, hogy a gastroenteritisek akár 20–30%-a valójában nem monoinfekció, hanem társfertőzés, azaz egynél több virális gastroenteritist okozó kórokozó egyidejű jelenlétével kellene számolnunk a betegknél.

A virális gastroenteritisek laboratóriumi diagnosztikájának javasolt folyamatábráját – benne az astrovírusok kimutatásával – lásd a *Virális gastroenteritisek differenciáldiagnosztikája* című fejezetben.

Megelőzés

Az astrovírus-fertőzés megelőzésében, az emberről emberre való terjedés megakadályozásában a klasszikus higiénés eljárások (kézmosás, kontaminált felületek fertőtlenítése stb.) alkalmazásának van szerepe. Figyelembe kell venni azonban azt is, hogy az astrovírus a környezeti hatásoknak jól ellenáll, és a hagyományos fertőtlenítési eljárások sem mindig képesek az astrovírusokat inaktíválni. A víz- és élelmiszerkezelési szabályok és eljárások

betartásával, betartatásával az ivóvíz és az élelmiszer eredetű fertőzések száma csökkenthető. Az ivóvízben az astrovírus 1 mg/ml szabad klór jelenlétében 2 órán belül inaktíválható. Humán astrovírus-fertőzések elleni vakcina jelenleg nem áll rendelkezésre.

Kezelés

Specifikus antivirális kezelési lehetőség nincs. Viszont mindenképpen kerüljük a gyomor-bélrendszer motilitását gátló szerek alkalmazását! Gyermekek esetén e szerek használata pedig tilos! Az astrovírus okozta gastroenteritis során a hasmenéssel és hányással elvesztett folyadék, illetve só következtében kialakuló dehidráció felismerése és kezelése a legfontosabb teendő. Amennyiben lehet, akkor orálisan, ha nem, akkor parenterális úton kell pótolni a folyadékot és az elektrolitokat. Az újonnan felismert, neuroinvaszív humán astrovírus-fertőzés kezelése nem megoldott, új kihívás.

IRODALOM

- Bosch A, Pintó RM, Guix S. Human astroviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):1048-1074.
- Pankovics P, Boros Á, Rovács M, Nagy E, Krisztián E, Vollain M, Reuter G. Human astrovirus okozta gastroenteritis-járvány első hazai igazolása. *Orv Hetil.* 2011;152(2):45-50.
- Reuter G, Pankovics P, Boros Á. Nonsuppurative (aseptic) meningoencephalomyelitis associated with neurovirulent astrovirus infections in humans and animals. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31:e00040-18.
- Vu DL, Bosch A, Pintó RM, Guix S. Epidemiology of classic and novel human astrovirus: Gastroenteritis and beyond. *Viruses.* 2017;9(2):33.
- Vu DL, Cordey S, Brito F, Kaiser L. Novel human astroviruses: Novel human diseases? *J Clin Virol.* 2016;82:56-63.

17. CALICIVIRIDAE

REUTER GÁBOR

Felfedezés, taxonómia

A calicivírusok a *Caliciviridae* víruscsalád tagjai, amelyeknek a gerincesek (emlősök, madarak és halak) a gazdafajai. A calicivírus víruscsalád első és legismertebb humán kórokozó tagját, a Norwalk-vírust, egy 1968-ban az amerikai Norwalk városban (Ohio, USA) lezajlott gastroenteritis-járvány székletmintáiból mutatták ki immun-elektronmikroszkópos vizsgálattal *Albert Kapikian* és munkatársai 1972-ben. Hosszú időn keresztül – a molekuláris vizsgálatok kezdetéig – a Norwalk-vírushoz hasonló vírusokat „Norwalk-szerű vírusoknak” nevezték. Hasonlóképpen, a Norwalk-vírus rokonát, az 1982-ben Sapporóban (Japán) leírt Sapporo-vírust és a hasonló vírusokat „Sapporo-szerű vírusok”-ként emlegették. A *Caliciviridae* családnak jelenleg 11 hivatalosan elfogadott nemzetsége (*Bavovirus*, *Lagovirus*, *Minovirus*, *Nacovirus*, *Nebovirus*, *Norovirus*, *Recovirus*, *Salovirus*, *Sapovirus*, *Valovirus* és *Vesivirus*) van. Ezek közül két nemzetség tagjai – a norovírusok és a sapovírusok – az ismert humán kórokozók (az ún. humán calicivírusok). Mind a norovírusok, mind a sapovírusok kiemelkedő szerepet játszanak a heveny gastroenteritis-fertőzésekben és megbetegedésekben világszerte, így hazánkban is. A betegség első leírása „winter vomiting disease” néven 1929-ből, *John Zahorskytől* származik, utalva a kórkép legjellemzőbb tünetére, a hányásra és a betegség téli halmozódására. A norovírusok és a sapovírusok genetikailag rendkívül változatosak és a gyakori mutációk miatt rendkívül változékonyak, rekombinációra is képesek. Valójában „kvázispecíes”-ek, számtalan genocsoport és genotípus ismert minden nemzetségben. A norovírusok új – duális – osztályozása és nevezéktana a fő kapszid (VP1) fehérje aminosav, illetve az RNS-függő RNS polimeráz (RdRp) régió nukleotid szekvenciáját együttesen veszi figyelembe. Jelenleg norovírus esetében a VP1 alapján 10 genocsoportot (GI-GX) és 49 genotípust különböztethetünk meg, az RdRp esetében pedig 8 P csoportot és ezen belül 60 P típust. Értelemszerűen e két génrégió kombinációjaként potenciálisan igen nagyszámú genetikai variáció lehetséges. A tenyésztési nehézség miatt a norovírus és a sapovírus szerotípusok száma nem ismert, de valószínűleg közelíti a genotípusok számát. Az emberben eddig kimutatott norovírusok a GI, GII és GIV VP1 genocsoportokba tartoznak, melyek közül a

fertőzések több, mint 90%-át világszerte a GII genocsoportú norovírusok okozzák.

Morfológia, genomszerkezet

A különböző calicivírusok eltérő felszíni morfológiát mutatnak elektronmikroszkópos képeken. A norovírusok kicsi (27–35 nm), kerek, strukturált szerkezetű vírusok, a sapovírusok pedig ugyancsak kisméretűek (30–38 nm), de kehelyre, kupára (calyx, calices; latin) emlékeztető felszíni morfológiával rendelkeznek. Kezdetben ezért a két víruscsoportot az eltérő morfológia miatt külön kezelték, de a molekuláris genetikai vizsgálatok eredményeire támaszkodva 1998-ban egyesítették őket a *Caliciviridae* családba. A calicivírusok 6,4–8,5 kilobázis hosszúságú, pozitív, egyszálú RNS örökítő anyagot tartalmazó, burok nélküli, ikozahedrális kapszid szimmetriát mutató vírusok. A norovírusok genetikai állománya 3 nyitott leolvasási keretet tartalmaz (ORF: open reading frame): az ORF1 a nem strukturális elemeket, köztük az RNS-függő RNS-polimerázt, az ORF2 a virális kapszid proteint (VP1) kódolja. Az ORF3 egy kis, feltehetőleg ugyancsak szerkezeti fehérje (VP2) kifejeződéséért felelős. Az ORF2 kb. 1550 nukleotid hosszú, és az átíródo kapszid fehérje több (N-S-P1A-P2-P1B) doménből áll. A domének között az S (shell) a kapszid felszínének kagylószerű bemélyedéseit (innen ered a calicivírus név), a P (protruding) a kapszidot felépítő fehérje felszínről árkádszerűen kiemelkedő részeit jelenti. A konzervatív rész nagy valószínűséggel a receptor kötésért, a P és ezen belül is a P2 domén a változékonyságért/antigenitásért lehet inkább felelős. A kapszidot 180 kapszomer építi fel 90 dimerből. A sapovírusok csak 2 nyitott leolvasási kerettel rendelkeznek (ORF1 és ORF2).

Biológiai tulajdonságok

A humán calicivírusok környezeti hatásoknak igen ellenállóak. A vezetékes vízben használt szokásos klorid-koncentráció nem inaktíválja őket, és e tekintetben a poliovírusoknál is rezisztensebbek. Sikeres elölés csak 1000 mg/kg (1000 ppm) koncentrációjú hypoklorittal érhető el. A norovírusok ellenállnak a 2,7-es pH-nak szobahőn 3 órán át, és a 60 °C-os hőnek is 30 percig. A sapovíru-

sok stabilak 3,0 és 8,0 pH között szobahőn 1 órán át, és 56 °C-on 2 órán át.

Számos norovírus képes kötődni a hámsejtek felszínén található különböző szénhidrát-csoportokat tartalmazó szöveti-vércsoport antigénekhez (HBGA, Lewis, ABO stb.). Az egyes norovírus típusok más-más vércsoport-antigénhez kötődnek nagyobb affinitással. Ismerünk egy rezisztenciagént is, amely jelentősen befolyásolja/csökkenti a gazdaszervezet fogékonyságát a norovírus-fertőzés iránt. A háttérben egy homozigóta nukleotid pontmutáció áll, amely a vércsoport-antigének szénhidrát-komponenseit kialakító fukosyltranszferáz 2 nevű enzimfehérje (FUT2) génjében található. Ez a mutáció, amely inaktíválja az enzim működését, az európai populáció ~20 százalékában jelen van. Ezek alapján egyes vércsoport-antigéneket a norovírusok potenciális receptorainak tekintenek. Sapovírus esetén ilyen összefüggést vércsoport-antigénnel nem találtak. A calicivírusok sejtbe jutása pontosan nem ismert. A sejtbe lépve az RNS-genom mRNS-ként viselkedik, a riboszómák leolvassák a citoplazmában, és vírusfehérjék termelődnek. Az RNS-replikáció során pedig szubgenomikus RNS keletkezik, ami a többlet kapszidfehérje révén lehetővé teszi a nagy mennyiségű vírusrészecske keletkezését.

Mind a norovírus, mind a sapovírus nemzetségben – a humán vírusok mellett – ismertek állati vírusok is. Norovírust kimutattak már többek között sertésben, szarvasmarhában, juhban, kutyában, macskában, oroszlánban, egérben, denevérben és tengeri emlősben. Ezek közül a sertés norovírusok (GII.11, GII.18 és GII.19) állnak genetikailag a legközelebb a humán norovírusokhoz. Sapovírus ismert sertésben, kutyában, nyérben, oroszlánfókában, denevérben és egérben. A norovírust sertésben, szarvasmarhában és kutyában, a sapovírust sertések körében hazánkban is sikerült már leírni.

Terjedési mód, epidemiológia

Norovírusok

A norovírusok a szórványos (endémiás), heveny gastroenteritis megbetegedések mellett világszerte kiemelkedő – és Magyarországon vezető – szerepet játszanak a heveny, hányással-hasmenéssel járó gastroenteritis-járványokban. Epidémiát és pandémiát is okozhatnak. A szórványos kisgyermekkorú bélfertőzések 20 százalékát, a gastroenteritis-járványoknak pedig a 70–90 százalékát okozzák. Feltehetően minden évben legalább egyszer átesik norovírus-fertőzésen a populáció minden tagja. Korábban évente 35–45 ezer jelentett norovírus-fertőzéshez köthető megbetegedés (orvosi vizit) és 150–300

nyilvántartott norovírus-járvány szerepelt a hazai statisztikákban, mely a valós esetszámokat megbecsülve csak a jéghegy csúcsa lehet. Sajnos a 2012-ben megváltoztatott hazai jogszabály már nem írja elő feltételek nélkül az „enteritis infectiosa” és az enterális járványok kötelező bejelentését, ezért ezek az események jelenleg rejtve maradnak.

A járványok az időlegesen zárt vagy félig zárt emberi közösségekben (kórház, egészségügyi és szociális intézmény, öregek otthonai, bölcsőde, óvoda, iskola, gyermektábor, kollégium, laktanya, szálloda, étterem, kirándulóhajó, hadihajó, óceánjáró stb.) alakulnak ki a legkönnyebben. A családi és a néhány tíz főt érintő megbetegedések mellett a több ezer embert érintő járványok kialakulására is van példa. A megbetegedések egész évben előfordulnak, de a mérsékelt égövön erős őszi végi, téli és kora tavaszi halmozódást mutatnak („winter vomiting disease”). Az epidémiák, járványok száma (a járványos időszak erőssége) és a norovírus genotípusok között összefüggés van. Bár jelenleg emberben 3 humán norovírus VP1 genocsoportot (GI, GII és GIV) és ezen belül 34-féle norovírus genotípust (GI: 9, GII: 24, GIV: 1) ismerünk, ezek előfordulási gyakorisága nagymértékben különbözik. A gastroenteritis-járványok >90 százalékát a GII genocsoportú vírusok okozzák (a maradék az GI-es genocsoportú vírusokhoz köthető, a GIV kevesebb, mint 0,1%). Az elmúlt közel 30 évben (1990 és 2019 között) a járványok 70–80 százalékának háttérben azonban egyetlen genotípus, a GII.4 jelű norovírus állt. Ez a genotípus az, amely a járványok számát tekintve gyakorlatilag minden évben a szezonális kiugrást okozza a téli-tavaszi időszakban hazánkban és többnyire világszerte is (kivéteklént a 2015/2016-os szezon tekinthető, amikor a GII.17 jelű norovírus volt a domináns). Más szóval, a norovírus-járványszám emelkedésének a legvalószínűbb oka, hogy az adott populációban egy új GII.4 genetikai variáns jelenik meg egy nemzetközi járvány részeként. A hajtóereje az antigén drift, elsősorban a kapszid régióban bekövetkező pontmutációk felhalmozódása. Az elmúlt 30 évben hat GII.4 antigén drift variáns (sorrendben: US95/96; Farmington Hills 2002; Hunter 2004; Den Haag 2006b; New Orleans 2009; Sydney 2012, ahol az év a pandémia első évét jelöli) okozott jelentős epidémiát világszerte és hazánkban is. Ez a jellegzetesség – nagyon leegyszerűsítve – hasonlít az influenzavírusnál már ismert antigén drift (sodródás) jelenségéhez, amikor a fogékony populációban 2–4 év alatt alakul ki megfelelő szintű immunitás az adott domináns influenzavírus-variánssal szemben. Ezt követően pedig egy genetikailag módosult, antigenitásában megváltozott influenzavírus (drift-variáns) szorítja ki a korábbi variánst, amely ellen a populáció újabb 2–4 év alatt szerez ismét majd bizo-

nyos szintű immunitást. Érdekes jelenség a norovírusoknál, hogy egy-egy pre-adaptálódott, potenciális pandémiás GII.4 variáns már évekkel a pandémia indulása előtt kimutatható kis számban a humán populációban. Ez azt is jelentheti, hogy a genetikai változás szükséges, de nem elégséges feltétele egy új GII.4 norovírus-pandémia esélyes kialakulásának.

A norovírusok minden életkorban mind a jó, mind a rossz szociális körülmények között élő országokban képesek megbetegedést kiváltani. Rendkívül fertőzőek, a széklettel közvetlen vagy közvetett módon, fekális-orális úton nagyon könnyen és gyorsan terjednek („piszkos kezek”), de fontos szerepe van az átvitelben a széklettel szennyezett élelmiszernek, víznek, illetve az explozív és projektilis hányás során keletkező (szóródó) aeroszolnak is. A vírus sokféle módon történő terjedését az teszi lehetővé, hogy – szemben az egyéb széklet-száj útján terjedő kórokozókkal – a calicivírus-fertőzés létrejöttéhez már hús fertőző vírus is elegendő. Ez annak tudatában, hogy 1 g székletben akár egymillió víruspartikula is jelen lehet, azt jelenti, hogy 10 g széklettel akár félmillió embert is meg lehetne fertőzni. A kórházi, egészségügyi, szociális és idősothonokban kitört járványok rendszerint nosocomialis járványok, amelyek közvetlen vagy a környezet széklet- és hányadékszóródása miatt közvetett kontaktussal terjednek és hetekig, akár hónapokig is elhúzódhatnak. A közvetlen kontaktussal való átvitel szép példái a közvetlen testi kapcsolattal járó sportversenyek (amerikai foci, kézilabda stb.) szereplői között kitört járványok is. A konyhai étkeztetéshez, rendezvényekhez kapcsolt járványok pedig élelmiszer eredetű járványok. Itt a vírus vagy az alapanyagokkal kerül konyhai feldolgozásra (széklettel szennyezett bogyós gyümölcsök, saláták stb.), majd az asztalra, vagy a beteg (illetve fertőzött), vírust ürítő konyhai dolgozó szennyezi be és osztja szét a kézbe került élelmiszereket, például péksüteményeket, hidegtalakat, szendvicseket, tortákat stb. Ez a terjedési mód járványszegzonban gyakoribb, hiszen a populációban ekkor amúgy is folyamatosan kering a domináns vírus. Számos tanulságos hazai példa akad arra, amikor a betegsége ellenére dolgozó személyzet lehetett az élelmiszerjárvány forrása. Érdekes – de egyelőre nem megmagyarázott – szignifikáns statisztikai összefüggés van a norovírus genotípusok és a járványok típusa között is. A GII.4 genotípusú vírusok előszeretettel terjednek közvetlen kontaktussal (kórházi járványok), míg a GI-es típusú norovírusok (melyeket a felismert norovírus-járványok 5–10 százalékából lehet csak kimutatni) többnyire élelmiszer eredetű járványok okozói, amikor a vírus eredetileg is az élelmiszer-alapanyagban volt. A járványügyi felderítő munkában ezt fel lehet használni, hiszen az egyébként járványokozóként ritka GI-es genocsoportú norovírus kimutatása esetén az élelmiszer eredetű fertőzőforrás szerepe merülhet fel. Ha a vírus a szennyvízzel

bekerül az ivóvízhálózatba (csőtörés, vezeték-karbantartás, fertőtlenítési hiba stb.), az ivóvizekbe (csapvíz, forrásvíz, karsztvíz, palackozott víz stb.) vagy a fürdővizek (uszodák, sportmedencék, rekreációs tavak vizei stb.) szennyeződnek, vízjárvány alakul ki. Bár ilyenkor rendszerint egyszerre többféle enterális kórokozóval történik a fertőződés (kevert fertőzés), norovírust szinte minden esetben ki lehet mutatni. Erre világviszonylatban is jelentős példa a 2006 nyarán Miskolcon bekövetkezett vízjárvány, amely a legtöbb megbetegedéssel járó vízjárvány volt a hazai epidemiológiai nyilvántartás történetében. Több mint 3600 megbetegedés történt, s a fertőzésnek kitett személyek becsült száma 65 ezer volt. A miskolci vezetékvesztéses vízvezeték, amelyet addig a várost körbevevő karsztvíz biztonságosan táplált, egy igen heves esőzést követő árvíz következtében fekélyiárral szennyeződött. Szerencsétlen módon ez az igen jelentős számú potenciális megbetegedéssel járó járványügyi esemény egybeesett egy új, virulens GII.4 variáns (GII.4-2006b) norovírus megjelenésével, amely a vírus nagymértékű klonális felsokszorozódásához vezetett előbb a régióban, majd a hazai populációban. Ez felgyorsította és fel is erősítette a soron következő 2006/2007-es norovírus-járványszegzont, amely a hazai norovírus surveillance óta a legerősebb volt. Általános következtetésként levonható az esetből, hogy jelentős közegészségügyi katasztrófának a norovírusok esetében jelentős másodlagos hatása lehet. Ez nem meglepő akkor, ha tudjuk, hogy egy norovírus-járványban akár 50% felett is lehet a másodlagos (az eredeti fertőzőforráshoz közvetlenül már nem köthető) fertőzések aránya.

Sapovírusok

A sapovírusok epidemiológiája a norovírusokéhoz képest kevésbé ismert. Járványok okozójaként ritkán mutatták ki őket, és csak kisebb mértékben tartjuk felelősnek a szórványos gastroenteritisek okaként újszülöttek, csecsemők, kisgyermek és idősek körében. A gyermekkor, kórházi ellátást igénylő gastroenteritisek 5–10 százalékát okozhatják. Mind szórványos gyermekkorú sapovírus-fertőzéseket, mind sapovírus okozta járványt sikerült már hazánkban is leírni.

A norovírusok és a sapovírusok jelenléte állatokban, különösen a háziállatokban felvetette egyes állatok rezervoár szerepét és a vírusok állatról emberre való terjedésének lehetőségét. Ezek a feltételezések valószínűsíthetők, azonban egyelőre még nem nyertek tudományos bizonyítást. Friss észlelet, hogy azonos humán norovírust (GII.4 Sydney) lehetett kimutatni egymással szoros kapcsolatban élő gyermek és kutya 10 nap különbséggel kezdődött hasmenéses megbetegedéseiből, mely feltehetően emberről állatra történt átvitel volt.

Patogenezis

Az inkubációs idő rövid, általában 24–48 óra (átlagosan 29 óra), amely azonban függ a fertőző dózis nagyságától. Így nagy mennyiségű vírus szervezetbe jutása esetén (élelmiszerrel) akár 6 órára is csökkenhet a lappangási idő. Kevés, 20 fertőző víruspartikula is elég a megbetegedéshez. Összehasonlításképpen: 1 ml székletben 1 millió vírus is lehet. A rotavírusokhoz hasonlóan a humán calicivírusok is a vékonybélbolyhok (jejunum) sejteinek morfológiai és funkcionális károsodását okozzák. A vírusreplikáció pontos összefüggései azonban nem ismertek, és az enterocytákon kívül immunsejteket (makrofágok, dendritikus sejtek és B-sejtek) is fertőzhetnek. Feltehetően a norovírusok az M-sejteken keresztül juthatnak el az immunsejtekig. Nem kizárt, hogy a norovírusok és az intestinalis bakteriális flóra tagjai között is van kölcsönös kapcsolat, amely elősegíti a patogenezist. A gyomorban szövettani elváltozást nem találtak. A gyomor ürülése viszont csökkent, amelyet a hányinger és a hányás tüneteivel hoznak összefüggésbe. A patogenezisben egyes vércsoportok antigénjeinek szerepe fontosnak látszik. Különböző norovírusok eltérő erősségű kötődést mutatnak különböző vércsoport-antigénekkal, amelyek a bélrendszer sejtjein is megtalálhatók. A norovírusok ürülése a székletben hosszabb ideig tart, mint azt korábban gondoltuk. Már a tünetek megjelenése előtt kezdődik, és átlagosan 10–14 napig tart. Azonban a csecsemők és a kisgyermek 25–40 százaléka még három héttel a fertőzést követően is ürítheti a vírust. Immunszuppresszált állapotban akár egy évig is lehet vírusürítés a székletben. Mindezek nagymértékben elősegítik a norovírus átvételének lehetőségét. A norovírus-nukleinsav az esetek 15 százalékában kimutatható a vérből is, ahová – feltehetően – a bélhuzamból passzívan kerül. A sapovírus ürítése hamarabb lecseng. Nyolc nappal a fertőzést követően a betegek székletének még kb. 50 százalékából lehet sapovírust kimutatni, de a 15. napon már 15% alá csökken a vírust ürítők aránya.

Klinikum

A norovírus okozta megbetegedés, a heveny gastroenteritis középsúlyos erősségű gyomor-bélrendszeri tünetekkel jár, de általában a rotavírus-fertőzéshez képest enyhébb lefolyású. Prodromális szakasz nincs. A vezető tünetek a nagyon hirtelen kezdődő hányás (gyermekeknél gyakori a sugárhányás), a visszatartatlan, híg-vizes konzisztenciájú, gyakori és nagy mennyiségű, de nem véres székletürítéssel járó hasmenés, a testhőmérséklet emelkedése (többnyire csak hőemelkedés) és a görcsös hasi fájdalom. További kellemetlen tünetek a

hányinger, émelygés, gyengeség, levertség, fej- és izomfájdalom. Gyermekek esetén a hányás (akár hasmenés nélkül), felnőttek körében a hasmenés (akár hányás nélkül) szignifikánsan gyakoribb. Előfordul, hogy a heves paraszimpatikus idegrendszeri aktivitás miatt ájulás, összeesés, átmeneti eszméletvesztés is bekövetkezik. A kezdeti gyorsan kialakuló és súlyosnak tűnő klinikai kép akár órák alatt is látványosan javulhat. A széklet konzisztenciája a heveny szakot követően fokozatosan homoksárga színűvé és kenhetően formálttá válik. A megbetegedés tüneteinek lefolyási ideje átlagosan 2–4 nap, de a széklet állaga csak 7–10 nap múlva rendeződik. Súlyosabb só- és folyadékvesztés esetén kórházi ellátásra is szükség lehet. Erős stressznek kitett személyek fertőzések (például első vonalban bevetett katonák körében) súlyos komplikációról (disszeminált intravasculáris coagulatio) számoltak be. Immunszuppresszált állapotban a norovírus okozta hasmenés akár hónapokig is elhúzódhat. Csecsemő- és időskorban (65 év felett), valamint alapbetegséggel küzdők (pl. csontvelő-transzplantáltak, szervtranszplantáltak, immunkompromittált személyek) körében a norovírus-fertőzés okozta következmények súlyosabbak, sőt a halálozás sem ritka. Becslések szerint évente körülbelül 70 000 és 200 000 közötti számú személy hal meg norovírus-fertőzés következtében a világon. Tünetmentes fertőződés lehetséges – az örökletes fucosyltransferáz 2 (FUT2) enzim mutáns személyek valószínűleg ebbe a körbe tartoznak.

A sapovírus-fertőzés klinikai képe a norovírus okozta gastroenteritishez képest enyhébb lefolyású, de attól nem megkülönböztethető. Elsősorban újszülöttek, csecsemők és idősek körében fordulnak elő a tünetekkel járó fertőzések.

Az immunválasz jellemzői

Az immunitás kevésbé ismert, vizsgálata a calicivírusok esetén számos, jelenleg nem megoldott nehézségbe ütközik, a rendelkezésre álló tanulmányok pedig ellentmondásosak. A jelenlegi feltételezések szerint az immunitás rövid távú és típuspecifikus. Klinikai tünetekkel járó újrafertőződés, rövid időn belül, ugyanazzal a vírussal is lehetséges, amelyet az önkénteseken végzett történeti kísérletek megerősítenek. Bizonyos szintű genetikai rezisztencia elképzelhető bizonyos norovírusokkal szemben a korábban ismertett vércsoport-antigének kifejeződésének hiánya esetén, de a vércsoport-antigénmintázatok és a norovírus típusok nagy száma és kombinációs lehetősége miatt valamilyen szintű fogékonyság mégsem zárható ki senkinél. Tény, hogy a FUT2 mutáns személyek esetén a norovírus ellenes ellenanyagok alaptitere a szérumban alacsonyabb. Az anyai ellenanyagok átjutnak a placentán, ezért az újszülötteknél az ellenanyag mérhető.

Az első 6 hónapban az ellenanyagszint lecsökken, majd – immár a fertőzések miatt – ismét gyorsan emelkedik a prevalencia. A szeroepidemiológiai adatok szerint az egyévesek körében meghaladja a 60 százalékot, négyéves korban eléri a 90–100 százalékot a norovírus-fertőzésen átesettek aránya.

Laboratóriumi diagnosztika

A korábban az epidemiológiai munkában alkalmazott 4 klasszikus ismérv alapján (Kaplan-kritériumok) 85–95 százalékban behatárolhatók a norovírusok okozta járványok: 1) a székletmintákból gastroenteritist okozó baktérium vagy parazita nem mutatható ki; 2) a hányás 50 százaléknál gyakoribb tünet; 3) a betegség átlagos lefolyása 12–60 óra; 4) az inkubációs idő 24–48 óra között van. Ez az aktuális járvány esetén természetesen nem helyettesíti a specifikus laboratóriumi vizsgálatokat, de egyszerűen és jól használható segítséget ad a célzott járványügyi munkában, főleg a felderítés kezdeti időszakában.

A calicivírusok kimutatásának vizsgálati mintája a széklet. A humán calicivírusok hagyományos virológiai módszerekkel (állatoltás, tenyésztés) nem vizsgálhatók. Rutinszerűen tenyészteni eddig a nagy erőfeszítések ellenére sem sikerült őket. Ebből a szempontból fontos előrelépés, hogy újabban sikeresen próbálkoztak egyes humán norovírus genotípusok tenyésztésére háromdimenziós, humán intestinalis enteroid („mini-gut”) alkalmazásával, mely a vékonybél sejtjes összetevőit és struktúráját a fertőzés szempontjából komplexebben modellezi. Feltehetően a humán norovírusok sikeres tenyésztéséhez a béllumenben lévő további anyagokra (pl. epesavak) és molekulákra is szükség lehet. Hosszú ideig az elektronmikroszkópos vizsgálat volt az egyetlen lehetőség a calicivírusok székletből való kimutatásának. Ennek a módszernek az érzékenysége azonban nagyon alacsony (10^6 vírus/ml minta), a humán calicivírusok esetén ma már nem javasolt az alkalmazása. A norovírus antigén kimutatása a betegek székletmintájából néhány év óta a kereskedelmi forgalomban is kapható ELISA- és újabban immunokromatográfiás gyorstesztekkel megpróbálható. E módszerek érzékenysége is nagymértékben változó (ELISA: 30–80%, immunkromatográfia: 17–80%, de mindenképpen kisebb, mint az RT-PCR alapú módszereké), és még további fejlesztéseket igényelnének mielőtt – a járványügyi laboratóriumi vizsgálatokon kívül – a rutin klinikai laboratóriumok egyedi minták diagnosztikai vizsgálatára alkalmaznák. A molekuláris módszerek megjelenése viszont áttörést hozott e vírusok diagnosztikájában. A humán calicivírusok genetikai alapú kimutatása (RT-PCR; real-time PCR, multiplex real-time PCR) és szekvenciameghatározása a járvány-

ügyi összefüggések (molekuláris epidemiológia) miatt hasznos és már hazánkban is komoly hagyományai vannak. Nincs standard módszer, a calicivírusok genetikai sokszínűsége és gyors változása miatt az adott célnak megfelelő primerek körültekintő kiválasztása döntő fontosságú a sikeres molekuláris kimutatáshoz. Elvileg a szekvenciafüggetlen amplifikációs eljárások (virális metagenomika és újgenerációs szekvenálási módszerek) szóba jöhetnek, de ezek az eljárások egyelőre még nem a mindennapi laboratóriumi diagnosztikai munka részei. A klinikai gyakorlat számára valódi megoldást jelentő, a klinikai mikrobiológiai laboratóriumban alkalmazható érzékeny, olcsó és egyszerűen kivitelezhető humán calicivírus-fertőzést kimutató módszer (alkalmazása) valójában még várat magára.

Gyakran felmerül a kérdés, hogy a calicivírusok kimutathatók-e a székleten kívül más mintából, például a lehetséges vagy feltételezett fertőző forrásból (például szennyezett élelmiszerből, ivóvízből, fürdővízből, hányadékból stb.). Jelenleg ez a kérdés nem megoldott, számos technikai problémával is szembesülünk. Nehezebb a kimutatást ezekből a mintákból a térfogategységre eső alacsony vírusrészlet (ne felejtjük el, hogy 10–20 norovírus/ml már elég a megbetegedéshez, de ennyi vírus/nukleinsav még nem elég a kimutatáshoz a jelenleg alkalmazott módszerek érzékenységi küszöbe miatt), a vírus feltehetően nem egyenletes eloszlása, adott esetben átmeneti jelenléte a még csak feltételezetten szennyezett mintá(k)ban. A szaporodó baktériumokkal ellentétben a vírusok száma csak csökkenhet a vizsgálati mintában a mintavételtől, a minta szállításán, tárolásán át a mintafeldolgozás különböző lépéseig. Bekoncentrált minta esetén (pl. több liter vagy több 10 liter víz feldolgozása esetén) az RT-PCR reakciót gátló anyagokat is bekonzentráljuk. A molekuláris módszerek érzékenységéről pedig már szót ejtettünk. Ha ezek ellenére mégis sikerül kimutatni e mintákból a calicivírust, az többnyire ritka kuriózum a szakirodalomban.

A szerológiai módszerek a calicivírusok laboratóriumi diagnosztikájában nem elérhetőek.

A virális gastroenteritisek laboratóriumi diagnosztikájának javasolt folyamatábráját – benne a humán calicivírusok kimutatásával – lásd a *Virális gastroenteritisek differenciáldiagnosztikája* című fejezetben.

Megelőzés

A norovírus-járványok jelentős morbiditással és gazdasági kiadásokkal járnak. A járványos megbetegedések bejelentendők a járványügyi hatóságnak. Nincs specifikus megelőzési lehetőség a calicivírus-fertőzés esetén. A megelőzés a klasszikus higiénés és közegészségügyi rendszabályok betartására épül, melyek csupán csök-

kentik e nagy fertőzőképességű vírusok átvitelének valószínűségét. A calicivírusok a szokásosnál ellenállóbbak az általánosan alkalmazott fertőtlenítőszerrel és -koncentrációkkal szemben, és csak igen szigorú – akár az adott intézmény működését is korlátozó – járványügyi eszközökkel (elkülönítés, felvételi zárlat stb.) lehet a már kialakult közösségi járványt megfékezni. Ezért célszerű a közintézményekben az aktív megelőző szemlélet kialakítása és fenntartása. Norovírus-járvány esetén a cél a fertőzés forrásának megtalálása, kiiktatása és a további, emberről emberre terjedés gátlása a vírus tulajdonságainak figyelembevételével. Ez különösen fontos az élelmiszer és víz eredetű járványok elkerülése és megfékezése esetén. Az élelmiszerek előállítása során (a „termőföldtől az asztalig”) be kell tartani az élelmiszerbiztonsági és konyhatechnikai szabályokat, és el kell kerülni az élelmiszer fekáliával, hányadékkal való szennyeződését. (Meg kell jegyezni a szabályozások hiányosságait is a vírusok esetében, hiszen megalkotásukkor a már ismert – a vírusoktól lényegesen különböző biológiai–kémiai–fizikai tulajdonságokkal rendelkező – bakteriális kórokozókat vették csak figyelembe.) Hazánkban is előfordult már több alkalommal több száz megbetegedéssel járó élelmiszer eredetű és több ezer megbetegedéssel járó ivóvíz-járvány (Miskolc, 2006) is, melyet a norovírus okozott. Betegen tartózkodjunk a közösségi munkavégzéstől, illetve a beteg gyermek közösségbe való vitelétől. Csak a klinikai tünetek elmúltát követő 2. naptól kezdjük ismét munkába állni (élelmiszerekkel foglalkozók esetén pedig csak a 3. naptól). Ez azt is jelenti, hogy közösségi tereket (uszoda, wellness, gyermektábor, sportközpontok, sportversenyek stb.) klinikai tünetekkel ne vegyünk igénybe. A potenciálisan széklettel és hányadékkal kontaminált felszíneket fertőtleníteni kell, az elszennyeződött ruhadarabokat – a szennyezés mértékétől függően – megsemmisíteni vagy elkülönítetten mosni szükséges. Magas rizikójú – potenciálisan norovírussal szennyezett – élelmiszereket (osztriga, kagyló stb.) vagy ne, vagy csak megfelelően hőkezelve fogyasszuk. Védőoltás jelenleg sem a norovírusok, sem a sapovírusok ellen nincs.

Kezelés

Specifikus antivirális kezelés a humán calicivírusok esetén jelenleg nem áll rendelkezésre. Viszont kerüljük a gyomor-bélrendszer motilitását gátló szerek alkalmazását! Különösen kisgyermek esetén életveszélyes és ezért tilos az ún. „hasmenést csökkentő”, szerek alkalmazása!

Ehhez hasonlóan a hányáscsökkentő szerek alkalmazását is kerülni kellene. A norovírusok és sapovírusok okozta gastroenteritisek során a hasmenéssel és hányással elvesztett folyadék, illetve só következtében kialakuló dehidráció felismerése és kezelése a legfontosabb teendő. Az elvesztett elektrolitok és folyadék megfelelő orális pótlásáról kell gondoskodni (rehidráció). Súlyosabb só- és folyadékvesztés, illetve nagymértékű és elhúzódó hányás esetén azonban kórházi ellátásra és ellenőrzött körülmények közötti intravénás só- és folyadékpótlásra van szükség. Ennek elmaradása veszélyezteti a beteg életét! Immunszuppresszív kezelésben részesülők norovírus-fertőzése esetén az immunszuppresszív kezelés módosítása válhat szükségessé.

IRODALOM

- Atmar RL, Estes MK. Human caliciviruses. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology*. 4th. Ed. Washington, 2017, ASM Press. pp. 1189-1208.
- van Beek J, de Graaf M, Al-Hello H, et al. Molecular surveillance of norovirus, 2005-16: an epidemiological analysis of data collected from the NoroNet network. *Lancet Infect Dis*. 2018, 18, 545-553.
- Chhabra P, de Graaf M, Parra GI, et al. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. *J Gen Virol*. 2019, 100, 1393-1406.
- Green KY. *Caliciviridae: The noroviruses*. In: Knipe DM, Howley PM. *Fields Virology*. 6. Ed. Philadelphia, 2013, Lippincott Williams & Wilkins. pp. 582-608.
- Lopman B, Vennema H, Kohli E, Sanchez A, et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of a new norovirus variant. *Lancet*. 2004, 363, 682-688.
- Oka T, Wang Q, Katayama K, Saif LJ. Comprehensive review of human sapoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2015, 28, 32-53.
- Reuter G, Farkas T, Berke T és mtsai. Sapporo-szerű vírusok ismeretlen kórereditű, szórványos gastroenteritisekben. *Orv Hetil*. 2002, 143, 7, 351-354.
- Reuter G, Krisztalovics K, Vennema H, et al. Evidence of the etiological predominance of norovirus in gastroenteritis outbreaks – emerging new-variant and recombinant noroviruses in Hungary. *J Med Virol*. 2005, 76, 598-607.
- Siebenga J, Vennema H, Zheng DP, Vinjé J, et al. Global emergence and spread of norovirus GII4 variants. *J Infect Dis*. 2009, 200, 5, 802-812.

18. CORONAVIRIDAE

TAKÁCS MÁRIA, MINÁROVITS JÁNOS

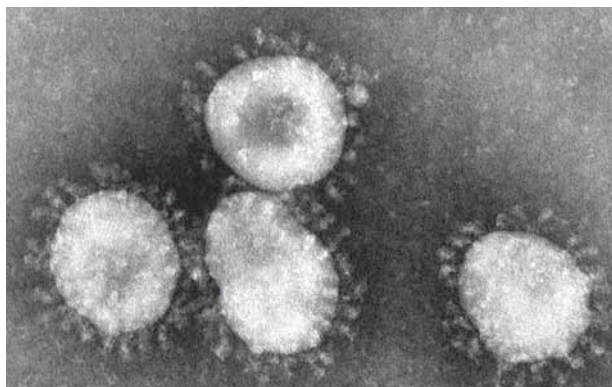
Taxonómia

A *Nidovirales* rendbe tartozó *Coronaviridae* családkhoz egyszálú, pozitív polaritású RNS-genommal rendelkező vírusok tartoznak, jelenleg 46 species, melyek többsége állatokat (különböző madárfajokat, emlősállatokat) fertőz. Az embereket megbetegítő koronavírusok a *Coronaviridae* család *Orthocoronavirinae* alcsaládjának *Alphacoronavirus* (HCoV-229E és HCoV-NL63 törzsek) és *Betacoronavirus* (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV) nemzetségébe tartoznak. Az egyes törzsek további taxonómiai helyét a 18.1. táblázat mutatja.

Morfológia, biológiai tulajdonságok

A koronavírusok jellegzetes elektronmikroszkópos (EM) képek alapján kapták elnevezésüket: a virion lipidburokából kinyúló tüskefehérjék (S vagy „Spike” proteinek) a Nap koronájára emlékeztetnek (18.1. ábra).

A koronavírusok nagyméretű (mintegy 30 kilobázisnyi) RNS-genomja gömb alakú virionban helyezkedik el. Az RNS-genomhoz nukleokapszid (N) fehérjék kapcsolódnak, helikális (felcsavarodott) fehérje-RNS komplexet alkotva (18.2. ábra).



18.1. ábra. Avian coronavirus (IBV, *infectious bronchitis virus*) virionok EM-képe
Hozzájárulás (Content Provider): CDC/Dr Fred Murphy;
Engedély (Permission): PD-US-Gov-HHS-CDC
Forrás: Wikipedia

A 18.2. ábra szemlélteti a fehérje-RNS komplexet körülvevő lipidburokot (világoskék színnel) és az abba illeszkedő ún. tüskefehérjéket (S, „Spike” proteinek) is, melyek tipikus EM-képét a 18.1. ábrán mutatjuk be. Az S proteinek szerepe a célsejtek felszínén található receptorok felismerése és a vírusrészecskék sejtbe juttatása membránfúzió indukálásával.

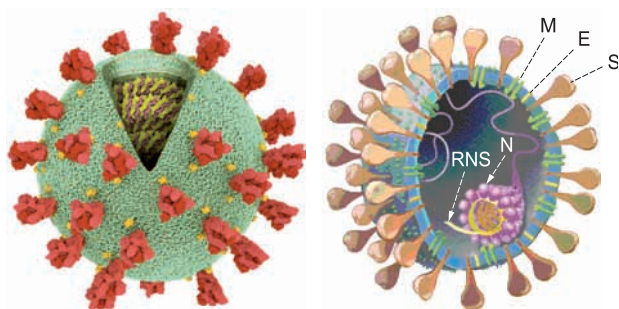
A koronavírusok RNS-genomja „pozitív polaritású”, vagyis a celluláris mRNS-molekulákhoz hasonlóan al-

18.1. táblázat. A koronavírusok nevezéktana

Rend (order): *Nidovirales*

Család (family): *Coronaviridae*

Alcsalád (subfamily)	Nemzetség (genus)	Alnemzetség (subgenus)	Faj (species)	Alfaj (subspecies)
<i>Orthocoronaviridae</i>	<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Duvinacoronavirus</i>	HCoV-229E	
		<i>Setracovirus</i>	HCoV-NL63	
	<i>Betacoronavirus</i>	<i>Embecovirus</i>	HCoV-HKU1	
			Betacoronavirus 1	HCoV-OC43
		<i>Merbecovirus</i>	MERS-CoV	
		<i>Sarbecovirus</i>	SARS-CoV	
		SARS-CoV-2		



18.2. ábra. A koronavírus részecske- (virion) szerkezete. Az ábra jobb oldalán az RNS-genomot (RNA) sárga, az N fehérjét (N) lila színnel jelölték. Rövidítések: S: tüskefehérje (Spike glycoprotein); N, M, E: további struktúrfehérjék; RNA: RNS-genom

Forrás: Uzunian A, (2020) Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. J. Bras. Patol. Med. Lab. 56, Editorial. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053> (free copy)

kalmas a transláció (fehérjeszintézis) megindítására a célsejtekbe történő bejutást követően. A koronavírusok általában fúzió útján jutnak a sejtbe, de a SARS-CoV-2 (súlyos respiratórikus szindrómát okozó koronavírus-2) omikron variánsa endocitózissal is tud penetrálni a sejtbe. A koronavírus-genom fertőzőképességét „fertőző RNS esszé” alkalmazásával magyar kutató, Lomniczi

Béla figyelte meg először csirkesejtek tenyésztésében. A vírus szaporodása a sejt plazmában megy végbe, ahol a virális RNS-genom translációjával kialakuló RNS-függő RNS polimeráz enzim (más néven *replikáz*) elkészíti a teljes virális genom „negatív polaritású” másolatát és a genom egyes rövidebb szakaszainak másolatait. A genom méretű „komplementer” RNS-szárlól új, „pozitív polaritású” virális genomok szintetizálódnak, a kisebb méretű („szubgenomikus”) negatív polaritású RNS-molekulák felhasználásával pedig vírusfehérjéket kódoló virális mRNS-molekulák képződnek. Megjegyzendő, hogy – szemben más RNS-vírusokkal – a koronavírusok *replikáz* enzime rendelkezik hibajavító mechanizmussal. Ennek ellenére a virális RNS-genomok szintézise során rendszeresen keletkeznek *mutációk*. A koronavírusok változatosságának további forrása a *rekombináció*, amit elősegíthet a „szubgenomikus” RNS-molekulák „szakaszos” (diszkontinuus) szintézise és részben átfedő szekvenciája. A virális mRNS-molekulákról a riboszómákon transzlálódó virális *struktúrfehérjék* (S, M, HE, N és E) proteinek (18.2. táblázat, 18.2. ábra) és az újonnan szintetizált RNS-genomok N proteinnel alkotott komplexei a sejt belső membránrendszerének lumenébe jutva virionokká állnak össze („*bimbózás*”), majd *exocitózissal* távoznak a sejtből. A *replikáz* és más, a koronavírus genom által kódolt nem-strukturális vírus proteinek (pl. proteázok, *helikáz*) nem épülnek be a virionba.

18.2. táblázat. A koronavírusok strukturális fehérjéi és azok főbb funkciói

Protein	Funkció
S („Spike” protein, „tüske”)	Kapcsolódik a sejt felszíni receptorhoz Membránfúziót indukál
M (Membrán protein)	Meghatározza a virion alakját Kapcsolódik az N proteinhez Elősegíti a virion összeépülését
E (Envelope protein, „burok”)	Serkenti a virion összeépülését Elősegíti a vírusok kilépését a sejtből Ioncsatornaként működik
N (Nukleokapszid protein)	Kapcsolódik a vírusgenomhoz Kapcsolódik az M proteinhez A sejtben kapcsolódik a <i>replikáz</i> komplex egyik komponenséhez
*HE (Hemagglutinin-eszteráz)	Sejt felszíni glikoproteinekhez kötődik Serkenti az S protein működését Acetil-eszteráz aktivitása van

* A β -koronavírusok egy csoportjában fordul elő. Feltételezik, hogy génje *rekombináció* révén a C típusú *influenzavírus* genomjából kerülhetett át egy ősi β -koronavírus genomba

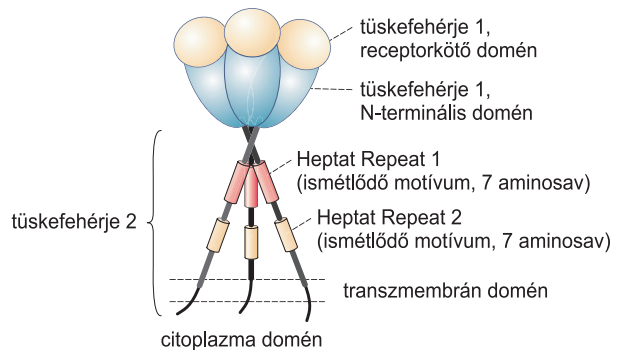
Az S fehérje mutációi következtében egyes törzsek képesek átugrani a faji határokat. A legújabb kutatások szerint minden, embert fertőző koronavírusnak denevér vagy rágcsálók a természetes gazdái. Köztigazdaként az alacsony patogenitású fajoknál felmerült a szarvasmarha szerepe, a magas patogenitású fajoknál a cibetmacska (SARS-CoV), az egypúpú teve (MERS-CoV) és a jávai tobozka (SARS-CoV-2).

A legnagyobb figyelem a 2020 óta világjárványt okozó SARS-CoV-2 mutációira irányul.

A számtalan keletkező mutáns közül a WHO megkülönböztet aggodalomra okot adó variánsokat (Variants of Concern – VOC): a 18.3. táblázat mutatja azokat a mutánsokat, amelyek 2022 februárjáig VOC-nak jelöltek. További megkülönböztetett variánsok: az érdeklődésre okot adó variáns (Variants of Interest – VOI), amely a későbbiekben aggodalomra adhat majd okot, és a monitorozott variáns (Variant Being Monitored – VBM). A fenti kategórián kívül megalapítottak egy súlyos következményekkel járó kategóriát is (Variant of High Consequence – VOHC), ide egyelőre nem tartozik egyetlen variáns sem. A WHO az aktuális helyzetnek megfelelően sorolja csoportokba a variánsokat, tehát ezek gyakran változhatnak.

A 18.3. ábrán a tüskeprotein (S protein) látszik kinyitva. A vírus a narancssárgával jelzett RBD receptor-kötő doménnel kapcsolódik az emberi sejthez.

A tüskeproteint érintő mutációk megváltoztathatják a vírus kötődőképességét a sejthez. A 18.4. táblázatban a SARS-CoV eredeti, Vuhan-Hu-1 törzsének, első jelentősebb variánsának és a 2021 őszén aggodalomra okot adó SARS-CoV-2 variánsok (alfa, béta, gamma, delta) tüskefehérjét érintő mutációi láthatók. A narancssárgával jelölt RBD (receptorkötő domén) szakaszon jól látszik, hogy milyen mutációkat mutattak ki az egyes variánsokban. Ezek a mutációk megnövelték a vírus képességét arra, hogy az emberi sejthez jusson, és csökkentik a neutralizáló ellenanyagok hatásosságát. A mutációk a vírus emberhez való alkalmazkodó képességének bizonyíté-



18.3. ábra. A tüskeprotein szerkezete

kai. Az omikron variánsban a fentiekhez képest sokkal több mutáció jelent meg.

Terjedés módja, epidemiológia

A régebről már ismert *humán koronavírusok* (HCoV-229E és HCoV-OC43, HCoV-NL63 és HCoV-HKU1) világszerte jelen vannak, enyhe vagy közepes súlyosságú, náthaszerű *felső légúti* megbetegedéseket okoznak. Cseppfertőzéssel (köhögés, tüsszentés) terjednek, de szoros személyes kontaktus (pl. kézfogás) vagy fertőzött tárgyak, felszínük érintése révén is fertőzhetnek, ha valaki azt követően szájához, orrához vagy szeméhez nyúl, mielőtt kezet mosna.

Szemben a főként felső légúti fertőzést okozó alacsony patogenitású humán koronavírusokkal, az ún. *magas patogenitású humán koronavírusok sokkal hatékonyabban képesek az alsó légutakban replikálódni*, ami a *fertőzött személyek egy részében magas mortalitással járó súlyos tüdőgyulladás és akut légúti disztréssz szindróma* kialakulásához vezet. Közülük a 2002–2003-ban megismert SARS-CoV (egyes publikációkban SARS-CoV-1 néven említik) terjedése elsősorban cseppfertőzéssel (>5 µm átmérőjű partikulák közvetítésével) és a SARS-CoV fertőzött személlyel való közvetlen kontaktus útján terjedt.

18.3. táblázat. A SARS-CoV-2 aggodalomra okot adó variánsai (VOC) 2022. február 17-ig. Az Alpha és az Epsilon variáns ebben az időpontban már nem VOC, csak monitorozás alatt álltak

WHO név	Pango lineage (filogenetikai vonal)	Elsőként dokumentált eset
Alpha	B.1.1.7	Egyesült Királyság, 2020. szeptember
Beta	B.1.351	Dél-Afrika, 2020. május
Gamma	P.1	Brazília, 2020. november
Delta	B.1.617.2	India, 2020. október
Epsilon	B.1.427 B.1.429	USA, Kalifornia, 2020. július
Omikron	B.1.1.529	Dél-Afrika és Botswana 2021. november

18.4. táblázat. A SARS-CoV-2 néhány variánsának tüskefehérjét érintő mutációi

		S1 subunit (14-685)																								S2 subunit (686-1273)														
		NTD (14-305)																			RBD (319-541)																			
	aminosav száma	18	19	20	26	69	70	80	138	142	144	154	156	157	158	190	215	242	243	244	417	452	478	484	501	570	614	655	681	701	716	950	982	1027	1072	1073	1118	1176		
	Vuhan-Hu-1	L	T	T	P	H	V	D	D	G	Y	E	E	F	R	R	D	L	A	L	K	L	T	E	N	A	D	H	P	A	T	D	S	T	E	K	D	V		
	B.1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	G	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Alfa (brit)	B1.1.7	●	●	●	●	-	-	●	●	●	-	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	G	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Béta (dél-afrikai)	B1.351	●	●	●	●	●	●	A	●	●	●	●	●	●	●	●	G	-	-	-	N	●	●	K	Y	D	G	●	H	●	I	●	A	●	●	●	●	H	●	
Gamma (brazil)	P.1	F	●	N	S	●	●	●	Y	●	●	●	●	●	●	S	●	●	●	●	T	●	●	K	Y	●	G	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	F	
Delta (indiai)	B.1.617.2	●	R	●	●	●	●	●	D	●	●	G	-	-	●	●	●	●	●	●	●	R	K	●	●	●	G	●	R	●	●	N	●	●	●	●	●	●	●	

Jelmagyarázat: ● a Vuhan-Hu-1 törzssel megegyező szekvencia
- deléción

Emellett a SARS-CoV fertőzött tárgyak, felszínnek érintése révén is terjedhetett, és modell kísérletek valószínűsítik az aeroszolképződés szerepét a fertőzési folyamatban, mivel a vírus órákig képes megőrizni fertőzőképességét ún. vírusaeroszol formában (a partikulaméret: <5 µm). A Kínából kiinduló SARS-CoV-járvány 2003-ban lezárult, és új esetet 2004 óta nem jelentettek.

2012-ben egy újabb magas patogenitású, embereket fertőző koronavírus azonosítottak: a MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus, közlekeleti respiratorikus szindrómát okozó koronavírus) elsősorban Szaúd-Arábiában okoz influenzaszerű tünetekkel kezdődő súlyos tüdőgyulladást. Tipikus esetben tevékről terjed emberre (a betegséget ezért „teveinfluenzának” is nevezik, angolul „camel flu”). A MERS-CoV RNS vagy a vírus ellen irányuló antitestek detektálhatók a Közel-Keleten és Észak-Afrikában a tevepopuláció egy részében. A MERS-CoV dromedároknak (*Camelus dromedarius*, háziásított, egypúpú teve) kimutatható tüneteket általában nem okoz, bár társulhat enyhe légzőszervi megbetegedéssel. A MERS tehát állatról emberre terjedő zoonózis: a kórokozó vírus a legtöbb esetben dromedárokkal való közvetlen vagy közvetett kontaktus révén adódik át, bár szoros kontaktussal emberről emberre is terjedhet, főleg kórházi környezetben.

A 2020-ban azonosított SARS-CoV-2 ugyancsak magas patogenitású koronavírus: a fertőzöttek egy részében súlyos tüdőgyulladást és sokszervi elégtelenséget okoz. A SARS-CoV-2 jellemzője, hogy egyesíti az alsó légutakban replikálódó SARS-CoV és MERS-CoV letális megbetegedést okozó képességét és a felső légutakban szaporodó, alacsony patogenitású humán koronavírus-

sok (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1) hatékony terjedő képességét. A SARS-CoV-2 által előidézett világjárvány során már az első két évben is többszáz millió ember fertőződött meg, és a fertőzéssel kapcsolatos halálesetek száma milliós nagyságrendű volt.

A többi humán koronavírushoz hasonlóan a SARS-CoV-2 ugyancsak terjedhet cseppfertőzéssel, a fertőzött személyekkel való szoros kontaktus révén, fertőzött tárgyak vagy felületek közvetítésével, és valószínűsítik, hogy vírusaeroszol kialakulása is hozzájárul a terjedéshez. A hatékony terjedéshez hozzájárulhat, hogy a megfertőzött személyek nemcsak a betegség lezajlása során, hanem a klinikai tünetek megjelenése előtt és a gyógyulási periódusban, sőt azt követően is terjeszthetik a vírust. Több közlemény kiemeli, hogy az orrüreg és az orrnyálkahártyája fontos szerepet játszik a fertőzés terjedésében mint behatolási kapu, mivel a tüdőhámsejtekhez hasonlóan az orrnyálkahártya hámsejtjei is expresszálják a SARS-CoV-2 vírus receptorát (ACE2, angiotensin converting enzyme 2) és a vírus S proteinjét aktiváló egyik proteáz enzimet (TMPRSS2, transmembrane protease serine 2). Az orrüreg és az orrnyálkahártyája egyúttal a SARS-CoV-2 fertőzés forrása is, mivel az orrváladékban a vírus relatív mennyisége (titere) magas. Megemlítendő, hogy a SARS-CoV-2 a kötőhártya közvetítésével is fertőzhető.

Az eredeti, Vuhanban kimutatott törzshöz képest az első jelentősebb variáns (az ún. D614G vagy B1 variáns, lásd 18.4. táblázat) 2020 tavaszán jelent meg, és őszre kiszorította az eredeti törzset. A 2020 végén felbukkant alfa (ak-

kori nevén angol vagy brit) variáns 2021 elejére terjedt el. A legelőször Indiában kimutatott, fertőzőképebb delta variáns pedig 2021. júniustól kezdte kiszorítani az összes többi törzset Európában. 2021 őszén a vizsgálatok döntő többségében már delta variánssal fertőzött személyeket találtak, majd 2022 elején Magyarországon is megjelent a sok új mutációt hordozó, rendkívül gyorsan terjedő omikron variáns. Ez is azt bizonyítja, hogy a koronavírus folyamatosan változik, és egyre újabb és újabb variánsok jelennek meg, ezért azok folyamatos figyelése kiemelt fontosságú közegészségügyi és tudományos szempontból is.

Klinikum

Az embereket fertőző koronavírusok *alacsony patogenitászú és magas patogenitászú* csoportba sorolhatók.

A nasopharynx hámsejtjeiben szaporodó *alacsony patogenitászú* humán koronavírusok (HCoV-229E és HCoV-OC43, HCoV-NL63 és HCoV-HKU1) felelősek – a rhinovírusok (lásd *Picornaviridae*) mellett – a tipikus esetben orrváladékozással, orrdugulással, torokfájással, köhögéssel, tüsszentéssel, könnyezéssel járó közönséges nátha (rhinitis, rhinopharyngitis) kialakulásáért az esetek jelentős részében. Az általuk okozott – általában spontán gyógyuló – felső légúti betegségek a mérsékelt égvön szezonális halmozódást mutatnak, főleg a téli hónapokban jelentkeznek, azonban trópusi éghajlaton ilyen szezonalitást nem figyeltek meg. Megjegyzendő, hogy bizonyos esetekben az alsó légutakat is megbetegíthetik (bronchitis, pneumonia), illetve okozhatnak gastrointestinalis tüneteket is. Leírták, hogy az alacsony patogenitászú humán koronavírusok és más légúti vírusok (rhinovírus, bocavírus, human metapneumovírus, adenovírus, influenza-A- és -B-vírus, légúti óriássejtes vírus) társfertőzéseket okozhatnak.

Az emberek többsége már gyermekkorban átesik HCoV-229E-, HCoV-NL63- vagy HCoV-OC43-fertőzésen. Dokumentálták, hogy az élet folyamán újrafertőződés történhet egyes humán koronavírusokkal (HCoV-229E HCoV-OC43), és valószínűsítik, hogy a valamennyi korcsoportban ugyancsak jelen lévő HCoV-HKU1 és HCoV-NL63 is képes ismételt fertőzéseket okozni.

A SARS-CoV *magas patogenitászú*, súlyos, kórházi ellátást igénylő alsó légúti fertőzéseket okozott. Bár az ismert fertőzöttek nagy része 25–70 éves, korábban egészséges felnőtt volt, a halálozási arány alig maradt 10% alatt. Gyakrabban tapasztaltak súlyosabb megbetegedést idősekben és krónikus alapbetegségben szenvedőkben, ahol a halálozási arány az 50%-ot is elérhette. Főleg gyermekek esetén lehetett enyhébb tüneteket tapasztalni.

A szisztémás tünetek (láz, gyengeség, izomfájdalom) 2–7 nap (2–10) után jelentkeztek, az esetek 75%-ában felső légúti tünetek nélkül. Az első légúti jelek a nonproduktív köhögés és a légszomj, napokkal a szisztémás tünetek után jelentkeztek. Hasmenés, emelkedett májfunkció és a lymphopenia gyakori volt. Súlyos esetben progresszív légzéselégtelenség alakult ki, amely néhány napig gépi lélegeztetést tett szükségessé. A túlélőkben a gyógyulás az esetek többségében teljes volt, bár a légzésfunkció helyreállása több hónapot is igénybe vehetett. A járvány 2002 novemberében indult Kínában, a kórokozót 2003 áprilisában azonosították. 2003 júliusáig több, mint 8096 esetet jelentettek, ezután a járvány megszűnt. A regisztrált esetek 21%-a egészségügyi dolgozó volt, akik hivatásuk teljesítése közben fertőződtek meg.

A MERS magas mortalitászú megbetegedés: a WHO adata szerint 2012 és 2021 decembere között világszerte összesen 2582 laboratóriumi vizsgálattal megerősített MERS-CoV-fertőzést diagnosztizáltak, és a fertőzöttek közül 889 személy hunyt el (halálozási ráta: 34,4%). A MERS kezdeti tünetei a láz, a köhögés és a légszomj. Gyakori a tüdőgyulladás, lehetnek gastrointestinalis tünetek is. Elsősorban idősekben, legyengült immunrendszerű egyéneknél és krónikus alapbetegségben szenvedőkben (vesebetegség, daganatos megbetegedés, krónikus tüdőbetegségben és diabetes) súlyos megbetegedés, légzési elégtelenség alakulhat ki, amely gépi lélegeztetést igényelhet intenzív osztályon. Valószínűleg tünetmentes és enyhe tünetes megbetegedések is vannak, de ezek nem kerülnek azonosításra.

A SARS-CoV-2 a COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) elnevezésű megbetegedést okozza. A vírus átlagosan 5 nap (2–14 nap) lappangási idő után változatos tünetekkel okoz megbetegedést. A tünetek közül kiemelendő a láz, hőemelkedés, hidegrázás, fejfájás, jellemzően száraz köhögés, a torokfájás, orrdugulás vagy orrfolyás, izomfájdalom. Jelentkezhet hányinger, hányás, hasmenés. *Jellemző az íz- és szagérzékelés elvesztése*, amely gyógyulás után is sokáig tapasztalható. Tüdőgyulladásra utaló panaszok és tünetek, súlyos légszomj, cianózis, erős mellkasi fájdalom, újonnan jelentkező zavartság, kevés vizelet vagy anuria, véres köpet vagy a beteg rossz általános állapota esetén kórházi felvétel szükséges. A súlyos tüdőgyulladás és légzési elégtelenség (akut respiratorikus disztressz szindróma) kialakulásában fontos szerepet játszik a veleszületett immunválasz túlzott működése (hiperaktiváció) és a túlzott citokintermelés (az ún. *citokinvihar*) következtében fellépő szövetkárosodás. A tüdő pneumocytáiban replikálódó SARS-CoV-2 sejtpusztulást okoz, a károsodott sejtekből kiszabaduló molekulák, vírusok és vírus-alkotórészek pedig aktiválják az alveoláris makrofágokat. Az aktivált alveoláris makrofá-

gok az immunválaszt reguláló citokin és kemokin molekulákat szecernálnak a környezetükbe, és ilyen molekulákat termelnek a véráramban keringő monociták és az adaptív immunválasz megindításában közreműködő citotoxikus T-sejtek is. A citokinek serkentik a *neutrofil granulociták* működését, és fokozzák azok migrációját. A gyulladás következtében a tüdőkapillárisok és az alveolusok fala károsodik és *exsudatum* jut az alveolusokba. A betegség progressziójával az exsudatum megtölti a tüdőleányokat, kialakul a *CT-felvételen tejuveghomályokat adó*, tipikusan *kétoldali pneumonia* és a *súlyos akut respiratorikus szindróma*. Megjegyzendő, hogy a fokozott citokintermeléssel párhuzamosan az antivirális hatású 1. típusú interferonok produkciója lecsökken, a betegség progressziója során pedig a T-sejtek fokozottan pusztulnak, „kimerülnek”. Ez a jelenség kapcsolatban állhat azzal, hogy a COVID-19 szindróma súlyos formája gyakrabban fordul elő *idős betegekben*. A COVID-19 szindróma – a terápia ellenére – a súlyos esetek jelentős részében letális kimenetelű. Ehhez hozzájárul a citokinvihar és a SARS-CoV-2 sejt- és szövetkárosító hatása, valamint a mikrocirkuláció zavara (*DIC, disszeminált intravaszkuláris koaguláció*). Ezek a folyamatok együttesen vezetnek az ún. *többszervi elégtelenség* (tüdő-, szív-, agy-, máj- és vesediszfunkció) létrejöttéhez. A betegek állapotát társfertőzések által kiváltott szepszis sokk is súlyosbíthatja.

Figyelemre méltó, hogy az akut légzési szindrómából felgyógyulók körében magas az *intersticiális tüdőfibrózis* kialakulásának kockázata. Korábban hasonló jelenséget figyeltek meg gyógyult SARS-CoV-fertőzöttek esetében.

Poszt-COVID szindróma

A COVID-19 szindrómából felépült, de még az enyhébb lefolyású SARS-CoV-2-fertőzésen átesett személyek körében is jelentkezhet fejfájás, fáradtság, mellkasi, ízületi vagy izomfájdalom, és felléphetnek figyelemzavarok vagy alvási nehézségek. Ha a tünetek elhúzódnak, más diagnózissal nem magyarázhatók, és a negatív virológiai leleteket követően három hónapnál hosszabb ideig is fennállnak, akkor a háziorvos poszt-COVID szindróma irányában vizsgálódhat (laborvizsgálatok, szakvizsgálatok). Az elhúzódó lefolyás miatt a poszt-COVID szindrómát hosszan tartó „Long COVID” szindróma névvel is illetik a szakirodalomban. Megjegyzendő, hogy a felnőtteknél a „Long COVID” szindróma tüneteinek hátterében gyakran a tüdőszövetek krónikus gyulladása és a kislégutak károsodása áll, ami tüdőgyógyászati kivizsgálást igényel.

Elsősorban gyermekekben akár tünetmentes fertőzés után is előfordulhat sokszervi gyulladás, melynek jele a láz, gyengeség, aluszékonyság kötőhártya-gyulladás, duzzadt nyirokcsomók, vizenyős kezek, lábak, hasfájás és kiütés.

Diagnosztika

A *Coronaviridae* családba tartozó kórokozóknál a fertőzés igazolása elsősorban a vírus direkt kimutatásával (nukleinsav, fehérje) történik. Nem szükséges laboratóriumi környezet az antigengyorstesztek elvégzéséhez, melyek a SARS-CoV-2 esetében rendelkezésre állnak. Minden más *Coronaviridae* családba tartozó vírust csak mikrobiológiai laboratóriumban lehet kimutatni. Az alacsony patogenitású törzsek által okozott megbetegedés általában nem kerül felismerésre, nincs szükség laboratóriumi diagnosztikára az enyhe tünetek miatt.

Mintavétel

A leggyakrabban felhasznált minta a légúti minta vírus transzport médiumban (VTM) beküldve a laboratóriumba: orr-, illetve garatváladék, nasopharingeális minta, bronchoalveolaris lavage (BAL), trachealeszívás. Súlyos állapotú COVID-betegeknél viraemia is előfordulhat. Ahogy gyógyul a beteg, a vérből eltűnik a vírus.

Kimutatható a vírus köpetből, nyálból is, de az érzékenység jelenleg még kétséges ezeknél a teszteknel. Légúti mintavétel esetén a vírus biztosabban kimutatható, ha a beteg a mintavétel előtt 3 órával már nem eszik, nem iszik, nem mos fogat, nem dohányzik és nem rágógumizik.

A vírus székllettel ürül, ezért székletből vagy végbél-törletből is kimutatható.

Ha vírusizolálásra van szükség, csak olyan VTM használható, ami vírusinaktiváló anyagot nem tartalmaz! A vírusinaktiváló anyagot tartalmazó VTM-ben érkezett mintát lamináris boks nélkül is fel lehet dolgozni.

Nukleinsav-kimutatás

Minden *Coronaviridae* családba tartozó vírust ki lehet mutatni reverz transzkripció utáni PCR-rel (RT-PCR). Real-time RT-PCR-t alkalmazva a vírus mennyiségére is információt kapunk. Az RT-PCR során a keresett vírusra jellemző 80–150 bázispár hosszúságú genomszakaszokat mutatunk ki, a SARS-CoV-2 esetén legalább két génre tervezett primerekkel.

A PCR-nek tartalmaznia kell egy belső kontrollt, ami azt mutatja ki, hogy a mintavétel megfelelő volt-e, van-e megfelelő mennyiségű humán sejt (ún. house-keeping gén egy szakaszának amplifikálása).

A négy, enyhe tüneteket okozó humán koronavírus törzset (HKU1, OC43, NL63, 229E) multiplex PCR-rel célszerű kimutatni.

A SARS-CoV és a MERS diagnosztikára érkezett minták feldolgozása jelenleg csak biztonsági laboratóriumban történhet. Ilyen fertőzéseket még nem azonosítottak PCR-rel Magyarországon.

A legnagyobb jelentősége a SARS-CoV-2 nukleinsav-kimutatásnak van.

Point-of-care (POC) RT-PCR készülékek és hozzávaló tesztek több más kórokozó mellett a SARS-CoV-2 kimutatására is léteznek. A POC előnye, hogy egyedi mintákat, egymástól független indítással rendkívül gyorsan (60–120 perc alatt) meg lehet vizsgálni. A teszt elvégzése nem igényel speciális szaktudást, és a hagyományos RT-PCR rendszerekkel megegyező az érzékenysége. Ezért nagyon jól alkalmazható olyan egészségügyi intézményekben, ahol gyorsan kell eredményt kapni. A módszer hátránya a kis kapacitás, egyszerre készüléktől függően csak 1–4 minta futtatható.

A SARS-CoV-2 variánsok kimutatására mutációs-specifikus PCR, valamint teljes genom szekvenálás alkalmas. A speciális laboratóriumokban alkalmazható vírusizolálás a további kutatásokat segíti.

Antigénkimutatás

SARS-CoV-2 antigén kimutatásra elsősorban gyorstesztetek érhetőek el. Ezekhez nem szükséges laboratóriumi környezet, viszont a nasopharyngealis mintavétel miatt a mintavető személynek gyakorlottnak kell lennie. A tesztek immunkromatográfiás elven működnek. A leggyakrabban kimutatott antigén az N protein, néhány gyorsteszt esetében a felszíni S (spike) tüskeprotein. Az antigéngyorsteszt előnye, hogy nagyon gyorsan, kb. 15 perc alatt eredményt adnak. A használati útmutatóban megadott leolvasási időn túl hamis eredményt kaphatunk. A gyorsteszt hátránya, hogy a negatív eredmény nem megbízható, a tesztek alacsony érzékenysége miatt. Indokolt esetben (tünetek esetén) még egy mintavétel szükséges, és laboratóriumban, PCR módszerrel kell a mintát megvizsgálni. Ha a gyorsteszt után PCR-rel újra kell vizsgálni a mintát vagy meg kell erősíteni az eredményt, a beküldő lapon rögzíteni szükséges a gyorsteszt típusát és a leolvasott eredményt. A SARS-CoV-2 antigéngyorstesztet végző egészségügyi szolgáltatók kötelesek az általuk végzett antigéngyorsteszt pozitív eredményét az OSZIR fertőzőbeteg-bejelentő rendszerébe rögzíteni.

Ellenanyag-kimutatás

A koronavírusok ellen termelődött ellenanyagokat csak a súlyos respiratorikus szindrómát okozó vírusok (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) ellen érdemes vizsgálni.

Bár a 2003-ban járványt okozó SARS-vírust Magyarországon nem sikerült kimutatni, a későbbiekben ellenanyag-vizsgálattal sikerült igazolni, hogy egy beteg fertőzött volt.

MERS koronavírus kimutatását még nem jelentették Magyarországon.

A SARS-CoV-2 ellen termelődött ellenanyagok vizsgálatának több célja lehet.

- 1) Az IgM a tünetek megjelenése után 5–6 nappal mutatható ki, rövid ideig tart. Ezért az IgM-vizsgálat nem alkalmas a fertőzöttség korai diagnosztizálására.
- 2) Az IgG a tünetek megjelenése után 8–14 nappal lesz kimutatható, és a könyv írásának időpontjában (2021-ben) még nincs tapasztalat, hogy milyen hosszan mutatható ki.
- 3) Az oltás utáni ellenanyagválasz akár sokkal magasabb is lehet, mint átvészeltetés esetén. Az ellenanyagszint nem jelzi egyértelműen a védettség mértékét. Jelenleg (2021-ben) nincs tudományos konszenzus arról, hogy milyen ellenanyagszint védené ki az újrafertőződést.

Vírusneutralizációs tesztekkel (VNT) jobban meg lehet ítélni, hogy valaki mennyire védett, de korrekt tapasztalatok még ennél a módszernél sincsenek. A virulens SARS-CoV-2 vírust felhasználó vírusneutralizációs teszthez a vírust a vizsgálandó savóhoz kell adni. Ha a savóban van neutralizáló ellenanyag, akkor a vírus nem fog tudni replikálódni a sejt kultúráján (nem alakul ki sejt-károsító [CP] hatás, vagy nem tapasztalható PCR-ben kópiaszám-növekedés). A vírusneutralizációt 3-as típusú biológiai biztonsági laboratóriumban kell elvégezni! Hátránya, hogy nagyon munkaigényes és több napig tart.

Létezik a vírusneutralizációt helyettesítő kompetitív elven működő ELISA módszer (surrogate sVNT). Az ELISA plate-en rögzített humán ACE2 fehérjét a vizsgálandó mintával és szintetikus RBD-proteinnel kell inkubálni. A mintában jelenlevő anti-SARS-CoV-2 neutralizációs antitest verseng az immobilizált humán ACE2 fehérjével az RBD-protein megkötésére. A vizsgálati jel intenzitása annál alacsonyabb, minél több a mintában levő anti-SARS-CoV-2 neutralizációs antitest. Léteznek még ún. pszeudovírust felhasználó neutralizációs tesztek is, ezek BSL-2-es laboratóriumban is kezelhetők. Ezeknél a teszteknel egy rekombináns vírust használnak fel. Az egyik megoldás az, hogy a SARS-CoV-2 S génjét a vezikulár sztomatitisz vírusba (VSV) inzertálják.

A SARS-CoV-2 elleni védettséget a celluláris immunitás vizsgálatával is lehet jellemezni. Erről sincs még sok tapasztalat, de jelenleg (2021-ben) már folynak az ilyen irányú vizsgálatok.

A SARS-CoV-2 kimutatása szennyvízből

Tünetmentes és enyhe tünetekkel rendelkező SARS-CoV-2 fertőzött személyek sok esetben nem mennek el orvoshoz, így nem kerülnek az egészségügy látóterébe. Bár a SARS-CoV-2 légúti vírus, de a bélhámsejteken is szaporodik és ürül a széklettel. A szennyvízhálózatot

szinte mindenki használja, ezért a szennyvizek vizsgálatával a teljes lakosságra nézve reprezentatív képet lehet kapni a népesség fertőzöttségéről. A szennyvízből kimutatott vírus mennyiségének változása előre jelezheti az egészségügyi hatóságok számára a várható megbetegedéseket. A Nemzeti Népegészségügyi Központ 2020 júniusa óta működteti a szennyvízvizsgálaton alapuló COVID-19 előrejelző rendszert. A mintavételek hetente történnek minden megyeszékhely szennyvíztisztítójából, illetve Budapesten három szennyvíztisztítóból. A szennyvízből történő koronavírus-kimutatás előrejelzési hatékonysága jó, egy-két héttel előre jelzi az új fertőzöttek számának növekedését.

Megelőzés

Minden koronavírus-fertőzés megelőzésekor fontos az *általános higiéniai* rendszabályok betartása, a gyakori kézmosás. Fontos, hogy beteg senki ne menjen közöségbe.

Minden légutakon terjedő fertőzés megelőzhető *maszkhasználat*tal, de ez egészen a SARS-CoV-2 megjelenéséig nem volt általános Magyarországon. A magas patogenitású koronavírusok terjedésének megelőzésére alkalmazzák a *karantént* is. Napjainkban a SARS-CoV-2 fertőzöttek és kontaktjaik esetében házi karantént alkalmaznak a fertőzés terjesztésének elkerülésére. Az, hogy pontosan mire milyen szabályok vonatkoznak, az aktuális ismereteken alapuló szabályozástól függ.

A humán koronavírus-fertőzések megelőzésére – a SARS-CoV-2 kivételével – nincs specifikus megelőzési mód. A SARS-CoV ellen többféle vakcinát (inaktivált vírus, expresszált fehérjék, DNS-vakcina, vektorvakcina) próbáltak készíteni, amiknek az alkalmazására végül nem került sor.

A MERS-CoV megelőzésére többféle vakcina van készülőben: a DNS-plazmid vakcina már fázis III vizsgál-

latoknál tart, a többi még csak preklinikai fázisban vagy fázis I-ben. Egyelőre még nincs engedélyezve egyik sem.

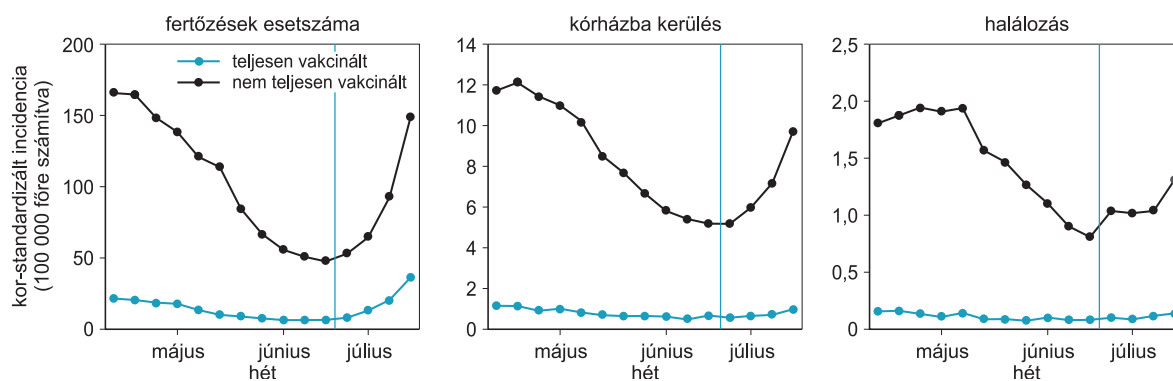
A SARS-CoV-2 specifikusan megelőzhető vakcinákkal. 2021-ben a Magyarországon leggyakrabban használt vakcinák a következők: mRNS vakcinák (Pfizer, Moderna), nem replikálódó vektorvakcinák (Astra-Zeneca, Sputnik, Janssen), elölt vírust tartalmazó vakcina (Sinopharm). Ezeken kívül még számos oltóanyag áll fejlesztés, illetve elfogadás alatt. A világvárványt akkor lehet megfékezni, ha az emberek nagy része oltásban részesül. Az oltott egyének is megfertőződhetnek, az oltás a jelenlegi tapasztalatok szerint – egy ideig – megbízhatóan, nagy százalékban megvédi a súlyos következményektől. Erről több tanulmány is megjelent. A 18.4. ábra mutatja, hogy amerikai vizsgálatok szerint a kor-standardizált incidencia hogy alakult az igazolt COVID-19 fertőzöttek, a kórházba kerülők, illetve az elhunytak vonatkozásában. Látható, hogy mind a három vizsgált kategóriában jelentősen kevesebben vannak azok, akik teljes vakcinálás mellett megbetegedtek, kórházba kerültek vagy elhunytak.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok szerint az oltásokat ismételni kell a második oltástól számított 4–6 hónap múlva, hogy a súlyos betegségek elleni védelem fennmaradjon. További védőoltások is szükségesek lehetnek.

Terápia

A négy, enyhe tünetet okozó vírussal való fertőződés esetén csak a szokásos megfázás elleni tüneti terápiát kell alkalmazni.

Súlyos respiratorikus szindrómát okozó vírusfertőzések esetén a korábban, más vírusok ellen kifejlesztett antivirális szereket már rutinszerűen alkalmazzák (részletesen lásd az Antivirális kemoterápia című fejezetben). SARS-CoV-2 fertőzött beteg otthoni ápolásakor fontos az elkülönítés, a fertőtlenítés, a védőfelszerelések (száj-/



orrmaszka használata), a szellőztetés. Ha lehet, ne fekjön a beteg egész nap! Lázcillapítás és egyéb tüneti kezelés szükséges lehet. Házi orvos is felírhat favipiravirt, ez egy antivirális szer, amely a betegség elején hatásos lehet.

A kórházi terápiának is nagyon fontos eleme a tüneti kezelés: oxigénterápia, infúziók, gépi lélegeztetés, antibiotikum, thromboprofilaxis stb. kórházi kezelés során antivirális szerként leggyakrabban a vírus RNS-szintézisét gátló remdesivirt alkalmaznak. Az Európai Unió országában 2022 elején forgalomba hozott szelektív SARS-CoV-2 proteázgátlót tartalmazó gyógyszert (Paxlovid) oxigénterápiát nem igénylő COVID-19 betegek kezelésére ajánlják.

Egyes kutatók szerint hatásos lehet a rekovalészencs plazma vagy a monoklonális ellenanyagok használata, mások szerint ez nem bizonyult hatásosnak. Immun-suppresszív terápiára is szükség lehet.

Az *Antivirális kemoterápia* című fejezetben részletesebb leírás található a 2021-ben alkalmazott COVID-19 terápiáról.

IRODALOM

- <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates/variants-dashboard>
- <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- Jongeneelen, et al. Ad26.COV2.S elicited neutralizing activity against Delta and other SARS-CoV-2 variants of concern. *bioRxiv*, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.01.450707>, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.01.450707v1>
- Knipe DM, Howley PM (szerk.). *Fields Virology*, 6th ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
- Scobie, et al. Monitoring Incidence of COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths, by Vaccination Status – 13 U.S. Jurisdictions, April 4–July 17, 2021 *MMWR* / September 17, 2021 / Vol. 70 / No. 37 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7037e1-H.pdf>
- Zhu, et al. Molecular biology of the SARS-CoV-2 spike protein: A review of current knowledge. *Journal of Medical Virology* <https://doi.org/10.1002/jmv.27132>

19. FILOVIRIDAE

PÁLYI BERNADETT

A *Filoviridae* (*Filovirus*) család a *Mononegavirales* rend tagja, a Baltimore V. osztályába sorolt. A *Mononegavirales* rend tagjaként közös jellemzőjük, hogy negatív, egyszálú RNS-genommal rendelkeznek, *Filoviridae* esetében nem szegmentált genommal.

A család 12 vírusát, 11 fajt jelenleg 6 genusba sorolják az RNS-dependens RNS polimeráz (RdRp) gén alapján: *Cuevavirus* (1 faj, 1 vírus), *Dianlovirus* (1 faj, 1 vírus), *Ebolavirus* (6 faj, 6 vírus), *Marburgvirus* (1 faj, 2 vírus), *Striavirus* (1 faj, 1 vírus), és *Thamnovirus* (1 faj, 1 vírus). Antigenitásukat tekintve pán-filovírus antigenitási vizsgálatokból származó adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre replikációkompetens cuevavirus, striavirus, és thamnovirus izolátumok hiányában (19.1. táblázat).

Taxonómia

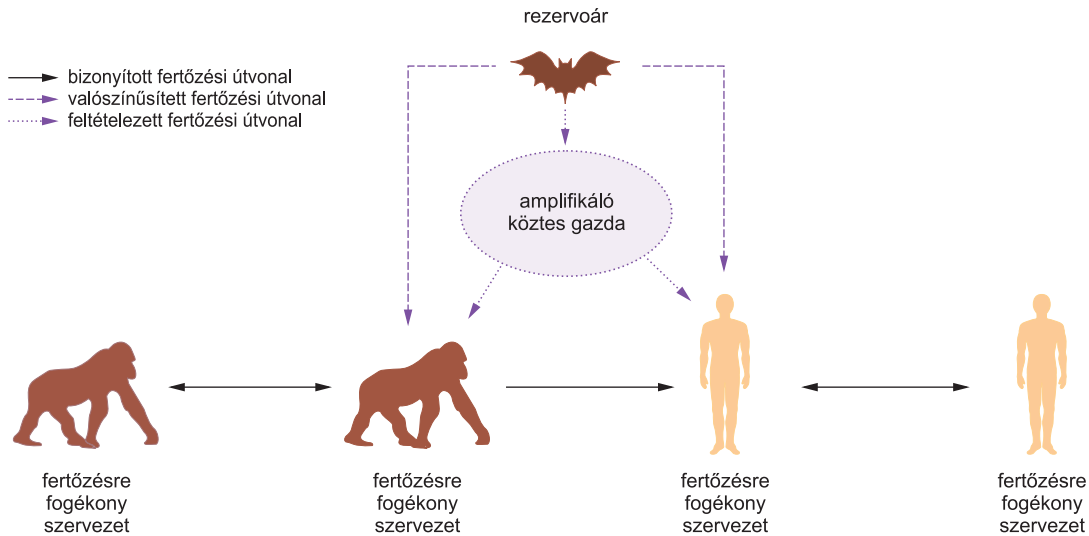
A filovírusok az emberen kívül többféle állatfajban képesek szaporodni tünetmentesen, vagy megbetegítik a fertőzött egyedet. Az érzékeny állatok spektruma igen változatos: főemlősök (*Ebolavirus* genus, *Marburgvirus* genus), denevérek (*Cuevavirus* genus, *Dianlovirus* genus, *Marburgvirus* genus, *Ebolavirus* genus), házi sertések (Reston-vírus), és halak (*Striavirus* genus, *Thamnovirus* genus). Nagyobb emberi járványokat megelőzően

vagy azzal párhuzamosan különböző állatfajok esetében (pl. főemlősök) előfordulnak filovírusok okozta halálózások. A gazdaállatokról közvetve egy amplifikáló szervezetten keresztül vagy közvetve érzékeny gazdaszervezetre (pl. ember, főemlősök, *Cephalopus* spp) történő fertőzés után a gazdaszervezetek egymás között fertőznek, és alakulnak ki kisebb-nagyobb járványok. Emberi járványoknál az index-eset (első fertőzés) sokszor vadász vagy hentes volt, aki denevérekkel vagy elhullott, sebesült főemlőssel érintkezett. Ezek azt támasztják alá, hogy az állatokkal történő érintkezéssel kezdődik sok esetben a járvány (19.1. ábra).

Az *Ebolavirus* genus elterjedtségének földrajzi mintázata fajonként nagyjából körülhatárolható, a *Sudan virus* Szudán és Uganda környékén, a *Zaire ebolavirus* faj Közép-Afrikában és Nyugat-Afrikában, *Tai Forest ebolavirus* Elefántcsontparton, a *Bundibugyo ebolavirus* Ugandában és a Demokratikus Kongói Köztársaságban okozott fertőzéseket. Az 1976-ban történt *Zaire ebolavirus* felfedezésekor a nevét az Ebola folyóról kapta. A Bombali-vírust 2018-ban fedezték fel Sierra Leonében, eddig nem okozott emberi megbetegedést. A Reston-vírust 1990-ben írták le *Cynomolgus* majmok elhullása során, Reston városban (USA), nevét is innen kapta. Szerokonverzióval járó tünetmentes emberi fertőzéseket okoz. Fülöp-szigeteken több esetben is azonosították majomelhullásoknál a vírust, valamint sertésekben is ki-

19.1. táblázat. A *Filoviridae* család eddig ismert tagjai

Genus név	Faj név	Vírus név	Rövidítés	Korábbi rövidítés
<i>Cuevavirus</i>	<i>Lloviu cuevavirus</i>	<i>Lloviu virus</i>	LLOV	
<i>Dianlovirus</i>	<i>Mengla dianlovirus</i>	<i>Měnglà virus</i>	MLAV	
<i>Ebolavirus</i>	<i>Bombali ebolavirus</i>	<i>Bombali virus</i>	BOMV	
	<i>Bundibugyo ebolavirus</i>	<i>Bundibugyo virus</i>	BDBV	BEBOV
	<i>Reston ebolavirus</i>	<i>Reston virus</i>	RESTV	REBOV
	<i>Sudan ebolavirus</i>	<i>Sudan virus</i>	SUDV	SEBOV
	<i>Tai Forest ebolavirus</i>	<i>Tai Forest virus</i>	TAFV	CIEBOV
	<i>Zaire ebolavirus</i>	<i>Ebola virus</i>	EBOV	ZEBOV
<i>Marburgvirus</i>	<i>Marburg marburgvirus</i>	<i>Marburg virus</i>	MARV	
		<i>Ravn virus</i>	RAVV	
<i>Striavirus</i>	<i>Xilang striavirus</i>	<i>Xīlǎng virus</i>	XILV	
<i>Thamnovirus</i>	<i>Huangjiao thamnovirus</i>	<i>Huángjiāo virus</i>	HUJV	



19.1. ábra. Az Ebola-vírus fertőzési útvonala

mutatták. A Marburg-vírus (*Marburg marburgvirus* faj) nevét a németországi Marburg városáról kapta, ahova Ugandából importált majmokkal hurcolták be a betegséget. Ezzel egy időben Belgrádba és Frankfurtba is történt behurcolás. Dél-Afrikában, Kongóban (ma Kongói Demokratikus Köztársaság) és Angolában nagyobb járványok alakultak ki. Legutóbb egy Guineából származó beteg esetén mutatták ki a vírust 2021-ben. A Ravn-vírus (*Marburg marburgvirus* faj) mind emberekben, mind főemlősökben tünetekkel járó, halálos megbetegedést okoz. Kezdetben Marburg-vírusnak írták le 1996-ban, majd 2006-ban teljesgenom-szekvenálással azonosították, hogy ez két eltérő vírus. Eddig Kenyában, a Kongói Demokratikus Köztársaságban és Ugandában mutatták ki. Az 1998–2000-es járványban a Marburg-vírus és a Ravn-vírus együttesen cirkulált a Kongói Demokratikus Köztársaságban. A *Cuevavirus* genusba sorolt Lloviu-vírust 2011-ben írták le egy 2002-ből származó denevértetemből. Nevét arról a spanyolországi barlangról kapta, ahonnan a tetem származott. Később Franciaországban, Portugáliában és Magyarországon is kimutatták denevérekben. Eddigi ismeretek szerint embereket nem fertőz, fertőzőképes formában eddig nem sikerült izolálni a vírust. A Mënglã-vírust (*Dianlovirus* genus) 2019-ben írták le Kínában Rousettus denevérből, a Xilãng-vírust (*Striavirus* genus) 2011-ben írták le egy halfajból Észak-Kínában, csakúgy, mint 2018-ban a Huángjião-vírust (*Thamnovirus* genus).

Morfológia és genom

A *Filoviridae* család típusvírusa a Marburg-vírus. A család tagjai nevüket a latin *phylum*, fonál szóból kapták, mely jellegzetes fonálszerű alakjukra utal. A *virion* morfológiáját részletesebben az Ebola-vírus és Marburg-ví-

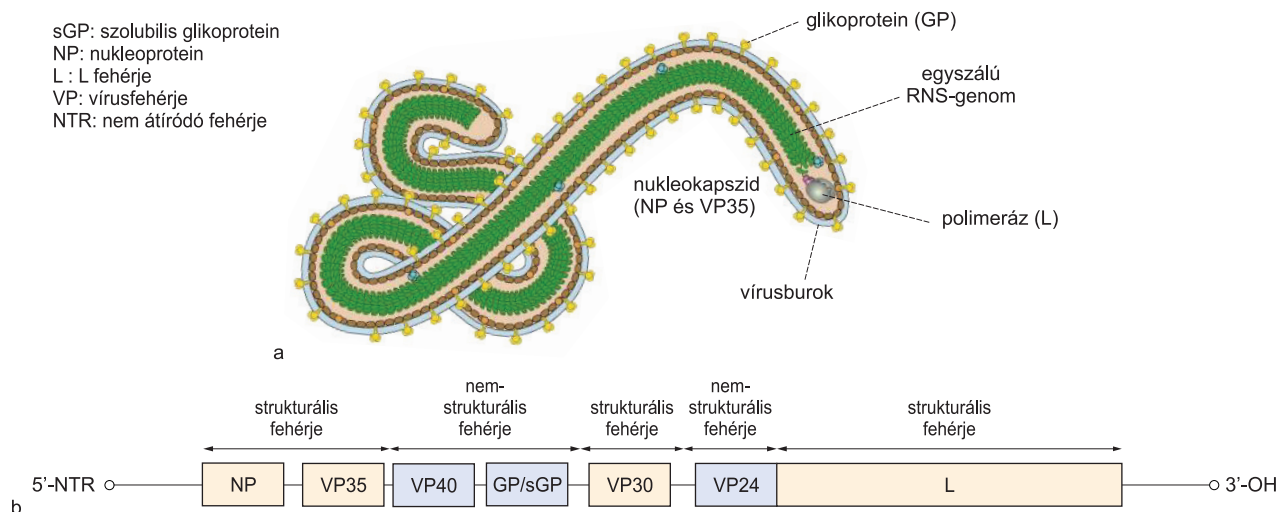
rus esetén tanulmányozták. Fonálszerű alakjuk lehet kinyúlt, majdnem egyenes, kissé tekeredett, de felvehet U alakot vagy tóruszhoz hasonló alakzatot. Átmérőjük kb. 80 nm, míg hosszuk 800–14000 nm közötti az alakzattól függően. A sejt plazmamembránjából származó burok felszínén peplomerek helyezkednek el, kb. 10 nm-es méretben. A burok alatt helikális nukleokapszid komplex helyezkedik el, kb. 50 nm átmérőben, 5 nm-es helikális periodicitással. A burok és a nukleokapszid közötti centrális axiális teret 20 nm vastagságban mátrixfehérje tölti ki (19.2. ábra).

Általános jellemzőjük, hogy a *genom* hossza 15 kb és 19 kb között változik, genustól függően. Általában 6–10 fehérjét kódolnak, általános közös jellemzőjük a génsorrendben a 3'-UTR-NP-VP35-VP40-(GP)-VP30-VP24-L-5'-UTR, bár ettől eltérhetnek egyes genus szinteken. Az egyes gének eltérő értékben átfednek vagy rövid intergénikus régiókkal tagoltak. Egyetlen hosszú intergénikus régió van az *Ebolavirus* nemzetségben a VP30 és VP27 között, a *Marburgvirus* nemzetségben a GP és VP30 között. A genom terminális végén konzervatív komplementer régiók vannak, amik a hajtúhurok szerkezet kialakulásáért felelősek, a replikáció és a transzkripció elindításában játszanak szerepet. Hét génjük van, ami a 19.2. táblázatban látható fehérjéket kódolja, kivéve LLOV esetén, mert esetében az L-t és VP24-et ugyanaz a gén kódolja. A fehérjék két nagy csoportra oszthatóak, az egyikük a burokhoz köthető fehérjék, a másik a nukleokapszid fehérjéi (19.2. táblázat).

Fehérjék és funkciójuk

Ribonukleoprotein komplex (RNP)

A filovírusok egy nagy (*NP*) és egy kis nukleoproteint (*VP30*)-t tartalmaznak, ami az RNP elsődleges szerke-



19.2. ábra. Az Ebola-vírus sematikus képe (a) és génjeinek sorrendje a genomjában (b)
<https://en.wikipedia.org/wiki/File:Ijms-20-04657-g004.webp>

zetének kialakításáért felelős. A VP30 az RNS polimeráz (L) és az NP között képez kapcsolatot, az NP-VP30 kapcsolódás esszenciális a transzkripció beindításában, a kötés erőssége befolyásolja az RNS-szintézis rátáját. In vitro mesterséges replikációs rendszerben történt kísérletek alapján az NP, VP35, L és VP30 gének együttes expressziója szükséges a transzkripcióhoz és a genom replikációhoz EBOV esetén, míg MARV esetén a VP30 nem szükséges. EBOV esetén a VP30 foszforilációfüggő transzkripció aktivátorként és a replikáció gátlásban van szerepe, míg MARV esetén ez a funkciója hiányzik.

Polimeráz komplex

Az RNS-dependens RNS polimeráz (L) méretét nézve a legnagyobb, 270 kDa tömegű, de a legkisebb mennyiségben van jelen. Az L az RNP része és a VP30 köti össze

az NP-vel. Funkciójából adódóan enzimatis kötőhelye igen konzervatív, de C-terminális végén fajok közötti variációk találhatóak, pl. MARV esetén 7,7 kB, EBOV esetén 6,8Kb, LLOV esetén 6,6 kB az L gén. A polimeráz komplex kofaktora a VP35, ami az RNS-szintézisben a transzkripcióra és replikációra hat. Ezen kívül interferon I antagonistaként szerepet játszik az immunrendszer modulálásában.

Mátrix fehérje (VP40)

A VP40 mátrix fehérje a fő hajtóereje a vírus összeszerelésének és gazdasejtből történő kiszabadulásának (budding). Nem tartalmaz transzmembrán domént, mégis erősen kötődik a membránhoz és a vírusburokhoz. VP40-et tartalmazó vírushoz hasonló részecskék (Virus Like Particle – VLP) mérete 40–80 nm között változik.

19.2. táblázat. A filovírusok fehérjéi és azok fő funkciói

Fehérje	Funkciója
nukleoprotein (NP)	fő nukleoprotein, az RNP fő alkotója
virion protein (VP35)	polimeráz kofaktor, RNP része, interferon antagonist, NP és VP30 közötti kapcsolat
virion protein (VP40)	mátrix protein, virion-összeszerelés, kiszabadulás a sejtől, interferon antagonist (csak MARV)
glikoprotein (GP)	sejtbe jutás, receptorkötődés, membránfúzió
szolubilis glikoprotein (sGP)	csak Ebola vírus, patogenezisben szerep
kis szolubilis glikoprotein (ssGP)	jelenleg nem tisztázott a szerepe
virion protein (VP30)	kis nukleoprotein, RNP része
virion protein (VP24)	virion-összeszerelés, interferon antagonist (csak EBOV)
RNS-polimeráz (L)	RNS-dependens RNS polimeráz, RNP része

RNP: ribonukleoprotein komplex

A VP40 kezdetben monomerként fejeződik ki, melyből az N terminális doménen található oligomerizációs modul segítségével válik oligomerré, amikor a C-terminális modul az N-terminális modul felé elmozdul, és ezáltal metastabillá válik a konformációja. A konformációváltozás oka a lipid kettősréteghez történő kapcsolódás lehet.

Glikoprotein (GP)

A glikoproteinek hármassztruktúrában helyezkednek el a virion felszínén, ezek alkotják a tüskéket (peplomerek), melyek a sejtek receptoraihoz kapcsolódva segítik a vírus sejtbe hatolását. A GP a Marburg-vírus esetén egyetlen leolvasási keretben kódolt, míg Ebola-vírus esetén kettőben. A GP először egy 680 aminosav hosszú GP0-nak nevezett prekursor fehérjébe transzlálódik, ami a transz-Goligiban a furin hasítási hely mentén, az amino-terminális GP1-re és a karboxy-terminális GP2-re hasítódik. Kísérletek alapján ez a hasítódás nem feltétlen szükséges a vírusreplikációhoz és a vírus sejtbe jutásához. A GP1 és GP2 diszulfid kötéssel heterodimert (GP_{1,2}) alkot, és ezen heterodimerek hármassai az ER-ben összeszerelődve alkotják a virion tüskefehérjéit. A GP1 molekulák erősen glikozilált, hidrofil C-végük a vizes környezet irányába helyezkedik el, feltehetően ez tartalmazza a receptorfelismeréshez szükséges részeket.

Nem strukturális fehérjék

Csak az *Ebolavirus* genusban fordul elő a GP transzkripciót követő szerkesztése, ami GP prekursorán kívül pre-szolubilis glikoprotein (pre-sGP) és kis szolubilis glikoprotein (ssGP) fehérjét hoz létre. A szignál peptidet hordozó N-terminális régiója mindhárom fehérjének azonos, de a C-terminális régiójuk eltérő. A pre-sGP a furin kötőhelynél hasítódva sGP-re és egy delta fehérjére válik szét. A *delta fehérje* egy viroporin, ami a sejtek membránjának permeabilizálásban vesz részt és feltehetően enterotoxikus aktivitással is bír, így jelentő szerepe van a patogenezisben. A *szolubilis glikoprotein (sGP)* strukturális fehérjeként viselkedik a GP_{1,2} komplexben, a GP1 helyettesítésére képes. Mivel a GP1 mucin doménje erős citototoxicitással bír, így a GP1 sGP-re történő cserélése csökkentheti az Ebola-vírus fertőzésben a citotoxicitást, így növelve a replikációs képességet. Ezen kívül a neutrofil granulociták aktivációját gátolják, valamint gyulladáscsökkentő hatásuk révén óvják az érfalet a károsodástól, ezzel segítve a magasabb replikációs szint elérését, így súlyosbítva a fertőzést.

A fehérjék interferon antagonistá szerepe

Mind az Ebola-vírus, mind a Marburg-vírus képes a fertőzött szervezet interferonválaszának módosítására. A VP35 mindkét vírus esetén blokkolja az interferonokat az interferon regulációs faktor (interferon regulator factor – IFR) 3 és 7 gátlásával, valamint a replikáció

során keletkező dsRNS-t befedi, így azt elrejt a mintázatfelismerő receptorok (pl. RIG-1) elől. Az Ebola-vírus esetén a VP24 a STAT-1 nukleáris akkumulációját gátolja. MARV VP40 fehérjére gátolja a JAK1 és STAT tirozin foszforilációt, ezzel blokkolva az IFN és IL-6 szignalizációt.

Vírusreplikáció

A filovírusok replikációjának első lépése, hogy a GP kötődik a sejtek felületén lévő receptorokhoz. A GP többféle receptorhoz is kötődhet specifikus és nem specifikus kapcsolódás révén. A receptorkötődés után a virion makropinocitózissal vezikulába zárva internalizálódik a sejtbe, ami elsavasodik és egyesül a sejtmembránnal. A nukleokapszid a sejt citoplazmájába kerül, a GP_{1,2} glikán sapkát a katepszinok eltávolítják, így már kapcsolódhat a Niemann–Pick C1 intracelluláris receptorhoz, ami által a virális és a sejtmembrán fúziója elindul. Az örökítőanyag negatív, szimpla szálú RNS, így az átírás elkezdődik, kb. 18 óra múlva érik el az mRNS-k a maximális mennyiség. Időközben a megfelelő mennyiségű mRNS letermelésével a vírusreplikációt is elindítja. Az ehhez szükséges RNS-dependens RNS polimeráz komplexhez kialakul a NP-VP35 és VP35-L kapcsolat. A VP35 mint kofaktor szerepet játszik a transzkripció és replikáció arányában. A replikációban teljes hosszúságú, pozitív szálú RNS-ek keletkeznek, majd ezekről templátként szolgálva negatív szálú RNS-ek, melyek a nukleokapszidba záródnak. Amikor a fehérjék nukleokapszidba csomagolódtak, újra a transzkripció üzemmódba vált a vírus, majd vissza, amíg egyensúlyban nem lesz a transzkripció és a replikáció között. A nukleokapszidba zárt fehérjék a citoplazmában felhalmozódnak és a citoskeletális rendszeren szállítódva a keletkezett mátrix fehérjék (VP40) felé mennek, a GP a Golgi-rendszeren keresztül áthaladva hasítódik és összeszerelődik, majd trimer formában (peplomer) a plazmamembránba illeszkedik. A virionok lipid raftokban lefűződnek a sejtmembrán felszínéről.

A vírus terjedése, tünetek és patogenezis

A filovírusok közül az *Ebolavirus* és a *Marburgvirus* genus tagjai okoznak emberi megbetegedéseket. A fertőzés módjában, a tünetekben hasonlóságokat mutatnak, ezért elkülönítésük tüneti alapon nem lehetséges. A vírus közvetlen kontaktus útján terjed nyálkahártyán keresztül vagy percutan, fertőzött személlyel/állattal érintkezve, annak testfolyadékaival (izzadmány, vér, vizelet, széklet, nyál, anyatej stb.), de terjedhet nagyceppes aeroszol formában is köhögés, tüsszentés során. Fertőzőképes vírust

kimutattak a beteg környezetében lévő tárgyakon, használt tűkön, melyek szintén a fertőzés forrásai lehetnek. Az átvitel kockázata függ a fizikai kontaktus közelségétől, a betegség stádiumától, vagyis az ürített fertőzőképes vírusszámától. A legtöbbször egy-egy járvány fertőzött állattal történő kontaktus útján indult és ezt követően a halottakkal történő rituális szertartások során terjedt szét. Az emberről emberre terjedésben az Ebola-vírus járványoknál többször leírták, hogy tünetmentes vagy alig tünetes, Ebola-vírussal fertőzött anyák anyateje fertőzőképes vírust tartalmazott, és a gyerek így betegedett meg, de a várandósság alatt vertikális úton is terjed a vírus. Egy korábban már szóba került, de a nyugat-afrikai Ebola-járvány kapcsán egyre többet vizsgált fertőzési útvonal a szexuális úton történő fertőzés. A felgyógyult férfiaknál sok esetben az ondóvaladékkal fertőzőképes formában ürül a vírus, és így új fertőzési láncok alakulnak ki, akár több hónappal, évvel a felgyógyulás után. Az Ebola-vírus immunológiailag elzárt szervekben (pl. here, szem) perzisztensen fennmarad és újra fertőzést tud okozni. Leírtak olyan esetet, amiben 9 hónappal a gyógyulás után újra Ebola-vírus okozta meningitis lépett fel, ebben az esetben az agy-gerincvelői folyadékból lehetett Ebola-vírus RNS-t újra kimutatni.

Az *Ebolavirus* és *Marburgvirus* genus tagjai okozta fertőzés kb. 8–10 napos lappangási idő után (3–21 nap) jelentkezik. Kezdetben a betegek jellemzően nem specifikus tüneteket mutatnak, beleértve a lázat, általános rossz közérzetet, étvágytalanságot, fejfájást, mellkasi vagy retrosternális fájdalmat, torokfájást, izomfájdalmat, ízületi fájdalmat, lumbális fájdalmat és szédülést. A prodromális szakaszban gyomor-bélrendszeri tünetek is jelentkeznek (hányinger, hányás, epigasztrikus és hasi fájdalom, hasi érzékenység, hasmenés). Klinikai tünetek közé tartozik a kötőhártya-belövelltség, arcpír, ödéma. Ezen kívül az 5–7. naptól megjelenhetnek a törzsön vagy az arcon makulopapulózus kiütések. A filovírus-fertőzésnél jellemzően hirtelen fordul súlyosabbra a beteg állapota. A hányás és hasmenés következtében nagymértékű dehidratáció lép fel. A betegek kb. 30–50%-ában érrendszeri instabilitás fejlődik ki. Az első tünetek megjelenése után 5–7 nappal kezdődik a véralvadási zavar, nyálkahártya-bevérzéssel, túszúrás helyén megjelenő vérszivárgással, hematoma alakul ki, majd vérhányás, vérfelkőhögés, véres széklet lesz a jellemző. Központi idegrendszeri eltérések is kialakulhatnak, delírium, pszichózis, kóma, görcsrohamok.

A halálozás általában az első tünetek megjelenése utáni 6–16. nap között következik be, sokszor a folyadékvesztéstől, a vérzés fellépése valószínűsíti a fatális kimenetelt. Nem fatális kimenetel esetén javulás az első tünetek után a 7–14. nap között várható. Az Ebola-vírus fertőzést (Ebola virus Disease – EVD) túlélő betegek kb. 70–75%-a a poszt-Ebola tünetekkel küzd a túlélés után

egy évvel is. Nagyrészüknél levertség, láz, izom- és ízületi fájdalom, étvágytalanság, anorexia, fejfájás, kisebb részüknél depresszió, alhasi fájdalom, szemproblémák, látásvesztés, hallásvesztés, memóriaproblémák alakultak ki. A férfiak 5%-ában egy éven túl is kimutatható volt az ondófolyadékban az Ebola-vírus RNS-e, az eddigi leghosszabb hordozás 548 nap volt. Az EVD túlélőinek ajánlott óvszert viselniük a kezdeti fertőzést követően legalább tizenkét hónapig vagy addig, amíg a férfi túlélő spermája két különböző alkalommal is negatív nem lesz az Ebola-vírusra PCR-tesztben.

Az egyes járványok között eltérések voltak mind a tünetekben, mind a halálozás arányában. Az Ebola-vírus esetén 40–90% között mozog a halálozási ráta. A 2014–2016-os nyugat-afrikai járvány esetén a korábbi vérzéses tünetekkel szemben a gastrointestinális tünetek domináltak, a hospitalizált betegek halálozási rátája 57–59% között mozgott. A Bundibugyo-vírus eddig két járványt okozott 2008-ban és 2021-ben, 25–55%-os halálozási rátával, a Sudan-vírus eddig 5 járványt okozott Szudánban és Ugandában, 40–70%-os halálozási aránnyal.

Patogenezis és immunválasz

A vírus a behatolási kapun bejutva a szervezetbe megfertőzi a szöveti makrofágokat, monocitákat, dendritikus sejteket, majd a limfoid rendszer makrofágjait is. A dendritikus sejtek megfertőzésével az I-es típusú interferonválaszt szuppresszálja (VP35, VP40, VP24 interferon antagonistá), ezáltal csökkentve a T-sejt aktivációt, megakadályozza az adaptív immunválaszok beindulását, és elősegíti a vírus kontrollálatlan, szisztémás szaporodását. A kialakult limfopénia magyarázza a halálos kimenetű fertőzésekben az Ebola-specifikus IgM és IgG ellenanyag hiányát. A makrofágok és monociták fertőzésével gyulladásos citokinek szabadulnak fel, a szekretált kemokinek felszabadulásával még több makrofág jelenik meg, amiket a vírus megfertőz. A fertőzött makrofágok nitrogén-monoxidot termelnek, ez beindítja az apoptózis folyamatát, ami a limfociták apoptózisához vezet, szöveti károsodást okoz és felelős lehet a DIC kialakulásáért, amely hozzájárul a halálos kimenetelhez. Ezekben az esetekben a gyulladásos citokinek nagymértékű felszabadulását és fennmaradását mutatták ki egészen az elhalálozás előtti 2–3. napig, ellenétben a gyógyulással járó megbetegedésekben, amikor a citokinek korai, hirtelen felszabadulását követően rövid ideig fennmaradó magas koncentrációban voltak jelen, majd gyors csökkenésnek indult a szintjük. A filovírusok szöveti tropizmusa igen tág, makrofágok, monociták, dendritikus sejtek mellett kimutatták őket epitheliális és endotheliális sejtekben, májsejtekben, vesesejtekben. A szervekben fellépő sejt-károsodás nem csak az adott sejtek vírusfertőzés okozta nekrozisára vezethető vissza, hanem a mikrocirkuláció

gátlódásának a következménye is. A májsejtek elhalása következtében csökken a plazmafehérjék szintézise, a mellékvesekéreg sejtjeinek fertőződése és nekrosis következtében a vérnyomás szabályozása sérül. A protein C szint jelentős csökkenése, a plasminogén aktivátor növekedése, thrombocytopenia fellépése és fibrinolízis okozza a petechiákat és a hemorrhagiás tüneteket. Klinikai paraméterek, mint a magas víruskópiaszám a vérben, D-dimer magas értéke, előrejelzője lehet az elhalálással járó fertőzésnek.

Diagnosztika

Magyarországon a vérzéses lázak, így az Ebola-vírus és Marburg-vírusok diagnosztikája a 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet „a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről” alapján kizárólag a Nemzeti Népegészségügyi Központban (NNK) végezhető. Már gyanú esetén is a klinikai mintát az NNK-ba kell küldeni. A filovírusok laboratóriumi diagnosztikáját nehezíti, hogy a kezdeti tünetek nem specifikusak. A filovírusok okozta betegségekkel azonos területen endémiás több hasonló tünettel kezdődő betegség, pl. a malária, tífusz, vérhas. Ezért egyrészt kiemelt szerepe van a differenciáldiagnosztikának, másrészt az epidemiológiai háttérinformációknak és utazási előzményeknek. A filovírus irányában diagnosztikát kell végezni, amennyiben a beteg filovírus-fertőzés kezdeti tüneteit mutatja, és kapcsolatba került vagy kerülhetett filovírussal fertőzött vagy potenciálisan fertőzött tünetes személlyel vagy annak bármilyen testváladékával, majommal/főemlőssel vagy gyümölcssevő denevérral vagy filovírus-fertőzésből felgyógyult férfi ondójával. Laboratóriumi diagnosztika szempontjából a legalkalmasabb a teljes vér, vérsavó vagy plazma. A kapilláris vérből a vírus kimutatásának érzékenysége csak kevéssé marad el a teljes vértől, így az csecsemőnél vagy a vérvételt vallási okból elutasítónál is alkalmazható. A filovírusok a betegség kezdetén még csak kis mennyiségben vannak jelen a vérben, testnedvekben. Amennyiben a mintavétel a betegség tüneteinek megjelenésétől számított 72 órán belül történik, és a laboratóriumi vizsgálat negatív eredményt ad, úgy azt meg kell ismételni az első mintavételt 48 órával követően levett mintából. A vér mellett használható még a torokváladék (halott esetében, amennyiben vér már nem vehető), vizelet, ondó, széklet, de ezeket inkább a betegség lefolyása, a hordozás meghatározása miatt érdemes levenni. Mintát csak speciálisan képzett, megfelelő védőruházatban lévő személy vehet a filovírus-fertőzés gyanús betegtől. A minta csomagolása különleges gondosságot igényel, a WHO szerinti UN2814-es 3-as csomagolást kell használni és az NNK Laboratóriumá-

ba szállíttatni. A csomagolással és a szállítással kapcsolatban az NNK Nemzeti Biztonsági Laboratóriumát kell keresni. A klinikai mintákat levétel után célszerű +2–8 °C-on tárolni. Pályi és munkatársai vizsgálata alapján a vírus fertőzőképessége teljes vérben, vérplazmában vírustranszport médiumban napokig megmarad, míg vizeletben és ondóban gyorsan csökken. A minta feldolgozása BSL4-es laboratóriumot igényel. A laboratóriumi diagnosztikus vizsgálatokra történő előkészítésnél a minta inaktiválásra kerül, ezt követően a klinikai minta standard mikrobiológiai laboratóriumban is kezelhető.

A vírus kimutatásának elsőként választandó laboratóriumi módszere a valós idejű reverz transzkripció PCR (RT-qPCR) vizsgálat. Minden mintatípusnál használható, kellően érzékeny (1–10 kópia/reakció a kimutathatósági határa). Léteznek *in house* és gyári kitek is, valamint olyan PCR rendszerek, melyek használata során a mintát egy speciális mintatárolóba be kell tölteni, majd a készülékbe helyezni. A készülék zárt rendszerben elvégzi a mintából az RNS kivonását és a RT-PCR reakciót. Olcsóbb, gyorsabb, bár kevésbé érzékeny molekuláris módszer az RT-LAMP (reverse transcription-loop mediated isothermal amplification). Ennek további előnye, hogy nem kell hozzá PCR készülék. Egyéb módszerek, mint a „Film-array”, Rolling circle amplification, „Lab-on-Chip” fejlesztés alatt vannak. Ezek érzékenysége egyelőre nem éri el a RT-qPCR-ét, de egyre kompaktabbak, és legtöbbjük területi használatra tervezik. Ebola-vírus kimutatására léteznek ún. antigénygyorstesztek, de ezek érzékenysége, specificitása egyelőre elmarad a kívánatostól. Fejlesztésük fontos, mert segítségükkel gyorsabban felderíthetők a fertőzési láncok, meghozhatók a szükséges járványügyi intézkedések. A teljes genom szekvenálási módszerek megjelentek nemcsak a standard laboratóriumi diagnosztikában, de a területi diagnosztikában is. Elsősorban járványügyi szerepük van (pl. fertőzési láncok nyomonkövetése), elsődleges diagnosztikára nem alkalmasak (időigényes). A szerológiai módszerek (ELISA, IFA) elsősorban a betegség átvészeltességéről, illetve bizonyos esetekben a betegség kimeneteléről adnak információt. A vírusizolálás nem elsődleges diagnosztikai módszer, kizárólag BSL-4 szintű laboratóriumban végezhető. A minta megfelelő hőmérsékleten történő tárolása különösen fontos. Általában Vero E6 sejteken történik a vírusizolálás, de egyes állapotokban (pl. SCID egér) a vírusizolálás sikeressége nagyobb.

Megelőzés, kezelés

Az Ebola-vírus okozta megbetegedés megelőzésére jelenleg két engedélyezett vakcina létezik. Az Ervebo egy olyan replikáció kompetens módosított vezikuláris sto-

matitis vírus vektor vakcina, amelybe az Ebola-vírus glikoproteinjének génjét építették be. Egy dózis szükséges a védettség kialakításához. A második, a Zabdeno/Mvabea egy kétdózisú vírus vektor vakcina, amely első dózisába egy adenovírus 26 vektorba, míg a második dózisába módosított vakcina vírus *Ankara* törzsébe van az Ebola-vírus *Mayinga* törzsének glikoproteinjének génje beépítve. Számos Ebola-vírus elleni vakcina van klinikai fázisban, így pl. csimpánz adenovírus 3 és humán adenovírus 5 alapú vírus vektor vakcina, Ebola glikoprotein nanopartikula vakcina, sőt attenuált Ebola-vírus vakcina (VP30 deletált Ebola-vírus) fejlesztése is folyamatban van. Marburg-vírus ellen jelenleg nincs engedélyezett vakcina, de klinikai vizsgálatok a fent említett vakcina-típusokkal (Ebola-vírus GP helyett Marburg-vírus GP) szintén folyamatban vannak.

Jelenleg a filovírusok fertőzésének terápiája elsődlegesen a folyadék- és sóháztartás egyensúlyán alapuló szupportív terápia (fájdalom- és lázcsillapítás, hasmenés- és hányáscsillapítás, kísérő fertőzések kezelése). Az Ebola-vírus fertőzés kezelésére az USA Élelmiszer és Gyógyszerfelügyeleti Hivatal két készítményt engedélyezett. Az első egy 3 monoklonális ellenanyagból (atoltivimab, maftivimab és odesivimab-ebgn) álló koktél (Inmazeb), míg a második egy egykomponensű monoklonális ellenanyagot (Ansuvimab-zykl) tartalmazó készítmény (Ebanga). A nyugat-afrikai járvány során jó hatásfokúnak bizonyult (bár a kongói Ebola-járvány során kevésbé volt hatásos) a remdesivir is, amely egy RNS dependens RNS polimeráz gátló nukleozid analóg készítmény. Klinikai vizsgálatok folytak több-kevesebb sikerrel a favi-

piravir, galidesivir, brincidofovir polimeráz gátlóval, a ZMapp monoklonális ellenanyag készítménnyel.

Magyarországon a 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet „a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről” alapján a gyanús beteget haladéktalanul a Dél-Pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet Szent László telephelyére kell szállítani különleges óvintézkedések közepette.

IRODALOM

- Fields Virology, 6th Edition Edited by David M. Knipe and Peter M. Howley. Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013
- Groseth Allison, Feldmann Heinz, Strong James E. The ecology of Ebola virus; Trends Microbiol; 2007 Sep;15(9):408-16. doi: 10.1016/j.tim.2007.08.001
- Kuhn, et al. (2020). ICTV Virus Taxonomy Profile: Filoviridae, Journal of General Virology, 100, 911-912.
- Nancy Sullivan, Zhi-Yong Yang, and Gary J. Nabel. Ebola Virus Pathogenesis: Implications for Vaccines and Therapies; J Virol. 2003 Sep; 77(18): 9733–9737. doi: 10.1128/JVI.77.18.9733-9737.2003
- Palyi Bernadett, Magyar Nora, Henczko Judit, et al. Determining the effect of different environmental conditions on Ebola virus viability in clinically relevant specimens; Emerg Microbes Infect, 2018 Mar 29;7(1):52., doi: 10.1038/s41426-018-0043-z.

20. FLAVIVIRIDAE

NAGY ANNA, NAGY ORSOLYA, DENC S ÁGNES

A *Flaviviridae* család négy nemzetsége a *Flavivirus*, a *Hepacivirus*, a *Pegivirus* és a *Pestivirus* nemzetség.

Humán szempontból az első két nemzetségnek van nagy szerepe.

Flavivirus nemzetség

NAGY ANNA

A *Flaviviridae* család *Flavivirus* nemzetségéhez jelenleg 53 vírusfaj sorolható. A genus névadó faja a sárgaláz vírusa, az elnevezés is a latin „*flavus*” szóból ered, utalva a vírus által okozott sárgaságra. A flavivírusok egyszálú, pozitív polaritású RNS-genommal rendelkező, körülbelül 50 nanométer átmérőjű, ikozahedrális szimmetriájú burkos vírusok, genomjuk 11 kilobázis méretű, melyen egyetlen nyitott leolvasási kereten (*open reading frame* – ORF) kódoltak a strukturális és nem strukturális fehérjék. 5’-3’ irányban a strukturális gének: a C (kapszid), az M (membrán) és az E (burokfehérje). Az ORF-en ezenkívül hét nem strukturális fehérje génje található meg, melyek az alábbiak: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B és NS5. Az NS1 fehérje a vírusgenom replikációjában játszik szerepet, mely hexamer formában extracellulárisan is szekretálódik. Az NS2A fehérje szintén a replikációs komplex alkotóeleme, az NS2B az NS3 proteáz kofaktora. Az NS3 fehérje proteáz és helikáz funkciót lát el, az NS4A és NS4B fehérjék a replikációs komplex lokalizációját segítik. Az NS5 fehérje C terminális RNS-függő RNS polimerázként, N terminális metiltranszferázként funkcionál. A genom 3’ vége nem poliadenilált, az ORF-en kívül, az 5’ és 3’ végeken UTR (*untranslated region*), azaz nem kódoló szekvenciák találhatóak. A flavivírusok receptor mediált endocitózissal jutnak be a gazdasejtbe. Az mRNS-ként funkcionáló virális genomról a fehérje transzláció, majd a vírusgenom replikációja a citoplazmában zajlik. A fehérjeszintézis során polipeptin prekursor képződik, melyet virális és gazdasejt eredetű proteázok hasítanak funkcionális egységekre. A virális RNS-függő RNS polimeráz az mRNS-genomról először negatív szálú RNS-molekulát szintetizál, mely a pozitív szálú RNS-genom szintéziséhez szolgál templákként. A virionok összeépülése a sejt endomembrán rendszeréhez kötötten történik, az érett virionok a sejt szekréciós út-vonalát képező transzportfolyamatok által, exocitózissal jutnak ki a fertőzött sejtekből.

A flavivírusok rendszerezése korábban poliklonális immunsavókkal végzett keresztneutralizációs és haemagglutináció-gátlási vizsgálatok segítségével történt. Szerológiailag így nyolc antigén-komplexebe sorolták a nemzetség tagjait: Modoc; Rio Bravo; TBE (*tick-borne encephalitis*: kullancsencephalitis); Tyuleny; Uganda S; Dengue; Ntaya; és Japán encephalitis szerokomplexek. A molekuláris biológiai technikák fejlődésével később lehetővé vált a vírusok genetikai evolúciójának és terjedésének tanulmányozása is. A korábbi szerokomplexebe sorolás egyébként korrelált a filogenetikai rokonsági viszonyokkal. A *Flavivirus* nemzetségen belül három nagy csoportot különíthetünk el: a kullancsok által terjesztett vírusok és a szúnyogok által terjesztett vírusok csoportját, valamint azon vírusokat, melyeknek nem ismert a vektora (például Rio Bravo, Modoc, Apoi flavivírusok). A szúnyogok terjesztette flavivírusokon belül a transzmisszióban részt vevő elsődleges vektor alapján megkülönböztethetünk egy úgynevezett *Culex* kládot, valamint *Aedes* kládot. A két csoport rezervoár szempontjából is különbözik: a *Culex* kládban jellemzően madarak az elsődleges amplifikáló gazdaszervezetek, az ide sorolt vírusok tipikusan neurotrop patogének, melyek gyakorta okoznak meningoencephalitist gerinces gazdaszervezetben (például nyugat-nílusi vírus, japán encephalitisvírus, St. Louis encephalitisvírus stb.). Ezzel szemben az *Aedes* kládban főleg az elsődleges rezervoárok, és az ide sorolt vírusfajok többsége elsősorban nem neuroinvaszív megbetegedést okoz. Ez alól vannak kivételek, mint például a microcephaliával és más neurológiai fejlődési rendellenességgel is összefüggésbe hozott Zika-vírus, de a dengue haemorrhagiás láz és shock-szindrómáról ismert dengue-vírusfertőzéseknel is kialakulhat neurológiai komplikáció. A kullancsok által terjesztett flavivírusok rezervoár szempontjából szintén két nagy csoportot alkotnak. Az egyik elsősorban tengeri madarakhoz köthető, míg a másik kullancsencephalitis csoport tagjainál a fő rezervoár szervezetek rágcsálók, az ide sorolt vírusok pedig általában encephalitist okoznak emberben, bár az *Omszki haemorrhagiás láz* vírusa és a *Kyasanur Forest Disease* vírus összefüggésbe hozható vérzéses-láz megbetegedésekkel is. A kullancsok által terjesztett flavivírusok lassabban evolválódnak, ami az alacsonyabb replikációs rátával és a kullancsok hosszabb generációs ciklusával magyarázható. Összességében mind a kullancsok, mind a szúnyogok által terjesztett flavivírusok elterjedése széles földrajzi területeket érint,

ezzel jelentős köz- és állategészségügyi terhelést jelentve. A flavivírusok számos tagja úgynevezett *emerging vagy re-emerging* kórokozónak tekinthető, mivel a klímaváltozás hatásaként a megbetegedések előfordulási területe és száma dinamikusan változik, folyamatosan újabb régiók válnak érintetté.

Hazánkban endémiás flavivírusok

Nyugat-nílusi vírus

A nyugat-nílusi vírus (WNV: *West Nile virus*) a *Flaviviridae* család *Flavivirus* genusának legelterjedtebb és egyik legszélesebb gazdaspektrummal jellemezhető, csípőszúnyogok által terjesztett tagja. A vírus a nemzetség japán encephalitis (JEV) szerokomplexéhez tartozik, nevét Uganda „West Nile” nevű tartományáról kapta, mivel itt izolálták először egy lázas nő véréből, 1937-ben. Mára világszerte elterjedt, Európa közép-keleti és déli térsége régóta endémiásnak tekinthető, de az elmúlt években Németországban és Hollandiában is igazoltak helyi eredetű megbetegedéseket. A vírusra először az 1999–2000-es New York-i encephalitisjárvány kapcsán irányult nagyobb figyelem. A rákövetkező években a vírus gyorsan elterjedt az észak-amerikai kontinensen, több ezer humán és állati (lovak, madarak) megbetegedést okozva. Magyarországon 2004 óta rendelkezünk humán megbetegedésekre vonatkozó laboratóriumi adatokkal, saját néven 2012 óta bejelentendő fertőző betegség. A Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) adatait tekintve az igazolt esetek éves száma átlagosan 30 körül mozog, a megbetegedések eloszlása szezonalitást mutat, a járványgörbe csúcsa az augusztusi és szeptemberi időszakra tehető. Az esetszámban szignifikáns kiugrást 2018-ban tapasztalhattunk mind Magyarországon, mind Európaszerte. Európában a bejelentett esetek száma meghaladta az elmúlt hét év összes esetszámát, az előző évhez képest pedig több, mint hétszeres növekedést jelentett. Magyarországon szintén rendkívüli kiugrást tapasztalhattunk, melyet jól érzékeltet, hogy a 2018-as hazai esetszám (225 eset) meghaladta a 2004 és 2017 között regisztrált összes eset számát. A 2018-as európai epidémia okai leginkább a megváltozott klimatikus tényezőkre vezethetők vissza: számos időjárási faktor, mint például a kora tavaszi nagyobb csapadékmennyiség vagy magasabb hőmérséklet kedvezhetett a vírust terjesztő vektorok korai expanziójának. Az eddigi elemzések alapján nem valószínű, hogy a kirobbanó esetszám háttérben egy új, virulensebb variáns megjelenése és elterjedése állna.

A WNV-nek legalább nyolc genetikai leszármazási vonala (úgynevezett *lineage*) ismert, melyek közül bizonyítottan humán és állategészségügyi vonatkozása a lineage 1 és 2 leszármazási vonalaknak van. Európában mindkét

lineage előfordulása jellemző, de Közép- és Kelet-Európa térségében lineage 2 vírustörzsek cirkulációja dominál.

Transzmissziós ciklus

A WNV arbovírus, azaz terjedésének elsődleges módja fertőzött ízeltlábú vektor csípése által bekövetkező vírus-transzmisszió. A vektorok alapvetően ornitofil szúnyogfajok – főleg a *Culex* nemzetség tagjai – melyek madarakon történő táplálkozás közben fertőződnek a vírussal. Földrajzi előfordulásuk széleskörű, a mérsékelt égöv legészakabbra fekvő térségét leszámítva Európa-szerte elterjedtek. Mivel ornitofil szúnyogfajok, elsősorban madarakat preferálnak, azonban véletlenszerűen emlősöket, így például az embert is csíphetik. A *Culex* szúnyogokat ezért híd-vektoroknak is nevezik, hiszen véletlenszerű csípésük során lehetővé teszik a kórokozó interspecifikus terjedését. Emberben – és más emlősfajokban – azonban nem amplifikálódik olyan mértékben a vírus, hogy a vektor emberen történő táplálkozásakor képes legyen megfertőződni. Tehát a fertőzési folyamat „fordított irányban” nem megy végbe, ezért a WNV emberről emberre szúnyogcsípés révén nem képes terjedni, az ember „fertőzési zsákutcának”, úgynevezett *dead-end host-nak* tekinthető. Ennek eredményeképpen nem alakulnak ki tömeges – több ezer esetet számláló – járványok, sokkal jellemzőbbek a kisebb helyi járványok és sporadikus megbetegedések. A vírus természetes transzmissziós ciklusának fenntartásában legfontosabb gerinces gazdaszervezetek a madarak. A nem költöző madarak helyváltoztatása és különösen a vándorfajok hosszú távú migrációja elősegíti a vírus elterjesztését új földrajzi területeken is. Bennük megfelelő mértékű és ideig tartó viraemia alakul ki ahhoz, hogy megfertőzzék a rajtuk táplálkozó legtöbb szúnyogfajt, ugyanakkor számos madárfaj maga is rendkívül érzékeny a WNV-fertőzésre, a mortalitás mértéke akár a 40%-ot is meghaladhatja. A szezonális időszakban tapasztalható madárelhullások éppen ezért az aktív víruscirkuláció fontos indikátorai lehetnek.

Emellett a vírus nem vektor közvetítette emberről emberre történő terjedésére is van lehetőség: transzfúzió, transzplantáció, transzplacentáris vagy szoptatás által bekövetkező vírusterjedésre egyaránt olvashatók esetleírások, bár ezek előfordulása ritka. Az emberi vér vagy vércsizmények biztonságosságának fenntartása a WNV szezonális időszakában, nukleinsav-amplifikációs teszt elvégzésével vagy a helyi víruscirkuláció kockázatának fennállásakor az adott terület véradásból történő 28 napos kizárásával érhető el.

A nyugat-nílusi vírusterjedések klinikai képe és a fertőzések megelőzése

A WNV-fertőzések mintegy 70–80%-a szubklinikailag vagy csak nagyon enyhe, aspecifikus tünetekkel zajlik. Az expozíciót követően átlagosan 2–14 napos in-

kubációs idővel számolhatunk. A vírus okozta megbetegedések kapcsán az angolszász szakirodalom különbséget tesz a nyugat-nílusi lázként (WNF: *West Nile fever*) definiált kórforma és a súlyosabb, neurológiai szövődményekkel járó, úgynevezett „nyugat-nílusi vírus neuroinvaszív tünetegyüttes” (*West Nile neuroinvasive disease* – WNND) között. Előbbire jellemző a hirtelen felszökő láz, fejfájás, fáradtság, gyengeség, izom- és ízületi fájdalom, rossz közérzet, valamint maculopapularis kiütések megjelenése a törzsön és a végtagokon. A gyengeség és izomgyengeség elhúzódó lehet, de általában a tünetek kezdetétől számított 1–2 hónapon belül megszűnik. A neuroinvaszív kórforma kialakulása az esetek kevesebb, mint 1%-ára jellemző, az idősebb korosztály fokozott kockázati csoportnak tekinthető. A WNND általában serosus meningitis, encephalitis, esetleg meningoencephalitis, encephalomyelitis képében zajlik. A neurológiai tünetek súlyossága változó lehet, az enyhe dezorientált-ságtól kezdve a súlyos tudatvesztéses állapotig vagy akár fatális kimenetelig. A vegetatív központok érintettsége a rekeszizom és a bordaközi izmok bénulását okozhatja, mely légzésbénuláshoz vezet. A serosus meningitis legjellemzőbb tünetei a hirtelen felszökő magas láz, fejfájás, tarkókörtöttség, meningeális izgalmi jelek, photophobia. A fejfájás súlyos lehet, melyhez gyakran gastrointestinalis tünetek társulnak, amelyek dehidratációt is okozhatnak. Az encephalitisben szenvedő betegeknél emellett jellemző az alternáló tudatállapot, ataxia, tremor és myoclonus. Kialakulhat cerebrális ödéma és ennek következtében a koponyaúri nyomás fokozódása. Görcsrohamok is jelentkezhetnek, bár ezek előfordulása ritka. A WNND-betegeknél a gerincvelői mozgó neuronok is érintetté válhatnak, melynek következménye poliomyelitis-szerű aszimmetrikus flaccid paralysis, mely a tünetek megjelenését követően gyorsan jelentkezik. Amennyiben a gerincvelő érintettsége kiterjedté válik, tetraplegia is kialakulhat. WNV-fertőzéssel összefüggésben ascendáló, szimmetrikus végtaggyengeséggel és zsibbadással járó Guillain-Barré-szindróma is kialakulhat. Általánosságban a WNND mortalitási rátája 10% körülire tehető, a súlyosabb encephalitiszes eseteknél akár a 10–30%-ot is elérheti.

A humán WNV-fertőzések megelőzésére specifikus módszer, azaz humán felhasználásra alkalmas vakcina nem kapható kereskedelmi forgalomban, és a tünetes fertőzöttek kezelésére is az egyetlen megoldás a szupportív terápia alkalmazása. A védekezés egyénileg aspecifikus úton lehetséges csak, a szúnyogcsípések elleni védekezéssel, például megfelelő öltözék viselésével, repellensek használatával, a lakóhely környékén a szúnyogok szaporodásának kedvező pangó vizek felszámolásával. Ezzel szemben a lovak WNV által okozott megbetegedésének megelőzésére már van lehetőség aktív immunizálással, de alapimmunizálást követően szükséges az évenkénti

emlékeztető oltások beadása a tartós védettség fennmaradásához.

Laboratóriumi diagnosztika

A humán WNV-fertőzések mikrobiológiai vizsgálatára kijelölt laboratórium Magyarországon az NNK Virális Zoonózisok Nemzeti Referencialaboratóriuma. Az esetek laboratóriumi megerősítéséhez a direkt víruskimutató és indirekt, szerológiai módszerek együttes alkalmazása nyújthat megbízható eredményt. *Flavivirus*-fertőzés során a viraemia csak rövid ideig tart és alacsony szintű marad. Igaz ez a humán WNV-fertőzésekre is: primer infekciókor a viraemia maximumát az expozíciót követő 3–4. nap körül éri el, ezt követően azonban a vírus gyorsan eliminálódik. Szérum-, plazma- vagy liquormintából a vírusnukleinsav kimutatása csak kis hatékonysággal és rövid időintervallumban végezhető el, a klinikai tünetek megjelenésekor a betegek 70–80%-ánál a vírus már nem mutatható ki. Az elmúlt évek egyik érdekes és újszerű tapasztalata, hogy teljes vérből és vizeletből viszont hosszabb ideig és magasabb koncentrációban detektálható a vírus nukleinsava. WNND-betegek esetén például a viruria lehet elhúzódóbb: akár több héttel a betegség kezdete után is kimutatható a vírus. PCR-vizsgálatokhoz ezért – natív vérminta mellett – javasolt EDTA-val alvadástól vérminta és vizeletminta beküldése is.

A víruskimutatás ugyan elengedhetetlen részét képezi a rutindiagnosztikának, nem minden esetben várhatunk pozitív eredményt, a PCR-vizsgálatban kapott negatív eredmény önmagában nem zárja ki az aktuális vagy közelmúltban zajlott WNV-fertőzés lehetőségét. Ezért minden esetben szükséges a szerológiai vizsgálatok elvégzése is. Ellenanyag-kimutatáshoz natív vérminta és – amennyiben központi idegrendszeri tünetek is fennállnak – liquorminta beküldése javasolt. Az IgM és IgA ellenanyagok 3–9 nap után, míg az IgG ellenanyagok 4–16 nap elteltével mutathatók ki szérumból. Az IgM ellenanyagok megjelenésétől az IgG szerokonverzióig átlagosan 3–4 nap telik el, az IgG ellenanyagok megjelenése mindezek alapján átlagosan a 7. nap környékén várható. A neutralizáló ellenanyag- és IgG-titerben legfeljebb minimális csökkenés mérhető öt évvel az akut fertőzést követően. Feltételezhető, hogy az IgG ellenanyagok élethossziglan jelen lehetnek, de emellett megfigyelhető az IgM és IgA ellenanyagok hosszú távú perzisztálása is, átlagosan hat hónapig, de az esetek 20–50%-ában egy évvel az akut fertőzést követően is kimutathatók vérszérumból.

Az IgM nem jut át a vér-agy gáton, ezért jelenléte a liquorban intrathecalis ellenanyag szintézisre, azaz aktuális neuroinfekció fennállására utal. Ezért a liquormintából történő vírusspecifikus IgM kimutatása konfirmálja az aktuális fertőzést. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy korai mintavétel esetén a liquormintából végzett IgM-kimutatás is adhat negatív eredményt.

Az ellenanyagválasz kinetikájának nyomon követése a 10–14 nap különbséggel levett savópár vizsgálatával történik. Amennyiben a savópárban szignifikáns – legalább négyszeres – ellenanyag-titerszint különbség mérhető, az aktuális vagy közelmúltban zajlott fertőzést igazol. Az IgM, IgA és IgG ellenanyagkimutatás *in house* indirekt immunfluoreszcens módszerrel, illetve kereskedelmi forgalomban kapható ELISA-tesztekkel történik. A szerológiai vizsgálatok nemzetközileg is elfogadott, „gold standard” verifikáló módszere a vírusneutralizációs próba, melyet a referencialaboratórium minden esetben elvégez.

A flavivírus-, így a WNV-fertőzések laboratóriumi diagnosztikájában a legnagyobb kihívást a szerológiai keresztreaktivitás jelenti, mely kifejezetten jellemző a nemzetségre, bár mértéke az egyes antigénkomplexek között eltérő lehet. A flavivírusok három strukturális fehérjeje közül az E felszíni glikoprotein tartalmaz olyan antigéndeterminánsokat, melyek a humorális immunválasz célpontjává szolgálnak, haemagglutináló és neutralizáló ellenanyagok termelését váltják ki. E konzervatív antigénepitópok meglétének eredménye, hogy az egyes flavivírusok ellen termelt ellenanyagok keresztreaktivitást mutatnak heterológ flavivírusokkal. Ez a keresztreaktivitás megnyilvánul *in vitro* szerológiai vizsgálati módszerekben is. Ezért az olyan területeken, ahol több flavivírus együttes előfordulása jellemző, szükséges a területen endémiás valamennyi flavivírus irányában elvégezni a szerológiai vizsgálatokat a keresztreakciók kizárása érdekében. Továbbá, amennyiben a beteg anamnézisében szerepel utazási előzmény a tünetek kezdetét megelőző időszakban, az adott régióban előforduló egyéb flavivírusokra is javasolt kiterjeszteni a diagnosztikai vizsgálatokat. A szerológiai vizsgálatok eredményeit mindig a flavivírus vakcinációs státusz figyelembevételével kell értékelni, hiszen mind egy közelmúltban, mind pedig korábban adott oltás befolyásolhatja a kapott eredményeket.

Esetdefiníciók: laboratóriumi minősítések

A közösségi hálózatnak jelentendő fertőző betegségek esetdefinícióit jelenleg az Európai Parlament és Tanács 2012-es 2119/98/EK határozatában foglaltak definiálják. Eszerint beszélhetünk klinikai, epidemiológiai és laboratóriumi kritériumokról. A laboratóriumi kritériumokon belül megkülönböztethető az igazolt (konfirmált) és valószínűsített eset. Laboratóriumiilag konfirmált WNV esetminősítés adható, amennyiben a négy alábbi feltétel legalább egyike teljesül: 1) WNV izolálása vérből vagy liquorból; 2) WNV-nukleinsav kimutatása vérből vagy liquorból; 3) WNV-specifikus IgM ellenanyagok kimutatása liquorból; 4) WNV-specifikus IgM magas titere és WNV-specifikus IgG ellenanyagok detektálása vérmin-tában és megerősítés vírusneutralizációval. Laborató-

riumiilag valószínűsíthető esetminősítés adható, amennyiben WNV-specifikus ellenanyagokat mutatunk ki vérsavó mintából.

Usutu-vírus

A *Flaviviridae* család *Flavivirus* nemzetségének JEV szerokomplexéhez tartozó Usutu-vírus (USUV) elnevezését a dél-afrikai Szváziföldön található Usutu folyóról kapta, ahol először izolálták a vírust *Culex neavei* szúnyogfajból, 1959-ben. Afrikai cirkulációja korábban is ismert volt, Európában először 2001-ben figyeltek fel a kórokozóra, ekkor Bécsben és környékén okozott jelentős madárelhullást. Későbbi retrospektív vizsgálatok igazolták, hogy már 1996-ban is jelen volt a vírus Olaszország Toszkána tartományában. Mára Európában is széles körben elterjedt: Németországban, Franciaországban, Belgiumban és Hollandiában például jelentős madárelhullást okozott az utóbbi években. A vírusnak nyolc genetikai leszármazási vonala (lineage) ismert: Afrika lineage 1-3, valamint Európa lineage 1-5. A madárvonulásoknak köszönhetően az Afrika és Európa között fenntartott cirkuláció miatt afrikai és különböző európai genetikai vonalak egyidejű előfordulása is jellemző. A vírus természetes cirkulációja a WNV enzootikus ciklusával egyező, a kórokozó terjesztésében részt vevő legfontosabb szúnyogfajok a *Culex* nemzetséghez tartozó szúnyogok, legfontosabb amplifikáló és rezervoár szervezetei pedig a madarak. A WNV-hez hasonlóan az USUV is véletlenszerűen fertőzhet emlősöket, azonban megfelelő mértékű viraemia a vírus vektor-közvetítette terjedéséhez USUV esetén sem alakul ki.

Humán kóroki szerepe máig kevésbé tisztázott, bár szeroepidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján valószínűsíthető, hogy a humán USUV-fertőzések mértéke alacsony lehet Európában. Az első humán eseteket Afrikában dokumentálták: az 1980-as években a Közép-Afrikai Köztársaságban, illetve 2004-ben Burkina Fasóban. Mindkét esetben enyhe megbetegedésről számoltak be, melyben a láz és kiütések megjelenése dominált. Az európai esetismertetésekben azonban már sporadikusan súlyosabb kórlefolyásról is olvashatunk, mint például encephalitis, meningoencephalitis és polyneuritis. Atipikus manifesztációként egyetlen esetben facialis paralízis is leírtak. Enyhébb kórlefolyás esetén a láz és fejfájás mellett jellemző tünet a myalgia és az arthralgia.

Magyarországon az állategészségügyben 2003-tól passzív monitoring program keretében kezdtek USUV irányában is vizsgálatokat végezni, melynek eredményeképpen 2005-ben Budapesten egy elhullott feketerigóból sikerült kimutatni a vírust. A rákövetkező években sporadikus eseteket igazoltak madárelhullások háttérében. Magyarországon az első humán USUV-fertőzést 2018-ban igazolta az NNK referencialaboratóriuma, serosus meningitis megbetegedés háttérében.

A humán USUV-esetek azonosításában a WNV-nél ismertetett diagnosztikai eljárások irányadóak. A kereskedelmi forgalomban kapható diagnosztikai kitek korlátozott hozzáférhetősége miatt azonban az *in-house* szerológiai és molekuláris biológiai diagnosztikai módszerek még nagyobb jelentőséggel bírhatnak. Mivel a WNV és USUV ugyanazon szerokomplex (JEV) tagjai, a szerológiai keresztreaktivitás fokozott, megfelelő diagnosztikai vizsgálatok hiányában az USUV-fertőzések tévesen WNV-infekcióként azonosíthatók. A fertőzések megelőzésére vagy kezelésére specifikus protokoll jelenleg nem áll rendelkezésre.

Kullancsencephalitis-vírus

A kullancsencephalitis-vírust (KEV) 1937-ben izolálták és azonosították mint az „orosz tavaszi-nyári encephalitis” etiológiai ágensét. Az elnevezés utal a megbetegedések szezonálisára. A KEV Eurázsia erdős területein terjedt el: a kórokozó előfordulása a humid mikroklimájú területekhez köthető, mely megfelelő élőhelyet biztosít a terjesztésben részt vevő kullancsoknak. A kórokozónak három altípusa (szubtípusa) ismert: a távol-keleti, a szibériai, valamint az európai, mely szubtípusok virulenciájukban, így az általuk okozott kórkép súlyosságában és lefolyásában is eltérést mutatnak. Az európai szubtípus terjesztésében elsődleges vektor az *Ixodes ricinus* (közönséges kullancs) faj, míg a szibériai és távol-keleti altípusok terjesztésében főleg az *Ixodes persulcatus* (tájga kullancs) vesz részt. Bár az endémiás területek lehúzódnak egészen Európa déli részéig, leginkább érintettek a balti és skandináv államok, de hiperendémiásnak tekinthető Csehország és Szlovénia is. Magyarországon a kórokozót 1952-ben izolálták először, 1958 óta pedig rendszeresen végeznek laboratóriumi szerológiai diagnosztikai vizsgálatokat. Be- és kijelentésre kötelezett fertőző betegség. A legtöbb esetet 1981 és 1990 között diagnosztizálták, ekkor az éves esetszám elérte a kb. 300 igazolt megbetegedést is. Ezzel szemben a 2000–2010 közötti időszakban összesen 686 megbetegedést regisztráltak, 2004–2008 között évente átlagosan 66 esettel. Az NNK referencialaboratóriumának saját adatait tekintve a 2011–2017 közötti időszakban további csökkenés tapasztalható a laboratóriumilag megerősített esetek számában (átlagosan csak 34 igazolt megbetegedés évente), miközben a vizsgálatkérések száma nem változott jelentősen az elmúlt időszakban. Hazánkban leginkább érintett a Dunántúl (Zala, Somogy, Vas megye), de emellett az Északi-középhegységben is kiemelkedő az incidencia.

Transzmissziós ciklus

A KEV terjesztésében részt vevő legfontosabb vektorok az *Ixodidae* családhoz tartozó *Ixodes ricinus* és *Ixodes persulcatus* fajok. Előbbi Európa nagy részén el-

terjedt, a vírus európai szubtípusának elsődleges vektorra. Háromgazdás kullancs, vagyis minden fejlődési stádiumban – lárva, nimfa és ivarérett példány – néhány napig tartó, egyszeri alkalommal táplálkozik a gazdán, minden fejlődési stádiumban különböző gazdafajokon. A természetben az egyes fejlődési stádiumok hossza akár egy évig is eltarthat, a teljes fejlődési ciklus pedig átlagosan három év alatt fejeződik be, de hossza elérheti akár a 6 évet is. A kullancsok a vírus legfontosabb rezervoárjai, amelyek bármely fejlődési stádiumban fertőződhetnek a vírussal, ezt követően pedig a teljes élettartam alatt fertőzöttek maradnak. Az egyes fejlődési stádiumok közti vírusátadást nevezik *transz-stadiális vírustranzmisszió*-nak, míg a nőstényből a petékbe történő vírusátvitel a *transz-ovariális vírustranzmisszió*. A vírus enzootikus ciklusának fenntartásában legfontosabbak a nimfák, a magas abundancia és széles gazdaspektrum miatt. Elsősorban kis erdei emlősökön, madarakon, de akár hullőkön is táplálkozhatnak. Ezzel szemben a kifejlett egyed főleg a nagyobb testű emlősöket preferálja. A víruscirkuláció fenntartásában a nimfa stádiumú kullancsok mellett a kis erdei emlősöknek, főleg rágcsálóknak is kiemelt jelentőségük van, mivel a vírusperzisztenciát hosszú ideig, akár egy évig is képesek fenntartani. A nagyobb testű gazdaszervezetek esetén, mint például az ember, nem alakul ki hosszan tartó és magas szintű viraemia. KEV esetén ismert az úgynevezett *co-feeding* jelenség is, mely során fertőzött kullancs képes nem fertőzött egyednek átadni a vírust, miközben ugyanazon gazdán, egymás közvetlen közelében táplálkoznak.

A KEV terjedésének egy ritkább, ugyanakkor mára már jól ismert módja az *alimentáris fertőződés*, mely során a vírus fertőzött állat – kecske, juh, tehén – forralatlan tejének vagy az abból készült tejtermékek elfogyasztása révén kerül a szervezetbe. Kecskék, juhok vagy tehenek a fertőződést követően már 2–3 nappal később képesek tejjükkel üríteni a vírust, akár 3–7 napon keresztül is. Fertőződni pedig nem csak a forralatlan tej, hanem az abból készült tejtermékek, például sajtok fogyasztása révén is lehet. Fertőzött tej fogyasztásához köthető járványok hazánkban is előfordultak az elmúlt években.

Azoknál a kullancsencephalitiszes betegeknél, akiket a betegség megelőző időszakban csípett kullancs, a fertőződés általában valamilyen szabadidős tevékenységhez köthető. Emellett vannak kifejezetten olyan foglalkozások, melyeknél fokozott az expozíciónak való kitettség. Ilyenek például az erdészeti, mezőgazdasági és vadgazdálkodási területhez köthető szakmák. Ezzel összefüggésben a kullancsencephalitis férfiaknál gyakrabban előforduló megbetegedés.

A kullancsencephalitis-vírusfertőzések klinikai képe

A vírus a bejutás helyén, először a bőr dendritikus sejtjeiben kezd szaporodni, majd e sejtek szállítják

a kórokozót a regionális nyirokcsomókba. A fertőzött lymphocyták ezt követően haematogén útvonalon terjesztik tovább a vírust, amely végül eljut a lépbe, májba és csontvelőbe. A lymphoid szövetben történő replikációt követő viraemiával szóródik tovább a kórokozó a szervezetben. A vírus központi idegrendszerbe való bejutása a vér-agy gáton keresztül történik passzív diffúzióval vagy transzcitózissal, de az olfactoricus epithelium haematogén fertőzése is szerepet játszhat a bejutásban. A neurológiai fázisban – amikor a vérben és liquorban megjelennek a neutralizáló ellenanyagok – a vírust már nem lehet kimutatni liquormintából, mivel ekkorra a vírusreplikáció jelentős mértékben redukálódik, ugyanakkor neuronokban még jelen lehet a vírus. Az agyhártyák területén diffúz lymphocytá és neutrofil granulocytá infiltráció jellemző, különösen a cerebellum környékén. A vírusfertőzés a központi idegrendszer egészét érinti, de képalkotó eljárásokban jellegzetes intracerebralis elváltozások figyelhetők meg a thalamus, cerebellum, basalis ganglionok és az agytörzs területén. Az immunpatológiai folyamatok (CD8+ T-lymphocyták által mediált gyulladásos reakciók) összességében neurondegenerációhoz és nekrotizációhoz vezethetnek a központi idegrendszerben. Kullancscsípést követően az első tünetek megjelenéséig átlagosan 8 napos (4–28 nap) inkubációs idővel számolhatunk. A KEV európai szubtypusa által okozott megbetegedésekre jellemző a kétfázisos kórlefolyás. Az első fázisban általános vírusfertőzésre jellemző, influenzaszerű tünetek jelentkeznek (láz, fejfájás, felső légúti tünetek, izomfájdalom, általános gyengeség), melyek 1–7 nap alatt megszűnnek. Az első fázist néhány napos tünetmentes periódus követi, majd ezután alakul ki a sokkal specifikusabb, már idegrendszeri érintettséggel járó második fázis, mely lehet meningitis, meningoencephalitis vagy meningo-encephalomyelitis. Encephalitis esetén súlyosabb kórlefolyás jellemző, a tipikus tünetek közé sorolhatók: a láz, fejfájás, meningeális izgalmi jelek, ataxia, kognitív zavarok, dysarthria, alternáló tudatállapot, zavartság, tremor, valamint cranialis idegbénulás. Az agyidegbénulás általában tranziens, néhány (3–10) napon belül elmúlik, kivéve a halláskárosodást, dysphagiát és dysarthriát, melyek hosszabb ideig is fennállhatnak. Meningo-encephalomyelitiskor a tudatvesztés súlyosabb, jellegzetes tünet a flaccid paralysis, mely lehet mono- vagy tetraparesis. A KEV európai szubtypusa esetén a mortalitási ráta 1–2% körüli. Gyermekeknél általában jobb prognózisra számíthatunk, míg az idősebb életkor vagy immunszupprimált állapot hajlamosít a súlyosabb kórlefolyásra és maradványtünetek kialakulására.

A fertőzések megelőzése

A humán KEV-fertőzések megelőzésének leghatékonyabb módja az aktív immunizálás, amit azért is érdemes hangsúlyozni, mert célzottan KEV-specifikus terá-

piára jelenleg nincs lehetőség. A védőoltás formalinnal inaktivált, teljes vírust tartalmazó vakcina, melyet a kórokozó csirkeembrió sejtvonalon történő szaporításával állítanak elő. Az Európai Gyógyszerügynökség két vakcinára adott Európai Unió belüli forgalomba hozatali engedélyt. Mindkettő a KEV európai szubtypusát tartalmazza. Az alapimmunizálás három vakcina beadásából áll, ahol az első két vakcina adása között 1–3 hónap, míg a második és harmadik vakcina adása között 9–12 hónap telik el. Az első ismételt oltás 3 év múlva esedékes. Ezt követően a hosszantartó védettség kialakításához szükséges emlékeztető oltások rendszeres (3 vagy 5 évenkénti) adása is. Fontos megjegyezni, hogy korábban nem oltott személyeknél kullancscsípést követően nem ajánlott posztexpozíciós profilaxisként alkalmazni a védőoltást. Egyrészt az inkubációs idő hossza nem teszi lehetővé a megfelelő immunitás kialakulását a klinikai tünetek megjelenéséig, másrészt KEV-fertőzés fennállásakor éppen a szubprotektív ellenanyag szint miatt nőhet meg az úgynevezett ADE (*ADE: antibody-dependent enhancement of infectivity*), azaz ellenanyagfüggő fertőzésfokozódás veszélye is. Szintén az ADE miatt ma már a kullancscsípést követő passzív immunizálás, azaz KEV-specifikus immunglobulin adása sem javallott. A KEV-fertőzések megelőzésének nem specifikus módja a kullancscsípés elleni védekezés, például kiránduláskor megfelelő, zárt öltözet viselésével, repellensek használatával. Csípés esetén pedig ajánlott a kullancsot mielőbb eltávolítani.

Laboratóriumi diagnosztika

A humán KEV-fertőzések laboratóriumi diagnosztikája során fontos figyelembe venni az európai szubtypus által okozott kétfázisú kórlefolyást: a viraemia az első fázisra tehető, ezáltal a direkt víruskimutatásra irányuló (PCR, vírus izolálás) eljárások csak ezen szűk időintervallumban alkalmazhatók, amikor a betegek többsége még nem fordul orvoshoz panaszaival. A neurológiai tünetek megjelenésekor, a beteg kórházi felvételének időpontjára a vírus már eliminálódik a szervezetből. Liquormintákból nem, korai vérsavó- vagy teljes vérmintákból néhány esetben sikerült csak kimutatni a vírust. A vizeletmintából történő víruskimutatás csak sporadikus esetekben bizonyult sikeresnek, összevetve a WNV-vel e mintatípus kevésbé használható.

A KEV-fertőzések diagnosztikájában ezért az ellenanyag-kimutatáson alapuló módszerek (indirekt immunfluoreszcencia, ELISA, vírusneutralizáció) alkalmazása dominál.

A központi idegrendszeri tünetek megjelenésekor a betegek többségénél mind IgM, mind pedig IgG ellenanyagok kimutathatók. Liquormintából az IgM típusú ellenanyagok a betegség kezdetétől számítva legkésőbb a 10. napon detektálhatók. Vérmintában az IgM és IgA el-

lenanyagok akár hónapokkal az akut fertőzést követően is jelen lehetnek, az IgG ellenanyagok pedig élethosszigan perzisztálnak. Korábban adott KEV-oltás ellenére bekövetkező fertőzéskor az IgG ellenanyagok a tünetek kezdetekor is magas titerben detektálhatók, az IgM megjelenése pedig ezzel szemben késleltetett, továbbá már a korai, első fázisú mintában is magas IgG aviditás mérhető. A szerológiai eredményeket a flavivírus – különös tekintettel a KEV – oltási anamnézis függvényében értékeljük, minden esetben szükséges 10–14 nap különbséggel vett savópár szerológiai vizsgálata. Mivel a KEV- és WNV-fertőzések klinikailag nem különíthetők el, az endémiás területek átfednek, a szerológiai keresztreaktivitás miatt pedig szükséges párhuzamos vizsgálatokat végezni: KEV-fertőzés gyanújakor is natív vér, EDTA-val alvadástól teljes vér, liquor (amennyiben rendelkezésre áll) és natív vizelet az NNK referencialaboratóriumába küldendő mintatípus.

Esetdefiníciók: laboratóriumi minősítések

A WNV-hez hasonlóan a KEV-fertőzések laboratóriumi differenciáldiagnosztikáját is az NNK Virális Zoonózisok Nemzeti Referencialaboratóriuma végzi országos szinten, a laboratóriumi esetminősítésekben pedig szintén az Európai Parlament és Tanács 2012-es határozata irányadó. A megerősített laboratóriumi eset feltétele az alábbi öt kritérium legalább egyikének teljesülése: 1) KEV-specifikus antitestek jelenléte vérmintában; 2) KEV-specifikus IgM ellenanyagok jelenléte liquorban; 3) szerokonverzió vagy KEV-specifikus ellenanyagtiter négyszeres emelkedése savópárban; 4) KEV nukleinsav kimutatása klinikai mintában; 5) KEV izolálása klinikai mintából. A valószínűsíthető eset laboratóriumi kritériuma: KEV-specifikus IgM ellenanyagok kimutatása egyetlen savómintában.

IRODALOM

- Gaibani P, Rossini G. An overview of Usutu virus. *Microbes Infect.* 2017, 19(7-8), 382-387. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2017.05.003>
- Haglund M, Günther G. Tick-borne encephalitis – Pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003, 21(SUPPL. 1), 2-9. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00811-3](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00811-3).
- Hayes EB, et al. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005, 11(8), 1174-1179. <https://doi.org/10.3201/eid1108.050289b>
- Hayes EB, et al. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005, 11(8), 1167-1173. <https://doi.org/10.3201/eid1108.050289a>

Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003, 21(SUPPL. 1), S36-S40. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00819-8](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00819-8)

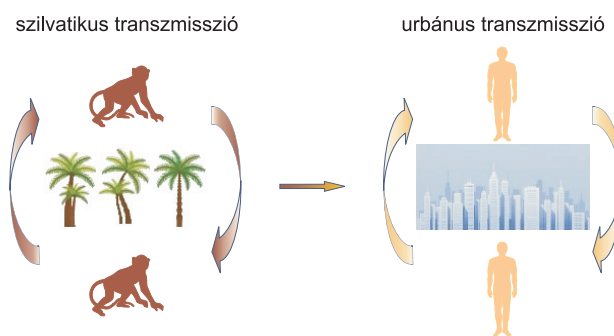
Petersen LR, et al. West Nile virus : Review of the literature. *Jama* 2013, 310(3), 308-315. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.8042>.West.

Importálható flavivírus-fertőzések

NAGY ORSOLYA

A *Flavivirus* nemzetségbe számos humánpatogén arbovírus tartozik, melyekkel az endémiás területre utazók potenciálisan fertőződhetnek. Klinikai jelentőségét tekintve kiemelkedő a sárgaláz-vírus, a dengue-vírus és a Zika-vírus. A három vírus közös jellemzője, hogy trópusi erdős területeken majmok között cirkulálnak, de zoonózisként véletlenszerűen fertőzhetik a területre látogató embereket. Urbánus környezetben emberről emberre is kiválóan terjednek vektorok közvetítésével. Átvitelükben főként az *Aedes* szúnyogok vesznek részt, elsődleges vektoruk az *Aedes aegypti*, de a többek között Európában is előforduló *Aedes albopictus* is lehetséges terjesztőjük. További fontos importálható flavivírus-fertőzés a japán encephalitis vírus, mely Délkelet-Ázsia és Óceánia trópusi, szubtrópusi és mérsékelt égövi területein, illetve Ausztrália északi részén előforduló arbovírus, transzmissziójáért elsősorban a *Culex*, másrészt az *Aedes* szúnyogfajok felelősek. A japán encephalitis vírus elsődleges rezervoárjai vándormadarak, róluk szúnyogok közvetítésével ritkán emberre is terjedhet a fertőzés, de az emberek fertőzése ún. zsákutca fertőzés, mely emberről emberre szúnyogok közvetítésével nem vihető át, mert bennük a vírus nem képes megfelelő mértékben felszaporodni.

Az importált flavivírus-fertőzések jelentős hányada tünetmentes formában zajlik. A tünetes megbetegedések lefolyása változatos, az enyhétől a súlyos, akár életet veszélyeztető kórképekig terjed. Laboratóriumi diagnosztikájuk során figyelembe kell venni az alacsony szintű és rövid viraemia, illetve a genusra jellemző nagyfokú szerológiai keresztreaktivitás szerepét. A kapott mikrobio-



20.1. ábra. A sárgaláz-, dengue- és Zika-vírus transzmissziós ciklusa



20.2. ábra. Az importálható flavivírus-fertőzések átvitelében szerepet játszó fontosabb vektorok (forrás: cdc.gov)
a) *Aedes aegypti*; b) *Aedes albopictus*; c) *Culex pipiens*

lógiai eredmények körültekintő értékeléséhez elengedhetetlen a beteg tüneteinek és azok kezdetének ismerete mellett az utazási és oltási anamnézis figyelembe vétele is (20.1., 20.2. ábra).

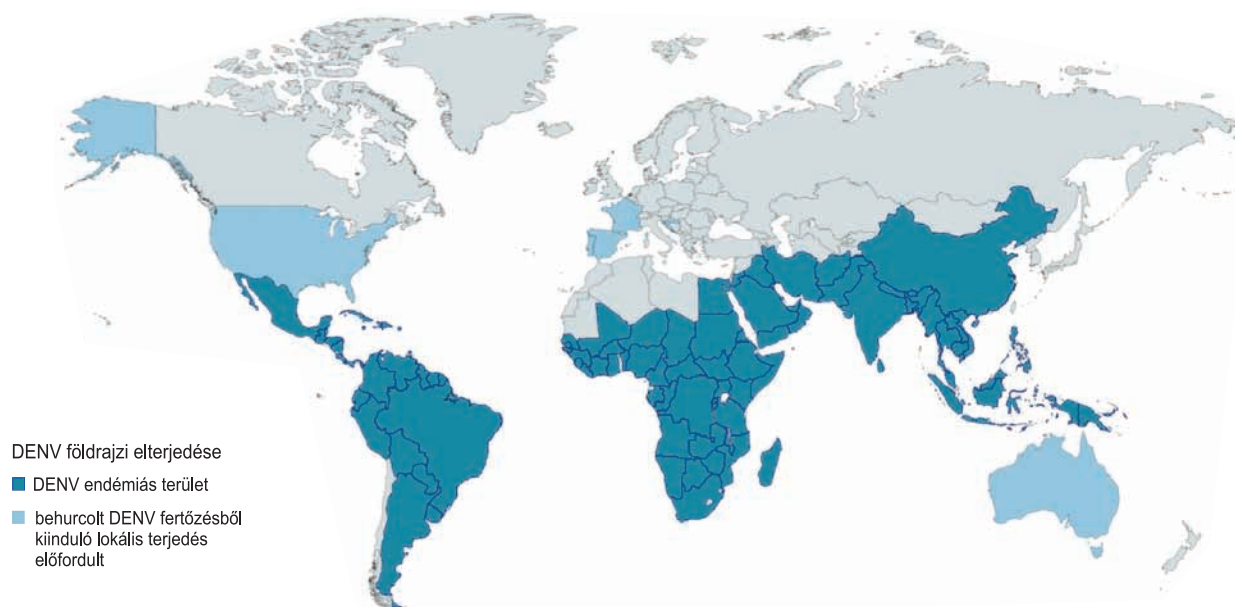
Dengue-vírus

A dengue-vírus a *Flaviviridae* család *Flavivirus* nemzettségébe tartozó egyszálú, pozitív polaritású RNS-ví-

rus, melynek négy szerotípusa különíthető el: dengue-1, dengue-2, dengue-3 és dengue-4, mindegyik képes az embert megbetegíteni. A vírus 1943-as első izolálása óta bolygónk szubtrópusi és trópusi területein széles körben elterjedt, következtében a Föld lakosságának mintegy fele kitétt dengue-vírus fertőzésnek, és az új fertőzöttek becsült száma 390 millió fő/év (20.3. ábra).

A vírus terjedése

A dengue-vírus átvitelében, hasonlóan más trópusi arbovírus-fertőzésekhez (Zika-, Chikungunya- sárgaláz-vírus), az *Aedes* szúnyogok vesznek részt, elsődleges vektora az *Aedes aegypti*, de Európában előfordultak *Aedes albopictus* közvetítette fertőzések is (a 2012–2013-ban Madeira területén ezernél több lokális megbetegedés fordult elő egy importált dengue-1 szerotípus által).



20.3. ábra. A dengue-vírus elterjedése napjainkban

További, ritka fertőződési útvonalak: transzfúzióval, transzplantáció során, illetve vertikálisan anyáról magzatra.

Tünetek

Dengue-vírus fertőzés következtében 4–10 napos inkubációs periódus után változó súlyosságú kórkép alakulhat ki a tünetmentes lefolyástól kezdve az enyhébb dengue-lázon keresztül, a súlyos, gyakran életveszélyes dengue-shock szindrómáig és dengue vérzéses lázig. Tünetes megbetegedés esetén általános bevezető panaszokat (láz, fejfájás, retroorbitális fájdalom, hányinger, hányás) követően dengue-lázra specifikus izom-ízületi fájdalom és kiütések jelentkezhetnek. Hasonló panaszok jellemzőek Zika- és Chikungunya-vírusfertőzésben is, így differenciáldiagnosztikai szempontból gondolni kell ezen arbovírusok kóroki szerepére is.

Súlyosabb esetben a bevezető tünetek utáni 3–7. napon erős hasi fájdalom, hányás, szopora légzés, nyugtalanság mellett nyálkahártyavérzések léphetnek fel, esetleg a székletben, hányadékban is vér jelentkezhet. Ebben a szakaszban a betegeket kórházi osztályon kell megfigyelni és adekvát szupportív terápiában részesíteni, a fehérje- és vérvesztés, oedemaképződés, légzési nehézségek talaján shock és sokszervi elégtelenség; életveszélyes állapot alakulhat ki. Súlyosabb klinikai lefolyást gyakrabban tapasztalunk második dengue-vírus fertőzés során, amikor a beteg korábban átvészelte az egyik szerotípus okozta fertőzést, majd a keresztregáló, de nem védő hatású ellenanyagok miatt ellenanyagfüggő fertőződésközvetítés (ADE) hatására az újabb dengue-szerotípussal történő fertőzés során a vírus gyorsabban tud elterjedni és szaporodni a szervezetben. Ritkán ez a jelenség megfigyelhető korábban átvészelt heterológ flavivirus-fertőzés vagy oltás után szerzett primer dengue-vírus fertőzésben is.

Vérkép és kémiai laboratóriumi tesztek során súlyos thrombocytopenia, kezdeti szakaszban kifejezett leukopenia, majd fehérvérsejtszám és CRP-, illetve májenzim-emelkedés a leggyakrabban jelentkező eltérések.

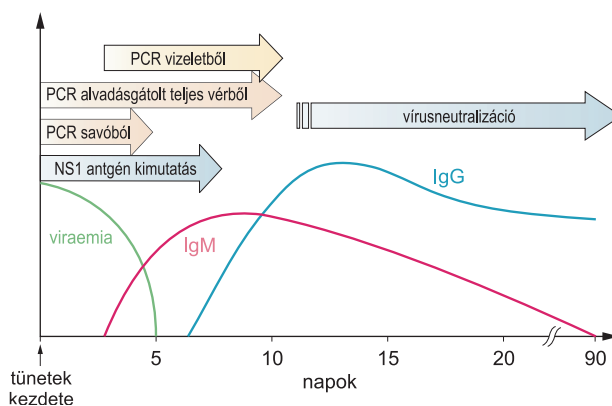
Mintavétel, laboratóriumi diagnosztika

Laboratóriumi diagnosztika a fertőzés korai szakaszában és két hét különbséggel vett savópár szerológiai vizsgálatán, illetve akut szakaszban vett vérsavó, steril vizelet és alvadástól teljes vérminta molekuláris analízisének alapul. A mintákat a mintavétel után 1–3 napon belül hűtve (+4 °C-on), illetve hosszabb tárolási vagy szállítási idő esetén fagyasztván (-20 °C-on) a humán dengue-vírus fertőzés diagnosztikájára kijelölt Nemzeti Népegészségügyi Központ Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia-laboratóriumába kell küldeni.

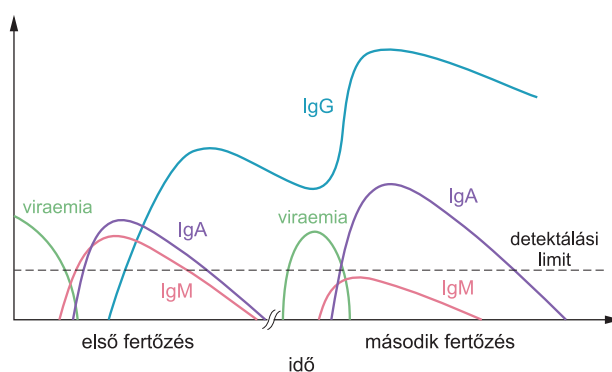
Primer dengue-fertőzés során vérsavóból szerológiai módszerekkel (ELISA vagy indirekt immunfluoreszcen-

cia) IgM és IgG ellenanyagok kimutatása mellett lehetőség van az NS1 vírusantigén ELISA-teszttel történő detektálására a tünetek kezdete utáni 0–8. napon, aminek pozitív eredménye esetén az akut dengue-vírus fertőzés igazolható. Az IgM ellenanyagok a tünetek kezdete után a 3–5. naptól hónapokig kimutathatók, míg az IgG az 5–7. naptól évekig, élethosszig mérhető. NAT-vizsgálatot vérsavóból az 1. héten, míg alvadástól teljes vérmin-tából a 0–10. napon érdemes végezni. Viruria kevésbé jellemző dengue-vírus fertőzésben, de egyes fertőzötteknél meghaladhatja a detektálhatósági szintet a vírus nukleinsava a vizeletben az első panaszok utáni 3–10. napon. A PCR, illetve az NS1 ELISA negatív eredménye nem zárja ki az akut fertőzést, ismételt (legalább 10–14 nap különbséggel vett) vérsavó szerológiai vizsgálata indokolt adekvát klinikai tünetek esetén.

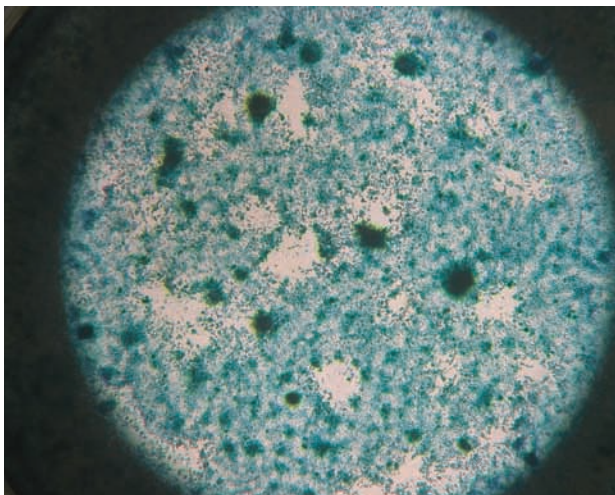
Második dengue-fertőzés vagy korábbi heterológ flavivirus-fertőzés vagy oltás után akvirált első dengue-fertőzés mikrobiológiai diagnosztikája komplikáltabb: a korábbi dengue-vírus fertőzésből származó IgG ellenanyagok jelenléte (vagy a korábbi flavivirus-fertőzés vagy oltás okozta keresztregáló ellenanyagok) miatt az IgG-tesztek már a fertőzés kezdetén pozitív eredményt adnak, míg az IgM ellenanyagok csak mérsékelten emelkednek, sőt a másodlagos dengue-fertőzések mintegy 20%-ában nem is mérhetőek. Az NS1 antigén és a vírusnukleinsav-kimutatás mellett az IgA ellenanyagok méré-



20.4. ábra. A primer dengue-vírus fertőzés kinetikája



20.5. ábra. Ellenanyagválasz második dengue-fertőzésben



20.6. ábra. Plakk-képződés dengue-vírus hatására PRNT vizsgálat során

se segítheti a mikrobiológiai diagnosztikát, mert másodlagos dengue-fertőzésben is detektálhatóak már néhány nappal a tünetek kezdete után vett vérmintából, és hasonlóan az IgM izotípushoz, hónapokig perzisztálnak.

A nagyfokú szerológiai keresztreakciók miatt szükséges lehet a szerológiai eredmények verifikálása vírusneutralizációs tesztekkel konvalescens szakaszban vett vérminta vizsgálatával. A WHO ajánlása szerint a plakk-redukció alapuló vírusneutralizáció (PRNT) a gold-standard módszer a dengue-fertőzés szerológiai konfirmálására, ami azonban munka- és időigényes, továbbá a dengue-vírus RG-3 szintű veszélyességi besorolása miatt BSL-3 laboratóriumi háttérrel igényel, így nem rutinszerűen alkalmazott vizsgálat (20.4., 20.5., 20.6. ábra).

A laboratóriumi esetdefiníció alapján a dengue-vírus fertőzés megerősíthető, amennyiben az alábbi feltételek egyike teljesül:

- dengue-vírus nukleinsav kimutatása klinikai mintából,
- dengue-vírus antigén kimutatása klinikai mintából,
- dengue-vírus izolálása klinikai mintából,
- dengue-vírussal szemben termelődött specifikus IgM típusú ellenanyagok kimutatása vérmintából és megerősítése vírusneutralizációval,
- dengue-vírus specifikus ellenanyagok négyszeres titeremelkedése vagy szerokonverzió savópár vizsgálatával.

A valószínűsíthető eset laboratóriumi kritériuma:

- dengue-vírussal szemben termelődött specifikus IgM típusú ellenanyagok kimutatása vérmintából.

Megelőzés

Dengue-fertőzés megelőzése a szúnyogcsípések ellen történő védekezéssel lehetséges: szúnyogriasztó, szú-

nyogháló, végtagokat is fedő ruházat használatával, továbbá a szúnyoglárvák keltetőhelyéül szolgáló pangó vizek felszámolásával és rendszeres szúnyoggyérítéssel. Transzfúzióval vagy transzplantációval történő átvitel megakadályozása érdekében véradásból és szervdonációból az endémiás területen járt utazókat 28 napra ki kell zárni.

Védőoltás. Az Egyesült Államok Élelmiszer és Gyógyszer Hatósága (FDA) 2019. május 1-jén engedélyezte a Dengvaxia (hatóanyag: élő, attenuált tetra-valens vakcina) néven forgalmazott készítményt, mely a dengue-vírus 1., 2., 3. vagy 4. szerotípusa által okozott dengue-láz megelőzésére ajánlott a korábban dengue-vírus fertőzést átesett endémiás területen élő 9–16 éves személyek számára. A készítményt az Európai Unióban azonos néven 2019 novemberében engedélyezték olyan 9–45 éves betegek számára, akik már korábban átesettek dengue-fertőzésen. Az oltás beadásához a korábbi dengue-vírus fertőzést laboratóriumi vizsgálat megerősített kórtörténeti adatok vagy megfelelő, validált szerológiai vizsgálat alapján kell igazolni. A védettséghez 3 oltás szükséges a 0., 6. és 12. hónapban.

Terápia

Specifikus vírusellenes terápia nem áll rendelkezésre, csak szupportív kezelés. Dengue-shock szindróma vagy dengue vérzéses láz kialakulása esetén a beteget erre felkészült kórházi osztályon kell ápolni.

IRODALOM

- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4784057/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6836713/>
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dengvaxia-epar-product-information_hu.pdf
- <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/dengvaxia>

Zika-vírus

A Zika-vírus a *Flaviviridae* család *Flavivirus* nemzetségének Spondweni szerokomplexébe tartozó egyszálú, pozitív polaritású RNS-vírus, melynek filogenetikai analízis alapján két genetikai leszármazási vonalát különböztetik

el: az ázsiai és az afrikai lineage-t. A Zika-vírust először 1947-ben izolálták egy lázas Rhesus majom véréből az ugandai Zika-erdőben, majd egy évvel később ugyanitt *Aedes africanus* szúnyogokból is sikerült kimutatni. Az első emberi fertőzéseket 1952-ben jelentették Tanzániából és Ugandából, és 1954-ben Nigériában emberből is izolálták a vírust. A kezdeti, Afrikában és Délkelet-Ázsiában sporadikusan előforduló megbetegedések után az első nagyobb Zika-járvány 2007-ben zajlott a mikronéziai Yap-szigeten, amikor a lakosság közel 73%-a fertőződött, és a fertőzöttek körülbelül 18%-ában alakult ki klinikai tünetekkel járó megbetegedés. Ezt követően számos csendes-óceáni térségből jelentettek járványokat (Francia Polinézia, Cook-szigetek, Új-Kaledónia, Húsvét-szigetek). A 2013-as francia polinéziai járvány kapcsán fokozott halmozódással fordultak elő neurológiai komplikációval, főként Guillain-Barré-szindrómával járó fertőzések. 2015-ben a vírus neurovirulensebb ázsiai leszármazási vonala Brazíliából kiindulva nagyméretű járványt okozott az amerikai kontinensen, és számos importált esetet jelentettek Európából is. A 2015-ben megfigyelt és azóta bizonyítottan a várandósság során bekövetkező Zika-vírus fertőzéshez köthető, microcephaliával és egyéb idegrendszeri fejlődési rendellenességekkel járó Zika-vírus kongenitális szindróma miatt az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2016. február és 2016. november között nemzetközi egészségügyi vészhelyzetet hirdetett. 2019 augusztusában jelentették az első autochton Zika-vírus fertőzést Európából, a franciaországi Var régióból.

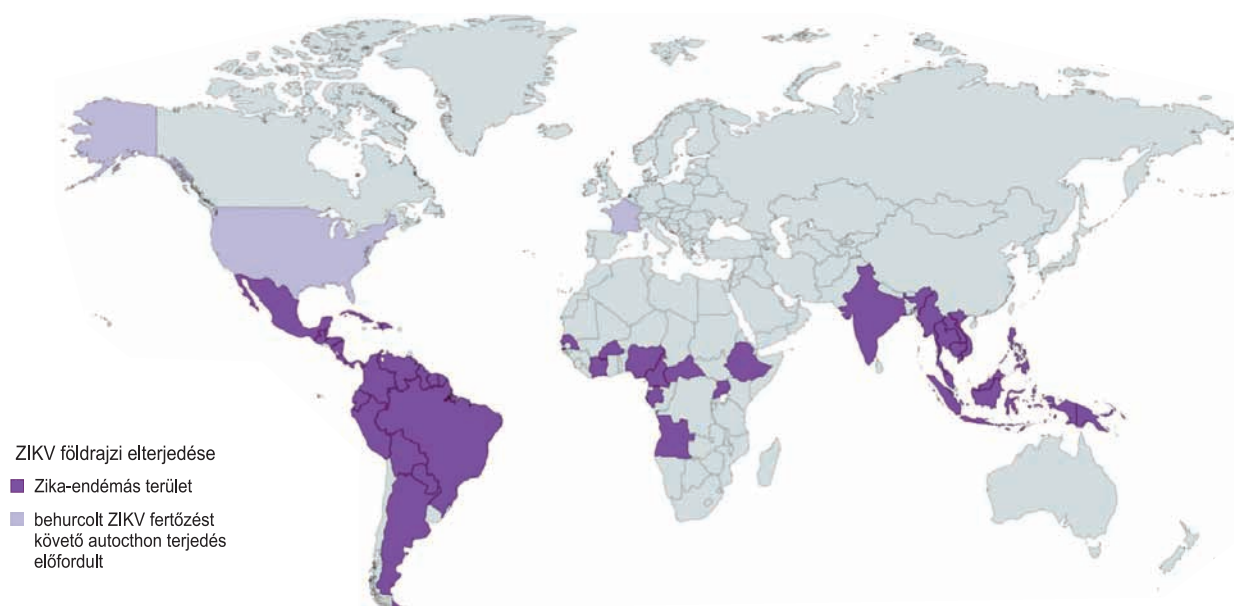
Napjainkban a trópusi-szubtrópusi területek jelentős része tekinthető endémiásnak Zika-vírus fertőzés szempontjából (20.7. ábra).

A vírus terjedése

A Zika-vírus főként az *Aedes* szúnyogok csípésével terjedő arbovírus, de szexuális úton, kongenitálisan és peripartum, valamint transzfúzióval és transzplantációval is lehetséges a fertőzés átvitele.

Tünetek

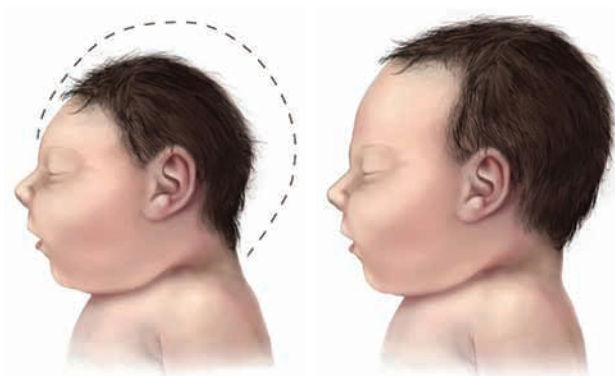
A Zika-vírus fertőzések mintegy 75–80%-a szubklinikai formában zajlik, melyek rendszerint nem kerülnek diagnosztizálásra. A tünetes megbetegedések nagyrésze 3–12 napos lappangási idő után enyhe kórkép formájában jelentkeznek. Kezdetben általános bevezető tünetek, mint rossz közérzet, fáradtság, fejfájás alakulhatnak ki, majd megjelennek a Zika-vírus fertőzésre specifikus tünetek is: apró szemű maculopapuláris kiütések, izom- és ízületi fájdalom, továbbá előfordulhat nem-gennyes kötőhártya-gyulladás is – mindezek a tünetek azonban jellemzőek más trópusi arbovírus-fertőzésekre (dengue-, Chikungunya-, Mayaro-vírus) is, ezért differenciáldiagnosztikai szempontból körültekintően kell eljárni (20.8. ábra). A tüneteket kísérheti mérsékelt láz, de nem ritka a láz nélkül jelentkező megbetegedés sem. Vérkép és kémiai laboratóriumi tesztek során mérsékelt thrombocytopenia, leukopenia, esetleg a CRP, valamint a gamma-GT és LDH enyhe emelkedése fordulhat elő, azonban ezen eltérések egyike sem specifikus marker a Zika-vírus fertőzésnek. A betegek 1–2 héten belül maguktól gyógyulnak, de kis százalékban neurológiai komplikációk léphetnek fel: meningitis, meningoencephalitis, Guillain-Barré-szindróma formájában. Várandósok fertőződése járhat spontán vetéléssel, halva születéssel és koraszüléssel, valamint tünetes és tünetmentes infekció esetén is változatos idegrendszeri fejlődési



20.7. ábra. A Zika-vírus elterjedése napjainkban



20.8. ábra. Zika-vírusfertőzés specifikus tünetei



20.9. ábra. Microcephaliával és normál fejkörfoggattal született csecsemő (forrás: cdc.gov)

rendellenességek alakulhatnak ki (microcephalia, corticalis/subcorticalis calcificatio, ventriculomegalia, cerebellaris hypoplasia, sensoneuronális halláskárosodás, nervus opticus hypoplasia, macularis/chorioretinalis atrophia), melyeket összefoglalóan *kongenitális Zika-vírus szindrómának* neveznek (20.9. ábra). A várandósság bármely trimeszterében kialakuló fertőzés okozhat neurológiai malformációt, de gyakoribb a korai terhességben bekövetkező fertőzéseknél.

Mintavétel, laboratóriumi diagnosztika

Laboratóriumi diagnosztikus vizsgálat Zika-vírus fertőzésre specifikus tüneteket mutató, endémiás területen járt vagy más módon expozíciónak kitett betegek esetében indokolt, amihez savópár, steril vizelet és alvadásteljes vérminta, továbbá neurológiai tünetek esetén liquor vizsgálata is szükséges. A mintákat a tünetek megjelenését követően minél hamarabb le kell venni és lehetőleg 1–3 napon belül, hűtve (+4 °C-on) a Nemzeti Népegészségügyi Központ Virális Zoonózisok Nemzeti Referencialaboratóriumába kell küldeni, mely az egyetlen kijelölt hazai laboratórium Zika-vírus specifikus humámdiagnosztikus vizsgálatok végzésére. Amennyiben a mintákat 3 napnál hosszabb ideig tart eljuttatni a laboratóriumba, azokat fagyasztva (-20 °C-on) szükséges tárolni és szállítani. A második vérsavót a tünetek kezdete után minimum 14 nappal kell levenni, hogy a fertőzést biztonságosan ki lehessen zárni vagy meg lehessen erősí-

teni. Tekintettel a tünetek hasonlóságára és az endémiás területek nagymértékű átfedésére, a betegmintákat egyidejűleg vizsgálni szükséges dengue- és Chikungunyavírus fertőzés irányába is. Mivel a *Flavivirus* genus tagjaira jellemző a nagyfokú szerológiai keresztreaktivitás, a reaktív eredmények esetén ki kell zárni a lehetséges heterológ flavivirus okozta fertőzés miatti keresztreakciókat, amihez szükséges a beteg oltási és utazási anamnézisének ismerete, és figyelembe kell venni a hazai endémiás flavivirusok potenciális szerepét is.

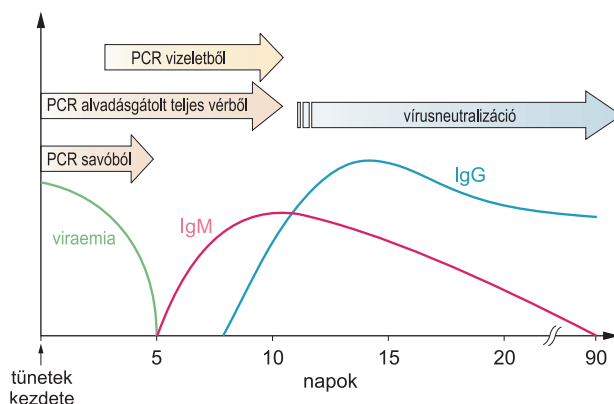
Zika-fertőzött területen járt, vagy egyéb módon Zika-expozíciónak kitett (partnere 3 hónapon belül Zika-endémiás területen járt vagy Zika-fertőzésben szenvedett és védekezés nélküli szexuális kapcsolatuk volt) várandós nők szűrővizsgálata kötelezően elvégzendő a várandósgondozás keretén belül, amihez savópár vizsgálata szükséges. Az első vérsavót a Zika-endémiás területről történt hazaérkezés/utolsó expozíció után 7–14 nappal, a második vérsavót legalább 4 héttel szükséges levenni. Ha várandós nőnél Zika-specifikus tünetek jelentkeznek az utazás alatt vagy az utazást/expozíciót követő 2–3 hétben, akkor a savópár vizsgálata mellett vizelet és alvadásteljes vérminta vizsgálata is javasolt, mely mintatípusokat a tünetek megjelenését követően minél előbb szükséges levenni. Amennyiben a laboratóriumi vizsgálatok valószínűsítik vagy megerősítik várandós nő Zika-fertőzését, nőgyógyász szakorvos javaslatára magzatvíz-PCR-vizsgálat végezhető.

Microcephaliával vagy Zika-vírus fertőzésre jellemző fejlődési rendellenességgel született csecsemő esetében, amennyiben a várandósság alatt vagy a várandósságot megelőző 8 hétben az anya Zika-fertőzésnek volt kitéve, vagy az apa a várandósság előtti 3 hónapban Zika-fertőzött területen járt vagy más módon expozíciónak volt kitéve vagy Zika-fertőzésben szenvedett, az újszülött és az anya esetében is savópár, steril vizelet, alvadásteljes vérminta vizsgálata szükséges, továbbá az újszülött liquormintájának analízise is indokolt. Vetélés, halva születés esetén biopsziás minta beküldése javasolt nukleinsavkimutatás céljából.

A Zika-vírus laboratóriumi diagnosztikája molekuláris és szerológiai vizsgálatok együttes alkalmazásán alapul. A Zika-vírus okozta fertőzésre a többi flavivirushoz

hasonlóan jellemző a rövid, a tünetek kezdete után néhány napig tartó viraemia, emiatt a vírus nukleinsavának kimutatása a fertőzés akut szakaszában levett mintákból lehetséges. Vérsavó és plazma a tüneteket követő első 5 napban alkalmas a vírusnukleinsav kimutatására, míg vizelet-, illetve alvadásgátolt teljes vérminta esetében ez az intervallum hosszabb, a tünetek kezdete után 10–11 napig indokolt NAT-vizsgálatot végezni. Várandósok fertőződése esetén a placentában és a magzati szövetekben replikálódó vírus elhúzódó viraemiát okoz, ilyenkor a molekuláris teszteknek későbbi szakaszban vett minták esetén is van létjogosultságuk. Fontos hangsúlyozni, hogy a negatív PCR-eredmény nem zárja ki a fertőzést, a molekuláris diagnosztikát a szerológiai tesztekkel együtt szükséges alkalmazni és értékelni (20.1. táblázat).

A szerológiai diagnosztika alapját ELISA vagy indirekt immunfluoreszcens (IIF) vizsgálattal történő IgM, IgG és IgA ellenanyag-kimutatás képezi. Az IgM izotípus a tünetek megjelenése utáni 5–7. naptól válik kimutathatóvá, és 3–6 hónapig is perzisztálhat. Az IgG ellenanyagok a tünetek megjelenése utáni 7–10. naptól évekig, élethosszig detektálhatóak, a Zika-fertőzés átvészélése tartós immunitást biztosít. Az IgA ellenanyagok mérése korábbi flavivírus-fertőzés után kialakult akut Zika-vírus fertőzés, illetve közelmúltban átvészelt Zika-vírus fertőzés diagnosztikája során kap jelentőséget, mikor az IgM ellenanyagok nem vagy csak gyengén kimutathatók. A reaktív szerológiai eredmények háttérben ki kell zárni más flavivírus-fertőzés vagy oltás okozta keresztreakciók szerepét, ezért a mintákat egyidejűleg vizsgálni kell ezen kórokozók irányába is: az átfedő elterjedési terület és a tünetek hasonlósága miatt legfontosabb a dengue-vírus okozta szerológiai keresztreakciók kizárása, mellyel a



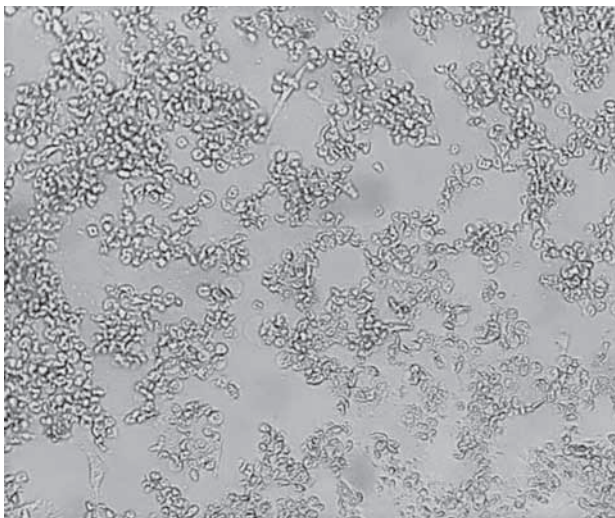
20.10. ábra. A Zika-vírus fertőzés kinetikája

Zika-vírus közel 55%-os aminosav szekvencia egyezést mutat. Figyelembe véve a beteg utazási anamnéziséét, további flavivírusok okozta keresztreakciók kizárása is szükségessé válhat, kiegészítve a beteg flavivírus oltási státuszának (YFV, KEV, JEV ellen elérhető védőoltás) és a hazai flavivírusok (KEV, USUV, WNV) szezonálisának ismeretével. Amennyiben a szerológiai diagnosztika nem zárja ki egyértelműen a keresztreakciók szerepét, vagy a késői mintavétel miatt vírusnukleinsav-kimutatásra már nincs lehetőség, a szerológiai eredmények megerősítése céljából vírusneutralizáció (VNT) végzendő, melyhez konvaleszcens szakaszban vett vérminta vizsgálata szükséges (20.10. ábra).

Bár nem a rutin mikrobiológiai diagnosztika része, vírusizolálás megkísérelhető akut Zika-vírus fertőzésben szenvedő beteg vérsavó-, teljes vér- vagy vizeletmintáiból a viraemiás, illetve viruriás szakasz kezdetén, esetleg Zika-fertőzött férfi ejakulátumából, továbbá kon-

20.1. táblázat. Nukleinsav-kimutatás céljára alkalmas mintatípusok és a mintavétel javasolt időpontja

Mintatípus	Mintavétel javasolt időpontja (tünetek kezdete után)	Megjegyzés
vérsavó	0–5 nap	várandós fertőződése esetén több hétig
alvadásgátolt teljes vér	0–11 nap	
vizelet	3–11 nap	
nyál	0–5 nap	nem rutinszerűen beküldendő mintatípus
ejakulátum	15 nap–3 hónap (szakaszos vírusürítés miatt legalább 3 külön időpontban vett minta küldendő)	nem rutinszerűen beküldendő mintatípus
liquor	neurológiai tünetek megjelenése után minél előbb	neurológiai tünetek esetén küldhető
magzatvíz	–	várandós fertőződése esetén nőgyógyász javaslatára küldhető
biopsziás minta	–	spontán vetelés, halva születés esetén küldhető



20.11. ábra. Zika-vírus okozta citopatogén hatás (CPE) Vero sejtvonalon

genitális Zika-fertőzés miatt elvetélt magzat vagy halvaszületett csecsemő biopsziás mintáiból szövetkultúrán vagy szopós egér intracranialis oltásával (20.11. ábra).

A laboratóriumi esetdefiníció alapján a Zika-vírus fertőzés *megegerősíthető*, amennyiben az alábbi feltételek egyike teljesül:

- Zika-vírus nukleinsav kimutatása klinikai mintából,
- Zika-vírus antigén kimutatása klinikai mintából,
- Zika-vírus izolálása klinikai mintából,
- Zika-vírussal szemben termelődött specifikus IgM típusú ellenanyagok kimutatása vérmintából és megerősítése vírusneutralizációval,
- Zika-vírus specifikus ellenanyagok négyszeres titeremelkedése vagy szerokonverzió savópár vizsgálatával.

A *valószínűsíthető* eset laboratóriumi kritériumai:

- Zika-vírussal szemben termelődött specifikus IgM típusú ellenanyagok kimutatása vérmintából.

Megelőzés

Zika-vírus ellen védelmet biztosító oltóanyag az intenzív kutatások ellenére még nem áll rendelkezésre, így a megelőzés főleg a szúnyogok elleni védekezésen alapul: Zika-cirkulációt jelentő területre utazás esetén javasolt repellensek használata, hosszú szárú és hosszú ujjú védőruházat viselése, szúnyoghálóval védett helyen történő alvás. Az endémiás területek lakói jelentősen csökkenthetik a transzmissziót a szúnyoglárva keltetőhelyeül szolgáló pangó vizek felszámolásával és a rendszeres szúnyoggyérítéssel. Tekintettel arra, hogy a fertőzés terjedése szexuális úton is lehetséges, a fertőzött területről hazaérő férfiak számára 3 hónapig, nők számára 8 hétig a szexuális kontaktus kerülése és a gyermekvállalás ha-

lasztása javasolt. Vértájból és szervtranszplantációból az endémiás területen járt utazókat/más módon expozíciónak kitett személyeket 28 napra ki kell zárni.

Terápia

Specifikus vírusellenes terápia nem áll rendelkezésre, a tünetek mérséklése céljából szupportív kezelés, láz- és fájdalomcsillapítás, neurológiai tünetek vagy egyéb komplikációk jelentkezése esetén korházi ellátás biztosítandó.

IRODALOM

- <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/9/16-171082.pdf>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918175/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858219/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27763787>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5034105/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258428/>
- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN>

Sárgaláz-vírus

A sárgaláz-vírus a *Flaviviridae* család *Flavivirus* nemzettségének névadó vírusa. Lipidburokkal rendelkezik, genomját egyszálú, pozitív polaritású RNS alkotja.

Először 1927-ben sikerült izolálni egy ghánai beteg véréből. Az Afrikából származó vírust a rabszolgakereskedelelem során behurcolták az Újvilágba is. Napjainkban Afrika, valamint Dél- és Közép-Amerika trópusi területein elterjedt. Az utóbbi években többek között Braziliában és Nigériában okozott jelentős járványokat (20.12. ábra).

A vírus terjedése

Aedes (és szilvatikus körülmények között *Haemogogus*) szúnyogok csípésével.

További lehetséges fertőződési módok: transzfúzióval, transzplantáció során, ritkán vertikálisan anyáról magzatra, illetve anyatejjel történő táplálás során – ilyen ritka eseteket védőoltással összefüggésben leír a szakirodalom.

Tünetek

A fertőzések nagy része szubklinikai formában zajlik. A tünetes infekciók jelentős hányadában is csak enyhe lefolyású kórkép jelentkezik 3–6 nap inkubáció után láz,

Megelőzés

Hatékony védőoltás elérhető a 9 hónapos–60 éves korosztály számára, mely élő, gyengített 17-D sárgaláz-vírus törzset tartalmaz, és a WHO ajánlása alapján 1 dózis oltás elegendő az élethosszig szóló védettség kialakításához. Emellett fontos a vektorok csípése ellen is védekezni, mert a sárgaláz-vírust terjesztő szúnyogok felelősek számos más trópusi arbovirusz transzmissziójáért is.

Terápia

Specifikus vírusellenes terápia nem áll rendelkezésre, csak szupportív kezelés. Vérzéses tünetek kialakulása esetén a beteget erre felkészült kórházi osztályon kell ápolni.

IRODALOM

<https://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/>

<https://www.cdc.gov/yellowfever/index.html>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6043483/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4349381/>

Japán encephalitis vírus

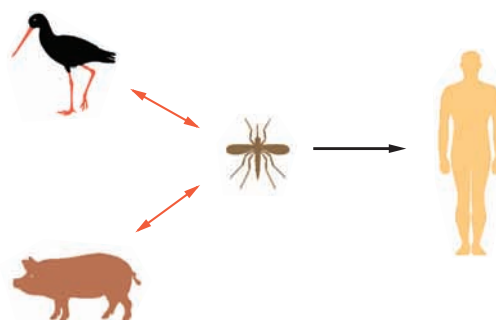
A japán encephalitis vírus a *Flaviviridae* család *Flavivirus* nemzetségének japán encephalitis szerokomplexébe tartozó egyszálú, pozitív polaritású RNS-vírus, melynek 5 genetikai leszármazási vonala ismert.

A japán encephalitis vírushoz köthető járványokat már 1870-től kezdődően megfigyeltek Japánban, majd

az 1935-ös első izolációja óta elterjedt Délkelet-Ázsia és Óceánia trópusi, szubtrópusi és mérsékelt égövi területein, és megjelent Ausztrália északi részén is (20.13. ábra). Filogenetikai vizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy néhány évszázaddal ezelőtt egy afrikai flavivirusz ősből alakult ki, majd került át Ázsiába. A WHO becslése szerint mintegy 3 milliárd ember kitett a fertőzésnek, ami nagyságrendileg 68 ezer klinikai megbetegedést okoz évente, a legveszélyeztetettebb populáció a 15 év alatti gyerekek.

A vírus terjedése

A japán encephalitis vírus rezervoárjai vadonélő vízimadarak, melyek között a vírus főként az ornitofil *Culex* szúnyogok csípésének közvetítésével cirkulál. Madarakon kívül sertésekben is képes olyan mértékben felszaporodni, hogy vektor segítségével továbbadható legyen, de közöttük vektorok nélkül, nyálkahártya-kontaktus és cseppfertőzés útján is terjedhet. Ezzel szemben az ember véletlenszerű fertőződése ún. zsákutca fertőzés: csak alacsony fokú viraemia alakul ki, mely nem elegendő a



20.14. ábra. A japán encephalitis vírus transzmissziós ciklusa



20.13. ábra. A japán encephalitis vírus földrajzi elterjedése

vektorral történő transzmisszióhoz, ily módon az infekció emberről emberre szúnyogok csípésével nem, csak transzfúzió vagy transzplantáció útján adható át (20.14. ábra).

Tünetek

A japán encephalitis vírusfertőzések jelentős része tünetmentes formában zajlik, vagy csak enyhe tünetek, mint fejfájás, láz, hányinger, hányás jelentkeznek kb. 5–15 nap inkubációs idő után. A fertőzések mintegy 1%-ában központi idegrendszeri kórkép: meningitis, encephalitis alakul ki, ilyenkor az influenzaszerű bevezető tünetek napokig eltarthatnak, mielőtt a változatos neurológiai panaszok (fokális neurológiai eltérések, tudatzavar, szédülés, mozgászavarok) kialakulnak. A betegek egy részében Parkinson-szerű tünetek lépnek fel remegéssel, izomrigiditással, hipertóniával. Más betegeknél polioszerű akut flaccid paralízis jelentkezik. Gyerekek fertőződése esetén görcsök és megváltozott viselkedés jellemző. A központi idegrendszeri tünetekkel járó fertőzések 20–30%-a végződik halállal, a túlélők 30–50%-ában pedig hosszú távú komplikációk maradhatnak vissza beszédzavar, kognitív diszfunkciók, fejfájás és pszichiátriai tünetek formájában.

Mintavétel, laboratóriumi diagnosztika

A laboratóriumi diagnosztika az alacsony fokú viraemia miatt elsősorban a fertőzés korai szakaszában, majd két hét különbséggel vett savópár, valamint neurológiai tünetek esetén a liquor szerológiai vizsgálatán alapul. Az akut fertőzésre jellemző IgM ellenanyagok a tipikus neurológiai tünetek megjelenésekor általában már kimutathatóak és hónapokig perzisztálhatnak. Az IgG antitestek röviddel az IgM-válasz kialakulása után detektálhatóak, és évekig, élethosszig védetséget biztosítanak. Amennyiben a beteg korábban már másik flavivírus-fertőzésen is átesett, az IgA ellenanyagok segíthetik a friss fertőzés laboratóriumi diagnózisát. A flavivírusokra jellemző nagyfokú szerológiai keresztreaktivitás miatt szükség lehet a szerológiai eredmények verifikálására vírusneutralizációs tesztekkel konvaleszcens szakaszban vett vérminta vizsgálatával. Elsősorban a hasonló tünetekkel járó és azonos flavivírus-antigénkomplexbe tartozó Nyugat-nílusi vírusfertőzés okoz differenciáldiagnosztikai kihívást.

Molekuláris analízissel a tünetek kezdetét követő néhány napon gyűjtött vérsavó, steril vizelet és alvadégtöltött teljes vérmintából megkísérélhető a vírus-RNS kimutatása, de hangsúlyozandó, hogy a negatív RT-PCR eredmény nem zárja ki a fertőzést.

A mintákat a mintavétel után 1–3 napon belül hűtve (+4 °C-on), illetve hosszabb tárolási vagy szállítási idő esetén fagyasztva (-20 °C-on) a humán flavivírus-fertőzés diagnosztikájára kijelölt Nemzeti Népegészségügyi

Központ Virális Zoonózisok Nemzeti Referencialaboratóriumába kell küldeni.

Kezelés

Csak szupportív terápia áll rendelkezésre.

Megelőzés

A szúnyogcsípések ellen történő védekezés (szúnyogriasztó, szúnyogháló, végtagokat is fedő ruházat használata, a szúnyoglárvák keltetőhelyeül szolgáló pangó vizek felszámolása és rendszeres szúnyoggyérítés) mellett a japán encephalitis vírusfertőzés megelőzésére inaktivált vírus tartalmú vakcina is elérhető. A védőoltás az endémiás területen élőkön kívül az odautazók számára is ajánlott.

IRODALOM

- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/japanese-encephalitis>
- <https://www.cdc.gov/japaneseencephalitis/symptoms/index.html>
- <https://f1000research.com/articles/8-1915/v1doi:10.1371/journal.pntd.0000437>
- <https://www.mdpi.com/2076-0817/8/3/111>
- <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.26902>

Hepacivirus nemzetség

DENCs ÁGNES

A *Hepacivirus* nemzetség a *Flaviviridae* családba tartozó 4 genus egyike. A nemzetségbe 14 speciest sorolnak, amelyeket Hepacivirus A-tól N-ig jelölnek. A legismertebb és legrészletesebben leírt vírus közülük a Hepacivirus C, ismertebb nevén a hepatitis-C-vírus (HCV), ami miatt a csoportot 1996-ig hepatitis-C-szerű vírusoknak nevezték. A HCV mellett más emberi vírust nem tartalmaz a nemzetség, kizárólag állati vírusokat, amelyek újlágyi majmokat, kutyaikat, lovakat, szarvasmarhákat, rágcsálókat vagy denevéreket fertőznek.

Hepatitis-C-vírus

A hepatitis-C-vírus világszerte a krónikus májbetegségek hátterében álló egyik fő kórokozó. Becslések szerint a világ lakosságának körülbelül 1%-a krónikus HCV-hordozó, és a fertőzés évente legalább 400 000 ember halálához vezet.

Már az 1970-es évek közepén nyilvánvalóvá vált, hogy a hepatitis-A és -B vírusokon kívül létezik legalább egy további vírus, amely a poszttranszfúziós májgyulladás

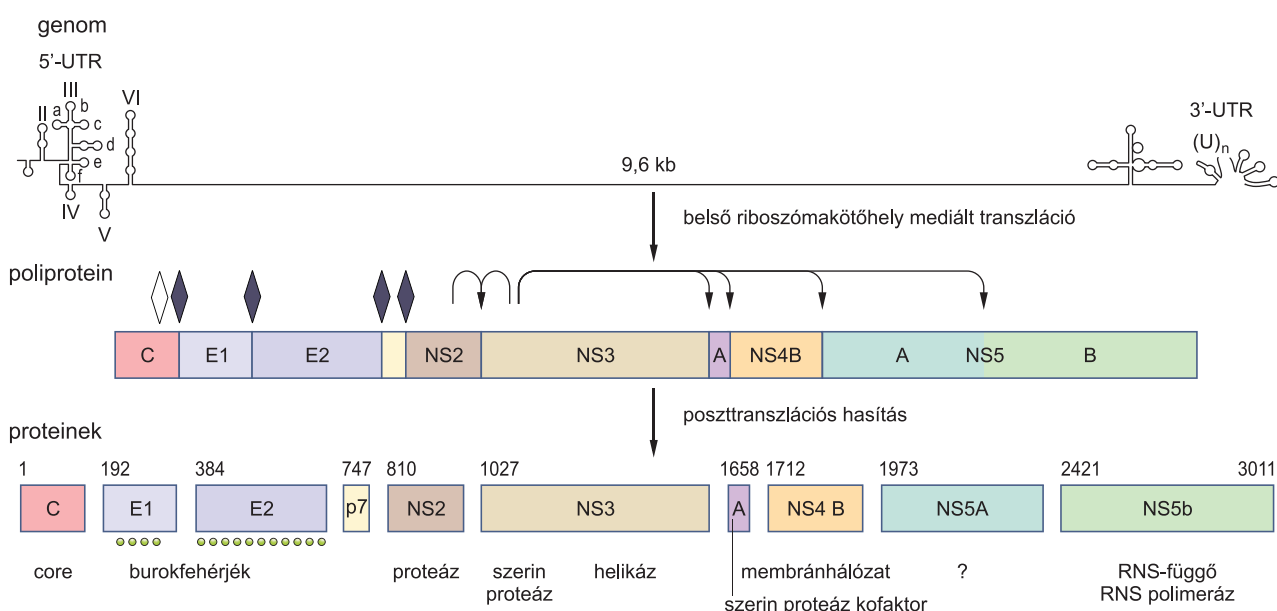
sok egy jelentős részéért felelőssé tehető. Megfigyelték, hogy az ilyen „non-A non-B” hepatitis (NANBH) akut formában enyhe tünetekkel jár, azonban sok betegben a krónikus gyulladás hosszú távon cirrrosishoz és májelégtelenséghez vezet. A NANBH-betegek vérével sikerült csimpánzokat megfertőzni, így állati modellben vizsgálhatták a kórokozót, amelyet a 80-as évek közepén már egy kisméretű, burkos vírusként írtak le. A fertőzött állatok savó- és májmintáiból cDNS klónokat, majd expressziós könyvtárat készítettek, ezután NANBH-betegek savóiban ezekkel reagáló ellenanyagokat kerestek. A szűrővizsgálat során sokmillió klón között azonosítottak egyet, amely, mint később kiderült, a HCV NS4 régiójának immundomináns epitópját kódolta. Ennek a cDNS-nek a hibridizációjával találták meg a HCV genomját: azt a kb. 10 kilobázis hosszúságú, egyszálú RNS-t, amely csak NANBH-betegektől volt kimutatható, és nukleotidsorrendje rokonságot mutatott már ismert flavivírusokkal. A HCV felfedezéséért *Michael Houghton, Harvey J. Alter* és *Charles Rice* 2020-ban orvosi Nobel-díjat kapott.

Morfológia, biológiai tulajdonságok

A hepatitis-C-vírus virionjai 56–65 nm átmérőjűek, ikozahedrálisak. A kapszid 45 nm átmérőjű. Membránjának felszínén az E1 és E2 glikoproteinek heterodimerjeiből álló 6 nm hosszúságú tüskék figyelhetők meg. A HCV azonban *in vivo* és *in vitro* is eltérő alakú, méretű és denzitású víruspartikulumok keverékeként létezik, mivel a virionokhoz asszociáltnan lipoproteinek találhatóak, amelyekkel együtt a HCV ún. lipovirális részecskéket

(LVP) alkot. Az LVP-k egy része fertőző, nagyobb része azonban nem fertőzőképes.

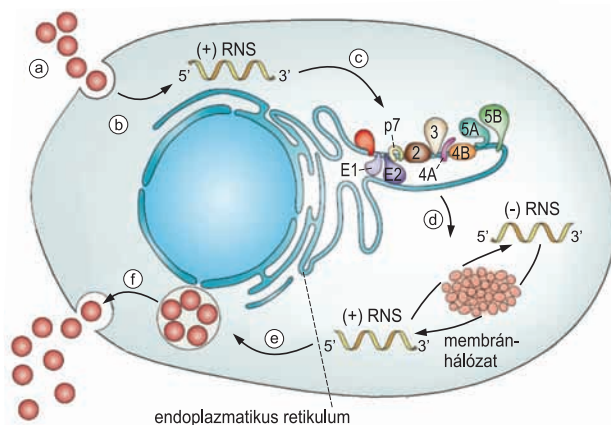
A HCV genomja egyszálú, pozitív irányultságú RNS, hossza 9,6 kb (20.15. ábra). A genom két végén erősen konzervált nem transzlálódó régiók (3' és 5' UTR – untranslated region) találhatóak, közöttük pedig egyetlen hosszú nyitott leolvasási keret, amelyről egy poliprotein keletkezik. Az UTR-ek a transzláció szabályozásában játszanak szerepet, az 5'UTR egy belső riboszóma-kötőhelyet is tartalmaz. A poliprotein prekursorból ko- és posztranszlációs hasítások után 10 fehérje szabadul fel. N-terminálisán a struktúrfehérjék találhatóak, ezeket (és a p7 proteint) gazdasejt eredetű proteázok hasítják le: a kapszid (core) protein, majd az E1 és E2 burok glikoproteinek. A C-terminális felé haladva a nem strukturális fehérjék következnek. A p7 protein egy kationcsatorna, amely a kapszid összeépüléséhez szükséges. Az NS2-3 egy autoproteáz, amely saját magát intramolekulárisan hasítva felszabadítja az NS2 proteint. Az NS2 egy membránprotein, amelynek pontos szerepe nem tisztázott, de szükséges az infektív vírusrészecskék létrejöttéhez. Az NS3 egy multifunkciós fehérje, N-terminális harmada egy szerin proteáz, C-terminálisán helikáz és NTPáz doméneket tartalmaz. Az NS3 szerin proteáz a NS4A kofaktor segítségével végzi el a poliprotein további hasításait. Az NS4B a replikáció során kialakuló membránhálózat kialakításáért felelős. Az NS5A működéséről még keveset tudunk, de valószínűnek tűnik, hogy a vírus replikációjának, a virionok összeépülésének és a sejtből történő kijutásának fontos szabályozója lehet. Az NS5B a vírus RNS-függő RNS polimeráza (RdRp), amely más



20.15. ábra. A HCV genomja a nem transzlálódó régiók egyszerűsített másodlagos szerkezetével, valamint a nyitott leolvasási keret által kódolt poliprotein, továbbá a keletkező fehérjék és ismert funkcióik. A rombuszok a gazdasejt eredetű, a nyílak a virális eredetű proteázok hasítási helyei (forrás: Darius Moradpour, François Penin and Charles M. Rice: Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007 Jun;5(6):453-63. doi: 10.1038/nrmicro1645. Epub 2007 May 8.)

RdRp-khez hasonló felépítésű: egy jobb kézhez hasonló szerkezet, ujjakra, tenyérre és hüvelykujjra emlékeztető aldoménekkal. A C-terminálisán található 21 aminosav membránhoz asszociált helyzetben tartja az enzimet. A HCV LVP-k többlépéses endocitózis útján lépnek be a célsejtekbe. A folyamathoz több receptor és koreceptor szükséges, amelyek a vírus hepatotropizmusáért is felelősek. A legfontosabbak a glükózaminoglükánok (GAG) és az alacsony denzitású lipoprotein receptor (LDLR). A célsejttel való kapcsolódás nem a vírus glikoproteinjeivel, hanem az asszociált lipoproteinek apoE részeivel jön létre. Ezután a vírus E2 glikoproteinje két további receptorral (scavenger receptor B1 és CD81) lép kapcsolatba, végül clathrin-mediált endocitózissal jut be a sejtbe. Az endoszómából alacsony pH indukálta membránfúzió után a HCV-genom a citoplazmába kerül, ahol a genom 5' végén található belső riboszóma-kötőhely segítségével megkezdődik a poliprotein translációja a genomról. A poliproteint egy benne található szignál az endoplazmatikus retikulumhoz (ER) irányítja, ahol az érése történik (20.16. ábra).

Az RNS replikációja az ER membránjából az NS4B protein segítségével létrejövő úgynevezett membránhálózatban zajlik. A módosult membrán virális fehérjékkel és az RNS-sel együtt replikációs komplexet alkot. A membrán szerepe egyrészt az, hogy kompartmentalizál és helyben megnöveli a vírusfehérjék koncentrációját, másrészt támasztékot biztosít a replikáció során, valamint megvédi a kétszálú RNS intermediert a gazdasajt védekezőmechanizmusaitól. A replikáció során a genomról komplementer negatív RNS-szál készül, majd arról újabb pozitív genom szálak készülnek. A kapszid-



20.16. ábra. A HCV replikációs ciklusa. (a) célsejthez kötődés és bejutás, (b) kijutás a citoplazmába és a burok elvesztése, (c) a poliprotein translációja és hasítása, (d) RNS-replikáció, (e) a virionok összeépülése, (f) a virionok kijutása a sejtől (forrás: Darius Moradpour, François Penin and Charles M. Rice: Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* 2007 Jun;5(6):453-63. doi: 10.1038/nrmicro1645. Epub 2007 May 8.)

fehérjék a membránhálózat membránjában, valamint lipidcseppek felszínén találhatóak. A lipidekkel való kapcsolat szükséges a protein folding folyamatához. A virionok membránjukat az ER lumenébe bimbózással kapják meg, majd a sejtet szekréció útján hagyják el, részben a VLDL szekréciós útvonallal átfedésben. A HCV tehát nem citopatogén vírus, a máj károsodása autoimmun folyamatok eredménye. A HCV replikációjának szoros kapcsolata a sejtek lipidanyagcseréjével feltehetően hozzájárul a krónikus fertőzés során gyakran megfigyelhető zsírmáj kialakulásához.

A HCV célsejtjei elsősorban a hepatociták, többek között azért, mert ezek nagy mennyiségben expresszálják a vírus receptorait (LDLR, SRB1). Egy májra jellemző mikro-RNS, a miR-122 szintén fontos szerepet játszik a HCV replikációs ciklusában. A miR-122 a lipidek és a koleszterin anyagcseréjében tölt be szabályozó szerepet az mRNS-ek csendesítése által. A HCV replikációja során azonban funkciója jelentősen megváltozik: a HCV genomjának 5' UTR végéhez kötődve nem csendesíti az expressziót, hanem fokozza, elsősorban a genom stabilizálása által. A HCV replikációja tehát jelentősen függ a miR-122 jelenlététől. Kísérletes és klinikai bizonyítékok is utalnak rá, hogy a vírus hepatocitákon kívül más sejtípusokat is képes megfertőzni (pl. B- és T-sejtek, makrofágok, dentritikus sejtek, PBMC-k), bár az nem egyértelmű, hogy sikeresen szaporodik-e is bennük. Az olyan, HCV-hordozással összefüggő súlyos komplikációk, mint a kevert cryoglobulinaemia vagy a B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma arra utalnak, hogy B-sejtekben is zajlik HCV-replikáció.

A májsejtekbe a HCV nem csak szabad víruspartikulumok formájában képes bejutni: a sejtek fertőződése a májszöveten belül a sejtek közötti közvetlen transzmisszió útján is zajlik, ami lehetővé teszi a HCV számára a neutralizáló ellenanyagok elkerülését.

A HCV jellemző tulajdonsága a genom rendkívüli variabilitása, amely a hibajavító mechanizmussal nem rendelkező RNS polimeráz működésének, az intenzív replikációnak (10^{10} – 10^{12} virion/nap) és a gazdaszervezet immunválasza által kifejtett szelekciós nyomásnak az együttes következménye. A gazdaszervezeten belül a vírus kissé eltérő bázissorozatú változatok populációjaként van jelen, ezeket *kvázispecies*nek nevezik. A variánsok egyrészt az immunválasz kijátszását szolgálják, másrészt megnehezítik a diagnosztikát, a hatékony antivirális szerek és vakcinák kifejlesztését. A HCV mutációs rátája 10^{-4} /bázis/replikációs ciklus.

A genetikai változatosság az idők során genotípusok és szubtypusok kialakulásához vezetett. Jelenleg 8 genotípust, ezeken belül pedig nagyszámú szubtypust különböztetnek el. A genotípusok közötti eltérés nukleotid szinten 31–33%, míg szubtypusok között >15%, jellemzően 20–25%. A nagy genetikai eltérés ellenére a variánsok genomjának mérete és felépítése megegyezik. A nem

transzlálódó régiók konzerváltak, a genom legnagyobb változatosságot mutató része a felszíni glikoproteinek kódoló szakasz. Az E2 a humorális immunválasz fő célpontja, az ezt kódoló szakaszon három hipervariabilis régiót is azonosítottak.

Terjedés módja, epidemiológia

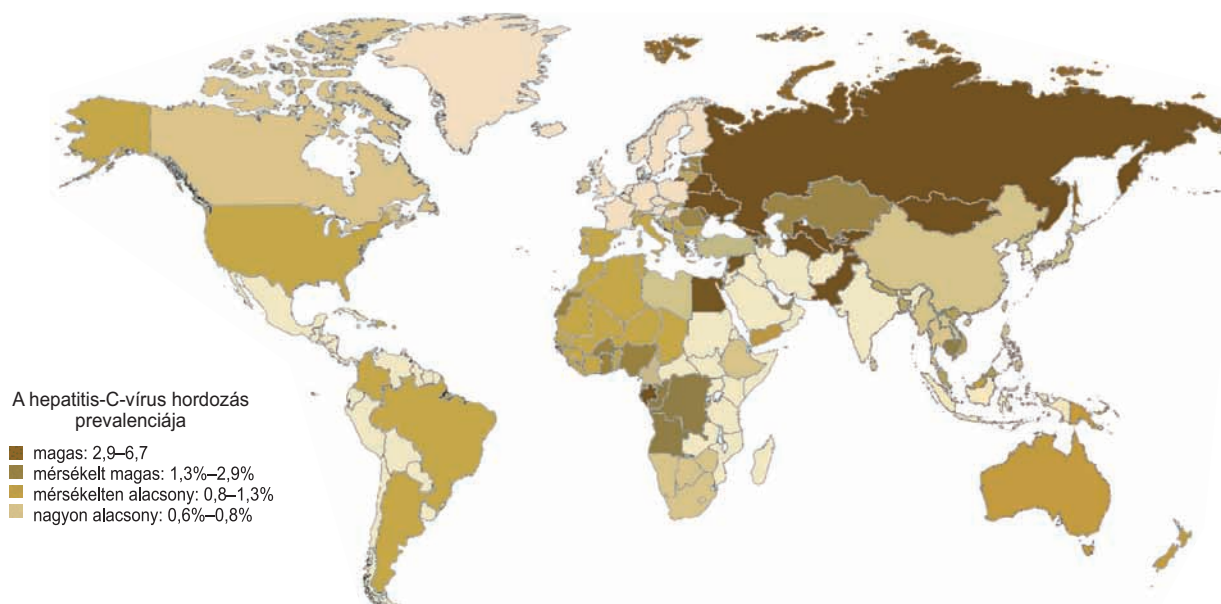
A hepatitis-C-vírus parenterálisan terjed, elsősorban vérrel és vércészítményekkel. A véradók és vércészítmények szűrővizsgálatainak bevezetése óta a poszttranszfúziós HCV-fertőzések száma jelentősen lecsökkent. Magyarországon a véradók anti-HCV ellenanyag szűrése 1992 óta zajlik. Számos országban, így hazánkban is szűrik HCV irányában a szerv- és szövetdonorokat, illetve több magas kockázatú csoportot, így a dializáltakat, a hemofiliásokat, a HBV- és/vagy HIV-fertőzött személyeket, az egészségügyi dolgozókat, valamint az *in vitro* fertilizációs programban résztvevőket.

Más testnedvekben is kimutatták a vírus jelenlétét, az azonban nem egyértelmű, hogy fertőzőképes virionok is jelen vannak-e ezekben. Heteroszexuális monogám párok tagjai között a HCV-transzmisszió igen ritka, több partner vagy más szexuális úton terjedő betegségek jelenléte növeli a kockázatot. Gyakoribb a HCV-fertőzés az MSM (men who have sex with men) populációban, különösen HIV-koinfekció esetén. HCV-RNS-pozitív anyák megfertőzhetik újszülöttjeiket, egy metaanalízis szerint a vertikális átvitel kockázata 5,8%. A HCV-fertőzés szempontjából kockázatot jelentenek továbbá az orvosi beavatkozások, egyes kozmetikai eljárások, a tetoválások, a testékszerek, az akupunktúra, illetve az

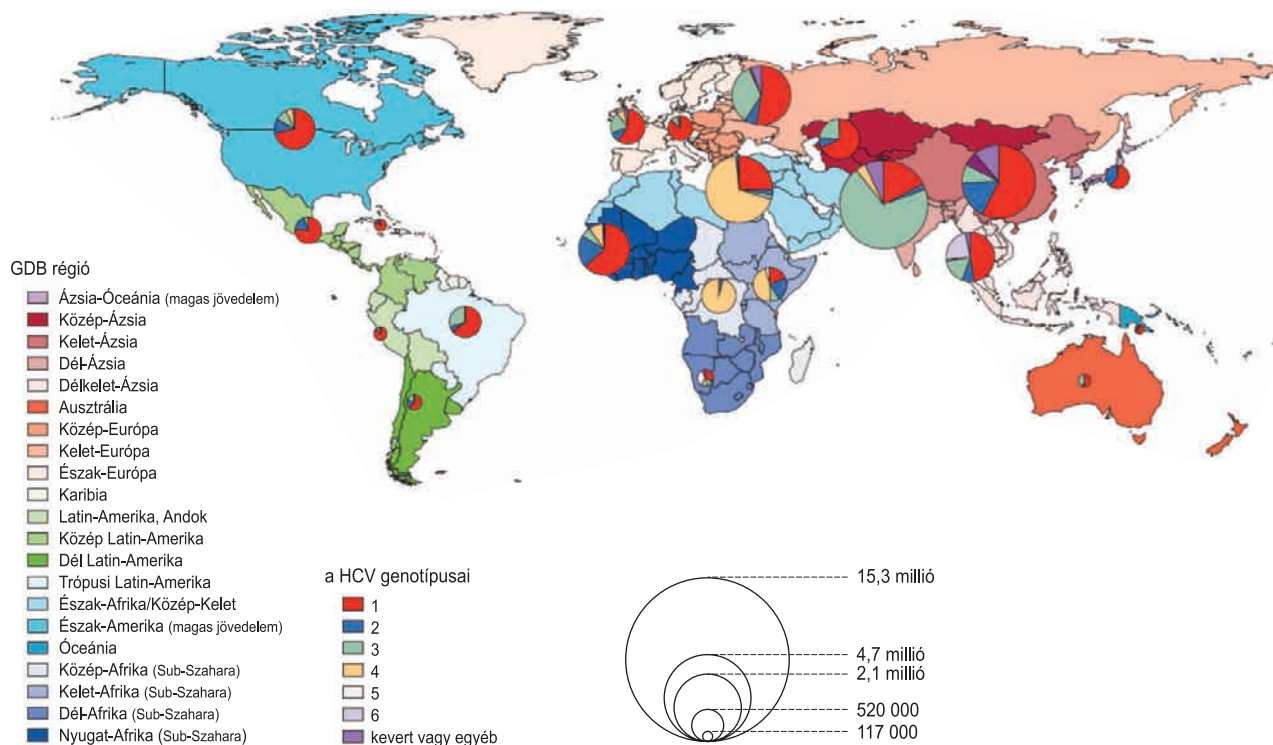
egészségügyben végzett munka. Egészségügyi dolgozók körében HCV-pozitív beteg vérével történt tűszúrásos vagy egyéb perkután expozíciók után a fertőződés aránya 1,9%. A HCV szembe kerülve a nyálkahártyán keresztül is okozhat fertőződést.

A WHO adatai alapján körülbelül 71 millió HCV-hordozó él világszerte, és évente 1,75 millió friss HCV-fertőzés történik. A HCV-fertőzéshez köthető halálos esetek száma a 2000-ben becsült 200 000-ról 2015-ben 400 000-re emelkedett. Mióta a vírus ellen rendelkezésre állnak a rendkívül hatékony, szájon át szedhető és jól tolerálható direkt hatású antivirális szerek, prevalenciája az átlagpopulációban lecsökkent. Eközben azonban a HCV incidenciája emelkedést mutat egyes magas rizikójú csoportokban, mint az intravénás kábítószerhasználók (IVDU), az MSM-populáció és a fogvatartottak. Magyarországi fogvatartottak között a HCV szeroprevalenciája 4,9%, IVDU-kban 30–40%.

A legtöbb új esetet Észak-Afrikában és a Közel-Keleten regisztrálják, ahol a fertőzések háttérben leggyakrabban az egészségügyi ellátások rossz minősége áll, és a fertőzés átlagos prevalenciája 2,3%. Ezután Európa következik, ahol a prevalencia 1,5% körüli, és a vírusátvitel többnyire intravénás kábítószerhasználat következménye (20.17. ábra). Magas jövedelmű országokban szinte kizárólag az IVDU- és az MSM-populációra korlátozódnak a fertőzések, amelynek tagjai egyúttal az – akár többszöri – újrafertőződés veszélyének is ki vannak téve. A reinfekció gyakorisága IVDU-k körében 2–10 körüli 100 betegévre vetítve, míg MSM-ek körében még magasabb, 5–15/100 betegév.



20.17. ábra. A HCV-RNS-hordozás prevalenciája. A legtöbb fejlett országban, így Magyarországon is alacsony (<0,6%) a prevalencia, míg Kelet-Európa, Afrika, valamint Közép- és Délkelet-Ázsia egyes országaiban >3%-ra becsülik (forrás: The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:161-76.)



20.18. ábra. A HCV 1-6 genotípusainak globális eloszlása. A 7-es genotípust 2015-ben találták a Kongói Demokratikus Köztársaságban, a 8-ast pedig 2018-ban írták le Indiában (forrás: The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:161-76.)

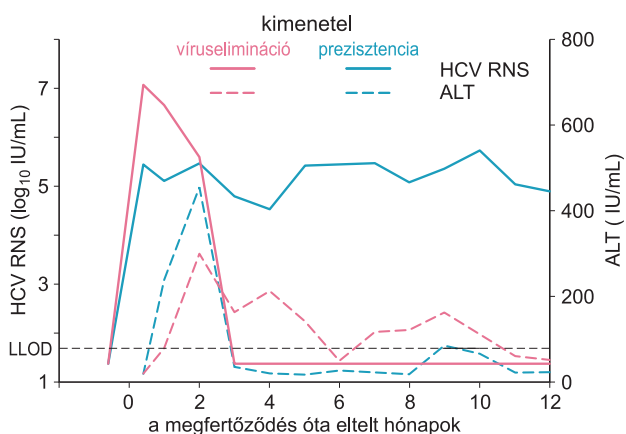
A genotípusok közül az 1-es a legelterjedtebb világszerte, a fertőzések kb. 44%-áért felelős (20.18. ábra). Közép-Európában, valamint Észak- és Dél-Amerikában prevalenciája különösen magas. Európában az 1b szub-típus dominál, míg Észak-Amerikában az 1a. A második leggyakoribb a 3-as (25%), ami szintén világszerte elterjedt. Ezt követi a 4-es (15%), ami viszont Afrikában domináns. Magyarországon a HCV-hordozók kb. 90%-a 1b szub-típussal fertőződött, előfordul még 1a szub-típus, 3-as genotípus és ritkán 4-es is. A variánsok nemcsak földrajzi elterjedésükben térnek el, hanem a jellemző transzmissziós utakban is: az 1b szub-típus elterjedését elsősorban poszttranszfúziós HCV-fertőzésekkel, míg az 1a és a 3-as genotípust intravénás kábítószerhasználattal hozták összefüggésbe. A rendkívüli genetikai változottság ellenére a HCV különböző genotípusai csak kis mértékben befolyásolják a betegség lefolyását: a 3-as genotípust például több tanulmány is összefüggésbe hozta a zsírmáj gyakoribb kialakulásával.

Kórlefordulás

A HCV-fertőzés a betegek 55–85%-ában krónikussá válik. Az akut fertőzést gyakran fel sem ismerik, mert többnyire tünetmentes vagy enyhe lefolyású. A tünetek a fertőzést követően átlagosan 7 (2–12) héttel jelennek meg, és 2–12 hétig tartanak. Egy részük nem specifikus, mint a hőemelkedés, az izomfájdalom vagy a gyengeség,

de megjelenhet hányás, hasmenés, sötét színű vizelet, világos színű széklet, jobb bordaív alatti fájdalom és az esetek 10–20%-ában icterus is.

Az akut HCV-fertőzés esetén fulmináns hepatitis nem jellemző. A tünetes betegek 25–50%-a, míg a tünetmentes HCV-fertőzöttek 10–15%-a a fertőzést követő 6 hónapon belül spontán gyógyul. Amennyiben azonban 6 hónap után is kimutatható marad a vírus-RNS a vérből, *krónikus fertőzésről* beszélünk (20.19. ábra).



20.19. ábra. Az akut HCV-infekció lefolyása spontán elimináció vagy a fertőzés perzisztenssé válása esetén. Kezdeti alanin aminosztransferáz (ALT) emelkedés a májkárosodással egyidejűleg figyelhető meg

A spontán víruselimináció gyakoribb fiatalok, illetve nők körében, valamint olyan betegek között, akik az IL28B CC genotípusát hordozzák.

A vírus eliminációját az erős, multispecifikus, CD8+ T-sejt válasz mediálja, amely jelentős IFN γ -termeléssel és a fertőzött sejtek elpusztításával jár együtt. Ehhez azonban szintén erős és hosszan fenntartott CD4+ T-sejt válasz is szükséges. A vírusspecifikus T-sejtek viszonylag későn, a fertőződés után 5–10 héttel jelennek meg, ezzel egyidejűleg a HCV-titer jelentősen lecsökken, az ALT-szint pedig megemelkedik. A HCV elleni ellenanyagok az expozíció után 4–8 héttel válnak kimutathatóvá a vérben, de egyes (főleg immunkompromittált) betegben ez akár 6 hónap is lehet. Nem feltétlenül szükségesek a gyógyuláshoz, de a neutralizáló (többnyire az E2-re specifikus) ellenanyagok korai megjelenése növeli az elimináció valószínűségét. A neutralizáló ellenanyagok okozta szelekciós nyomás hatására a glikoproteinek változatosága fokozódik, különösen a hipervariabilis régiókban, ami végül ahhoz vezet, hogy az ellenanyagok elveszítik neutralizáló képességüket. A spontán gyógyuló betegben az E1 és E2 gének kisebb genetikai változatosságát figyelték meg. A vírus eliminációja után a specifikus ellenanyagok hosszan, akár élethosszig is megmaradtak, azonban nem biztosítanak védelmet az újrafertőződéssel szemben. Azok azonban, akik spontán gyógyultak meg, nagyobb eséllyel gyógyulnak meg ismét egy esetleges reinfekció után.

Amennyiben a víruselimináció nem történik meg fél éven belül, a HCV-fertőzés krónikussá válik. Ezután spontán gyógyulás ritkán következik be. A krónikus HCV-hordozás során viszonylag stabil, magas víruskópiaszám, fluktuáló mértékű májgyulladás és transzamináz-szintek figyelhetők meg, azonban többnyire tü-

netszegény állapot. A viraemia szintje és a progresszió sebessége között nincs szoros összefüggés.

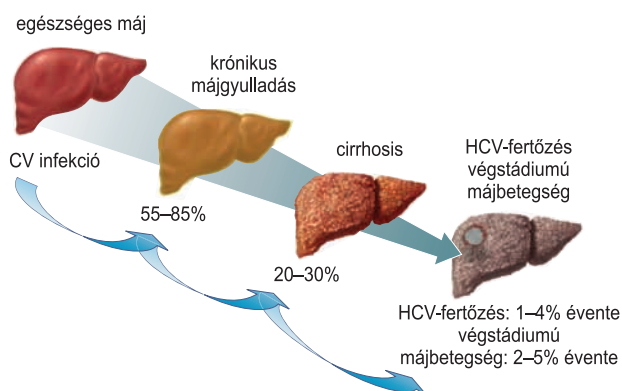
A betegség hosszú távon fibrózishoz, cirrhosishoz, májelégtelenséghez, hepatocelluláris carcinoma (HCC) kialakulásához vezethet (20.20. ábra). A betegség lefolyása és progressziójának a sebessége betegenként jelentősen eltérő lehet. A fibrózis progressziója összefüggést mutat az életkorral és a nemmel: idősebb korban fertőzött betegeknél, illetve férfiak között gyorsabb az állapotromlás. Ezen kívül genetikai tényezők, életmódbeli különbségek (testmozgás, alkoholfogyasztás, túlsúly) és társbetegségek (diabetes, HBV- vagy HIV-koinfekció) is befolyásolják. A krónikus májgyulladás egyre kiterjedtebb hegesedéshez, a máj visszafordíthatatlan károsodásához, végül cirrhosishoz (májzsugor) vezet. A kompenzált cirrhosis éveken át tünetmentes lehet, de megjelenhet portális hipertónia, illetve varixok a nyelőcsőben és a gyomorban is. Ezzel szemben a dekompenzált cirrhosis egy több szervet, szervrendszert érintő súlyos komplikációkkal járó állapot, amely transzplantáció nélkül 5 éven belül a betegek 85%-ánál halálhoz vezet. A leggyakoribb tünetek a sárgaság, az ascites, gastrointestinalis vérzések, bakteriális fertőzések, hepaticus encephalopathia, hepatorealis szindróma.

A *hepatocellularis carcinoma* (HCC) a hatodik leggyakoribb daganatos betegség világszerte, a háttérben a legtöbb esetben HCV-fertőzés áll, többnyire sok éven át tartó krónikus gyulladással folytatódva alakul ki. A HCV-fertőzéssel összefüggő HCC általában cirrhosis talaján jön létre, így a cirrhosisos betegek esetében folyamatosan fennáll a daganat kialakulásának kockázata. Ez a kockázat csökken ugyan, de továbbra is fennáll egy sikeres antivirális terápia után, akár évek múlva is. A HCV genomja nem kódol klasszikus onkogéneket, azonban több fehérjéje (core, NS3, NS5A) is hozzájárul a HCC kialakulásához a gazdasajt jelátviteli útjainak módosításával. A HCC kialakulásának szempontjából fokozott kockázatot jelent a HCV 3-as vagy 6-os genotípusa, HCV-HBV vagy HCV-HIV-koinfekció, a túlsúly, a diabetes, az alkoholfogyasztás és a dohányzás is. Napi legalább egy csésze kávé fogyasztását viszont protektív hatásúnak találták.

Bár a HCV replikációja elsősorban a májban zajlik, a krónikus HCV-hordozó betegek kétharmada extrahepatikus manifesztációktól is szenved.

A leggyakoribb extrahepatikus manifesztációk:

- autoimmun és limfoproliferatív elváltozások (cryoglobulinaemia, B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma, Sjögren-szindróma, autoimmun pajzsmirigy-alulműködés),
- szív- és érrendszeri megbetegedések (akut coronaria szindróma, cardiomyopathia, myocarditis),
- emésztőrendszeri megbetegedések (2-es típusú diabetes, inzulinrezisztencia),



20.20. ábra. A krónikus HCV-fertőzés progressziója.

A legtöbb esetben a beteg állapota stabil marad, azonban egy részüknél, 20–30 év alatt a fibrózis cirrhosissá alakul. A cirrhosis talaján a betegek évente 1–4%-ában HCC vagy 2–5%-ában végstádiumú májbetegség alakul ki (forrás: Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. Gastroenterol Clin North Am. 2015;44:717–34.)

- idegrendszeri elváltozások (depresszió, szorongás, krónikus fáradtság, kognitív zavarok, perifériás neuropathia, mononeuritis multiplex),
- vesét érintő megbetegedések (membranoproliferatív glomerulonephritis),
- bőrbetegségek (porphyria cutanea tarda, lichen planus).

Az egyik legjellemzőbb extrahepatikus manifesztáció a cryoglobulinaemia, amelynek II-es (kevert) típusa a leggyakoribb krónikus HCV-hordozás esetén. A betegség során 37 °C alatti hőmérsékleten reverzibilisen precipitálódó, monoklonális IgM és poliklonális IgG típusú antitesteket tartalmazó immunkomplexek rakódnak le a kis- és közepes erekben. A betegek 10–15%-ában ez a lerakódás vasculitishoz vezet. A termelődő cryoglobulinok reumafaktor aktivitással rendelkeznek. A cryoglobulinaemia leggyakrabban bőrtüneteket okoz, de károsíthatja az ízületeket, a perifériás idegeket és a vesét is. Összefüggést mutattak ki a krónikus HCV-hordozás és a B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma kialakulása között, és különösen magas kockázatúak azok a HCV-aszociált kevert cryoglobulinaemiás betegek, akik tüneteket is mutatnak. A HCV eliminációja a szervezetből, különösen a direkt hatású antivirális szerek (DAA-k) alkalmazása jelentősen csökkentheti az extrahepatikus manifesztációk tüneteit is. Különösen jó eredmények érhetők el DAA terápiával az immunológiai jellegű megbetegedések terén.

Diagnosztika

A HCV-fertőzés diagnosztikájában az elsődleges szűrővizsgálat az anti-HCV ellenanyagok kimutatása szerológiai módszerekkel, ami lehet ELISA, CLIA, esetleg ECLIA (elektrokemilumineszcens assay), amelyek rekombináns core, NS3, NS4 és NS5 fehérjék elleni IgM és IgG ellenanyagokat mutatnak ki egyszerre. Mivel IgM akut és krónikus HCV-fertőzés esetén is kimutatható lehet, nem alkalmas marker ezek elkülönítésére. A negyedik generációs ELISA reagensek az expozíció után 4–8 héttel adnak pozitív eredményt. A rekombináns immunoblot (RIBA) technikával az IgG ellenanyagok külön-külön is detektálhatók, így ellenőrizhető, hogy az ELISA-pozitivitás nem aspecifikus reakció eredménye-e. Rendelkezésre állnak gyors tesztek is, amelyek vénás vagy ujjbegyvérből képesek ellenanyag-kimutatásra.

Mivel az ellenanyagok a vírus eliminációja után évekig, akár élethosszig is megmaradnak, az ellenanyagok jelenléte alapján nem különíthető el, hogy korábban lezajlott vagy jelenleg is aktív fertőzésről van-e szó. Ennek eldöntésére vírusantigén vagy nukleinsav direkt kimutatása szükséges. A direkt kimutatási módszerek jelentősen lerövidítik a diagnosztikai ablakperiódust, mivel a vírus-RNS 1–3 héttel, a vírusantigén 2 héttel az ex-

pozíció után már kimutatható lehet, így a friss fertőzés hamar igazolható. Direkt víruskimutatás szükséges immunosupprimált személyek esetében, akikben nem vagy csak nagyon későn alakulnak ki ellenanyagok, illetve újszülötteknél a perinatális fertőződés igazolására.

Kereskedelmi forgalomban a core antigén kimutatására szolgáló szerológiai tesztek kaphatók akár önállóan, akár kombinált ellenanyag-/antigénkimutató tesztként. A vírus-RNS kimutatására általában reverz transzkripcióval összekötött polimeráz láncreakciót (RT-PCR) alkalmaznak, amely lehet hagyományos vagy valós idejű (real-time) PCR. Az alkalmazott primerek a genom konzervált, nem translálódó régióira (többnyire az 5'UTR-re) specifikusak. A valós idejű PCR lehet kvalitatív, illetve kvantitatív is. Kvalitatív PCR pozitív vagy bizonytalan szerológiai eredmény után az aktív fertőzés igazolására, akut fertőzés gyanújakor negatív szerológiai eredmény esetén is, illetve terápia után a tartós vírusválasz ellenőrzésére használható. A mennyiségi vizsgálatot az antivirális kezelés előtti víruskópiaszám meghatározására, illetve a terápia monitorozására alkalmazzák. Ezek a tesztek rendkívül érzékenyek: van, amelyik 5–10 kópia/ml detektálására is képes.

További molekuláris diagnosztikai vizsgálat a vírus genotípusának és szubtípusának meghatározása, ami elsősorban a terápia szempontjából bír jelentőséggel. A tipizálás történhet nukleotidsorrend-meghatározással (az E1/E2 vagy az NS5B régió is megfelelő), típusspecifikus próbákat alkalmazó valós idejű PCR-rel vagy hibridizációval (line probe assay – LiPA).

Megelőzés

A vérrel, vérkészítménnyel és szervátültetéssel átvitt HCV-fertőzések megelőzése érdekében a donorok anti-HCV szűrése a kilencvenes években kezdődött (Magyarországon 1992), később az ablakperiódus csökkentése céljából számos országban nukleinsav-kimutatást (nucleic acid testing – NAT) is elkezdtek végezni. Elsőként a plazmagyártók vezették be a nukleinsav-kimutatást, hogy a patogének inaktíválása mellett további lépéssel növeljék készítményeik biztonságosságát.

A gyakori invazív beavatkozások miatt a fertőzésnek fokozottan kitétt krónikus betegcsoportokban (pl. onkológiai, hematológiai és hemodializált betegek) a nozokomiális fertőzések a higiénés rendszabályok betartásával és az egészségügyi dolgozók rendszeres szűrésével elkerülhetők. Szintén fontos a kozmetikai beavatkozások, tetoválás, piercing során alkalmazott eszközök és anyagok megfelelő fertőtlenítése.

Az Egészségügyi Világszervezet 2030-ra azt tűzte célul, hogy a 2030-ig 90%-kal csökkenjen a vírushepatitisek incidenciája, 65%-kal pedig az ezen fertőzések okozta mortalitás. Ehhez már léteznek hatékony és biztonságos terápiák, azonban drágák és nem mindenhol

elérhetőek. Elengedhetetlen lenne továbbá a diagnosztizált fertőzések arányának növelése, hiszen a HCV- (és a HBV) hordozók túlnyomó többsége (kb. 80%) nem is tud fertőzöttségéről. A WHO szűrőprogramok bevezetésével a felismert fertőzések arányát 2030-ra 90%-ra szeretné felvinni, és további cél, hogy a már ismert vírus-hordozók legalább 80%-a terápiához jusson. Az eliminációs stratégia része, hogy különös figyelmet kell fordítani speciális, magas kockázatú csoportokban a fertőzések felszámolására („mikro-elimináció”). Ezt a célt szolgálják a célzott szűrővizsgálatok (egészségügyi dolgozók, fogvartartottak, IVDU-k körében), de fontos szerep jut a programban a tájékoztatásnak, figyelemfelhívásnak, valamint az ártalomcsökkentésnek (pl. tűcsereprogramok) is.

A HCV-eliminációs célok eléréséhez szükséges lenne egy hatékony vakcina kifejlesztése, ez azonban még várat magára. A nehézséget elsősorban a vírus rendkívüli variabilitása okozza és az, hogy számos olyan mechanizmussal rendelkezik, amelyek az immunválasz elkerülésére szolgálnak. A neutralizáló ellenanyagok célpontjai az E1 és E2 glikoproteinek. Az E2 hipervariabilis régiója elrejtja a fehérje konzerváltabb szakaszait az ellenanyagok elől, és a glikoziláció is fokozza ezt a hatást. Ráadásul a HCV LVP-ok formájában van jelen a keringésben, amelyek jelentős része nem fertőzőképes, ezek csaliként szolgálnak az immunrendszer számára. A jelenleg fejlesztés alatt álló vakcinajelöltek között van rekombináns protein, szintetikus peptid, DNS-alapú, vírusszerű részecskéket tartalmazó, valamint vírusvektort alkalmazó is. Ezek vagy a celluláris, vagy a humorális, vagy mindkettő kiváltását célozzák. A T-sejtes választ célzó inkább a genom konzerváltabb szakaszaira (core, NS3, NS4, NS5) koncentrálnak, míg a humorális immunválasz kiváltására inkább a glikoproteinek vagy egy E1E2 heterodimer alkalmasak.

Nemrégiben egy rekombináns csimpánz adenovírust, majd második oltásként Ankara vaccinia vírust alkalmazó oltóanyag, amely a HCV nem-strukturális génjeit kódolta, hatástalannak bizonyult a krónikus HCV megelőzésére klinikai I-II fázisban annak ellenére, hogy széles spektrumú sejtes immunitást váltott ki. Ez az eredmény is felhívja a figyelmet, hogy a vírus eliminálásához a szervezetből mind a humorális, mind a celluláris immunválaszra szükség van, tehát a cél egy olyan vakcina előállítás, amely mindkettőt kiváltja.

Terápia

A NANB-hepatitisek kezelését még a HCV felfedezése előtt, az 1980-as évek második felében kezdték meg rekombináns interferon alfa (IFN α) terápiával. Az első klinikai kísérletek során a betegek felénél figyelték meg az ALT-szint normalizálódását, de a terápia végén sok volt a relapszus: tartós választ csak a betegek 10–25%-a mutatott. A vírus felfedezésével lehetővé vált a HCV RNS

monitorozása a kezelés során. *Tartós vírusválaszként* (sustained viral response – SVR) definiálták, ha a terápia befejezése után 6 hónappal nem mutatható ki a HCV-RNS a vérsavóból. Hosszú távú követéses vizsgálatok azt mutatták, hogy az SVR a betegek 99%-ánál fennmarad, és a HCV-fertőzésből történt gyógyulásnak felel meg. Az 1990-es évek végén kezdték el a krónikus HCV-hordozókat IFN α és ribavirin kombinációjával kezelni. A ribavirin egy széles antivirális hatással rendelkező nukleozid analóg, amit korábban monoterápiában próbáltak alkalmazni HCV ellen. Ideiglenesen hatékonynak bizonyult, azonban az IFN α 2b-vel kombinálva 38%-ra nőtt az SVR aránya. További 10–15%-os emelkedést eredményezett, amikor az IFN α molekulákhoz kovalensen polietilénligkolt kapcsoltak. A pegIFN α hosszabb felezési idővel rendelkezik, így elég volt hetente egyszer beadni, valamint az IFN α antivirális hatékonyságát is fokozta. Ezután 10 éven át, 2011-ig, az IFN α 2a vagy 2b + ribavirin 6 vagy 12 hónapig tartó kettős terápia volt a standard kezelési protokoll. A terápia sikere jelentősen függött a vírus genotípusától. Az 1-es genotípust hordozó betegek körében mindössze 40–50% volt az SVR aránya, míg 2-es vagy 3-as genotípus esetében akár 80% is lehetett. Sajnos azonban a hosszú pegIFN kezelés sokszor komoly mellékhatásokkal járt. Gyakori volt a láz, a fáradtság, a hányinger, az izomfájdalmak, bőrkiütések, cytopeniák, de előfordultak különböző pszichiátriai zavarok is, mint depresszió, szorongás és irritabilitás. A mellékhatások miatt a betegek kb. 13%-ánál le kellett állítani a kezelést.

A HCV elleni első direkt hatású antivirális szereket 2011-ben kezdték alkalmazni. Ezek a boceprevir és telaprevir nevű proteáz inhibitorok voltak, specifikusan az 1-es genotípusú HCV ellen voltak csak hatékonyak. Önmagukban nem voltak alkalmazhatók a rezisztencia mutációk rendkívül gyors megjelenése miatt, ezért a pegIFN α + ribavirin terápia mellett adták őket a betegeknek. Ez a hármas terápia az addig nehezen kezelhető 1-es genotípus esetében is 75%-ra emelte a tartós vírusválaszt mutató betegek arányát, azonban a proteáz inhibitorok tovább súlyosbították a kezelés mellékhatásait. A proteáz inhibitorok 2013-as második hulláma (simeprevir, asunaprevir) már kevesebb mellékhatást okozott, és ebben az évben megjelent a sofosbuvir is, az első NS5B polimeráz inhibitor, amely minden HCV genotípus ellen nagyon hatékony. 2014-ben több klinikai kísérlet is bizonyította, hogy IFN nélkül, a DAA-k kombinált alkalmazásával 94–99%-os SVR arány érhető el, ráadásul szignifikánsan kevesebb mellékhatással.

Az ezt követő években számos újabb direkt hatású antivirális szer került engedélyezésre a HCV ellen, amelyeket hatásmechanizmusuk alapján 4 csoportra osztanak: NS3 proteáz inhibitorok, NS5A inhibitorok, nukleozid típusú NS5B polimeráz inhibitorok és nem-nukleozid típusú NS5B polimeráz inhibitorok. Mivel ezek a HCV-t

replikációs ciklusának különböző pontjain gátolják, kombinációik magas rezisztencia barriert eredményeznek. Egyes kombinációk csak bizonyos genotípusok esetén ajánlottak, mások pángenotípusosak, de mind rendkívül hatékonyak (közel 100% SVR arány), jól tolerálhatók, biztonságosak, szájon át szedhetők, a kezelés ideje pedig többnyire csak 12 hét. További előnyük, hogy olyan betegcsoportok (cirrhotikus, HCC-s, dializált, daganatos) is kezelhetővé váltak, akiknél a korábbi, IFN alapú terápiaik ellenjavalltak voltak. A hazánkban jelenleg alkalmazott HCV elleni DAA terápiaik részleteit az *Antivirális kemoterápia* című fejezet taglalja.

IRODALOM

- Basyle-Bacevice V, Kupcinkas J. Evolution and Revolution of Hepatitis C Management: From Non-A, Non-B Hepatitis Toward Global Elimination. *Dig Dis* 2020;38(suppl 2):137-142. doi: 10.1159/000505434
- Fields Virology, 6th Edition Edited by David M. Knipe and Peter M. Howley. Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 2456 pp.
- Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol*. 2019 Jun 28;7(2):172-182. doi: 10.14218/JCTH.2018.00049. Epub 2019 Apr 21. PMID: 31293918; PMCID: PMC6609844.
- Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Jun;5(6):453-63. doi: 10.1038/nrmicro1645. Epub 2007 May 8. PMID: 17487147.
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;2(3):161-176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9. Epub 2016 Dec 16. PMID: 28404132.
- Sepulveda-Crespo D, Resino S. & Martinez I. Hepatitis C virus vaccine design: focus on the humoral immune response. *J Biomed Sci* 27, 78 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00669-4>
- Troels KH Scheel and Charles M Rice. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med*. 2013 July; 19(7): 837-849. doi:10.1038/nm.3248.
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S58-68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25443346.
- World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. WHO, Geneva, June 2016. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>

21. HANTAVIRIDAE

JAKAB FERENC

Taxonómia

A legújabb taxonómiai besorolás szerint a *Bunyavirales* renden belül összesen 12 családot ismerünk, melyek közül humán vonatkozásainak tekintetében a legfontosabb a *Hantaviridae* család. A családon belül a *Mammantavirinae* alcsalád *Orthohantavirus* genuszának képviselői közül számos humán patogén kórokozót ismerünk. Jelenleg a genusz 36 különböző fajt számlál, melyek közül a prototípus vírusnak a Hantaan orthohantavírus tekinthető. A hantavírusok világszerte előfordulnak, mégis földrajzi elterjedésük alapján két nagy csoportjukat különíthetjük el: az óvilági hantavírusokat, melyek Euráziában és Afrikában fordulnak elő, és az újvilági hantavírusokat, melyek az amerikai kontinens képviselői.

A XX. század közepén figyelt fel a világ egy különös fertőző betegségre, ahol az akkor még ismeretlen kórokozó elsősorban a vese parenchyma sejtjeit támadta meg, olykor súlyos vérzéses (hemorrhagiás) tüneteket okozva. A koreai háborúban (1951–1953) több ezer amerikai és koreai katonát érintő járvány tört ki. A kórokozó felfedezése több mint két évtizedet váratott magára, amikor *Lee és munkatársai* 1976-ban pirók erdei egér (*Apodemus agrarius*) tüdőszövetéből kimutatta a vírust. 1978-ban aztán sikerült is izolálni egy, a Hantaan folyó közelében befogott *A. agrarius*ből, és a folyó után Hantaan-vírusnak (HTNV) nevezték el.

Európában hantavírus okozta betegséget már a XX. század első felében svéd orvosok feljegyeztek, melyet később a megfigyelt veseérintettség miatt nephropathia epidemicanak (NE) nevezték el. A betegséget okozó ágenszt a finnországi Puumala falu közelében fogott vörshátú erdei pocok (*Myodes glareolus*) tüdejéből azonosították, így a kórokozó a falu neve után a Puumala-vírus (PUUV) nevet kapta. Az Európában legsúlyosabb körképet okozó vírust 1992-ben mutatták ki Szlovéniában sárganyakú erdei egérből (*Apodemus flavicollis*), illetve az akkori Jugoszláviában egy beteg mintájából. A kettős felfedezés miatt Dobrava-Belgrade orthohantavírus (DOBV) nevet kapta, amely jelenleg is (a Puumala-vírus mellett) az óvilági hantavírusok egyik legmeghatározóbb képviselője.

Amerikában az első hantavírust, a Prospect Hill vírust (PHV), közönséges réti pocokból (*Microtus pennsylvanicus*) izolálták, majd ezt követően számos vírust sikerült kimutatni több rágcsálófajból is. Az első humán megbete-

gedést csak 1993-ban regisztrálták az USA délnyugati részén, a Four Corners régióban található indiánrezervátumban. A vírust rövid időn belül sikerült azonosítani a járvány helyén fogott szarvasegérből (*Peromyscus maniculatus*). Kezdetben a kórokozót a Navaho rezervátum közelében lévő Muerto kanyonról nevezték el, azonban az indiánok tiltakozására (mivel a megbetegedést lakhelyükkel azonosították) átnevezték a vírust, mely a Sin Nombre (SNV; jelentése névtelen) nevet kapta.

Morfológia, a hantavírusok általános jellemzői

A hantavírusok 80–120 nm átmérőjű, gömbölyű, lipid kettősmembránnal borított vírusok, felszínükön 5–10 nm hosszúságú glikoprotein nyúlványokkal. Három szegmensből álló, negatív, egyszálú, kb. 12 kilobázis hosszúságú genommal rendelkeznek, amely négy fehérjét kódol. Az „S” szegmens (2 kilobázis) kódolja a nukleokapszidproteint, míg az M szegmens (3,6–3,7 kilobázis) kódolja a kettős lipidmembránba ágyazódó G_N és G_C glikoproteineket. A transzláció során polipeptid prekursor termelődik, amit a gazdasejt proteázai hasítanak ketté az endoplazmatikus retikulumban. Feladatuk egyrészt, hogy a célsejt receptoraihoz kapcsolódjanak, másrészt a virion összeépülésének helyét jelölik ki a sejtben belül. A 6,5 kilobázis hosszúságú L szegmens kódolja az RNS-függő RNS-polimerázt, amely a transzkripció és a replikáció irányításához szükséges. Mindhárom RNS-szegmensnek nem kódoló konszenzus 3' vége van, míg az 5' végeken ezekkel komplementer szekvenciák találhatóak. Ezek hozzák létre bázispárosodással a nem kovalensen zárt cirkuláris RNS-eket.

A nukleokapszid protein, az RNS-szegmensek és az RNS-polimeráz molekulák közösen alkotják a ribonukleoprotein komplexet, melyet lipid kettősréteg vesz körül, amibe a G_N és G_C glikoproteinek ágyazódnak be heterodimert alkotva.

A vírus érzékeny a hőhatással (30 perc, 60 °C), detergenssekkel és 70%-os etanollal szemben. Szobahőmérsékleten a sejt kultúrából származó kórokozó 5–11 napig, 4 °C-on 18 napig marad fertőzőképes, míg rágcsálók testváladékában ez legalább 12–15 nap is lehet. A vírus megőrzi fertőzőképességét egyórás, 56 °C-os szárítás után is.

A vírus biológiai tulajdonságai röviden

A fertőzést követően a viraemiás szakasz rövid. A fertőzés jellegétől függően a vírus elsődleges célpontja a tüdő- vagy a vese-endothelsejtek, de súlyos esetben a vírus testszerte bármely endothelialis sejtrétegben képes szaporodni. A vírusok egy részének a receptorai az integrinek (β_3), így egyes szerotípusok adszorbciónak β_3 antagonistákkal gátolni lehet. Bár a vírus sejtkárosító hatása jelentős, úgy tűnik, a klinikai tünetek kialakulásában a vírus által gerjesztett immunológiai folyamatok is igen fontos szerepet játszanak.

A hantavírusok szaporodása a célsejtek citoplazmájában, a perinukleáris régióban a következőképpen történik:

A transzkripció és a replikáció is a „prime és realign” stratégiát követi. Az RNS-szintézis mindkét folyamat során a 3' végen a harmadik bázisnál kezdődik, majd néhány nukleotid beépülése után a keletkező új szál újra illeszkedik kettő nukleotidot hátracsúsztatva. Először a negatív szálú virális RNS (vRNS) íródik át mRNS-sé, ami a virionba csomagolt polimeráz és a három virális templát kölcsönhatásával megy végbe. Az ehhez szükséges oligonukleotidok a gazdasejt mRNS-ének 5' végének (metilált 5' cap) hasításából származnak. Az N és L mRNS a citoplazma szabad riboszómáin transzlálódik, az M mRNS transzlációja az endoplazmatikus retikulumban történik, ahol a G_N és G_C heterodimert formál, majd glikozilációja a Golgi-komplexbe jutva befejeződik. A transzkripcióval ellentétben a replikációhoz nincs szükség oligonukleotidra. A folyamatban az RNS-polimeráz templátként a vRNS-t használja a komplementer RNS (cRNS) elkészítéséhez, melynek hosszúsága megegyezik a vRNS hosszával. A virion összeépülése a Golgi membránján történik, ahonnan leválva vezikulába csomagolva transzportálódik a membrán felé, majd exocitózissal jut ki a gazdasejtből.

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A hantavírusok gazdái különböző rágcsálók, amelyek testváladékai (elsősorban vizelet, nyál, széklet) képesek hosszú ideig, akár életük végéig üríteni a vírust. A legújabb felfedezések szerint azonban a denevérek is hordozhatják a hantavírusokat. Az állatokkal való kapcsolat évmilliókra nyúlhat vissza, ami koevolúcióra utalhat.

A megbetegedések száma értelemeszerűen nagymértékben függ a rágcsálók számától. Mérsékelt éghajlaton ezt főleg a táplálék mennyisége és a hőmérséklet befolyásolja. A HTNV gyakori kórokozó Kína, Korea és Kelet-Oroszország területén. A vírushatás valószínűleg

Kínában okozza a legnagyobb egészségügyi problémát, ahol közel százezer esetet regisztrálnak évente. A Seoul-vírus (SEOV) világszerte elterjedt kórokozó, hiszen elsődleges terjesztője a házi patkány (*Rattus rattus*) és a vándorpatkány (*Rattus norvegicus*). Európában, így hazánkban is a DOBV és a PUUV típusoknak van jelentős kóroki szerepük. A legsúlyosabb fertőzéseket okozó DOBV terjesztője hazánkban is a sárganyakú erdei egér és a piros erdei egér, míg a PUUV európai hordozója a vörös hátú erdei pocok. A közép-európai régióban az *Apodemus* rágcsálóknak akár a 8–10 százaléká is fertőzött lehet a vírussal. Az újvilági hantavírusokat elsősorban a *Sigmodontinae* rágcsálók terjesztik. A vírusok közül a legfontosabb a SNV, amely a legtöbb megbetegedést okozza Kanada és Észak-Amerika területén.

A vírus az állat vizeletében, székletében és nyálában egyaránt megtalálható, ezek vaporizációjával és harapással terjed a rágcsálók között, illetve így kerülhet az ember szervezetébe is. Mivel az állatokat nem betegíti meg a vírus, azok tünetmentesen hónapokig, akár életük végéig is üríthetik a kórokozót. A rágcsálókban a fertőzés lefolyása a következő: a kezdeti akut fázis, illetve a viraemia után a vírus a célszervekben (tüdő, vesék, lép, béltraktus, nyálmirigyek) nagymértékben szaporodik, majd a replikáció jelentős mértékben lecsökken, viszont folyamatos marad, annak ellenére, hogy a vírus ellenes antitestek ekkor már nagy mennyiségben jelen vannak az állat szervezetében.

Hasonlóan más zoonózisokhoz, a hantavírusok is perzisztensen fertőzik a természetes gazdáikat, amit bizonyos immunfolyamatok tesznek lehetővé. Neutralizáló antitestek és a T-sejtek védik a rágcsálókat a halálos fertőzéstől. Laboratóriumi kísérletekben és a természetes populáció vizsgálatokor is kimutatták, hogy a hímek fogékonyabbak a fertőzésre, mint a nőstény állatok.

Klinikum

A vírus számára az ember zsákcát jelent, habár Argentínában az Andes-vírus (ANDV) esetében már leírtak emberről emberre történő fertőzést is, míg Finnországban egy anya fertőzhetette meg csecsemőjét anyatejes táplálás útján. Legújabb kutatás eredményeként kimutatták, hogy a vírus vertikálisan nem terjed méhen belül anyából a magzatba. Meg kell említeni még, hogy néhány vírus, például a Tula-vírus (TULV) fertőz ugyan embereket, azonban humán megbetegedéssel nem hozható egyértelműen összefüggésbe.

Jelenleg a hantavírus-fertőzések okozta klinikai tünetek három típusa ismert: a hantavírus cardiopulmonáris szindróma (HCPS), a haemorrhagiás láz veseszindrómával (HLVS), valamint a nephropathia epidemica (NE) nevű kórkép. HLVS esetében a betegség lefolyása válto-

zatos lehet. Előfordulhat tünetmentes fertőzés, de sok esetben végződik halállal a megbetegedés. A legsúlyosabb tüneteket a HTNV- és DOBV-fertőzések esetében írtak le. A halálozás elérheti az 5–10%-ot is.

Az átlagosan 9–14 napos inkubációs időszak után a súlyos HLVs lefolyása öt stádiumra bontható:

1. fázis: lázas fázis, melyben elsősorban influenzaszerű tüneteket mutat a beteg: hirtelen magas láz, fejfájás, izomfájdalom, valamint hasi és deréktáji fájdalom jelentkeznek. Hányinger, hányás, hasmenés is előfordulhat.
2. fázis: hypotensív (alacsony vérnyomás) stádium, ami proteinúriával (fehérjevizelés) társul, valamint a látászavar és a kettőslátás is gyakori. Ennek a fázisnak az időtartama igen változó lehet, néhány órától egészen napokig is elhúzódhat.
3. fázis: a vizelet mennyisége csökken (oliguria) vagy teljesen elapad (anuria), és ekkor jelentkeznek a hemorrhagiás manifesztációk. Conjunctivalis vérzés, lágszájpadti petechiák (pontoszerű vérzések) szinte mindig megfigyelhetők. Az arc és a felső mellkasfél kipirulása jellegzetes, ezt követően a hirtelen vérnyomásesés, a pulzusszaporulat életveszélyes állapotot okoz. A kialakult veseelégtelenség miatt az esetek egy részében hemodialízist kell alkalmazni a beteg életének megmentése érdekében. A veseelégtelenség következtében az addigi hypotensio hirtelen hypertoniába (magas vérnyomás) vált. Ritkán akut légzési elégtelenség (ARDS), agyödema, encephalopathia, tüdőödema komplikálhatja a kórképet.
4. fázis: a vesefunkció normalizálódása miatt erre a szakaszra bő vizeletürítés (poliuria) jellemző.
5. fázis: a lábadozás (reconvalescens) szakasza, ami hetekig, akár hónapokig is eltarthat.

A legtöbb neuropathiás epidemica (NE) fertőzés lefolyása a HLVs-hez hasonló, de jóval enyhébb lefolyású kórkép, a halálozási arány is jóval alacsonyabb (<1%), viszont néhány esetben kórházi kezelésre is szükség lehet. A fent említett öt szakasz általában nem különíthető el élesen a kórlefolys alatt. Előfordulhat a tüdő és az idegrendszer érintettsége is.

A HCPS esetében, a kezdeti általános, influenzára emlékeztető tünetek után jelentkeznek a légúti szimptomák. Enyhe köhögés a kezdeti szakasz utolsó napján kezdődik. Szapora pulzus, szapora légzés, alacsony vérnyomás lép fel, valamint a tüdők felett szörccsörej hallatszik. Ezt követően igen gyorsan, tüdőödema alakul ki. A kapillárispermeabilitás hirtelen fokozódik, ami valószínűleg nem kimondottan a vírus sejtkárosító hatásának következménye, hanem sokkal inkább immunmediált folyamat. Amennyiben a beteg túléli a tüdőödemát, a légúti tünetek rendkívül gyorsan megszűnnek, amivel egy időben poliuria indul meg, ami az egyik közös tünet a

HLVS-sel. Májnecrosis és vesekárosodás komplikálhatja a kórképet, valamint veseelégtelenség is előfordul, de sohasem olyan súlyos, mint a HLVs-nél. A halálozási arány a 20–50%-ot is elérheti.

A vírus patogenezisének vizsgálatát nehezíti, hogy a betegség folyamatának tanulmányozásához nincs megfelelő állatmodell. Laboratóriumi egerek, szíriai aranyhórcsög (*Mesocricetus auratus*), közönséges makákó (*Macaca fascicularis*) vagy közönséges csimpánz (*Pan troglodytes*) fertőzésével ugyan folynak kísérletek, azonban ezek az állatok nem alkalmasak a betegség általános vizsgálatára. Az *in vivo* kísérletek mellett különböző sejt-kultúrákat is használnak a patogenezis *in vitro* tanulmányozására.

A kapilláris permeabilitás fokozódása és a trombocitopénia jellemző mindhárom kórképre. A vírus fő támadáspontját a vaszkuláris endothelsejtek képezik a vesékben, lépben és tüdőben. Ezen kívül dendritikus sejteket és makrofágokat is fertőznek. A felszíni glikoproteinek segítségével a gazdasejt sejt felszíni receptoraihoz kötődve klatrinfüggő endocitózissal jutnak be a citoplazmába. Patogén vírusok a sejt β_3 integrinjeihez, míg a nem patogének a β_1 integrinokhoz kapcsolódnak. Az eltérő patomechanizmus egyik magyarázata ez is lehet. A β_1 receptorral szemben, a β_3 integrinen keresztül az interferon válasz, ezáltal bizonyos antivirális fehérjék (MxA, IFN- α , IFN- β) termelése és a természetes ölősejtek (NK) aktiválása késleltetve indul el, így a patogén vírusok könnyen és gyorsan szaporodhatnak.

Hantavírus-fertőzéskor a citokinek és kemokinek (IFN- γ , TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-2 és IL-6) olyan nagy mennyiségben termelődnek, hogy tovább növelik az endothel permeabilitását. A komplementrendszer alternatív és klasszikus útvonala is aktiválódik. PUUV-fertőzéskor kimutatták, hogy megemelkedik a szolubilizáló C5b-9 membránkárosító komplex mennyisége, és a C4d/C4 arány a súlyosabb NE esetében jelentősen magasabb, mint a betegség enyhe lefolyásakor. Ennek megfelelően a hemorrhagiás tünetek kialakulásáért a vírus direkt sejtkárosító hatása, valamint a vírushatás indukálta immunreakciók együttesen tehetők felelőssé.

A humorális immunválasz során az NP és a glikoproteinek ellen az immunglobulinok (Ig) valamennyi típusa termelődik. A celluláris immunválaszban a legnagyobb mennyiségben a citotoxikus CD8+ T-sejtek (CTL) vannak jelen, amik a vírushatás sejtet eltávolítását végzik, ezzel tovább fokozva a permeabilitást.

Laboratóriumi diagnosztika

A vírushatás folyamán elsősorban a nukleokapszid protein és a glikoproteinek váltanak ki specifikus antitest-termelést a rágcslók, illetve a betegek szervezetében.

A szerológiai tesztek során elsősorban a vírussal szemben termelődött IgM és/vagy IgG antitesteket mutatjuk ki. A legáltalánosabb szerológiai vizsgálati módszerek az ELISA és az IFA. Az ELISA-vizsgálatok hátránya, hogy kevés cég gyárt, illetve forgalmaz specifikus hantavírus-tesztet, és a jelenleg kereskedelmi forgalomban is kapható ELISA-kitek egyrészt igen drágák, másrészt állatok vizsgálatára nem alkalmasak. A rekombináns DNS-technológia következtében ezek a tesztek rekombináns antigénekre épülnek. A hantavírusok esetében ez általában a rekombináns nukleokapszid proteint jelenti. Több organizmusban sikerült már előállítani ilyen fehérjéket, így baktériumban, élesztőben, rovarsejtekben baculovírus rendszer segítségével és növényekben. Nagy előnyük, hogy ezen tesztek elvégzéséhez nem szükséges magas biztonsági szintű laboratórium (BSL-3, BSL-4) megléte. Hátrány viszont, hogy a szerotípusok meghatározása ezekkel a módszerekkel nem minden esetben lehetséges, mivel a nukleokapszid protein N terminálisán található típusazonos epitópok ellen termelt antitestek különböző mértékben keresztreakciót mutatnak a szerotípusok között. A szerotípusok elkülönítésére a neutralizációs antitestek kimutatását és mérését lehetővé tevő neutralizációs tesztek a legalkalmasabbak. A vizsgálatokat azonban csak 3-as biztonsági szintű (BSL-3) laboratóriumban lehet elvégezni.

A virális RNS kimutatása RT-PCR módszerrel végezhető teljes vérből, szérumból és esetenként akár vizeletmintából is. Mivel a hantavírusok igen rövid ideig és relatív alacsony vírustiterrel okoznak viraemiát, a vírus molekuláris kimutatása csak rövid ideig, főleg a betegség korai szakaszában valósulhat meg. Állatok esetében leggyakrabban a tüdőszövetből történik a vírus kimutatása.

Megelőzés, terápia

A megelőzés leghatékonyabb módszere a rágcslókkal történő közvetlen kontaktus kerülése. Mivel a vírus a

szálló porral is terjed, hétvégi házak, vadászházak takarításakor ajánlott a padló fertőtlenítőszeres vízzel történő enyhe felfecsolása, illetve a légutakat elfedő kendő, orr-, illetve szájmasczk használata. A takarításakor használt eszközöket is ajánlatos folyamatosan nedvesen tartani. Fertőzés esetén a betegek tüneti kezelése lehetséges. Súlyosabb esetben, az oligo-anuriás fázisban akut haemodialysis-kezelés, esetleg ribavirin alkalmazható.

Kínában és Koreában formalinnal inaktivált HTNV oltóanyagot (Hantavax[®]) használják 1990 óta, amit Európában az akkori jugoszláv hadsereg is alkalmazott a délszláv háborúban.

IRODALOM

- Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 21S: e6-e16.
- Berger SA, Calisher CH, Keystone JS. *Exotic Viral Diseases – A Global Guide.* London, 2003, BC Decker Inc.
- Clement JP. Hantavirus. *Antiviral Res.* 2003; 57: 121-7.
- Fields BN (ed.). *Fields Virology.* 6. ed. Philadelphia, 2013, Lippincott Williams & Wilkins.
- Jiang H, Zheng X, Wang L, Du H, Wang P, Bai X. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virol Sin.* 2017; 32: 32-43.
- Németh V. Dobrava-Belgrade hantavírusok gyakoriságának felmérése Apodemus rágcslókban molekuláris biológiai és szerológiai módszerek együttes alkalmazásával. (PhD értekezés – témavezető: Prof. Dr. Jakab Ferenc), 2012, Pécsi Tudományegyetem.
- Ulrich R, Hjelle B, Pitra C, Krüger DH. Emerging viruses: the case 'hantavirus'. *Intervirology.* 2002; 45: 318-27.
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 653-61.

22. HEPADNAVIRIDAE

DENCs ÁGNES

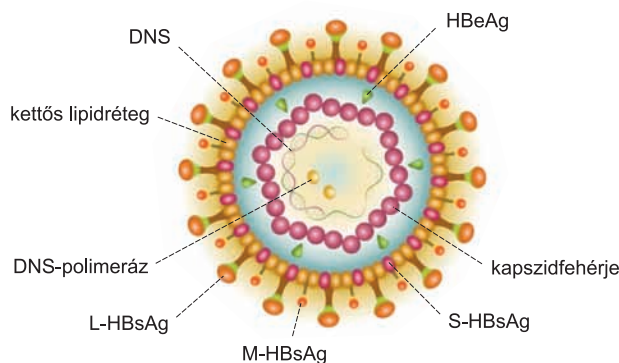
A *Hepadnaviridae* (más néven hepatitis-B-szerű vírusok) családba számos, kisméretű DNS-genommal rendelkező vírust sorolnak, amelyek genomjának felépítése és a replikációjuk is nagyon hasonló. A családon belül két nemzetséget különítenek el: az *Avihepadnavirus* nemzetségbe madarak (kacsák, gémekek, kócsagok) vírusai, az *Orthohepadnavirus* genusba pedig emlősök (főemlősök, rágcsálók, denevérek) vírusai tartoznak. Ez utóbbiak között található a víruscsalád egyetlen, embert is fertőző kórokozója, a hepatitis-B-vírus (HBV). A HBV az ember mellett minden emberszabású majomban is előfordul. A két nemzetségen kívül további hepatitis-B-szerű vírusok is tartoznak a víruscsaládba, amelyeket például halakban mutattak ki.

Az *Avihepadnavirus* és *Orthohepadnavirus* nemzetségek genomja között csak kismértékű a homológia. Az *Avihepadnavirus* nemzetségen belül a vírusfajok között maximálisan 20%-os szekvenciaeltérés figyelhető meg, míg az *Orthohepadnavirus* nemzetségen belül 40% körüli a legnagyobb divergencia. A hepatitis-B-vírusnak nyolc genotípusát különböztetik el (jelölésük A-H), amelyek között 8–17% a genetikai távolság. Egyes szerzők két további (I és J) genotípusra tettek javaslatot, ezeket azonban eddig nem fogadta el a nemzetközi taxonómiai bizottság (ICTV). A genotípusokon belül számos szub-típus különíthető el.

Morfológia, biológiai tulajdonságok

A hepatitis-B-vírus virionjai gömbszerűek, átmérőjük körülbelül 42 nm. Kívül egy gazdasejt eredetű lipoprotein membrán található, amely a vírus felszíni fehérjéjének, az úgynevezett S (surface) antigénnek három formáját (S-HBsAg, M-HBsAg, L-HBsAg) tartalmazza. A burkon belül elhelyezkedő 22 nm átmérőjű kapszid a vírusgenom core régiója által kódolt kapszidfehérje dimerjeiből épül fel. A kapszid belsejében található a DNS-genom és hozzá kovalensen kötve a vírus polimeráz enzime (22.1. ábra).

A HBV-fertőzés során a teljes virionok mellett nagy mennyiségben kapszidot nem tartalmazó, ezáltal nem fertőzőképes szubvirális részecskék is termelődnek. Ezek nagyrészt gömbszerűek, kisebb arányban pedig hosszúságú, csőszzerű struktúrák. A szubvirális részecskék lipid-



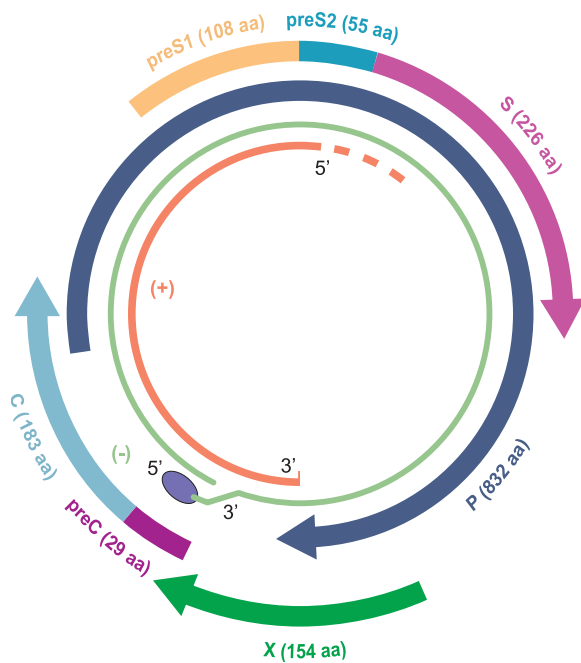
22.1. ábra. A hepatitis-B-vírus szerkezete (forrás: <https://www.shutterstock.com/hu/image-vector/diagram-hepatitis-b-virus-particle-structure-173580272>)

tartalmuk mellett a burokfehérje S, M és L változataiból épülnek fel eltérő arányban.

A HBV genomja 3,2 kb hosszú, cirkuláris, részlegesen kettős szálú DNS (relaxed circle DNA – rcDNA). A negatív szál teljes, míg a pozitív szál hossza változó, 3' vége nagyjából a genom kétharmadánál található. A genom 4 nyitott leolvasási keretet tartalmaz, amelyek egymással részben vagy teljesen átfedve, azonos irányban, de eltérő leolvasási keretben kódolják a vírusfehérjéket. A PreS1, PreS2 és S régiók kódolják a felszíni antigén eltérő méretű változatait. Legnagyobb mennyiségben az S-HBsAg termelődik. Az S régió tartalmazza a HBV legfőbb antigén determinánsát, amelynek azonosítása egyrészt a vírus felfedezéséhez vezetett, másrészt ezt mutatják ki a jelenleg forgalomban kapható, szerológiában használt diagnosztikumok. A jelenleg kapható HBV elleni vakcinák is a HBsAg ellen termelődő ellenanyagok neutralizáló hatásán alapulnak.

A legnagyobb leolvasási keret a P, amely a genom szinte teljes hosszát felöleli, és a vírus DNS polimeráza keletkezik róla. A *Hepadnaviridae* család tagjai és így a HBV is azon kevés DNS-vírusok közé tartozik, amelyek replikációja RNS-intermediéren keresztül zajlik. A vírus polimeráza ezért reverz transzkriptáz aktivitással rendelkezik, emellett egy RNáz H domént, egy terminális protein domént és egy spacer domént is tartalmaz.

A C (core) régió kódolja a kapszidfehérjét, a core előtt található pre-C régióról pedig poszttranszlációs hasítással keletkezik a HBe antigén (HBeAg). A HBeAg a vírus



22.2. ábra. A HBV-genom felépítése és a kódolt proteinek (forrás: Jayalakshmi MK, Kalyanaraman N and Pitchappan R. Hepatitis B Virus Genetic Diversity: Disease Pathogenesis, Viral Replication, German Rosas-Acosta, IntechOpen, DOI: 10.5772/53818.)

replikációjához nem szükséges, az immunválasz regulációjában játszik szerepet.

A legkisebb virális gén (X gén) kódolja a HBx proteint, ami csak az emlősök hepadnavirusaira jellemző. A HBx transzkripciós faktorhoz hasonlóan működik a vírus replikációja során, de számos tanulmány hozza összefüggésbe a hepatocellularis carcinoma kialakulásával is (22.2. ábra).

A genomról egy 2,4 kb, egy 2,1 kb, egy 0,7 kb és többféle 3,5 kb hosszúságú RNS íródik át. Az RNS-ek 3' vége közös. A 2,4 és 2,1 kb hosszúságú mRNS-ekről keletkeznek a genom preS/S régiója által kódolt felszíni antigének, amikhez a vírus három különböző, de azonos keretben levő AUG startkodont használ. A 3,5 kb-os RNS-ek egy része pregenomi RNS (pgRNS), amelyről a polimeráz és a kapszidfehérje (Hbc) transzlálódik, valamint templátként szolgál a vírusgenom negatív DNS-szálának szintéziséhez. A többről (pre-C mRNS) termelődik a HBeAg. A 0,7 kb hosszúságú mRNS-ről a HBx protein keletkezik.

A HBV alapvetően hepatotrop vírus. A májsejtekbe való bejutásban a felszíni antigének S doménje és az L-HBsAg PreS1 által kódolt szakasza játszik szerepet. Legfontosabb ismert receptora a nátrium-taurokolát kotranszporter protein (NTCP). A sejthez történt kapcsolódás után a vírus receptor-mediált endocitózis útján jut be a citoplazmába. A vírus burka fuzionál az endoszó-

ma membránjával, és kiszabadulnak a víruskapszidok. A kapszidok a core proteinen található nukleáris lokalizációs szignál irányításával a mikrotubulusok mentén a sejtmagba jutnak, majd ott felnyílnak (PF/protein free rc-DNS). A kiszabaduló részlegesen kétszálú genom először feltehetően a sejt DNS hibajavító rendszerét kihasználva teljes kettős szállá egészülni ki, ez az úgynevezett kovalensen zárt cirkuláris DNS (cccDNS). Ez a stabil, hosszú felezési idejű minikromoszómának tekinthető DNS-forma rendkívül fontos a vírus perzisztenciája szempontjából, mivel több példányban megmarad a sejtmagban, így a hepatocita osztódásakor mindkét utódsejtbe jut. Ezen kívül képes integrálódni a gazdasejt genomjába, és onnan fenntartani a vírusfehérjék termelődését. A cccDNS szolgál templátként az mRNS-ek transzkripciójához. Az mRNS-ek kijutnak a citoplazmába, ahol megtörténik transzlációjuk. A vírus polimeráza hozzákötődik a pgRNS 5' végéhez, majd az RNS-fehérje komplex körül a core fehérjék dimerjei kialakítják a kapszidot. A reverz transzkriptáz a kapszid belsejében készíti el a genom negatív DNS szálát, miközben az RNáz H domén lebontja a pgRNS-t, mindössze 16–18 bázisnyit hagy az 5' végéből, ami aztán primerként szolgál a DNS pozitív szálának szintéziséhez. Az rcDNS-t tartalmazó nukleokapszidok egy része visszakerül a sejtmagba, hogy fenntartsa a cccDNS-készletet, a többi pedig a multivezikuláris testekhez jut. Ezek membránjában gyűlnek össze az ER-ban és a Golgiban szerkesztésen átesett HBsAg formák. A burokkfehérjék megfelelő doménjéhez érve a kapszidok befelé bimbózással kapják meg a burkukat, végül szekrécióval hagyják el a sejtet (22.3. ábra).

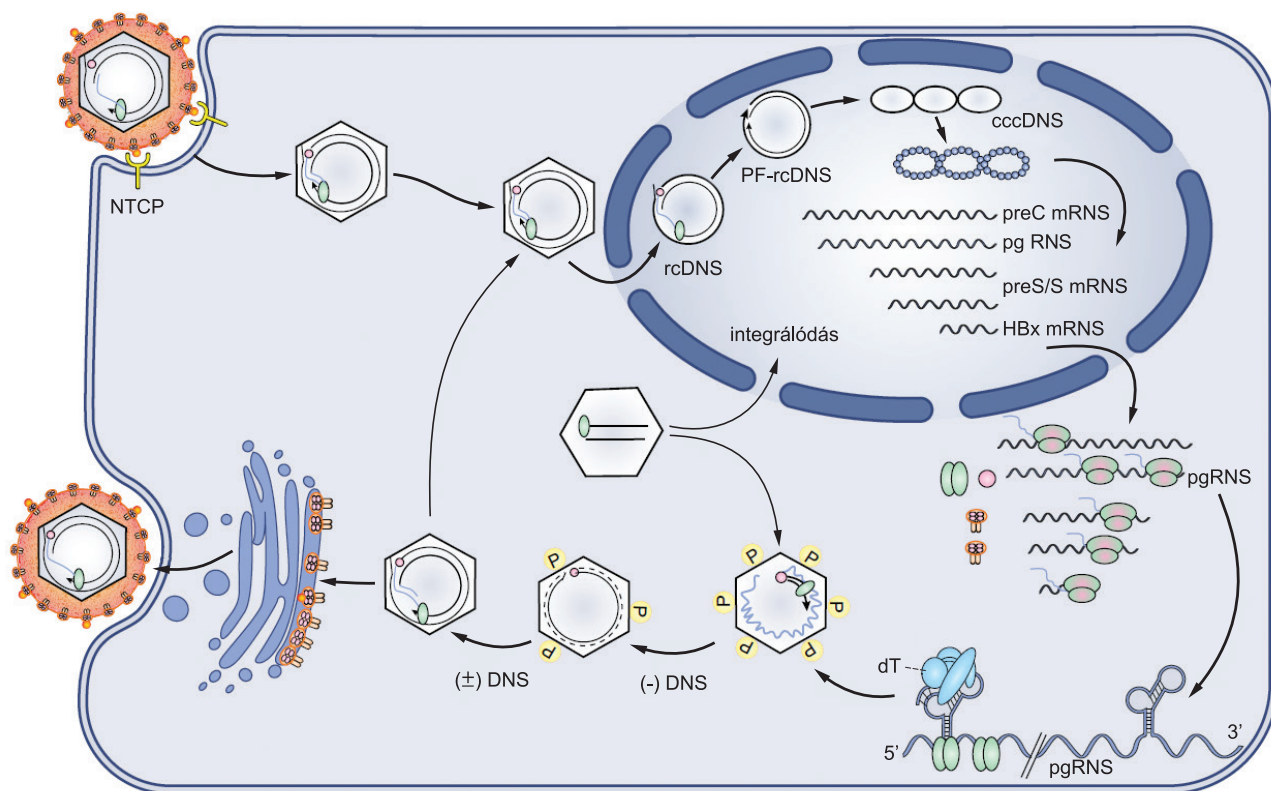
Terjedés módja, epidemiológia

A HBV-fertőzés jelentős egészségügyi terhet jelent világszerte. Egy becslés szerint 2016-ban a világ lakosságának 3,9%-a volt krónikus HBV-hordozó (kb. 290 millió ember). A fertőzés évente 780 ezer beteg halálát okozza nagyrészt cirrhosis és hepatocellularis carcinoma (HCC) következtében. Ezek az adatok vezettek ahhoz, hogy a WHO 2016-ban kidolgozza a hepatitis-B (és hepatitis-C) eliminációs stratégiát, amelynek célja, hogy 2030-ra 90%-kal csökkentsék az új fertőzések számát (átoltottság növelése, perinatális átvitel megelőzése, tűcsereprogramok), illetve 65%-kal csökkentsék a krónikus fertőzések mortalitását.

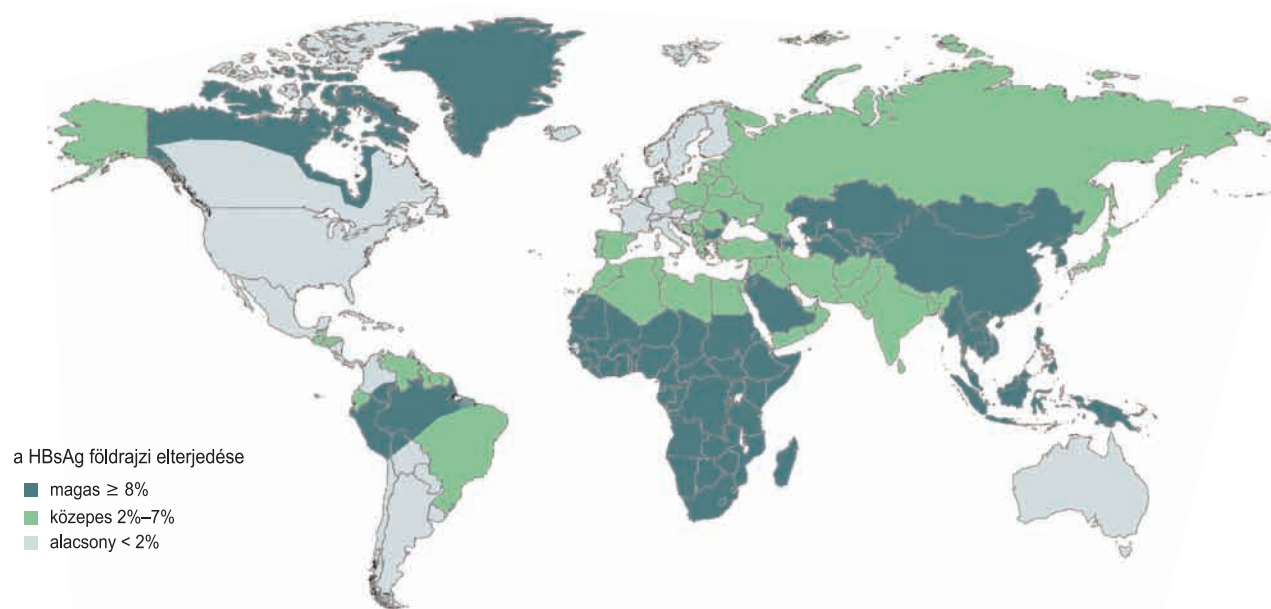
A HBV prevalenciája nagymértékben eltér földrajzi területenként (22.4. ábra). A vírushordozók 45%-a endémiás területeken él, ahol a prevalencia $\geq 8\%$. Ide tartozik Afrika, Kína, Délkelet-Ázsia, a csendes-óceáni szigetvilág és a Közel-Kelet egy része. Európában a prevalencia közepes (2–7%) vagy alacsony (<2%). Magyarországon 0,5% körülire becsülik.

A HBV a vírussal fertőzöttek vérével és nemi váladékaival terjed. Erősen endémiás területeken a fertőzések legnagyobb része virushordozó anyákról újszülöttjeikre, vagyis perinatálisan történik, valamint 5 év alatti kisgyermekek között horizontálisan. A közepes prevalenciájú területeken a szexuális transzmisszió dominál:

különösen ki vannak téve a fertőzésnek a nagyszámú partnerrel rendelkezők és az MSM (men who have sex with men) populáció. A harmadik fő terjedési mód a vérátömlesztéssel, nem biztonságos injekciózással, dialízissel vagy más orvosi beavatkozással történő vírusátvitel. Bár a vérkészítmények szűrése sok helyen jelentősen



22.3. ábra. A HBV replikációs ciklusa (forrás: Tong S, Reville P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. J Hepatol. 2016 Apr;64(1 Suppl):S4-S16. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.027. PMID: 27084035; PMCID: PMC4834849.)



22.4. ábra. A HBV prevalenciája (forrás: Centers for Disease Control. 2012. Hepatitis B – 2012 Yellow Book. wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/ chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-b.)

csökkentette a transzfúzióval összefüggő esetek számát, fejlődő országokban még mindig gyakori módja maradt a HBV-fertőzésnek. A legalacsonyabb prevalenciájú országokban a friss HBV-fertőzések legnagyobb része fiatal felnőttek körében történik szexuális úton vagy intravénás kábítószerhasználat következtében. Emellett perinatális és nozokomiális HBV-transzmisszió is előfordulhat ezeken a területeken is, de ritka. Magyarországon a véradók HBsAg-szűrését 1972-ben vezették be, 2000 óta ezt első véradáskor aHbC-vizsgálattal is kiegészítik. Így a HBV-átvitel incidenciája 1/15 000. Történhet még vírusátvitel egészségügyi dolgozók munkahelyi (pl. tűszúrásos) balesete során, valamint nem megfelelően sterilizált eszközökkel végzett eljárásokkal (tetoválás, piercing, akupunktúra).

Nem csak a HBV prevalenciája, hanem domináns genotípusai is eltérnek földrajzi régióként. Európában az A és D genotípus dominál. Északnyugat felé haladva nő az A genotípus aránya, míg Közép- és Kelet-Európában, a mediterrán térségben, a Közel-Keleten, valamint Ázsia nyugati és északi részén a D genotípus gyakoribb. Kelet-, és Délkelet-Ázsiában, Ausztrália és Óceánia területén a C genotípus a domináns, ezt követi a B. Afrika nyugati felén az E, a keleti felén az A genotípus jellemző. Közép- és Dél-Amerikában az F a legelterjedtebb, kivéve Brazíliát, ahol az A és a D, valamint Mexikót, ahol a G és a H. Észak-Amerikában az A, B C és D genotípus egyaránt előfordul.

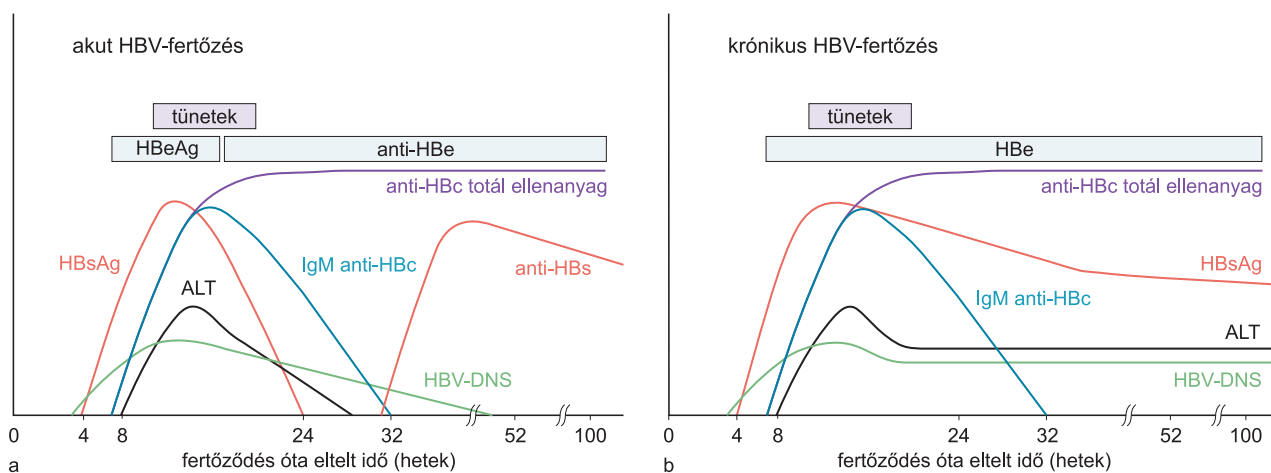
Kórlefolys

A hepatitis-B-vírus nem citopatogén, részben ennek is köszönhető, hogy az immunválasz csak jóval az expozíció után alakul ki, amikor a májsejtek már nagy számban megfertőződtek. A vírus eliminációjához erős, szé-

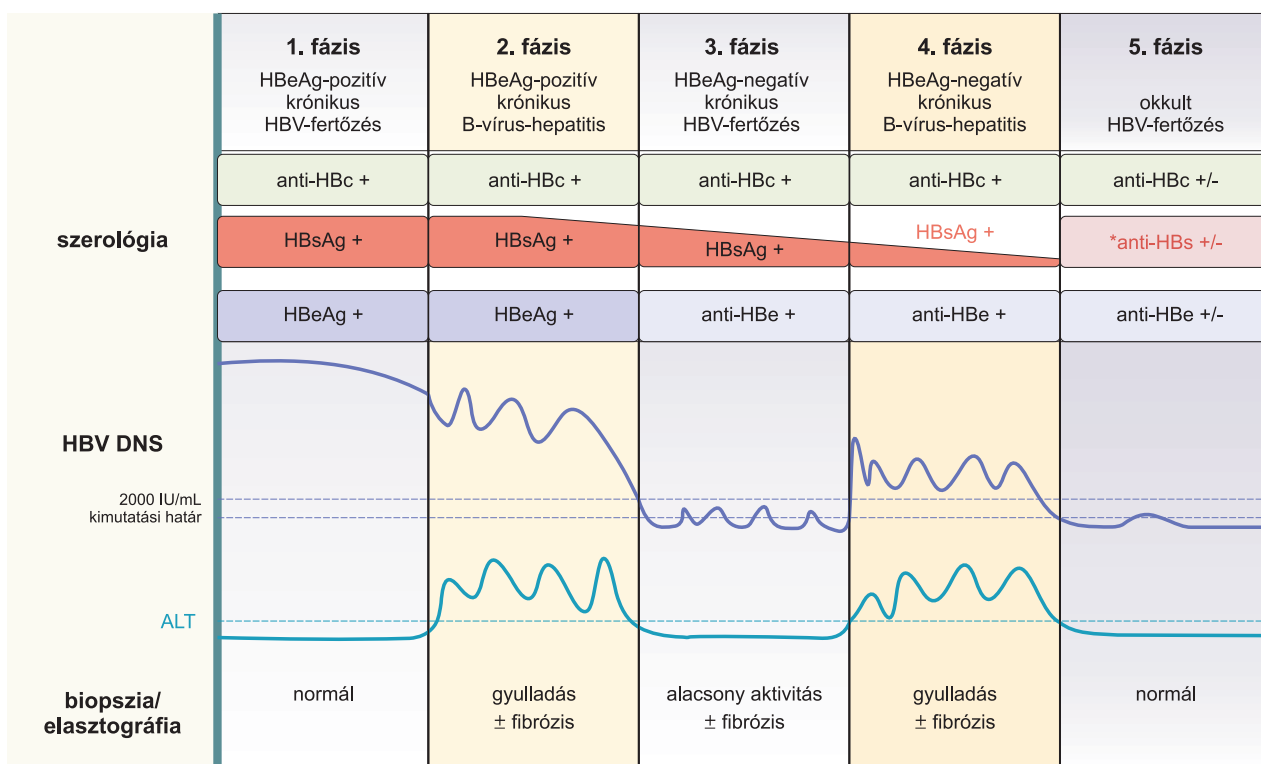
les körű immunválasz szükséges, amely esetenként sok májsejt pusztulásával jár. Az immunkompetens felnőttek 95%-a képes ilyen immunválaszra, így az ő esetükben tranziens lesz a fertőzés. Ezen megbetegedések 70%-a szubklinikus formában zajlik, 30%-uk viszont súlyosabb tünetekkel, hasi panaszokkal, jelentős májenzim-emelkedéssel, icterussal jár. Az esetek <1%-ában (hepatitis-D-vírus egyidejű jelenlétében gyakrabban) gyorsan lezajló fulmináns hepatitis alakul ki, amely rendkívül nagymértékű májkárosodással, hepaticus encephalopathiával és coagulopathiával jár. A fulmináns májelégtelenség mortalitása májtranszplantáció nélkül 80%.

A HBsAg és a HBV DNS az expozíció után kb. 4 (2–10) héttel jelenik meg a vérben, és tranziens fertőzés esetén 4–6 hónap múlva tűnik el. A neutralizáló aHBS ellenanyagok általában a HBsAg eltűnése után néhány héttel válnak kimutathatóvá, ez a szerokonverzió a sikeres víruselimináció legfontosabb jele. A kapszidfehérje ellen termelt ellenanyagok később jelennek meg. Az aHbC és gyakran az aHBS IgG élethosszig is kimutatható marad (22.5. ábra).

Az egy évnél fiatalabb gyermekek 95%-a nem képes eliminálni a vírust, és krónikus HBV-hordozóvá válik. Felnőttek körében ez az arány 5%, 1–5 éves gyermekek esetében 20–30%. A krónikus HBV-fertőzés definíció szerint az, ha a HBsAg a fertőzést követően 6 hónapnál tovább kimutatható a szérumból. A krónikus HBV-hordozásnak az EASL (European Association for the Study of the Liver) irányelvei szerint 5 fázisát különítik el, amelyek nem feltétlenül állíthatók kronológiai sorrendbe, nem minden betegnél alakul ki minden fázis, illetve a betegek többször is átléphetnek egyikből a másikba attól függően, hogy immunrendszerük az adott pillanatban mennyire képes kontroll alatt tartani a vírus replikációját (22.6. ábra).



22.5. ábra. Az akut és krónikus hepatitis-B-vírus fertőzés során megjelenő markerek az expozíció után eltelt hetek függvényében (forrás: Fields Virology, 6th Edition Edited by David M. Knipe and Peter M. Howley. Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 2456 pp.)



22.6. ábra. A krónikus HBV-fertőzés 5 fázisa és az ezek során megfigyelhető különböző szerológiai markerek, víruskópia-szám, ALT-szint és a szövettani eltérés mértéke (forrás: Lau KCK, Burak KW, Coffin CS. Impact of Hepatitis B Virus Genetic Variation, Integration, and Lymphotropism in Antiviral Treatment and Oncogenesis. *Microorganisms*. 2020; 8(10):1470. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101470>)

Amennyiben a fertőződés csecsemő- vagy kisgyermekkorban történik, a krónikus vírushordozás kezdeti fázisában rendkívül magas vírusszám (10^7 – 10^{10} IU/ml) és HBsAg-titer, ezzel egyidejűleg csak igen csekély mértékű májgyulladás és fibrózis jellemző. A minimális progresszió hátterében a vírussal szembeni immuntolerancia áll: a HBV-specifikus T-sejtek klonális delecíója figyelhető meg, amit a HBe antigénnel történt korai találkozás okoz. A krónikus HBV-fertőzés ezen fázisát sokáig „immuntoleráns fázisnak”, jelenleg azonban „HBeAg-pozítív krónikus HBV-fertőzésnek” nevezik, és 20–40 évig is eltarthat (lásd 22.6. ábra, 1. fázis). Az immuntolerancia elvesztése vezet a „HBeAg-pozítív krónikus B-vírus-hepatitis” fázisába történő átlépéshez, ami közepes/magas víruszámmal és HBsAg-titerrel és emelkedett májenzimszinttel jellemezhető (lásd 22.6. ábra, 2. fázis). A tartósan magas vagy a májgyulladásos fellángolások következtében hullámokban ismétlődően megemelkedő alanin aminoszint fokozza a cirrhosis és a HCC kialakulásának kockázatát. A betegek közül évente 10–20%-nak a szérumból eltűnik a HBeAg, és kimutathatóvá válnak az aHBe ellenanyagok. Ekkor az immunrendszer kontrollja következtében <2000 IU/ml alá csökken a viraemia, sőt akár ki sem mutatható, a májenzimszintek pedig normalizálódnak. Ezt az inaktív vírushordozó állapotot jelenleg a „HBeAg-ne-

gatív krónikus HBV-fertőzés” fázisának nevezik, és egy igen jó prognózisú állapot (lásd 22.6. ábra, 3. fázis). Az aktív hepatitis és a májgyulladás kockázatát 2000 IU/ml alatt minimálisnak tekintik. Ritkán ezután HBsAg-antiHBs szerokonverzió is bekövetkezhet. Sajnos azonban a HBeAg-negatív betegek 20-30%-ánál idővel reaktiváció következik be, ami ismét fluktuáló vírusszámot és májenzimszinteket okoz, és a betegség progressziójának felgyorsulásával jár. Ez az úgynevezett „HBeAg-negatív krónikus B-vírus-hepatitis” (lásd 22.6. ábra, 4. fázis), ami egyébként a HBeAg-pozítív állapotból közvetlenül is kialakulhat. Jellemzője, hogy a betegek szervezetében természetes szelekció következtében olyan vírusvariánsok válnak dominánssá, amelyek nem (vagy csak nagyon alacsony szinten) képesek a HBeAg-t expresszálni a vírusgenom precore vagy core promóter régiójában bekövetkezett jellegzetes mutációk miatt. Ez a fázis a betegek számára igen rossz prognózisú, fokozott a cirrhosis és a HCC kialakulásának rizikója. A cirrhotikus betegek körében a hepatocelluláris carcinoma éves incidenciája 2–3%, míg cirrhosis nélkül kevesebb, mint 1%.

Az EASL által definiált 5. fázis a felszíni antigén elvesztése utáni HBsAg-negatív állapot, amit a „krónikus HBV-fertőzés HBsAg-negatív fázisának” vagy „okkult HBV-fertőzésnek” (OBI) is neveznek. Szeropozitív az OBI, ha anti-HBc és/vagy anti-HBs kimutatható, de rit-

kán előfordulhat szeronegatív OBI is, amelyben egyik ellenanyag sem detektálható. A HBV cccDNS formájában, illetve integrálódva jelen van a betegek májában, de időszakosan, alacsony kópiaszámban a szérumban is megjelenhet. A vírus replikációjának és a vírusfehérjék expressziójának gátlását a gazda immunrendszere és epigenetikai mechanizmusai tartják fenn. Csak a cccDNS képes replikációra, az integrálódott HBV-DNS nem. Az OBI prevalenciája nehezen meghatározható: jelentősen függ a vizsgált HBsAg és HBV-DNS detektáló módszer érzékenységétől, a vizsgált populációtól, valamint a földrajzi régiótól is. Az „okkult HBV”-vel diagnosztizált betegek májenzimszintjei általában a normál tartományban vannak, azonban kemoterápia vagy más immunszuppresszió esetén a vírus reaktiválódhat. Az OBI lehet a háttérben a transzfúziót, illetve transzplantációt követően kialakuló HBV-fertőzések egy részének is.

Diagnosztika

A HBV-fertőzés kimutatására szerológiai és molekuláris vizsgálatokat is használnak. A legfontosabb diagnosztikai marker a HBsAg, amely az expozíció után kb. 4 héttel már kimutatható. A HBsAg kimutatása szerológiai módszerekkel olcsó és érzékeny, így szűrővizsgálatként ezt alkalmazzák. Krónikus fertőzés során az immunrendszer szelekciós nyomása, valamint terápia hatására a felszíni antigéneken olyan mutációk jelenhetnek meg, amelyek megváltoztatják a tesztek által felismert antigéndeterminánst (ún. „a” detemináns), ezáltal – ritkán – téves negatív eredményt okozhatnak. A kereskedelmi forgalomban kapható HBsAg-tesztek gyártói igyekeznek lépést tartani az S gén mutánsok megjelenésével.

Akut fertőzés során a HBsAg-nál 1–2 héttel később, a tünetekkel egyidőben jelennek meg az aHbC IgM és IgG ellenanyagok. Az aHbC IgG a krónikus fertőzés során perzisztál, és a fertőzésen átesett, gyógyult személyekben is többnyire élethosszig megmarad. Az aHbC IgM egyes páciensekben a betegség súlyos fellángolásai során alacsonyabb titerben, de ismét megjelenhet.

Az aHBs neutralizáló ellenanyag jelenléte többnyire a HBV-vel szembeni immunitás jele. A vizsgált személyt akkor tekintjük védettnek HBV-fertőzéssel szemben, ha az aHBs szintje 10 IU/L felett van. Ha természetes fertőződés következtében alakul ki aHBs-pozitivitás, akkor az a gyógyulásnak, a vírus eliminációjának, valamint az újrafertőződés elleni védettségnek a jele. A vakcinációt követően létrejövő védettség is az aHBs ellenanyagoknak köszönhető. Mindkét esetben megfigyelték, hogy az évek során az aHBs titer csökken, akár a kimutathatósági határ alá is csökkenhet. Ha az aHBs-titer <10 IU/L alatt van, az immunitás kérdéses. Sikertelt már bizonyítani HBV-vel szembeni immunitást 10 IU/L-nél alacsonyabb

aHBs mellett, azonban olyan esetek is ismertek, ahol ennél magasabb aHBs-titer sem biztosított védettséget.

A HBeAg az aktív vírusreplikáció szerológiai markere. Elvesztése és az aHBe ellenanyagok ezt követő megjelenése a gyógyulás kezdeti lépése mind akut, mind pedig krónikus fertőzés során. Amennyiben a HBeAg elvesztését nem követi az aHBe megjelenése, az a HBeAg-t termelni nem képes vírusvariánsok kiszелеktálódását jelzi. A HBeAg és az aHBe detektálását az elmúlt években egyre inkább a vírus-DNS közvetlen kimutatása váltja fel az aktív vírusreplikáció vizsgálatában.

A vérben keringő vírusok közvetlen kimutatására leggyakrabban polimeráz láncreakciót (PCR) alkalmaznak, ami elsősorban kvantitatív valós idejű (real-time) qPCR. A szerológiai markerekkel együtt a HBV-DNS mennyiségének meghatározása nem csak a HBV-fertőzés diagnosztikájára alkalmas, hanem a krónikus fertőzés fázisának azonosítására is. A vírus mennyisége a vérben ugyanis nagyon eltérő lehet: az első fázisban, immuntolerancia idején akár 10^{10} IU/ml is lehet, a HBeAg-negatív inaktív fertőzöttekben vagy OBI esetén viszont rendkívül alacsony, gyakran kevesebb, mint 100 IU/ml. Ez utóbbi mutatja, hogy mennyire fontos, hogy a qPCR a lehető legérzékenyebb legyen.

Tranziens fertőzés során a vírus-DNS és a HBsAg mennyisége a szérumban korrelál egymással. Krónikus fertőzés során azonban nem áll fenn ez a korreláció, így a fertőzés fázisának meghatározásában a HBsAg mennyiségének mérése is segíthet.

Megelőzés

A HBV-fertőzés megelőzésére hatékony és biztonságos vakcinák állnak rendelkezésre. Az első HBV elleni vakcina 1982-ben került forgalomba, és krónikus vírus-hordozók plazmájából származó tisztított HBsAg-t tartalmazott. A második generációs HBV-oltóanyagok a 80-as évek vége óta kaphatók és rekombináns HBsAg-t tartalmaznak, amelyet többnyire *Saccharomyces cerevisiae*-n termelnek. A HBV elleni védőoltás a világ 180 országában a rutin gyermekkori védőoltások közé tartozik, Magyarországon 1999 óta kötelező. A két oltásból álló oltási sorozatot hazánkban az általános iskolák hetedik osztályában kapják a gyerekek. Felnőttek esetében az oltási sorozat 3 oltásból áll, a másodikat 1 hónap elteltével, a harmadikat az első után 6 hónappal kell beadni. Az oltottak kb. 95%-ában alakul ki megfelelő ellenanyagszint.

Rendelkezésre állnak továbbá HBV elleni immunglobulin készítmények, amelyeket magas titerű savókból állítanak elő. Passzív immunizálást védőoltást nem kapott személyek véletlen HBV-expozíciója, immunszupprimált vagy immunhiányos betegeknél fennálló fertőzés-

veszély esetén, illetve HBsAg-pozitív anyák újszülöttjeinél alkalmaznak.

A perinatális fertőzések megelőzését szolgálja a várandósok HBsAg-szűrése, amit az első trimeszter során kell elvégezni. HBsAg-pozitív anyák (illetve olyan anyák, akiknél a hepatitis-B-szűrővizsgálat eredménye a szülés időpontjában nem áll rendelkezésre) újszülöttjeit a születés utáni 12 órán belül aktív és passzív immunizálásban kell részesíteni. A HBV elleni védőoltást 1 és 6 hónap múlva meg kell ismételni. A perinatális átvitel valószínűsége az anya HBV-viraemia szintjétől függ a várandósság ideje alatt. Ezért amennyiben a vírus kópiaszáma 200 000 IU/ml feletti, az anyát a 24–28. héttől kezdve tenofovir kezelésben kell részesíteni. Endémiás területeken a perinatális transzmisszió aránya HBV-hordozó anyákról akár 90% is lehet, mivel maguk is perinatálisan fertőződtek, így magas kópiaszámban kering a vírus a vérükben. Nyugat-Európában és Észak-Amerikában az átvitel aránya 10% körüli, ami az aktív-passzív immunizálással jelentősen csökkenthető.

Terápia

A HBV elleni terápia célja elsősorban a beteg életminőségének javítása, a betegség progressziójának megakadályozása, a rákmegelőzés és a további vírusátvitel kockázatának minimalizálása. Kezelés javasolt HBV-DNS-pozitivitás mellett biokémiai (emelkedett transzaminázszint), szövettani vagy nem invazív módszerrel (pl. elasztográfia) igazolt hepatitis és/vagy fibrosis, illetve bármilyen stádiumú cirrhosis esetén. A kezelés célja a HBsAg-aHBs szerokonverzió, ez azonban csak ritkán érhető el. További célok a vírus replikációjának minimalizálása, valamint a HBeAg-aHBe szerokonverzió. Kétféle kezelési mód áll rendelkezésre: pegilált interferon-alfa (peg-IFN), valamint nukleoz(t)id-analóg (NA) terápia. A peg-IFN terápiát elsősorban 40 év alatti, terápianaiv betegekben alkalmazzák, különösen, ha A vagy B genotípust hordoznak. A kezelés 48 hétig tart, szubkután injekciók formájában kapják a betegek. A peg-IFN csak aktív hepatitis esetén hatékony tartósan, mivel a már meglévő immunválasz fokozása által segíti elő a vírus replikációjának hosszú távú kontrollját. HBeAg-pozitív krónikus B-hepatitisben a betegek 20–30%-ánál érhető el a HBeAg és a vírus-DNS elvesztése. Ezen betegek 30–50%-ánál a HBsAg-aHBs szerokonverzió is bekövetkezik, akár évekkel a terápia befejezése után. Sajnos mellékhatásai miatt a betegek a peg-IFN terápiát gyakran rosszul tolerálják, azonban jelenleg ez az egyetlen „véges” terápiás lehetőség.

A nukleoz(t)id-analógok vírus polimeráz inhibitorok, szájon át szedhetők (NA terápia). Hatékonyan gátolják a HBV replikációját, teljes eliminációját azonban rit-

kán sikerül elérni. Az NA terápiák hossza nem definiált, sokszor a betegek kezelése élethosszig tart. Leállítható a terápia azonban a terápiás célok valamelyikének elérése esetén: ha a beteg HBsAg- és HBV-DNS-negatívvá válik, vagy bizonyos feltételek mellett, ha HBV-DNS-negatív betegnél bekövetkezik a HBeAg-aHBe szerokonverzió, és ez az állapot hosszabb ideig fennáll. Az NA terápiák nagy előnye, hogy biztonságosan alkalmazhatók olyan betegcsoportokban is, ahol az IFN nem jöhet szóba (pl. dekompenzált cirrhosis, májtranszplantáció). A hosszú távú NA terápiával kapcsolatos egyik legnagyobb probléma a gyógyszerrezisztens vírusvariánsok megjelenése. A HBV ellen alkalmazott első szerekkel, a lamivudinnal és az adefovirral végzett kezelések során igen gyakori volt a rezisztens változatok megjelenése. A lamivudin esetében 5 év után a betegek akár 80%-ánál is hatástalanná vált a terápia, míg az adefovir esetén ez az arány kb. 30%. A jelenleg elsőként választandó szerek, az entecavir és a tenofovir rezisztencia profilja sokkal kedvezőbb: 5 év után a betegek 1,2%-ánál alakul ki entecavir rezisztencia, míg teljes tenofovir rezisztencia mutáció eddig nem ismert. Lamivudin rezisztens HBV-t hordozó (pl. korábbi sikertelen kezelés miatt) beteg kezelésére ellenjavallat hiányában tenofovir javasolt, mivel ezek a variánsok könnyen rezisztenssé válhatnak entecavirre is.

A cccDNS-készlet a májsejtekben az NA terápia után is megmarad. Ennek egyik oka a fertőzött májsejtekben a cccDNS reciklizációja, másrészt az, hogy az NA-ok nem képesek a vírus replikációját teljes mértékben gátolni, így újabb és újabb májsejtek fertőződnek meg. Ez utóbbit, vagyis a vírus célsejtekbe való bejutását gátolja kompetíció által a bulevirtid, ami egy a HBsAg preS1 régiójából származó 47 aminosav hosszúságú peptid tartalmaz. Nagyon ígéretesek a módosított oligonukleotid analógok (nucleic acid polymers – NAPS), amelyek szekvenciafüggetlen módon – inkább hosszuktól és hidrofobicitásuktól függően – gátolják a HBV (és a HDV) bejutását a májsejtekbe, valamint a HBsAg szekrécióját. Klinikai kísérletek folynak még a vírusfehérjék transzlációját vagy a kapszid összeépülését gátló szerekkel, valamint az adaptív immunitást vírusspecifikusan aktiváló terápiás vakcinákkal is.

IRODALOM

- Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 7;13(1):48-64. doi: 10.3748/wjg.v13.i1.48. PMID: 17206754; PMCID: PMC4065876
- Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertoletti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Nov;18(11):827-844. doi: 10.1038/s41573-019-0037-0. Epub 2019 Aug

27. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Jan 8; PMID: 31455905.

Fields Virology, 6th Edition. Edited by David M. Knipe and Peter M. Howley. Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 2456 pp.

Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun;3(6):383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29599078.

Tong S, Reville P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol.* 2016 Apr;64(1 Suppl):S4-S16. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.027. PMID: 27084035; PMCID: PMC4834849.

World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. WHO, Geneva, June 2016. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>

23. HEPEVIRIDAE

HETTMANN ANDREA

A hepatitis-E-vírust 1978-ban írták le egy, az indiai Kasmír-völgyben kitört járvány vizsgálatát követően. A több éven át tartó, összesen 52 000 sárgasággal járó megbetegedés kivizsgálása eredményeképpen egy elsősorban enterálisan terjedő, nem-A nem-B hepatitisvírust írtak le, melyet elneveztek hepatitis-E-nek.

Taxonómia

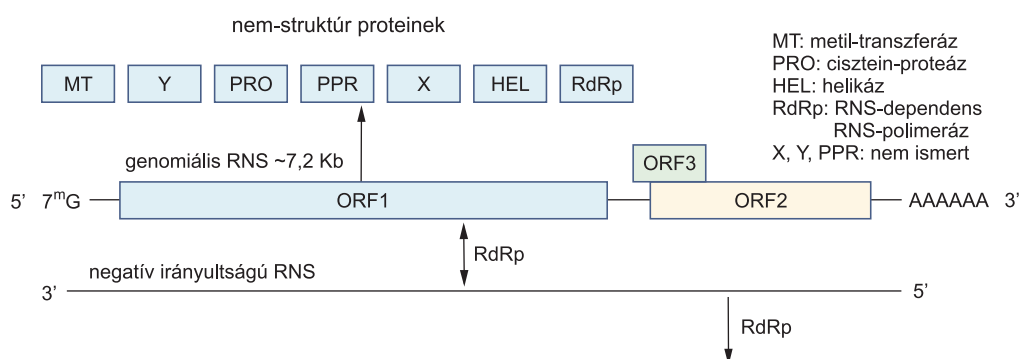
A vírus taxonómiai hovatartozása sokáig kérdéses volt, azonban a morfológiai tulajdonságok, a genom organizációja és a szekvenenciaanalízisek alapján minden addig ismert vírusszaládtól különbözött, ezért külön családba, a *Hepeviridae* család egyetlen genusába sorolták be az akkor ismert négy humán megbetegedést okozó genotípust. A molekuláris biológiai módszerek fejlődésével egyre több, a humán hepatitis-E-vírussal (HEV) rokon, állati megbetegedést okozó vírust írtak le, illetve bővült a humán megbetegedéseket okozó genotípusok száma is. A jelenlegi taxonómia a filogenetikai kapcsolatokat figyelembe véve, illetve a jellemző gazdaszervezet alapján sorolja be a hepatitis-E megbetegedést okozó vírusokat két genotípusba. A humán megbetegedést okozó vírusok az *Orthohepevirus* genus A speciesébe tartoznak. Az ide tartozó genotípusok közül az 1-es és a 2-es kizárólag emberi megbetegedést okoz, a többi genotípus zoonózis, vagyis állati rezervoárokból kerülhet át emberre. A 3-as és 4-es genotípust először házi sertésekben írták le, azonban kiderült, hogy a vaddisznóállomány jelentős részében is jelen van az anti-HEV IgG. Ezeket a genotípusokat kimutatták még szikaszarvasból, mongúzából, sőt nyúlból is. Az 5-ös és 6-os genotípus csak vaddisznókból került elő, humán megbetegedés eddig nem ismert. A 7-es genotípust dromedárokban mutatták ki, és ebben az eset-

ben is volt már bizonyított humán megbetegedés, a 8-as genotípus pedig kétpúpú tevékből került elő. A genetikai különbségek ellenére a vírusnak csak egy szerotípusa ismert, vagyis a fertőzést követően létrejövő ellenanyagok védenek bármely genotípussal történő újrafertőződés ellen. Az *Orthohepevirus* genus másik három speciesébe (B, C és D) állatokat fertőző HEV-vírusok kerültek.

Morfológia és biológia

A környezetbe kikerülő virion burok nélküli, ikozhedrális szimmetriát mutat. Elektronmikroszkópban szemlélve felszínén tüskék találhatók. A genom pozitív, lineáris RNS-genom, mintegy 7,2 kb hosszúságú, szerveződését lásd a 23.1. ábrán. A genom szerkezete az eukarióta mRNS szerkezetéhez hasonló, megtalálható az 5' végén a 7-metil-guanin CAP struktúra, valamint a 3' végén a poly-A farok. Három, egymással részben átfedő nyitott leolvasási keretet (Open Reading Frame – ORF) tartalmaz. Az ORF1 nem-struktúr proteinek kódol, így metiltranszferázt, cisztein-proteázt, helikázt és RNS-dependens RNS-polimerázt. Az ORF2 és ORF3 által kódolt proteinek egy 2,2 kb nagyságú, bicisztronos, szubgenomiális RNS-ről íródnak át. Az ORF2 kódolja a fő kapszidproteint, az ORF3 által kódolt protein a vírus replikációjának optimalizálásában és a vírus sejtből való kijutásában játszik szerepet.

Mivel a HEV esetében csak korlátozottan állnak rendelkezésre *in vitro* tenyésztési módszerek, életciklusának pontos részletei nem teljesen ismertek. Feltételezik, hogy a májsejteket a vírus a bél epitheliális sejtjein keresztül éri el, a májsejtek felszínén heparin-szulfát proteoglikánokhoz köt, azonban a májsejtbe való bejutást szabályozó receptora nem ismert. Ha bejutott a májsejtbe, a vírus



23.1. ábra. A genom szerveződése és az arról átíródó termékek

megszabadul a kapszidjától, és a genomról átíródnak a nem-struktúr proteinek. Az átíródo RNS-dependens RNS-polimeráz segítségével a genomról egy negatív irányultságú RNS-genom íródik át. Ez templátul szolgál egyrészt a teljes genomális RNS számára, melyek becsomagolódnak majd az elkészült kapszidba, másrészt átíródik róla a már korábban említett bicisztronos termék (23.1. ábra). Az ORF2 terméke, a fő kapszid protein a már korábban létrejött teljes genomális RNS-sel virionná áll össze, míg az ORF3 proteinje a kész virionok májsejtből való kijutását segíti elő.

A HEV-virionok a széketben már burok nélküli vírusként mutathatók ki, hiszen ez a forma a lipidburok hiánya miatt sokkal ellenállóbb a környezeti hatásokkal szemben, könnyebben fertőz, és a stabil protein kapszid képes hónapokig megvédeni az egyébként könnyen lebomló, instabil RNS-genomot. A szervezetben azonban a HAV-hoz hasonlóan a HEV is ún. kváziburkos formában mutatható ki. A vérben a HEV-virionok gazdasejt eredetű membránnal körülvett formában keringenek, melytől a vírusok nagy valószínűség szerint akkor szabadulnak meg, amikor a hepatociták apikális membránján át kikerülnek az epecsatornácskába. (A kváziburkos forma részletesebb ismertetését lásd a HAV fejezetben!)

Klinikum

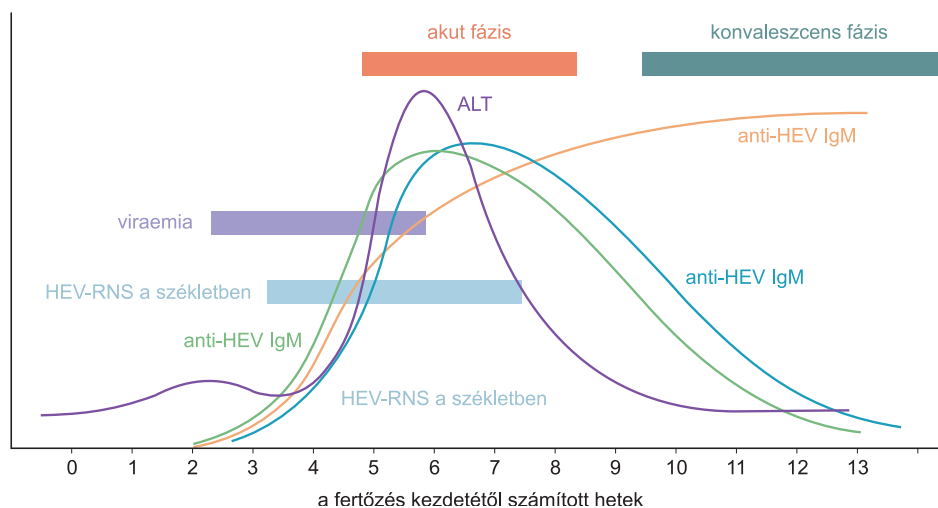
Az esetek többségében a fertőzés tünetmentes vagy enyhe lefolyású. Az inkubációs idő 14 és 60 nap közötti, átlagosan 40 nap. Az akut hepatitisre jellemző tünetek rövid prodromális fázis után jelennek meg. A vírus nem citopatogén, a májsejtek szétesése immunrendszer által mediált folyamat, melyben részt vesz mind a veleszületett, mind az adaptív immunrendszer. A klinikai lefolyást szemlélteti a 23.2. ábra.

A betegség klinikuma és epidemiológiája elkülönül a fejlődő országokban járványokat okozó 1-es és 2-es, illetve a fejlett országokban döntően jelen lévő 3-as és 4-es genotípus esetében. A különbségeket a 23.1. táblázat foglalja össze. Immunkompetens egyéneknél a fulmináns hepatitis ritka szövődmény, azonban az 1-es és 2-es genotípus esetén a terhes, főleg harmadik trimeszterben lévő nők és az egyéb krónikus májbetegségben szenvedők veszélyeztetettek, míg a 3-as, 4-es genotípussal történő fertőzés esetén az immunszuppresszált betegek, és szintén az egyéb krónikus májbetegségben szenvedők. *Krónikus HEV-fertőzésről* akkor beszélünk, ha a HEV-RNS legalább három hónapig kimutatható a vérből. Ezt eddig a 3-as, 4-es és 7-es genotípus esetén írták le, és főleg a transzplantáltak, HIV-betegek és limfoproliferatív betegségben szenvedők körében jelent problémát.

A hepatitis-E-fertőzés esetében leírtak extrahepatikus manifesztációkat is. Ezek lehetnek: pancreatitis, trombocytopaenia, aplasticus anaemia, autoimmun thyreoiditis, kevert cryoglobulinemia, glomerulonephritis, illetve különböző neurológiai kórképek. Bár a HEV esetében kimutattak már extrahepatikus replikációt, ezek a tünetek nagyobb valószínűséggel az immunrendszer működése eredményeképpen jönnek létre, háttérükben állhatnak a vírusra adott antitestválasz keresztreakciói, gyulladáso mediátorok, illetve HEV antigén-antitest immunkomplexek felhalmozódása.

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A vírus endemikus Közép-, Dél- és Délkelet-Ázsiában, Nyugat- és Észak-Afrikában, a Közel-Keleten és Közép-Amerikában. Az endémiás területeken a HEV elsősorban fekáli-orál úton terjed, a fő terjesztő közeg pedig a



23.2. ábra. Az akut HEV-fertőzés klinikai és szerológiai lefutása (Pérez-Gracia MT, et al alapján)

23.1. táblázat. Az akut hepatitis-E-fertőzés epidemiológiájának és klinika képének összehasonlítása a fejlődő és a fejlett országokban

	Fejlődő országok		Fejlett országok	
Jellemző genotípus és elterjedés	HEV-1 Ázsia, Afrika Latin-Amerika	HEV-2 Mexikó Nyugat-Afrika	HEV-3 világszerte	HEV-4 Kína, Japán, India, Indonézia
Betegség mintázata	járványos, endémiás		autochton, sporadikus esetek	
Szezonális jellemző	igen		nem	
Rezervoár	ember		állatok (sertés, vaddisznó, szarvas)	
Terjedési mód	szennyezett vízzel, kontaktus útján, vertikálisan		zoonózis, fertőzött étellel, fertőzött vízzel	
Transzfúzió útján történő fertőzés	már leírtak ilyen esetet		ismert, jól tanulmányozott	
Fertőzöttek jellemző életkora	15–40 év		>50 év	
Klinikai kimenetel	általában spontán gyógyul		általában spontán gyógyul	
Terhes nők	magas mortalitás (25%)		nem veszélyeztetettebbek	
Extrahepatikus manifesztációk	jellemző		jellemző	
Krónikus fertőzés	nem írtak le		ismert, főleg transzplantáltak, HIV-betegek, hematológiai neoplazmákban szenvedők esetében	

széklettel szennyezett, nem megfelelően kezelt ivóvíz. A kontaktus útján történő terjedésnek kisebb a jelentősége. Ezekben a területeken a járványok kiterjedtek, döntően a felnőtt populációt érintik, az esetszám a több ezret is elérheti. Az endémiás területeken leírtak vertikális terjedést is. A fertőzés főleg intrauterin történik, a vírus képes a placentában is replikálódni. Az intrauterin HEV-fertőzés növeli a vetélés kockázatát, a halvaszületés valószínűségét, valamint az élve született csecsemők esetében megjelenhetnek az akut HEV-fertőzés tünetei. A fejlődő országokban az anti-HEV IgG prevalencia 20–40% közé tehető (lásd 23.1. táblázat).

A fejlett országokban a HEV epidemiológiája eltérő képet mutat. Az anti-HEV IgG prevalencia jóval alacsonyabb, 1–3% (bár veszélyeztetett csoportokban elérheti a 20%-ot is). Döntően a 3-as, kisebb mértékben 4-es genotípus okozta fertőzések vannak jelen, jellemzően sporadikus esetekről van szó. A betegség ezekben az országokban döntően zoonózis, fertőzött állatról kerül át emberre, egyrészt a nem megfelelően hőkezelt hús- és májkészítmények elfogyasztása révén, másrészt a fertőzött állattal történő közvetlen kapcsolat útján (pl. állattenyésztésben és -feldolgozásban dolgozók, vadászok). A fertőzött személlyel szoros kontaktusban élők is elkapják a vírust. Ezekben az országokban a másik említést érdemlő terjedési útvonal a transzfúzió vagy egyéb vérkészítmények útján való terjedés. Ennek elkerülését nehezíti, hogy egyrészt a betegség sok esetben enyhe tü-

netekkel vagy tünetmentesen zajlik le, másrészt a viraemia megelőzi a tünetek megjelenését.

A fejlett országokban évről évre nő a diagnosztizált HEV-megbetegedések száma, és ez a tendencia Magyarországon is érvényes. Ennek legfőbb oka az, hogy a korábbiakhoz képest sokkal több vizsgálatot végzünk, amiből több a pozitív eset. Emellett egyéb tényezők, így például a fogyasztói szokások megváltozása (pl. házilag készített füstölt termékek reneszánsza) is szerepet játszhat ebben.

Laboratóriumi diagnosztika

A 18/1998-as NM rendelet hatályos változata alapján hepatitis-E-fertőzés esetén bejelentendő a megerősített eset, vagyis teljesülnie kell a fertőzés klinikai kritériumainak, amit laboratóriumi diagnosztikával is alá kell támasztani. Halmozott előfordulás esetén a kormányhivatal elrendelheti a klinikai minták területileg illetékes mikrobiológiai laboratóriumba történő beküldését. A járványügyi tipizáló vizsgálatok a referencialaboratóriumban történnek.

A klinikai gyakorlatban a HEV diagnosztikája elsődlegesen az IgM típusú ellenanyagok kimutatásán alapszik. Ezek megjelenése a fertőzést követő második hétre tehető, és nagyjából öt hónapig mutathatók ki.

Az IgG típusú ellenanyagok kimutatása is fontos a laboratóriumi gyakorlatban. Alkalmas arra, hogy a be-

tegség átvészelttségét bizonyítsa, így szeroepidemiológiai szűrésekben használatos. Az IgG-titer növekedése is alkalmas lehet friss fertőzés bizonyítására abban az esetben, ha a páciens IgM-vizsgálata nem ad megbízható eredményt, valamint fontos a vakcinák hatékonyságának vizsgálatakor.

Az akut megbetegedések diagnosztikájában a HEV-RNS PCR-rel történő direkt kimutatása a másik használatos módszer. A nukleinsav alapú diagnosztikát nehezíti, hogy a viraemia rövid, főleg a prodromális fázisra tehető, a specifikus tünetek megjelenésekor már eltűnik. Néhány esetben azonban PCR-vizsgálatot alkalmaznak, így immunszuppresszált betegek esetében, akiknél az IgM-válasz nem megfelelő, a krónikus HEV-fertőzés diagnosztikájában, valamint az antivirális terápia hatásának követésére. Mivel a székletben tovább kimutatható a HEV-RNS, szintén alkalmas a vírus detektálására.

Bár az utóbbi években történtek előrelépések a HEV *in-vitro* tenyésztésével kapcsolatban, a laboratóriumi diagnosztikában a tenyésztés nem játszik szerepet.

Megelőzés és kezelés

A vírus meglehetősen stabil, lipidburok hiányában éternek, kloroformnak ellenáll. Egy órással 56 °C-os inkubálást követően megőrzi fertőzőképességét, azonban 5 perces forralás, illetve sütés inaktíválja, így a fertőzés megelőzése szempontjából fontos az állati eredetű készítmények alapos hőkezelése. Hatékonyan csökkenti a vírus fertőzőképességét a formalinos kezelés, valamint a klóros fertőtlenítés, ezért járvány idején fontos az ivóvíz klóros kezelése.

Jelenleg csak Kínában engedélyezett HEV-vakcina használata. Hecolin néven került forgalomba 2012-ben, egy, az 1-es genotípusból származó rekombináns polipeptidet tartalmaz. A megfelelő védelem eléréséhez három dózis ajánlott. A szélesebb körben történő alkalmazhatóság gátjában áll egyelőre, hogy a veszélyeztetett populációkban (terhes nők, transzplantációs listán lé-

vők, egyéb krónikus májbetegségben szenvedők) nem történtek széleskörű vizsgálatok annak megállapítására, hogy mekkora az oltás hatására keletkezett ellenanyagok életideje, kell-e, ha igen, mikor, emlékeztető oltás, illetve milyen a mellékhatásprofil ezekben a csoportokban. Ameddig ezek a kérdések nem tisztázódnak, addig az elsődleges prevenció a megelőzés, megfelelő szanitációval és az ételek alapos hőkezelésével.

Az akut HEV-fertőzés kezelése leginkább tüneti, speciális antivirális szerek nem állnak rendelkezésre. A krónikus HEV-fertőzés kezelésében próbálkoztak pegilált interferon terápiával, azonban a kedvezőtlen mellékhatásprofil, valamint az alacsonyabb SVR (Sustained Viral Response – tartós vírusválasz) miatt ma nem ez, hanem a ribavirin az elsődlegesen választandó szer. Három hónapos ribavirin terápiával mintegy 80%-os SVR érhető el. Sikertelen kezelés esetén a ribavirin tovább adható (6, illetve 12 hónap). A szer tartós használata azonban súlyos anaemiát okozhat, emiatt folynak kísérletek más, elsősorban a hepatitis-C okozta megbetegedések kezelésében használatos szerek hatékonyságával kapcsolatban.

IRODALOM

- Capai L, et al. Hepatitis E in High-Income Countries: What Do We Know? And What Are the Knowledge Gaps? *Viruses*. 2018, 10(6):285-308.
- Feng Z, et al. Naked Viruses That Aren't Always Naked: Quasi-Enveloped Agents of Acute Hepatitis. *Annu Rev Virol*. 2014, 1:539-560.
- Hartard C, et al. Emerging Hepatitis E virus compared with Hepatitis A virus: a new sanitary challenge *Rev Med Virol*. 2019, 29(6)e2078.
- Khuroo MS, et al. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol*. 2016, 22(31):7030-7045.
- Pérez-Gracia MT, et al. Current knowledge on Hepatitis E. *J Clin Trans Hepatol*. 2015, 3(2):117-126.

24. HERPESVIRIDAE

CSIRE MÁRTA

Bevezetés, taxonómia

A herpesvírusok elnevezése az ókorból származik, a görög *herpes*, *herpetos* (csúszómászó állat, kígyó) szóból ered, ami az egyik emberi herpesvírus (humán alphaherpesvírus 3, azaz a varicella–zoster vírus) által okozott bőrelváltozás idegek mentén tovaterjedő (övsömör) jellegére utalt. A herpesvírusok rendkívül elterjedtek az állatvilágban, és az évmilliók során a gazdaszervezeteikkel együtt változtak. Duplaszálú lineáris DNS-genommal rendelkeznek, közepes-nagy méretű kubikális szimmetriájú burkos vírusok.

Az emberi fertőzést előidéző herpesvírusok az állati megbetegedéseket okozó herpesvírusokkal együtt a népes *Herpesvirales* rendbe tartoznak, a rend tagjait már izolálták minden fontosabb evolúciós lépcsőt képviselő állatfajból (kagylók, csigák, halak, kétélűek, hüllők, madarak, emlősök). A *Herpesvirales* rendbe három családot sorolnak: *Herpesviridae*, *Alloherpesviridae* és *Malacoherpesviridae*. A vírusok morfológiájának hasonlósága és a replikációs mechanizmusuk egy közös herpesvírus ősréteget, amely a fejlődése során háromfelé ágazott.

Jelenlegi ismereteink alapján kilenc herpesvírust sorolunk az emberi herpesvírusok közé. Az új rendszertani elnevezésük magába foglalja az alcsalád megnevezést is: humán alphaherpesvírus 1 (HHV-1), más néven vagy herpes simplex vírus 1 (HSV-1); humán alphaherpesvírus 2 (HHV-2) vagy herpes simplex vírus 2 (HSV-2); humán alphaherpesvírus 3 (HHV-3) vagy varicella–zoster vírus (VZV); humán gammaherpesvírus 4 (HHV-4) vagy Epstein–Barr vírus (EBV); humán bétaherpesvírus 5 (HHV-5) vagy humán cytomegalovírus (CMV vagy HCMV); humán bétaherpesvírus 6A (HHV-6A); humán bétaherpesvírus 6B (HHV-6B); humán bétaherpesvírus 7 (HHV-7) és a humán gammaherpesvírus 8 (HHV-8) vagy Kaposi-szarkómához társult herpesvírus (KSHV).

A herpesvírusok számos virális mikroRNS molekulát kódolnak, és a sejtek mikroRNS képződésére is hatva, daganatos, autoimmun folyamatokban vesznek részt. A virális mikroRNS-ek az antivirális terápia potenciális támadáspontjai is lehetnek.

A herpesvírus fertőzésekre jellemző, hogy a primer infekció után minden esetben latenciát alakítanak ki – vírusoktól függően – a fertőzött gazdaszervezet bizonyos célsejtjeiben, és a fertőzés perzisztenssé válik. Ilyenkor a

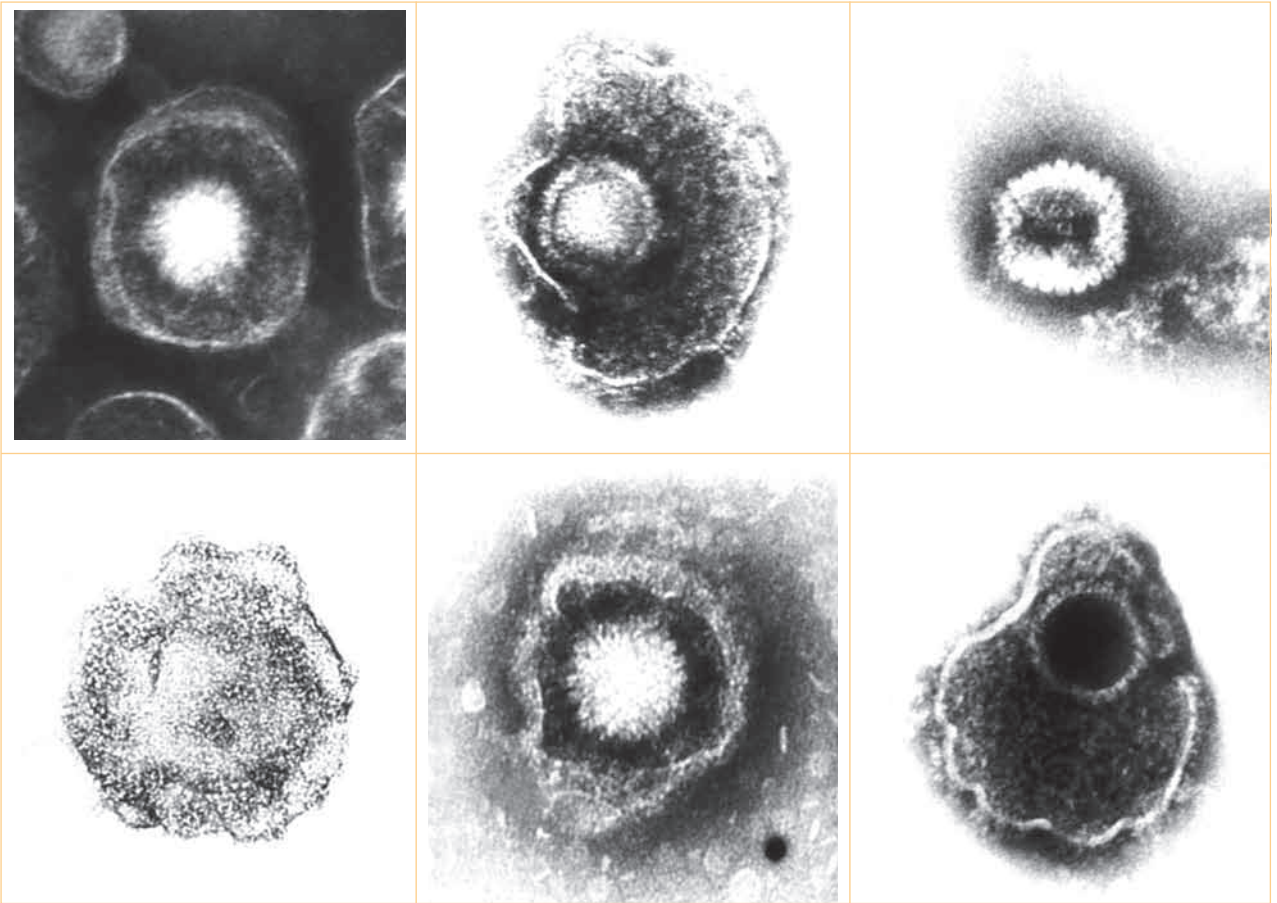
vírus-DNS a gazdasejt sejtmagjában legtöbbször extrakromoszomálisan perzisztál, de bizonyos ingerek hatására (stressz, UV-sugárzás, hormonális változások, immunszuppresszió, trauma) vagy ismert ingerek nélkül arra genetikai hajlammal (IgA-szint, komplementfaktorok) rendelkező egyénekben időnként aktiválódhatnak. Reaktiválódás esetén sokszor nem az eredeti tünetek jellemzőek. Az immunszuppresszált egyénekben a reaktiválódott vírus generalizálódása figyelhető meg.

Morfológia

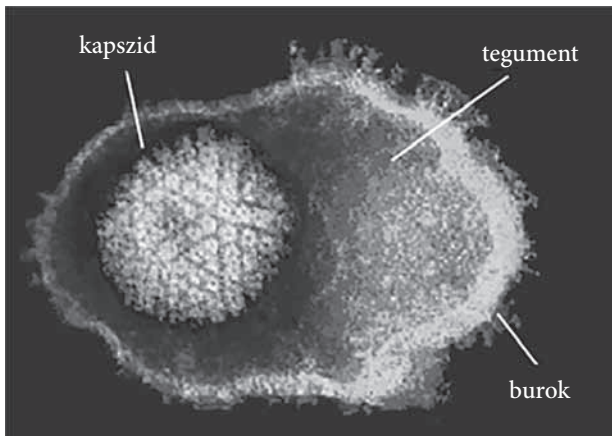
A herpesvírusok kubikális (ikozahedrális) szimmetriájú, külső burokkal (peplon vagy envelop) rendelkező vírusok, amelyek duplaszálú DNS-t (dsDNS) tartalmaznak. A Baltimore-féle genetikai rendszer I. csoportjába tartoznak. A 24.1. ábrán látható a herpesvírusok elektronmikroszkópos képe. A herpesvírusok morfológiájuk alapján nem különíthetők el egymástól, valamennyi herpesvírus azonos szerkezetű.

A pleomorf buroknak köszönhetően nagyságuk 120–300 nm, az ikozahedrális szimmetriájú nukleokapszid átmérője 100–110 nm, a nukleokapszid 162 kapszomert (150 hexon, 12 penton) tartalmaz. A nukleokapszid és a burok között magas fehérjetartalmú (főleg foszfoproteinek), tegumentnek vagy matrixnak nevezett réteg található. A 24.2. ábra mutatja be a herpesvírusok szerkezetét (kapszid, tegument, burok).

A nukleinsav a virionban lineáris dsDNS, a fertőzött sejt magjában cirkuláris formába alakul át. A herpesvírusok genomja 120–250 kbp méretű és mintegy 70–200 gént tartalmaz, G+C tartalma széles határok között mozog (31–75%). A genom szerkezetében kb. 15%-ban ismétlődő szakaszok (repetíciók, R) vannak, ezek lehetnek a molekula végein (terminális repetíció, TR), a molekula belsejében (internal repeat), de többnyire egymáshoz képest fordított irányultságban (invertált repetíció, IR) fordulnak elő. Az ismétlődések között egyedi, egyszer előforduló (unique, U) gének helyezkednek el. Ezen egyedi és ismétlődő genomrészek egymáshoz való irányultsága alapján a genomok izotípusokba sorolhatók. A *Betaherpesvirinae* vírusainak genomjai kb. kétszer akkoraak, mint az *Alpha-* vagy *Gammaherpesvirinae* alcsaládok tagjaié. Az alcsaládokon belül a gének nagy része azonos elrendeződésű, de az alcsaládok között igen nagy a diverzitás.



24.1. ábra. A *Herpesviridae* családba tartozó vírusok transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) képe, a varicella-zoster vírus (bárányhimlő, VZV) és az 1 és 2 típusú herpes simplex vírus (HSV-1, HSV-2) (forrás: <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=2171>)



24.2. ábra. A herpesvírusok szerkezete (kapszid, tegument, burok) (forrás: <http://academic.brooklyn.cuny.edu/biology/bio4fv/page/aviruses/hsv-3bc.gif>)

Biológiai tulajdonságok

A biológiai tulajdonságok alapján a *Herpesviridae* családon belül három alcsaládot különböztetünk meg.

Az *Alphaherpesvirinae* alcsalád tagjainak (HSV-1, HSV-2, VZV) a sejtenyészetben viszonylag rövid (< 24 óra) a szaporodási ciklusuk, és hatékonyan terjednek sejtről sejtre. A fertőzött hámsejtekben cytolysist okoznak, perzisztens fertőzést elsősorban az érző idegdúcokban (ganglion) alakítanak ki. A perzisztens fertőzés során a vírus-DNS a sejtmagban extrakromoszomálisan helyezkedik el.

A *Betaherpesvirinae* alcsalád tagjai a CMV, a HHV-6A, HHV-6B és a HHV-7. A CMV többféle sejtreceptorhoz kapcsolódhat, így például az epidermális növekedési faktorhoz (EGFR), a heparin-szulfát proteoglikánhoz (HSPG) és a Toll-like receptorokhoz (TLR), ezért a szervezet csaknem valamennyi szervében képes szaporodni. Ezzel ellentétben *in vitro* tenyésztése csak humán primer vagy humán diploid szövettenyészeteken lehetséges. Növekedése viszonylag lassú (> 24 óra). Főként nyálal és szexuális váladékokkal, de vérrel vagy összejt készítményekkel is terjedhet. Természetes úton bekövetkező primer fertőzéskor a torokképletek vagy a genitális traktus nyálkahártyáinak epitheliális sejtei fertőződnek meg. Hematogén úton is létrejöhet a fertőzés (transzfúzió, szervtranszplantáció). A fertőzés után az epitheliális sej-

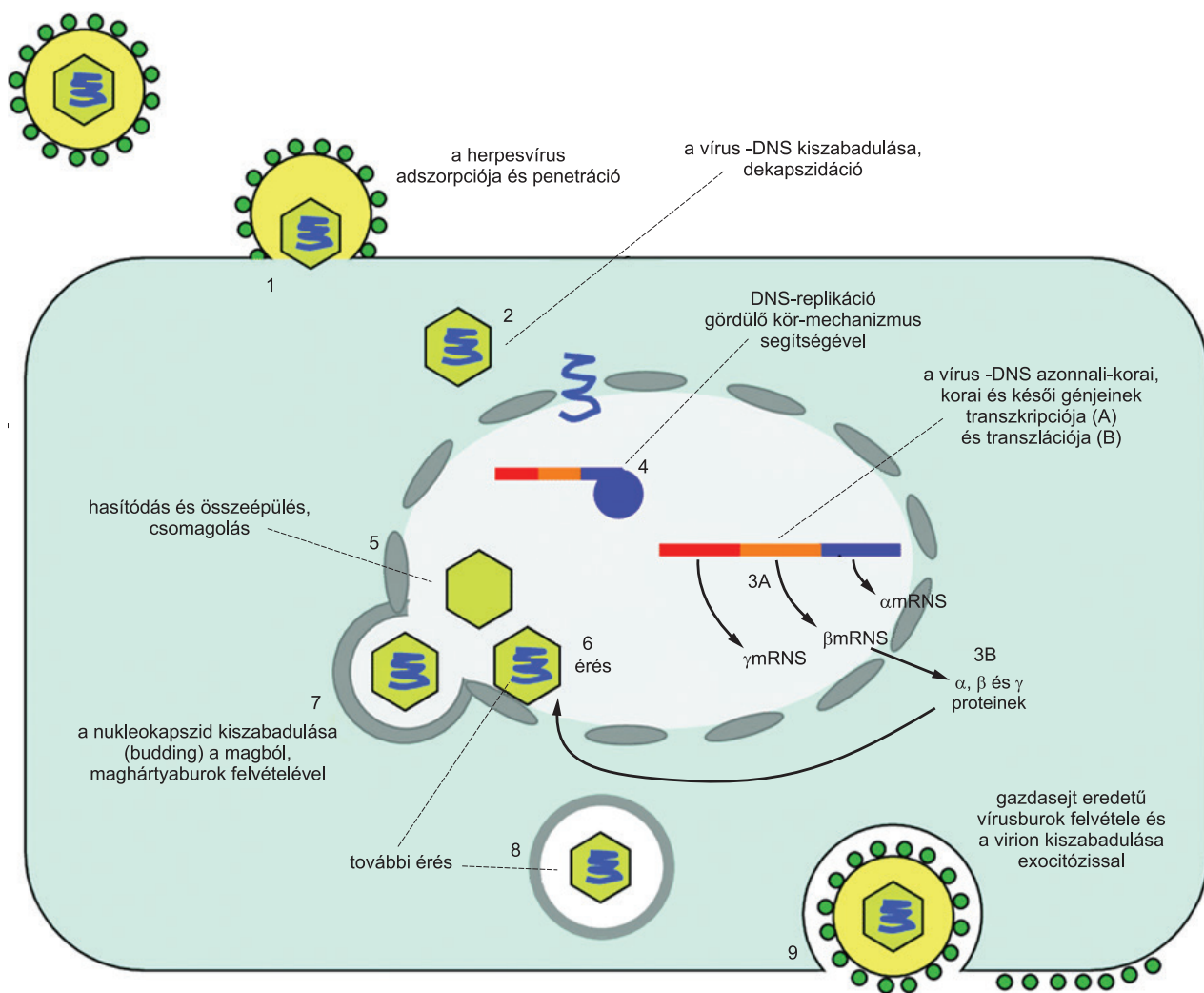
tekben, vascularis endothelsejtekben, monocitákban, makrofágokban szaporodik. A fertőzött sejtekben jellemző a magzárvány (bagolyszem), és a vizeletüledékben sejtmegnagyobbzásban (cytomegalia) megnyilvánuló citopatogén hatást okoz. A monocita-makrofág sejtvonal prekursor sejteiben alakít ki latens fertőzést. A reaktiválódás során főleg a monocitákban, makrofágokban, a csontvelő sejteiben, a vesetubulusok epithelialis sejteiben szaporodik, és a vizeletben és a vérben is kimutatható a vírus jelenléte. A CMV vertikális fertőzés során a magzatot is károsíthatja, világviszonylatban a leggyakoribb veleszületett vírusinfekció. A HHV-6A sejtreceptora a CD46 komplement receptor, valamint „CC” kemokin receptorok, a HHV-6B receptora a CD134, a HHV-7 legfontosabb receptora a CD4-molekula. Valószínűleg ez a magyarázata annak, hogy mind a HHV-6A és 6B, mind a HHV-7 a CD4+ T-lymphocytákban szaporodik a legjobban.

A *Gammaherpesvirinae* alcsalád mindkét tagja (EBV és KSHV) a B-lymphocytákban szaporodik, bár más célsejtek is vannak. Az EBV daganatos transzformációt

okozhat a B-lymphocytákban és a hám eredetű sejtekben, míg a KSHV az endothelsejtek daganatos transzformációját idézi elő. A fertőzőképes vírusrészecskék általában erősen sejthez kötöttek, a fertőzés átvitele ezért többnyire fertőzött sejtekkel történik. Tünetmentes vírusrészecskék B-lymphocytákban, esetleg epithelialis sejtekben alakítanak ki. Az emberi herpesvírusok orvosi vonatkozású nemzetségeit és fajait a 24.1. táblázat foglalja össze.

A herpesvírusok génexpressziója produktív fertőzés esetén klasszikus regulációs kaszkád szerint halad, és az alapvető lépések az egész családon belül konzervatív jellemzőket mutatnak. Produktív megsokszorozódásukat a 24.3. ábra foglalja össze.

A herpesvírusok az adszorpció során először a sejtek savanyú mukopoliszacharidjaihoz kötődnek. Az envelop glikoproteinjei (gB, gC, gD, gG, gH, gL, gI) révén kapcsolódnak a vírusrészecskék a korábban említett receptorokhoz (pl. HSV1-2 az EGFR-hez; VZV - CMV - EGFR, HSPG, TLR; HHV-6A - CD-46; HHV-6B - CD-134, HHV-7 - CD-4; EBV - CD-21; KSHV - CD-98), ezt



24.3. ábra. A herpesvírusok életciklusa (forrás: https://www.researchgate.net/figure/Life-cycle-of-herpes-viruses-1-Herpes-entry-by-attachment-and-penetration-2-Release_fig13_33682737)

24.1. táblázat. Az emberi herpesvírusok orvosi vonatkozású nemzetségei és fajai

Alcsalád (-virinae)	Genus (-vírus)	Species/ szerológiai típus	Szaporodás helye	Perzisztálás helye	Fertőzés következményei, komplikációk
<i>Alphaherpes-</i>	<i>Simplex-</i>	Herpes simplex vírus 1, HSV-1 (<i>Humán alphaherpesvírus 1</i> , HHV-1)	mucoepithelialis sejtek	trigeminus ganglionok	primer/recurrens herpes labialis primer/recurrens herpes genitalis primer/recurrens keratoconjunctivitis encephalitis, meningitis pharyngitis, tracheobronchitis, pneumonia bőr fertőzések
		Herpes simplex vírus 2, HSV-2 (<i>Humán alphaherpesvírus 2</i> (HHV-2)	mucoepithelialis sejtek	<i>sacralis</i> <i>ganglionok</i>	primer/recurrens herpes genitalis primer/recurrens herpes labialis újszülöttkori herpeszes megbetegedések <ul style="list-style-type: none"> ■ disszeminált fertőzés ■ encephalitis ■ bőr-, szem- és szájfertőzések meningoencephalitis, encephalitis pharyngitis, tracheobronchitis, pneumonia bőr fertőzések
<i>Betaherpes-</i>	<i>Varicello-</i>	Varicella-zoster vírus, VZV (<i>Humán alphaherpesvírus 3</i> (HHV-3)	mucoepithelialis sejtek	gerinc melletti érző <i>ganglionok</i>	varicella (bárányhimlő) herpes zoster (övsömör) encephalitis, cerebellitis postherpeticus neuralgia
		Humán cytomegalovírus, CMV) (<i>Humán bétaherpesvírus 5</i> , HHV-5)	makrofágok endothelialis sejtek epithelialis sejtek fibroblaszt sejtek	CD34+ myeloid prekursor sejtek	mononucleosis infectiosa (20–25%) congenitalis és perinatalis fertőzések újszülöttkori CMV-betegség hallás-, látáskárosodás hepatitis, pneumonia, encephalitis, nephritis, oophoritis, myocarditis HIV-fertőzettekben: retinitis, polyradiculopathy, ulcerativ colitis, oesophagitis,

Roseolo-	<i>Humán bétaherpesvírus 6A</i> (HHV-6A)	T-lymphocyták májsejtek astrocyták	T-lymphocyták	perzisztens viraemia
	<i>Humán bétaherpesvírus 6B</i> (HHV-6B)			exanthema subitum (<i>roseola infantum</i> , 6. kiütéses gyermekbetegség) encephalitis, pneumonia, hepatitis, enyhe lázas betegség, magas láz kiütésekkel, arthritis, krónikus fáradtság tünetegyüttes, GVHD (Graft Versus Host Disease)-t is okozhat, mononucleosis infectiosa (3–8%), sclerosis multiplex
Gammaherpes-	<i>Humán bétaherpesvírus 7</i> (HHV-7)	T-lymphocyták	T-lymphocyták	<i>pityriasis rosea</i> (rózsahámlás) exanthema subitum enyhe lázas betegség, petyhüdt bénulás, encephalitis, hepatitis, pneumonia, hasmenés, <i>lymphadenopathia</i> , torokgyulladás, idült fáradtság tünetegyüttes, gastritis, periodontitis
	Epstein–Barr vírus, EBV) (<i>Humán gammaherpesvírus 4</i> , HHV-4)	B-lymphocyták epitheliális sejtek	B-lymphocytá sejtvonal elemei	mononucleosis infectiosa (75–80%), Burkitt-lymphoma, nasopharyngealis carcinoma, X-kromoszómához kötött lymphoproliferatív szindróma, lymphoproliferatív megbetegedések, Hodgkin-kór, letális „midline” granulóma, hepatitis, encephalitis, autoimmun kórképek, posztranszplantációs lymphoproliferatív betegség (PTLD), primer CNS lymphoma (PCL)
<i>Rhadino-</i>	Kaposi-szarkómához társult herpesvírus, (KSHV) (<i>Humán gammaherpesvírus 8</i> , HHV-8)	B-lymphocyták endothelsejtek	B-lymphocytá sejtvonal elemei endothelsejtek	Kaposi-szarkóma, testüregi lymphoma (BCBL) Castelman-betegség, hajszáler és endothelsejt eredetű jóindulatú növedékek, myeloma multiplex, MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance), Waldenström-macrolobulinaemia encephalitis, meningoencephalitis

a lépést dokkolásnak nevezik, mert a „lehorgonyzott” vírusokhoz fokozatosan odakötődnek az α és β integrinek dimérjei a kötődést követő események során, amelyek olyan közel hozzák a vírusburkot a sejtmembránhoz, hogy a gB glikoprotein részét képező aminosavsorrend létrehozza a membránfúziót. Így a vírusok „core” részecskéje a citoplazmába kerül (penetráció). A CMV esetében kimutattak olyan előre gyártott mRNS-molekulákat, amelyek a membránfúziót követően azonnal kötődnek a riboszómákhoz, és megkezdődik a vírusfehérje szintézise. A sejtben belül a core-ból (dekapszidáció, uncoating) a DNS bejut a sejtmagba, és a sejt enzimjeinek felhasználásával cirkularizálódik. A vírusgenom expressziója az α - β -, γ 1- és γ 2-gének meghatározott sorrendjében megy végbe. A vírus-DNS transzkripciója a sejt RNS-polimeráz enzimjeinek (DNS-dependens RNS-polimeráz) felhasználásával történik. A replikáció során a cirkuláris DNS felnyílik, majd a virális DNS-replikációs fehérjék kötődnek, így kialakul a replikációs villa, és elindul a theta replikáció. Ezután a theta replikációból átvált „rolling circle” replikációba, ahol hosszabb konkatamérek képződnek, amelyek monomerekké hasítódhatnak az összeépülés alatt. A képződött virális DNS- és a strukturális fehérjék összeépülése a sejtmagban megy végbe. Az összeépült „core” részecske mérete miatt csak úgy képes kilépni a maghátyán keresztül a citoplazmába, hogy víruskódolta maghátyafehérjék közvetítésével maghátyaburkot vesz fel. Ez az első vírusburok teszi lehetővé az endoplazmás retikulumba történő bejutását. Az envelop (burok) felvétele a sejtmag megváltozott antigénszerkezetű külső membránján való keresztülhaladással történik, és a virionok a sejt tubuláris struktúráin keresztül vezikuláris transzporttal veszik fel a gazdasajt eredetű vírusburkot és hagyják el a sejtet. A produktívan fertőzött sejtek károsodnak, jellegzetes citopátiás hatás nyomai láthatók rajtuk. A transzkripció három jól szabályozott időszakban zajlik, és csak azok az mRNS-ek íródnak át, amelyek fehérjéi éppen felhasználódnak (az igen korai fehérjék, a DNS-replikációs fehérjék, a virion struktúrféhrjéi). Az átírást a sejt kódolta transzkriptáz, a DNS-dependens RNS-polimeráz végzi. Ennek megfelelően az mRNS és a vírus-DNS szintézise, sőt a kapszid összeépülése is a sejtmagban történik. A virion struktúrféhrjéit kódoló gének a genom nagy részét teszik ki.

A patogenitást és latenciát meghatározó gének (például timidin kináz) *in vitro* a sejtben való szaporodáshoz nem szükségesek, hiányuk azonban az élő szervezetben a virulencia csökkenéséhez vezet.

A herpesvírusokra jellemző, hogy az élet végéig tartó perzisztens fertőzést képesek előidézni, ez idő alatt a vírusok latens állapotban maradnak fenn a szervezetben. Az egyes alcsaládok esetében eltérő a latencia helye, mértéke és mechanizmusa. Ezen állapot alatt a produktív fertőzés transzkripció és funkcionális génei

elnémulnak, csak a latencia-asszociált transzkripció gének expresszálódnak, genomjuk cirkuláris, episzomális formában van jelen a sejtben. Reaktiválódásukat több ok kiválthatja, és ekkor a perzisztálás helyéről kiszabadulva szaporodási ciklusba jutva reaktiválódnak, amely tünet nélküli vagy tünetekkel járó formában is történhet.

A herpesvírusok burkos vírusok lévén, a fizikai és kémiai behatásokra ellenállóképességük gyenge, a fertőzőképességüket rövid időn belül elveszítik. A hideget általában jól tűrik, a kiszáradással szemben különböző érzékenységet mutatnak. Általánosságban elmondható, hogy az idegen anyagoktól mentes vírusoldatok fél-egy óra alatt elveszítik fertőzőképességüket 55–60 °C-on. Amennyiben más anyagokat is tartalmaznak a vírusoldatok (például kolloidok, nyálkás váladék stb.), a hőtürésük emelkedik, valamint beszáradt állapotban is nagyobb ellenállást mutatnak a hőhatással szemben. A hőhatáson alapuló fertőtlenítő, illetve sterilizáló eljárások közül az elégetés, kiizzítás, leégetés, száraz hővel sterilizálás (160 °C, 2 óra; 180 °C, 1 óra), kifőzés (30 perc), autoklavozás (túlnyomáson, telített vízgőzben 121 °C-on vagy 134 °C-on; 20, illetve 10 perc) egyaránt használható a vírussal szennyezett tárgyak vagy anyagok minőségétől függően. A zsiroidószerekkel szemben, mivel lipidburokkal rendelkeznek, meglehetősen érzékenyek. Erős savak, lúgok általában gyorsan elpusztítják ezeket a vírusokat. Jó fertőtlenítőszernek bizonyulnak a formaldehid- és klórtartalmú fertőtlenítőszeresek. Az ultraibolya- és gamma-sugarakra is érzékenyek.

Herpes simplex vírus 1 (humán alphaherpesvírus 1)

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A herpes simplex vírus 1 (HSV-1) -fertőzésben szenvedő beteg váladékaival történő érintkezés útján terjed a vírus az egyik emberről a másikra, legkönnyebben a nyállal, de a nyálkahártyával vagy bőrrel való közvetlen kontaktus révén. A fertőzés nem minden esetben vált ki tüneteket, tünetmentesen is létrejöhet. A légúti váladékcspepekkel vagy a vírusürítő beteg mucocután szekréumaival való közvetett érintkezés útján is terjedhet, mivel bizonyos ideig a gazdaszervezeten kívül is stabil marad. A HSV-ok többszörösére növelhetik a HIV átvitelét a nyálkahártya barrier folytonosságának megszakadása következtében.

Világviszonylatban az egyik leggyakoribb vírusfertőzésnek tekinthető, a felnőttek többsége latensen hordozza a HSV-1-vírust. A fertőzöttség a gyermekeknél ötéves kor alatt a rosszabb társadalmi és gazdasági helyzetű közösségekben 33%-ra, míg a jobb társadalmi és gazdasági helyzetben élő populációk esetében 20%-ra tehető. Fel-

nőtkorra az előbbi csoport 70–80%-a, az utóbbi csoport 40–60%-a esik át HSV-1-fertőzésen. Magyarországon is magas a HSV-1 szeroprevalenciája, de pontos adat jelenleg nem ismert.

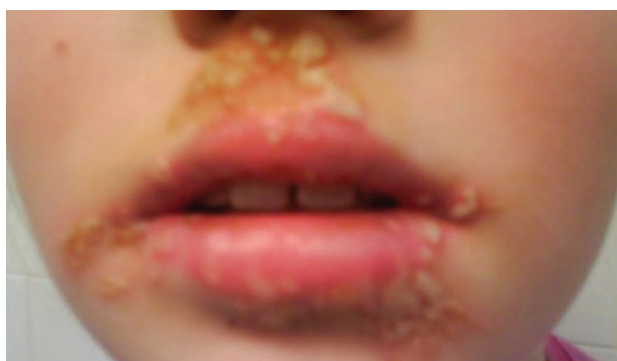
Klinikum

A HSV-1-fertőzés klinikai megjelenése sokféle lehet, ez függ az átvitel módjától, a beteg életkorától és az immunrendszer állapotától. A diagnózis ép immunitású betegek esetében a klinikai tünetek alapján nem jelent nehézséget. A primer fertőzés inkubációs ideje 2–14 nap között változhat, de általában átlagosan 4 napra tehető. Ezt követi az aktív vírusürítés időszaka, amely legalább 1 hét, de tovább is eltarthat. A primer fertőzés az esetek többségében tünetmentesen zajlik, így a fertőzés továbbadása akkor is lehetséges, ha aktív léziók nem jelennek meg a bőrön vagy a nyálkahártyákon. A HSV-specifikus humorális és a celluláris immunitás is kialakul a fertőzés után, amely azonban nem akadályozza meg a latens vírus reaktivációját. A rekurrens fertőzések vagy akár a reinfekciók általában enyhébb tünetekkel járnak, mint a primer fertőzés.

A bőrléziók megjelenését típusos bevezető tünetek előzik meg, például égő érzés és bizsergés az adott te-

rületen, lymphadenopathia, esetleg láz, rossz közérzet, étvágytalanság, fejfájás. A rekurrens fertőzés jobban lokalizált, enyhébb és gyorsabb lefolyású. A latencia állapotából a vírust számos tényező reaktivációra bírhatja (pl. UV-sugárzás, stressz, trauma, menstruáció, kimerültség, immunszuppresszió), és anterográd axonális transzport révén a szenzoros neuronokban limitált szaporodással az első fertőzés helyének közelében fájdalmas, hólyagos elváltozásokat idéz elő, hasonlóan a primer fertőzés tüneteire.

Fontosabb kórképek közé tartozik a primer és rekurrens herpes labialis, amely a HSV-1 leggyakoribb meg-



24.4. *ábra a.* Herpes labialis képe, gyermek (a szerző felvétele)



24.4.b.2-3. *ábra.* Pörkösödés



24.4. *ábra b.* Herpes labialis képe, felnőtt (a szerző felvétele)
24.4.b.1. *ábra.* Hólyagos elváltozás



24.4.b.4. *ábra.* Gyógyult állapot

jelenési formája, tipikus képe látható a 24.4.a ábrán gyermek és a 24.4.b ábrán a felnőtt esetében. Primer és recurrens gingivostomatitis, egyidejűleg több kerek fekély vagy felületi erózió látható az ínyen. Primer és recurrens oropharyngitis, főleg kisgyermekes esetében az arc és a fogíny nyálkahártyáján hólyagos-fekélyes elváltozások jönnek létre. Primer és recurrens herpes genitalist a HSV-1 ritkábban okoz, a HSV-2 a gyakoribb kórokozója. Primer és recurrens HSV-1 keratoconjunctivitis, világszerte a fertőzéses eredetű vakság egyik leggyakoribb oka. A bőrfertőzések közül a herpeszes ujjgyulladás a disztális ujjpercek ujjbegyein kialakuló elváltozás, a herpes gladiatorum a közvetlen testkontaktussal járó sportot űzők betegsége (pl. birkózás, ökölvívás, futball, rögbi stb.). A HSV-hez kapcsolódó erythema multiforme a HSV-fertőzés fellángolásának szövődménye, a betegséget általában testszerte, de elsősorban a tenyéren és a talpon megjelenő céltábla-léziók jellemzik. Ekzema herpetikum jellemzője, hogy a bőr HSV-fertőzése a hám barrierfunkciójának (például atopiás dermatitis, pemphigus, égési sérülés, kozmetikai beavatkozás) károsodása következtében alakul ki. A mucoepithelialis sejtekből a vírus retrográd axonális transzport révén a

központi idegrendszerbe is eljuthat. Vándorlása során limitált replikáció történik a perifériás idegrendszer érző neuronjaiban. A latens vírusshordozás állapotában lévő sejtekben a vírus nukleinsava nem integrálódik, hanem epizomálisan van jelen, de a latencia asszociált transzkriptek kimutathatók a gazdasejt magjában. E transzkriptek apoptózis elleni hatást fejtenek ki, a fertőzött idegsejtek túlélését elősegítve.

Herpesvírus okozta encephalitis és meningitis akár primer, akár rekurrens fertőzés manifesztációja lehet. Immunszuppresszált betegek herpesvírus-fertőzése (például hematológiai malignus betegségben szenvedők, AIDS-es betegek, szervtranszplantáción átesettek) nagyobb eséllyel válik disszeminálttá, hosszabb fellángolások jellemzik, és kevésbé reagál az antivirális kezelésre. Meningoencephalitis, pneumonia, hepatitis és esophagitis is lehet a következmény.

Laboratóriumi diagnosztika

A virológiai laboratóriumi diagnosztika történhet vírus izolálással a herpeszes hólyagbennékből, bőrkaparekból, liquorból az emberi és állati eredetű (pl. HEp2,

24.2. táblázat. Az *Alphaherpesvirinae* alcsaládba tartozó humán kórokozók komplikációinak antivirális terápiája és a fertőzés megelőzésének lehetőségei

Vírus	Fertőzés következményei, komplikációk	Antivirális terápia	Vakcina/megelőzés lehetősége
HSV-1 (HHV-1)	primer/recurrens herpes labialis primer/recurrens herpes genitalis primer/recurrens keratoconjunctivitis encephalitis, meningitis pharyngitis, tracheobronchitis, pneumonia bőrfertőzések		számos vakcinajelölt klinikai vizsgálat alatt, profilaktikus és terápiás vakcinák pl. Herpevac (alegység) III. fázis; GEN003, HerpV, (alegység) II. fázis; VCL-HB01, VCL-HM01 (plazmid-DNS) II. fázis; HSV-529 (elő attenuált), Admedus DNS vakcina, II. fázis higiénés szabályok óvszerhasználat, férfi körülmetélés
HSV-2 (HHV-2)	primer/recurrens herpes genitalis primer/recurrens herpes labialis újszülöttkori herpeszes megbetegedések ■ disszeminált fertőzés ■ encephalitis ■ bőr-, szem- és szájfertőzések meningoencephalitis, encephalitis, pharyngitis, tracheobronchitis, pneumonia bőrfertőzések	acyclovir valacyclovir famciclovir foscarnet cidofovir	
VZV (HHV-3)	varicella (bárányhimlő) herpes-zoster (övsömör) posztherpetikus neuralgia (PHN) herpes-zoster ophthalmicus (HZO) Ramsay–Hunt-szindróma (herpes-zoster oticus)		élő attenuált varicella vakcina (Oka törzs): Varilrix, Varivax, élő attenuált zoster vakcina (Zostavax), passzív immunizálás VZIG (Varicella-Zoster-Immunglobulin)

Vero) sejt kultúrákon. A herpesz encephalitis gyógyításában korai diagnózis és terápia szükséges. A liquorból történő direkt vírusnukleinsav kimutatása jelenleg a leggyorsabb módszer PCR-alapú technikákkal, mint például a sima PCR, nested PCR, real-time PCR, amelyet a rutindiagnosztikában alkalmazunk és nemcsak a liquormintákból, hanem a herpeszes hólyagbennékből, bőrkaparékból, szemészeti mintákból is (pl. corneakaparek, üvegtesti mosófolyadék). Molekuláris virológiai diagnosztikai módszerek alkalmazásával egyre fontosabbá válik az acyclovir rezisztencia vizsgálata is. Direkt antigénkimutatás immunfluoreszcencia vizsgálattal, antigén ELISA-val végezhető. A vérből és liquorból IgM, IgG és IgA típusú ellenanyag kimutatása indirekt immunfluoreszcenciával, ELISA vagy CLIA módszer alkalmazásával. Savópárból ellenanyag-titer-emelkedés vizsgálata végezhető.

Megelőzés és terápia

A megelőzés első lehetősége az átvitel megakadályozása, hogy akik bőrén vagy a nyálkahártyáján aktív lézió van jelen, kerüljék a közvetlen érintkezést másokkal. Ilyenkor a vírust a használati tárgyak is közvetíthetik (családon belüli közös pohár, fogkefe). Az alkalmazott kezelési módok az orális vagy a parenterális és/vagy a helyi antivirális kezelést jelentik a szupportív terápia mellett. A fertőződés következményeit, az antivirális terápia és a fertőzés megelőzésének lehetőségeit a 24.2. táblázat foglalja össze. A kezeléssel kapcsolatos további leírást lásd az *Antivirális kemoterápia* című fejezetben.

Herpes simplex vírus 2 (humán alphaherpesvírus 2)

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A herpes simplex vírus 2 (HSV-2) -fertőzés főként az anogenitális területre lokalizálódik, de az ajkat, a garatot, az arcot, a szemet és a központi idegrendszert is megbetegítheti. A fertőzés elsődlegesen az aktív nyálkahártya- vagy bőrléziókkal, illetve az aktív HSV-fertőzésben szenvedő beteg váladékaival történő érintkezés útján juthat át egyik emberről a másikra. Régebben azt tartották, hogy a genitális herpeszes megbetegedést a HSV-2 okozza, mára azonban nyilvánvalóvá vált, hogy a szexuális szokástól függően a betegség kialakulásában szerepet játszhat a HSV-1 is, és fordítva: az ajakherpeszes tünetekért felelős lehet a HSV-2 is. A vírus terjedését a promiszkuitás, az oro- és anogenitális szexuális szokások, valamint a tünetmentes hordozók ismeretlen száma is elősegíti. Az ember valamelyik típusal törté-

nő első találkozását *primer fertőzésnek* nevezzük. A fertőzések többsége tünetmentesen zajlik, majd a primer fertőzést követően mindkét vírus latensen megmarad az érző ganglionok neuronjainak magjában, és a fertőzés perzisztenssé válik, de bizonyos ingerek hatására vagy ismert ingerek nélkül, arra genetikai hajlammal (pl. IgA-szint, komplementfaktorok) rendelkezőkben időnként aktiválódhat. A reaktiválódás során enyhébb tünetekkel, rövidebb ideig és kevesebb vírus ürül, mint a primer fertőzésekben. Ha a primer fertőződést később a másik típusal való fertőzés követi, *nonprimer fertőzésről* beszélünk. Reinfekció ritkán fordul elő. A horizontális transzmisszió mellett a HSV vertikális átvitele komoly veszélyt jelenthet az intrauterin fejlődő magzatok és az újszülöttek számára. Az anyaméhben a vírus a magzatot ritkán fertőzi meg, ha mégis bekövetkezik, akkor a fertőzés transzplacentáris vagy aszcendáló úton jöhet létre. HSV-2-vel leggyakrabban a szülőcsatornán történő áthaladásakor fertőződik az újszülött, de ez szerencsére jóval ritkább, mint az anyák genitális herpesz fertőzése; becslések szerint 2000–5000 szülés során jön létre egy újszülöttkori herpeszes megbetegedés.

A HSV-2 az egész világon elterjedt vírus, a szeroprevalenciája legmagasabb Afrika, Közép- és Dél-Amerika bizonyos területein. Nyugat- és Dél-Európában általánosságban alacsonyabb, mint Észak-Európában és Észak-Amerikában, legkisebb a szeroprevalencia Ázsiában. A HSV-2-fertőzés előfordulása nagyobb arányú a nők, mint a férfiak körében, és az életkor előrehaladtával is növekszik. A 12 év alatti korosztályban még elhanyagolhatóan kicsi, de 40 éves korra 20–40% között mozog, és a nagy kockázatú lakosságban elérheti a 80%-ot. Az újabb vizsgálatok alapján 30%-kal nőtt a HSV-2 szeroprevalenciája, és az orofaciális régió kivételével minden extragenitális területen a HSV-1-éhez közeli gyakorisággal fordul elő a HSV-2-fertőzés, mindemellett az anogenitális régió HSV-1-fertőzésének növekvő előfordulását is megfigyelték. Az európai országokban történt felmérés alapján a 12 év feletti korosztályban a HSV-2 szeroprevalencia Bulgáriában 24%, Németországban 14%, Finnországban 13%, Belgiumban 11%, Hollandiában 9%, Csehországban 6%, Angliában és Walesben pedig 4%-nak adódott. Dél-Magyarországon 1500 14–79 éves egyéntől gyűjtött vérsavóminta vizsgálatakor 6,0–22,6%-os HSV-2 prevalenciát mértek. Magyarországon a HSV-2 szeropozitivitás 0,5 és 13,8% közötti (életkortól, nemtől függően) értékek adódtak. A HSV-2-specifikus ellenanyagok szignifikánsan magasabb százalékban voltak kimutathatók a 20–45 év közötti meddő nőkben (13,1%), mint ugyanebben a korosztályban, a várandósokban (2,7%) és a magyarországi átlag női populációban (5,6%). Ezen eredmények arra is felhívják a figyelmet, hogy a szexuális úton átvihető fertőzések a reprodukció szempontjából rizikófaktort jelentenek. Magyarországon a herpesz geni-

talís megbetegedéseket 2006-ig jelentették (ekkor megszűnt a jelentési kötelezettség). Az utolsó öt évben (2001 és 2006 között) évente 1391 és 1679 között ingadozott a jelentett megbetegedések száma.

Klinikum

A HSV-2-fertőzés klinikai megjelenése sokféle lehet, és ez függ az átvitel módjától, a beteg életkorától, valamint az immunrendszer állapotától. A diagnózis ép immunitású betegek esetében a klinikai tünetek alapján nem jelent nehézséget. A primer genitális herpes általános jellemzői, hogy nagyobb bőr- és nyálkahártyafelszínt érintenek, és rendkívül fájdalmasak. A bőrléziók megjelenését típusosan bevezető tünetek előzik meg, például égő érzés és bizsergés az adott területen, lymphadenopathia, esetleg láz, rossz közérzet, étvágytalanság, fejfájás. A típusos eset az erythemás alapon kialakuló papulákban nyilvánul meg, amelyek vesiculákká alakulnak. A vesiculákat szürkésfehér lepedékkel fedett, majd erythemával körülvett fekélyek követik. A primer fertőzést a kétoldali inguinalis nyirokcsomók megnagyobbodása és láz kísérheti. A lappangási idő hozzávetőleg 2–20 nap, a tünetek 10–14 nap alatt tűnnek el. Az aktív vírusürítés a

betegség 3–5. napján a legintenzívebb és kb. 3 hét elteltével szűnik meg. A vizeletürítés fájdalmas lehet. Nőknél a húgycső nyílása, a kis- és nagyajkak területe, férfiaknál a glans, sulcus coronarius és a péniszszár érintett, de lehet lézió inguinálisan, a scrotumon és perianalisan is. Reaktívált fertőzések esetén a gyulladáshoz intenzitása jelentősen kisebb mértékű, jobban lokalizált, enyhébb és gyorsabb lefolyású. Mind a primer, mind a rekurrens fertőzés bárhol megjelenhet a bőrön vagy a nyálkahártyákon. Az erythemás alapon megjelenő csoportos rekeszes hólyagok 1–3 nap alatt hajlamosak felszakadni vagy kifekélyesedni. A HSV-1 és a HSV-2 által okozott fertőzések jellemző klinikai megnyilvánulási formáinak gyakoriságát a 24.3. táblázat foglalja össze.

A vertikális transzmisszió során a magzatok intrauterin fertőződése 5%-ra tehető, a postnatalis fertőzés mintegy 10% és a születés körüli fertőzés 85% körüli. A legtöbb fertőzés inapparens, nagyobb részét a HSV-2, a többit az HSV-1-es okozza. Az utóbbi 20 évben a HSV-2-fertőzések száma megnőtt, becsült incidenciája az összes terhességben 5% (24.4. táblázat). A primer HSV-2-fertőzés a fogékony egyedben tünetekkel járhat (cervicitis, vulvovaginitis), láz, fájdalmas hólyagok/fekélyek, inguinálisan nagyobb nyirokcsomó, dysuria. A folyamat kb. 2

24.3. táblázat. A HSV-1 és HSV-2 által okozott fertőzések klinikai megjelenési formáinak gyakorisága

Kórkép	HSV-1	HSV-2
Gingivostomatitis	+++	+
Analís, perianális fertőzés, proctitis	+	+++
Genitális lézió	++	+++
Neonatalis fertőzés		
▪ mucocutan manifesztáció	+	+++
▪ disszeminált infekció		
▪ primer encephalitis		
Encephalitis	+++	+
Meningitis	+	+++
Keratoconjunctivitis	++	++
Disszeminált fertőzés	++	++
Herpeszes bőrfertőzés	++	++
Eosophagitis	++	++
Pharingitis	++	++
Tracheobronchitis, pneumonia	+++	+
Herpeszes ujjgyulladás	++	++

Rövidítések:

HSV-1: herpes simplex vírus 1, HSV-2: herpes simplex vírus 2

Jelölések: a gyakoriságot az adott vírusra vonatkoztatva a + mennyiségével adtuk meg:

+ ritka, ++ gyakori, +++ jelentős

24.4. táblázat. A várandósság alatti HSV-fertőzés lehetséges következményei

	Átvészelttség (HSV IgG+/IgM-) HSV-1 (75–90%) HSV-2 (1–40%) 0,5–13,8%*	Fogékonyság (HSV IgG-/IgM-) HSV-1 (10–25%) HSV-2 (60–99%)
Várandósság alatti fertőzés	szekunder (reinfekció, reaktiváció) gyakoribb	primer 5%
Magzat fertőződése	0,1% alatti	1%
A magzati fertőzés lehetséges klinikai megnyilvánulásai	rendkívül ritkán jár következményekkel	spontán abortus, koraszülés, intrauterin atrophia, agy- és szemkárosodás bőrön heges, ritkábban vesiculobullusos elváltozások disszeminált fertőzés – halálozás 80%-os, primer encephalitis – halálos vagy neurológiai károsodással gyógyul, mucocutan manifesztáció, „bőr-szem-száj” fertőzések (SEM)

*Magyarországon 1999–2000-ben végzett szeroepidemiológiai szűrés alapján

hetes fennállás után lassan gyógyul. A primer HSV-2- és az ezt később követő HSV-1- (nonprimer) fertőzésnél is magas titerben ($> 10^6$ /ml) lehet vírus a cervix- és a hüvelyváladékban. A vírusürítés 3–4 hétig eltarthat. Non-primer fertőzésnél a tünetek enyhébbek, mivel a korábbi fertőzést okozó HSV-1 típusal szemben az anyának már van ellenanyaga. Rekurrens fertőzésnél a vírusürítés néhány napig tart, és ezerszer kevesebb a titere. Terhesség alatt a rekurrens fertőzés gyakoribb. Ritkán a primer HSV-2-fertőzés súlyos, sok szervet érintő formát ölthet terhesség alatt (hepatitis, májnecrosis, DIC, encephalitis). A magzat túlélési esélye 50%. A magzat fertőződésének lehetőségei közül a transzplacentáris átvitel ritka. A 20. hét előtt történt fertőzést spontán abortus, koraszülés követheti. A magzat intrauterin atrophias, az agy és a szem károsodása gyakori. A HSV a magzatburkokon is átjut, aszcendáló fertőzést hoz létre. Ezt elősegíti korai burokrepedés. A transzplacentárisan fertőzött magzatnak már születésekor tünetei vannak. A veleszületett (congenitalis) herpeszes újszülött bőrén gyógyult hegek, néha hólyagok vannak. Keratoconjunctivitis, chorioretinitis, micro- vagy hydrocephalia észlelhető. A placentán elhalások láthatók. A cervixről aszcendáló fertőzés chorioamnionitist hoz létre. Az újszülöttnak születéskor bőr- és nyálkahártyatünetei vannak, idegrendszeri érintettség nincs (később ez is csatlakozhat hozzá).

A HSV-specifikus humorális és a celluláris immunitás is kialakul a fertőzés után, amely azonban nem akadályozza meg a latens vírus reaktivációját. A HSV-2 az érzőidegrendszer ganglionjaiban alakít ki latenciát (sacralis ganglionokban).

Laboratóriumi diagnosztika

Elsősorban a többi, fekélyekkel járó szexuális érintkezéssel terjedő fertőzésektől kell elkülöníteni (syphilis, gonorrhoea, condyloma acuminatum, lymphogranuloma venereum). Nehézséget okozhat az elkülönítése a nők súlyos fokú gombás vulvitisétől is, továbbá rühösség, lichen planus, lichen sclerosus, pemphigus, Bechet-kór, herpes-zoster, humán herpesvírus 7 okozta fekély és trauma eredetű sérülések képeitől. Ebben a mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálatok nyújtanak segítséget.

A várandós herpes gyanús lézióiból PCR vagy vírusizolálás végezhető. Perinatalisan fertőzött újszülöttnél a friss bőr-/nyálkahártya-léziókból, légúti váladékból, vérből, vizeletből, liquorból elsősorban PCR alapú vizsgálatok végezhetőek. A vírus viszonylag könnyen izolálható, 1–3 nap alatt kialakul a sejtkárosító hatás (CPE). Szerológia vizsgálati eredményeket a keresztreakció és a reaktiváció miatt nehéz értékelni. Az újszülött congenitalis HSV-fertőzése esetén HSV IgM kórjelző. Szeropozitivitás felmérésére (IgG) a partner aktuális HSV-2-fertőzésekor lehet szükség (ELISA, CLIA vagy IF módszerrel).

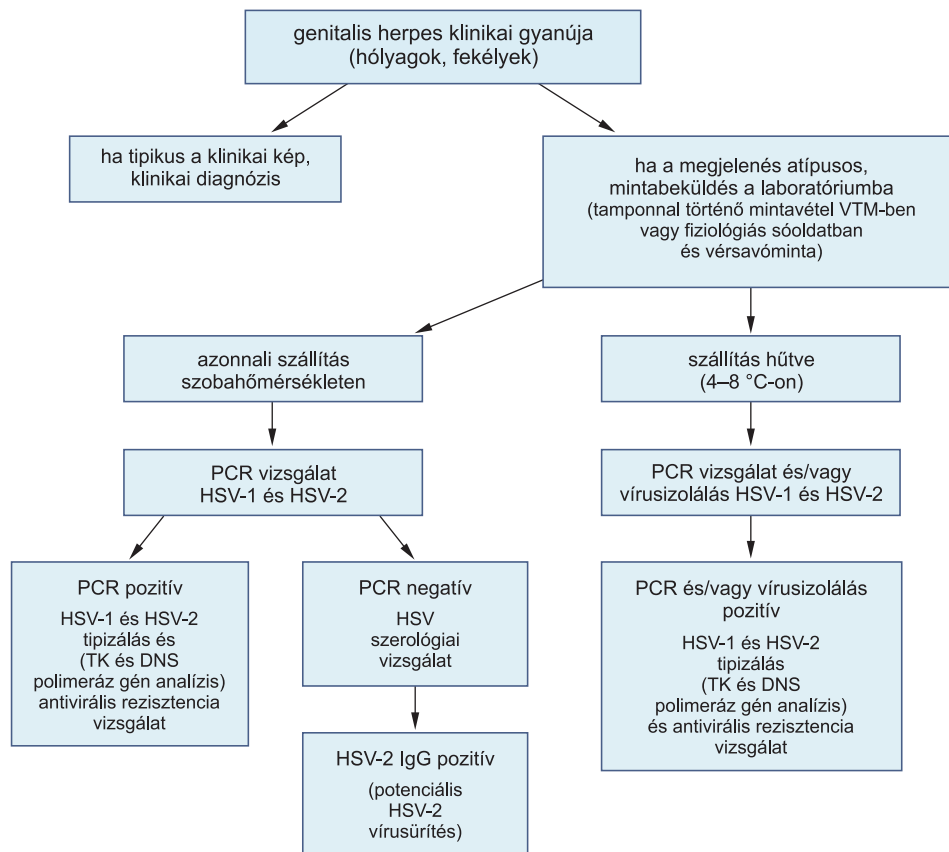
A modern diagnosztika egyik fontos jellemzője a vírusfertőzések kimutatására szolgáló többféle módszer alkalmazása. A PCR-tesztek képesek megkülönböztetni a HSV-1 és a HSV-2 szerotípusokat. A vírusizoláció egy érzékeny módszer a HSV kimutatására, mind a HSV-1, mind a HSV-2 jól termelődik különböző sejt típusokban (pl. humán embrionális fibroblaszt, Vero-sejt, HEp-2 sejt). A közvetlen HSV-antigén kimutatása kereskedelmi forgalomban kapható immunfluoreszcens vizsgálata

tokkal egy általánosan használt és gazdaságos diagnosztikai módszer, amely pár órán belül eredményt ad, az érzékenység és a specificitás azonban korlátozott. Nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a direkt víruskimutatás nem különbözteti meg az elsődleges és a reaktiválódó fertőzést. A vírusspecifikus antitestek kimutatását a HSV-fertőzés megerősítésére széles körben alkalmazzák a klinikai gyakorlatban, de tisztában kell lenni a szerológiai eredmények korlátozott értékével. A HSV-szerológia elsősorban az elsődleges fertőzést követő szerokonverzió megerősítésére szolgál az IgG kimutatásával. Ez különösen fontos lehet a HSV-fertőzések diagnózisában a szülés előtt. Az IgG szerotípusok ELISA/CLIA/immunoblot/line-immunoassay alkalmazásával elkülöníthetők. Az IgG aviditási vizsgálat segíthet az elsődleges és a visszatérő fertőzések megkülönböztetésében is. A HSV IgM kimutatása korlátozott jelentőséggel bír az akut HSV-fertőzés korai megerősítése szempontjából. A hamis pozitív IgM-eredmények más herpesvírusokkal való keresztreaktivitás miatt lehetségesek. Az akut HSV-fertőzés megerősítése csak olyan nem típuspecifikus HSV IgM-tesztekkel lehetséges, amelyek nagy érzékenységet és specificitást mutatnak. Az anti-HSV IgM pozitív prediktív értéke alacsony, és nem teszi lehetővé a differenciálást primer és visszatérő fertőzés esetében. A 24.5. ábra foglalja össze a herpes genitális ajánlott virológiai diagnosztikai

algoritmusát. Lényeges a HSV-1 és a HSV-2 okozta nemi szervi fertőzés elkülönítése, mivel a HSV-1 okozta fertőzés enyhébb elváltozásokkal jár, és kevésbé hajlamos a reaktivációra. A vertikális transzmisszió kockázata és az azt követő súlyos újszülöttkori betegség kialakulásának valószínűsége a primer anyai genitális fertőzésekben lényegesen nagyobb, mint rekurrens infekciók után. Az intrauterin fertőzés lehet transzplacentáris vagy a cervixből felszálló, az első trimeszterben vetélést okozhat. A neonatális herpes leggyakrabban (45%) előforduló formája a bőr-szem-száj betegség (skin-eye-mouth – SEM), ez jár a legjobban prognózissal. A központi idegrendszer érintettségével járó kórforma, bőr- és nyálkahártya-tünetekkel vagy nélküle 35%-ban fordul elő. A halálozás 15%, a kezelt betegek 65%-ánál súlyos neurológiai tünetek alakulhatnak ki. A disszeminált infekció (az agy, a máj, a tüdő és a mellékvese érintettségével) bőr- és nyálkahártya-tünetekkel vagy azok nélküli előfordulási gyakorisága 20%; a halálozás e megjelenési formában terápia mellett is eléri az 50%-ot, és a túlélők csaknem felénél (45%) neurológiai maradványtünetekkel jár.

Megelőzés és terápia

A megelőzés első lehetősége az átvitel megakadályozása. Azok az egyének, akiknek a bőrén vagy a nyálkahártyá-



24.5. ábra. A herpes genitális ajánlott virológiai diagnosztikai algoritmus (rövidítések: PCR – polimeráz láncreakció, TK – timidin kináz, VTM – vírus-transzport médium)

kon aktív lézió van jelen, kerüljék a közvetlen érintkezést másokkal. Mivel a tünetek nélküli vírushordozás gyakori, a fertőzést elkerülő szexuális életmód (óvszer használata) ajánlott. Az aktív védőoltás kidolgozása területén ígéretes próbálkozások történtek mind élő vírus, mind inaktivált vírus vagy alegység és a genetikailag módosított vakcinák formájában. A HSV-vakcina stratégiák két területre oszthatók: a profilaktikus és a terápiás vakcina kifejlesztése. Profilaktikus vakcina célállománya a HSV-2 szeronegatív és a HSV-1 szeropozitív vagy szeronegatív serdülőkorú betegek. A cél a fertőzések megelőzése, a betegségek súlyosságának csökkentése. A HSV terápiás vakcina célállománya HSV-1 és -2 szeropozitív, a cél a betegség súlyosságának és a vírus átviteli kockázatának csökkentése. A Herpevac vakcinajelölt a klinikai vizsgálat III. fázisba került. Észak-Amerikában összesen 8323 nőt (18–30 éves) vontak be a vizsgálatba, akik szeronegatívnak bizonyultak a HSV-1 és HSV-2 szerotípusokkal szemben. A vakcina nem adott hatékony védelmet, két oltás után a hatékonysága 20% volt. Három dózis után hatásos volt a HSV-1 ellen, de nem akadályozta meg a HSV-2-fertőzést. A klinikai kipróbálás eredményei elentmondásosak, ezért kísérleti vakcinák még nem kerültek engedélyezésre. A fertőzés következményeit, az antivirális terápia és a fertőződés megelőzésének lehetőségeit a 24.2. táblázat foglalja össze. A terápiával kapcsolatos további leírást lásd az *Antivirális kemoterápia* című fejezetben.

Varicella-zoster vírus (humán alphaherpesvírus 3)

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A varicella-zoster vírus (VZV) világszerte elterjedt, ubikviter kórokozó, kizárólag humán patogén, a bárányhimlő (varicella) és az övsömör (herpes-zoster) megbetegedéseket okozza. A primer varicella-infekció cseppfertőzéssel vagy a vezikuláris folyadékkal történt érintkezéssel terjed. A varicellás beteg fertőzőképes a bőrtünetek megjelenése előtt 1–2 nappal a léziók pörkösödéséig. A latens fertőzés reaktivációjakor manifesztálódó herpes-zoster megbetegedés esetén a bőrléziókon keresztül ürül a vírus. A herpes-zoster a felnőttek kb. 10–20%-ában jelentkezik jellemzően 60 év felett. A varicella a hideg évszakokban járványosan fordul elő, a herpes-zoster előfordulása sporadikus. A varicella-epidémiák valószínűleg a zosteres felnőttel érintkezett gyermekek sporadikus bárányhimlő eseteivel indulnak. Azt, hogy mind a két betegség, a bárányhimlő és az övsömör kialakulásáért ugyanaz a kórokozó felelős, *Bókay János* magyar gyermekgyógyász írta le 1909-ben.

A vírus behatolási kapuja a légutak vagy a conjunctiva, ahol a vírus szaporodni kezd, majd a regionális nyirokcsomókra terjed át a fertőzés, onnét a véráramba kerülve (elsődleges viraemia), eljut a májba, lépbe, ahonnan fertőzött mononukleáris sejtek (másodlagos viraemia) révén a bőrre terjed, az endothelsejtek, majd az epithelsejtek fertőződése következtében kialakul a jellegzetes bőrtünet. A vesiculák szakadása után pörk képződik az elváltozáson.

A mérsékelt égövön a populáció nagy része gyermekkorban, a serdülőkor előtt átesik a primer infekción, és az esetek télen-kora tavasszal halmozódnak. A trópusi égövön a felnőtt lakosság fogékonysága nagyobb, mint a gyermekeké. A gyermekkori herpes-zoster ritka; kockázatát az első életévben átvészelt varicella és az intrauterin átvitt fertőzés növeli, későbbi korban átvészelt bárányhimlő csökkenti. Incidenciája 60 év felett folyamatosan emelkedik, egyformán érintve férfiakat és nőket. A celluláris immunitás gyengülése kedvez a reaktivációnak és a zoster kialakulásának, így gyakoribb leukémiában, lymphomában, szolid tumorban szenvedőkben, transzplantáltakban és HIV-fertőzöttekben. Bárányhimlő és övsömör esetében a pörkösödés kialakulásáig a beteget izolálni kell. A VZV-fertőzés bejelentendő.

Klinikum

A VZV által okozott elsődleges fertőzés következtében alakul ki a varicella, vagyis a bárányhimlő, amely alapvetően egy jóindulatú fertőző megbetegedés az immunkompetens egyénben. Az immunkomprimáltaknál a fertőzés súlyos, esetleg végzetes kimenetelű is lehet. A primer fertőzés eredményeként kialakuló bárányhimlő a klasszikus gyermekkori fertőző betegségek közé tartozik. Testszerte elszórtan, hólyagos kiütéssel, lázzal és rossz közérzettel jár, komplikációként előfordulhat központi idegrendszeri fertőzés, tüdőgyulladás, másodlagos bakteriális fertőzések és halálos kimenetelű is lehet. A fertőzés inkubációs ideje 14–15 nap (10–21 nap), de már a klinikai tüneteket megelőzően 1–2 nappal és a klinikai tüneteket követő 5–7 napon túl fertőz. A kiütések a macula, papula, vesicula stádiumokon át a pörkösödésig, viszonylag rövid idő alatt (24–48 óra elteltével) jutnak el. A kiütések különböző stádiumokban figyelhetők meg, jellemző a centrális terjedés, ezért azok az arcon és a törzsön sűrűbben helyezkednek el, mint a végtagokon. A pörkök leválása 1–2 hét elteltével figyelhető meg, némely esetben hypopigmentációt hagyva, maguktól gyógyulnak. Megjelenhetnek a conjunctiván, az oropharynxban és a húgy-ivarszervek nyílásaiban. A helyi tünetek mellett szisztémás tünetek, láz, rossz közérzet, fejfájás, étvágytalanság is jelentkezhet. Invazív VZV-fertőzés ritkán előfordulhat pl. pneumonia, arthritis, osteomyelitis, nekrotizáló fasciitis, szepszis formájában. Központi

idegrendszeri komplikációként cerebellaris ataxia, meningoencephalitis, meningitis, vasculitis fordulhat elő. A primer fertőzést követően a VZV a dorsális érzőganglionokban latenciába vonul, és a reaktivációja herpes-zoster kialakulásához vezet, amely a fertőzött ganglion beidegzési területén a dermatómának megfelelően féloldalt jön létre, amint a 24.6. ábrán látható, ez fájdalmas, hólyagos elváltozással, helyi gyulladással jár, és szövődményként postherpeticus neuralgia (PHN) követheti.

A várandósság alatti primer VZV-fertőzés kimenetele a gesztációs kortól függ. A korai terhességben az embrió elhalása valószínű, de ritkán súlyos fejlődési rendellenesség, az ún. congenitalis varicella szindróma is kialakulhat. Kritikus továbbá, ha az anyai varicella a szülést megelőző 5 napon és a szülést követő 2 napon belül manifesztálódik, ugyanis ekkor a viraemia miatt nagy valószínűséggel fertőződik az újszülött, mert még nem alakult ki az anyai ellenanyagválasz. A 24.5. táblázat a neonatalis varicella patomechanizmusát foglalja össze. Az újszülöttben progresszív neonatalis varicella alakulhat ki, amelyet bevérző bőrkiütések, pneumonia, hepatitis vagy akár a fertőzés disszeminálódása jellemez. A várandósság alatti VZV-fertőzés lehetséges következményeit a 24.6. táblázat mutatja be.



24.6. ábra. Herpes-zoster klinikai képei, felnőtt beteg (a szerző felvétele)

24.5. táblázat. A neonatalis varicella patomechanizmusa

Az anyai varicella kezdete	A neonatális varicella		
	kialakulásának		letalitása
	ideje	aránya	
szülést megelőző 5 nap, azt követő 2 nap	5–12. életnap	20%	>30% (kezeletlen esetben)
szülést megelőző 5 napon túl	0–4. életnap	25%	0%

24.6. táblázat. A várandósság alatti VZV-fertőzés lehetséges következményei

	Átvészelttség, zoster (VZV IgG+/IgM-) 90–95%	Fogékonyság (VZV IgG-/IgM-) 5–10%
Várandósság alatti fertőzés	szekunder (reaktiváció) herpes-zoster	primer varicella 5–7 eset/10 000 terhesség
Magzat fertőződése	0% !!!	1–3% (2%)
A magzati fertőzés lehetséges klinikai megnyilvánulásai	nincs !!!	congenitalis varicella szindróma [0,4%] (végtag hypoplasia, szem- és központi idegrendszeri károsodások, microcephalia, mentális retardáció, chorioretinitis, bőrhiányok, heggesedések) nincs lehetőség meggyógyítani (első eset: 1947)

Laboratóriumi diagnosztika

A virológiai laboratóriumi diagnosztika történhet molekuláris módszerekkel és vírusizolálással is. A liquorból történő direkt vírusnukleinsav kimutatására a leggyorsabb módszerek a PCR alapú technikák, amelyeket a rutindiagnosztikában alkalmazunk, és nemcsak a liquormintákból, hanem hólyagbennékből, bőrcikarék-ból, szemészeti mintákból (pl. corneacikarék, üvegtesti mosófolyadék) is. A molekuláris virológiai diagnosztikai módszerek alkalmazása egyre fontosabbá válik, szenzitivitása lényegesen jobb az izolálásnál, mivel a vírus-DNS stabilabb, mint maga az infektív virion, továbbá fontos módszer a bőrtünetek nélkül zajló VZV meningitisben, amely főként felnőttekben figyelhető meg. A direkt antigénkimutatás immunfluoreszcencia vizsgálattal, antigén ELISA módszerrel végezhető. A vérből és liquorból IgM, IgG és IgA típusú ellenanyag kimutatása indirekt immunfluoreszcenciával vagy különböző ELISA, CLIA módszerek alkalmazásával történhet. Savópárból ellenanyag-titer-emelkedés vizsgálata végezhető. A vírus-specifikus IgM és IgA jelen lehet varicellában és zosterben is. A rekurrens fertőzésben savópár négyszeres IgG-titer-emelkedése diagnosztikus. Az IgG kimutatása informál a védettségről és immunkompromittáltak reaktivációjának lehetőségéről.

A magzati fertőződés vizsgálata történhet magzatvízből PCR alapú módszerekkel, de a magzati vér IgM-vizsgálata is lehetséges. A magzat fertőződése előfordulhat a magzat károsodása nélkül is. A fertőződés idejétől függően a születéskor detektálható IgM utalhat intrauterin fertőzésre. Neonatális varicella laboratóriumi megerősítése a léziók fluoreszcens vizsgálatával, vírusizolálással, PCR alapú technikákkal vagy vérből IgM kimutatásával történhet.

Megelőzés és terápia

A megelőzés első lehetősége az átvitel megakadályozása, mivel a beteg a kiütések megjelenése előtt 1–2 nappal már fertőzőképes lehet, ez nehéz. A beteget érdemes elkülöníteni. A varicella-zoster elleni hiperimmun gamma-globulin (VZIG) magas IgG-titerű humán immunserum, amelyet varicella vagy herpes-zoster expozíciónak kitett és súlyos varicella kialakulása szempontjából magas kockázatú betegek (immunszupprimált, súlyos alapbetegségben szenvedő, várandós, újszülött) passzív immunizálására ajánlott, melyet az expozíciótól számított 96 órán belül szükséges beadni. Az acyclovir profilaxis megelőzheti a betegség kialakulását, de csak akkor, ha az inkubációs időben már elkezdik az adagolását. Az acyclovir profilaxis csökkenti a herpes-zoster kialakulásának kockázatát is, azonban a hosszú távú alkalmazás kedvez a rezisztens mutánsok kialakulásának.

Élő attenuált vírust tartalmazó varicella-vakcina van forgalomba, amely az Oka törzset (egy japán kisfiú klinikai izolátumából, sorozatos passzálásából származik) tartalmazza, 1974-ben alkalmazták először. A vakcina humorális és sejtes immunválaszt is indukál, ezzel biztosítja a hosszú távú védelmet. A korai specifikus T-sejt választ indukáló hatása miatt azonnal az expozíció után alkalmazva is hatékony. A varicella megelőzésére két vakcina törzskönyvezett hazánkban, mindkét oltóanyag élő, attenuált vírust tartalmazó, liofilizált készítmény. 2009-től kezdve minden korcsoportban két dózist kell adni a hatékony immunizáláshoz. Magyarországon 2019-től a varicella-vakcina bekerült a kötelező védőoltási rendbe, életkorhoz kötötten betöltött 13. és 16. hónapos korban. Munkakörhöz kapcsolódó védőoltásként a munkáltatónak biztosítani kell az immunhiányos betegek, várandós nők és az újszülöttek, csecsemők ápolását/gondozását végző fogékony egészségügyi dolgozók varicella elleni védőoltását. A herpes-zoster incidenciáját és súlyosságát az élő attenuált VZV-vakcina magas hatékonyságú készítménye szignifikánsan csökkenti egészségesekben 60 éves korban vagy afelé. Az *Alphaherpesvirinae* családba tartozó humán kórokozók (HSV-1, HSV-2 és VZV) fertőzéseinek komplikációt, az antivirális terápia és a fertőzés megelőzésének lehetőségeit a 24.2. táblázat foglalja össze. A kezeléssel kapcsolatos további leírást lásd az *Antivirális kemoterápia* című fejezetben.

Epstein-Barr-vírus (humán gammaherpesvírus 4)

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A Föld lakosságának több, mint 90%-a Epstein-Barr-vírrussal (EBV) fertőzött. A vírus nyállal, különböző testnedvekkel terjed, de vérrel a transzplantált szervekkel és csontvelővel is átvihető a fogékony személyekre. Az EBV-hordozó emberből rendszeresen ürül a vírus, a legnagyobb mennyiségben a nyállal, az egészséges felnőttek 15–20%-ában, az immunkompromittált betegek 50–90%-ában mutatták ki. Kedvezőtlen higiénés körülmények között kisgyermekkorban, rendszerint tünetmentesen zajlik a fertőzés. A jó higiénés körülmények elterjedésével a fertőzés egyre későbbi életkorban következik be, egyre nagyobb hányada esik egybe a fiatalok szexuális érdeklődésének kialakulásával, az ezzel járó csókolózással, amire a fertőzés által okozott kórkép, a mononucleosis infectiosa egyik elnevezése a „kissing disease” is utal. A fertőzés szezonális ingadozást nem mutat. Az EBV-nek két altípusa, az EBV-1 és EBV-2 különíthető el egymástól. Közöttük biológiai, geográfiai és etnikai különbségek egyaránt megfigyelhetők.

Klinikum

Gyermekkorban a primer fertőzés általában tünetmentes, a serdülő- és a felnőttkorban bekövetkező primer EBV-fertőzés hatására kialakuló betegség torokfájással, lázzal, lép- és nyirokcsomó-megnagyobbodással járó *mononucleosis infectiosa* kórképet okozza (75–80%-ban), amely néha hepatitis kialakulásával is jár. A kórkép lényege a B-sejtek poliklonális transzformációja és szaporodása, majd az EBV-antigéneket kifejező B-sejtek ellen fellépő erőteljes T-sejtes immunválasz. Általában 2–4 hét után spontán gyógyul.

A *Burkitt-lymphoma* az Egyenlítő mentén előforduló endémiás forma jellegzetessége, hogy a Burkitt-lymphoma-sejtek az esetek döntő többségében latens EBV-genomokat hordoznak. Sporadikus formában bárhol előfordulhat a világon, a sporadikus eseteknek csak a töredéke hordoz EBV-t. Feltételezik, hogy az EBV egyes latens géntermékei a MYC fehérje apoptózis indukáló hatását ellensúlyozzák, hozzájárulva ezzel a lymphoma kialakulásához. A MYC gén kromoszóma transzlokáció révén történő aktiválása és diszregulációja alapvető szerepet játszik ebben a folyamatban. A *nasopharingeális carcinoma* Kína délkeleti tartományaiban endémiás. Az anaplasztikus alak gyakorlatilag minden esetben EBV-pozitív. A daganatok többségében kifejeződik az LMP1 virális onkoprotein. Immunhiányos és immunszuppresszált egyének lymphoproliferációi esetében, mivel nincs hatékony immunvédekezés, az EBV által transzformált B-sejtek korlátlanul szaporodhatnak (AIDS-betegek, csontvelő- vagy szervtranszplantáltak, immun-suppresszív gyógyszerekkel kezelt betegek). Az *in vitro* immortalizált lymphoblasztoid sejtvonalakhoz hasonlóan 6 EBNA és 3 LMP detektálható ezen lymphomasejtekben. A lymphomák kialakulását az EBV DNS-szintjének emelkedése előzi meg a betegek szérum-, plazma- és fehérvérsejtjeiben.

Hodgkin-kór esetében a Sternberg–Reed-sejtek a Hodgkin-lymphomák mintegy felében hordoznak latens EBV-genomokat. Ezek a sejtek a nyirokszervek centrum germinativumaiban károsodást szenvedő B-sejtek utódai. Az LMP1 és LMP2A onkoproteinek, valamint az EBER1 és 2 RNS-ek kifejeződése közrejátszhat az apoptózis felfüggesztésében e lymphomák kialakulása során. Az EBV lítikus ciklusának bekapcsolása, a fokozott vírus-terhelés és a lítikus vagy latens EBV-antigének celluláris antigénekké váló keresztreakciója megindíthatja vagy fenntarthatja azokat a folyamatokat, amelyek szisztémás lupus erythematosus, sclerosis multiplex vagy rheumatoid arthritis kialakulásához vezetnek. A *szisztémás lupus erythematosus* kiváltható EBNA1 peptid vagy fehérje kísérleti állatokba oltásával és ismert, hogy EBNA1 és EBNA2 peptidek keresztreakciót adnak lupus autoantigének ellen irányuló antitestekkel. A *sclerosis multiplex* kialakulásában az EBNA1, BRRF2 és BALF5 vírusfehérjék, *rheumatoid arthritis* előidézésében pedig az EBNA1, BALF4, BOLF1 és BALF2 EBV proteinek játszhatnak szerepet. Az *orális hajás leukoplakia* az AIDS-ben szenvedő betegekben, ritkábban transzplantáltakban megjelenő fehér hámszaporulat a nyelv laterális oldalán. A laesióban az EBV minden esetben kimutatható. Szövet-tanilag jóindulatú, nem malignizálódik, de megjelenése az alapbetegség prognózisa szempontjából kedvezőtlen. Az EBV-fertőzés lehetséges következményeit, komplikációit a 24.7. táblázat foglalja össze.

Laboratóriumi diagnosztika

Az EBV jelenlétét a szervezetben a klasszikus direkt diagnosztikai módszerekkel nehezen lehet kimutatni, mert nem jól replikálódik sejtenyészetben és nem mutat cytopathiás hatást. A PCR alapú módszerek elterjedése előtt a mintákat EBV-mentes köldökzsinórvér lymphocytákra oltották, és a sejtekből a fertőzés következtében

24.7. táblázat. Az EBV-fertőzés lehetséges következményei

Vírus	Besorolás	Perzisztálás helye	Fertőzés következményei, komplikációk
EBV (HHV-4)	<i>γ</i> -alcsalád <i>(Herpesvirales, Herpesviridae, Gammaherpesvirinae, Lymphocryptogenus)</i>	B-lymphocytasejtvonal elemei	mononucleosis infectiosa (75–80%) Burkitt-lymphoma nasopharingeális carcinoma X-kromoszómához kötött lymphoproliferatív szindróma, lymphoproliferatív megbetegedések Hodgkin-kór letális „midline” granulóma hepatitis, encephalitis, autoimmun kórképek poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség (PTLD) primer CNS lymphoma (PCL)

kialakuló halhatatlan, állandóan növekvő sejteket vizsgálták. A vírus izolálása (köldökvérből származó B-sejtek fertőzésével) hosszadalmas és a rutin diagnosztikában nem használt módszer.

Immunkompetensek rutin laboratóriumi diagnosztikája elsősorban szerológiai módszerekkel és gyors tesztekkel történik (ELISA, CLIA, indirekt immunfluoreszcencia, Western-blot, Line Immunoassay). A fertőzés alatti és utáni savópárok összehasonlító vizsgálata nem alkalmas az aktuális és a korábbi fertőzések elkülönítésére, mivel a szervezet antitestmintázata a tünetek eltűnéséig nem stabil. Az EBV által okozott mononucleosis infectiosa alatt autoantitestek és heterofil antitestek termelődnek. Az utóbbiak kimutatása (heterofil agglutináció, Paul–Bunnell-reakció) segítséget nyújthat az EBV és más vírusok (pl. CMV) okozta mononucleosisok elkülönítésében. A víruskapszid antigénnel (VCA) szemben IgM majd IgG ellenanyagok jelennek meg. Az anti-EBNA-1 IgG ellenanyagok típusosan a primer fertőzés után 3–4 hónappal jelennek meg. Az utóbbi három szerológiai markerrel nagy biztonsággal lehet diagnosztizálni vagy kizárni a primer EBV-fertőzést. A legyengült immunvédekezés mellett kialakuló EBV-betegségeket víruskapszid és a korai antigénekre specifikus IgA és magas titerű IgG ellenanyagok jelenléte jelezheti.

Sérült humorális immunitás esetén, az elégtelen antitest válasz miatt a szerológiai vizsgálat félrevezető lehet,

így az EBV-infekció diagnosztikájában nem használható. Ilyenkor a vírus direkt kimutatásán alapuló molekuláris tesztek javasoltak (PCR, real-time PCR, NASBA). Legelterjedtebb a real-time PCR-vizsgálat, a vírus a reaktiváció során a teljes vérből, a szérumból és a plazmából egyaránt kimutatható. A rutin diagnosztikában főleg a plazmából mutatjuk ki az EBV DNS-t, mivel a fehérvérsejtekben perzisztáló vírus reaktiváció nélkül is pozitív eredményt adhat. Az idegen donoros őssejt-transzplantáltakban a transzplantáció után 3 hónapig javasolt heti rendszerességű real-time EBV PCR-szűrés, melynek segítségével a vírus reaktivációja korán detektálható, továbbá alkalmas lehet az EBV-betegségben a terápiás válasz monitorozására. Az őssejttranszplantációt követően az EBV okozta lymphoproliferatív betegség diagnosztikájában kiemelt szerepe van a szövettani mintavételnek. A lymphoproliferatív betegségek hátterét az egyik transzformáló látens géntermék, az EBNA-2 kimutatásával lehet igazolni, a jelentősége az, hogy az immunsuppresszió csökkentésével (pl. a transzplantáltak anti-rejekciós terápiájának módosításával) a szervezet képes lehet spontán kilökni a lymphoproliferatív sejteket. A biopsziás minták virális nukleinsav-tartalmának kimutatására az EBER RNS *in situ* hibridizáció a „gold standard” eljárás. A paraffinba ágyazott mintákban a látens és lítikus fázisban expresszálódó gének egyaránt kimutathatók.

24.8. táblázat. A *Gammaherpesvirinae* alcsaládba tartozó humán kórokozók komplikációnak antivirális terápiája és a fertőzés megelőzésének lehetőségei

Vírus	Fertőzés következményei, komplikációk	Antivirális terápia	Vakcina/megelőzés lehetősége
EBV (HHV-4)	mononucleosis infectiosa (75–80%), Burkitt-lymphoma, nasopharyngealis carcinoma, X-kromoszómához kötött lymphoproliferatív szindróma, lymphoproliferatív megbetegedések Hodgkin-kór, letális „midline” granulóma, hepatitis, encephalitis, autoimmun kórképek, poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség (PTLD) primer CNS lymphoma (PCL)	acyclovir ganciclovir foscarnet cidofovir	vakcina jelenleg nincs forgalomban transzplantációt követő EBV- pozitív lymphomák megelőzése ganciclovir, valganciclovir előkezelés
KSHV (HHV-8)	Kaposi-szarkóma, testüregi lymphoma (BCBL), Castelman-betegség, hajszáler és endothelsejt eredetű jóindulatú növedékek, myeloma multiplex (MM), MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance-ismeretlen jelentőségű monoclonalis gammopathia), Waldenström-macroglobulinaemia, encephalitis, meningoencephalitis	anti-retrovirális terápia, ha HIV- fertőzött az egyén cidofovir foscarnet ganciclovir	vakcina jelenleg nincs forgalomban higiénés rendszabályok szervátültetésben részesült, HHV-8 hordozók immunsupp- resszív kezelésére rapamycin

Megelőzés és terápia

Hatékony EBV-vakcina jelenleg nincs forgalomban. A transzplantációt követő EBV-pozitív lymphomák kialakulása megelőzhető ganciclovir vagy valganciclovir kezeléssel. A megelőzés hatásos módja lehet a higiénés rendszabályok betartása. A 24.8. táblázat összefoglalja a fertőzés lehetséges következményeit, az antivirális terápia és a fertőződés megelőzésének lehetőségeit. A kezeléssel kapcsolatos részletes leírást lásd az *Antivirális ke-moterápia* című fejezetben.

Cytomegalovírus (humán betaherpesvírus 5)

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A cytomegalovírus (CMV) -fertőzés forrása a fertőzött egyén különböző testfolyadékai, így a nyál, vizelet, széklet, könny, vér, méhnyakváladék, ondófolyadék és az anyatej. A vírus terjedhet transzplantált szervvel, csontvelővel, ritkán vértranszfúzióval, a várandósság alatt anyáról magzatra, szüléskor a fertőzött hüvelyváladékkal vagy később az anyatejjel az újszülöttre. A koraszülött csecsemők kb. 15%-a születés után a szeropozitív édesanyjától az anyatejben ürülő vírus útján fertőződik. Az átvészelttség az életkorral arányosan nő, a népesség szeroprevalenciája 30–97%-ig terjed, ez függ az életkortól, nemtől, a szociális és gazdasági viszonyoktól. Magyarországon a felnőtt lakosság körülbelül 86%-a szeropozitív, várandósok körében a CMV-szeroprevalencia a kedvező higiénés viszonyokra jellemző, 40–80% védett.

Klinikum

A primer CMV-fertőzés az ép immunrendszerrel rendelkező személyekben gyakran tünetmentes, vagy enyhe nem specifikus tünetek jelentkeznek (gyengeség, láz, izzadás, izomfájdalom, atípusos lymphocytosis és hepatitis), vagy mononucleosis infectiosa alakulhat ki. A mononucleosis infectiosa-esetek kb. 20–25%-áért a CMV felelős, amelyet a negatív heterofil agglutinációs teszt (Paul–Bunnell) jellemez. CMV-mononucleosis esetén maculopapulosus, morbilliform, scarlatiform vagy rubeolaszerű bőrkiütések jelentkezhetnek. Az akut fertőzés után visszamaradó myocarditis, pleuritis, arthritis, encephalitis vagy Guillain–Barré-szindróma ritka és súlyos szövödménynek számít. A rekurrens fertőzés immunkompetens egyénekben általában tünetmentes.

Az immunológiailag károsodott egyénekben gyakran súlyos betegségek fordulnak elő mind a primer fertőzés, mind pedig a reaktiváció során. Transzplantált személyeknél és AIDS-stádiumban lévők között növekszik az életet veszélyeztető kórképek száma: CMV-pneumonia és -chorioretinitis, colitis, encephalitis. A CMV által okozott infekció az egyike a leggyakrabban előforduló szervátültetést követő virális fertőzéseknek, amely befolyásolja a transzplantált szerv és a beteg túlélését is.

A CMV-fertőzés a leggyakoribb veleszületett vírusinfekció, az élveszülések 0,2–2,2%-át érinti világszerte. A magzat fertőzése a várandósság bármely trimeszterében bekövetkezhet. A primer anyai CMV-fertőzés kb. 40%-ban (25–75%) átterjed a magzatra. Rekurrens fertőzés után ez az arány 0,5–1%, ami arra utal, hogy az anyai immunitás – ha nem is akadályozza meg, de – jelentősen csökkenti a vírus átvitelét. Magyarországon becslések alapján az újszülöttek 1–2%-a születik kongenitális CMV-fertőzéssel, a magzatok 10–15%-ában születéskor

24.9. táblázat. A várandósság alatti CMV-fertőzés lehetséges következményei

	Átvészelttség (CMV IgG+/IgM-) 40–80%	Fogékonyság (CMV IgG-/IgM-) 20–60%
Várandósság alatti fertőzés	szekunder (reinfekció, reaktiváció) 0,5–1%	primer 1–4%
Magzat fertőződése	1% körüli	40% (25–75%)
A magzati fertőzés lehetséges klinikai megnyilvánulásai	hallás-, látáskárosodás, késői, többnyire enyhe mentális károsodás	spontán abortusz, magzatkárosodás (hepatosplenomegalia, hyperchrom anaemia, erythroblastosis, microcephalia, hydrocephalia, ventriculomegalia, intracranialis calcificatio, növekedési rendellenesség), halva születés, újszülöttkori CMV-betegség, hallás-, látáskárosodás leggyakoribb bőrtünetek: petechia, icterus, purpura, blueberry muffin baby, morbilliform kiütések

észlelnek klinikai tüneteket, legsúlyosabb megnyilvánulása a cytomegalias zárványbetegség. Tünetei a hepatosplenomegalia, sárgaság, petechiák, purpurák, microcephalia, agyi kalcifikáció és chorioretinitis. Ezeknél a csecsemőknél a központi idegrendszer fejlődési zavarainak mértékétől függően szellemi visszamaradottság, progrediáló halláskárosodás és látászavar jelentkezik, a csecsemők egy része meghal. A tünetmentes CMV-fertőzött újszülöttek 10–15%-ában évek múlva, esetleg csak iskoláskorra alakulnak ki a progrediáló neurológiai elváltozások. A várandósság alatti CMV-fertőzés lehetséges következményeit a 24.9. táblázat foglalja össze.

Transzplacentárisan történő vírusátvitel során a viraemia alatt a vírus a méhlepényen át a foetusba jut, ahol cytolysis és vasculitis miatt fokális elhalások, gyulladások lesznek. A magzati károsodás mértéke az átjutott vírus mennyiségétől, a CMV-törzs virulenciájától és a gesztációs kortól függ. A várandósság első felében (24 hétig) történt fertőzés után a magzatnak születésekor már tünetei vannak. A gesztáció későbbi szakában történt fertőzés esetén tünetmentesen fertőzött gyermek születik, akinek a születés után fokozatosan lesznek tünetei. A graviditás 3–4. hónapjában történt fertőzés okozza a CMV-encephalitist, mely micro- és hydrocephaliához, periventriculáris meszesedéshez, mentális retardációhoz vezet. Előfordul, hogy a CMV hepatitis és következményes ascitest okoz, ez ultrahangvizsgálattal észrevehető. Prenatális diagnosztika különítheti el az egyéb ok miatt kialakult elváltozástól (pl. a parvo- vagy hepatitis-B-fertőzéstől). A primer anyai CMV-fertőzés után 10–15% eséllyel már a születésekor beteg az újszülött. A tünetmentesen fertőzött újszülöttek és a halállal végződő esetek között számos átmenet van. Leggyakrabban icterus (direkt bilirubinszint-emelkedéssel), emelkedett ALT-értékek, thrombopenia, petechiák, hepatosplenomegalia, hepatitis, micro- és hydrocephalia, intracranialis meszesedés, chorioretinitis, microphthal-

mia, letargia, tónuseloszlási zavar, gyenge szopókészség, görcsök észlelhetők. Májelégtelenség és disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC) léphet fel. Microphthalmia, cataracta, fogzománc dysplasia tarkíthatja a képet. Születés után a súlyos, disszeminált betegségben az újszülöttek 20–30%-a meghal. A permanens idegrendszeri károsodás okozza a később kialakuló tüneteket. A gyermekek 90%-ánál alakulnak ki maradandó neurológiai eltérések, ha születéskor tüneteik voltak. A leggyakoribb a sensoneuralis, többnyire kétoldali és súlyos halláscsökkenés, amely még a tünetmentesen született gyermekek között is kialakul. Az intrauterin CMV-fertőzött újszülött nagy tömegű vírust ürít környezetébe éveken át, tüneteire való tekintet nélkül, ezáltal a fertőzés fő fenntartója a populációban. A perinatális CMV-fertőzés, a CMV-ürítés sajátosságai miatt, létrejöhet a szülés alatt (intrapartum) a fertőzött cervix- vagy hüvelyváladékkal. Az érett újszülöttben általában tünetmentesen zajlik az intranatális és postnatális CMV-fertőzés, de CMV-pneumonitis is kialakulhat. Az átvitel 25–50%-os, ezt elősegíti az idő előtti burokrepedés. Születés után az anyatejjel 40–60%-ban átvihető a vírus, ilyenkor a magzat garat-, illetve nyelőcső-mucosájára kerül, majd a nyálmirigyekbe. Ekkor az újszülöttnak van már anyai ellenanyaga, így általában nem lesznek tünetei. Ha azonban a vírus aspirációval a tüdőbe jut, pneumonitist okozhat. Az újszülött 4–18 héttel később lesz vírusürítő, főleg a nyálával és a vizeletével. Lehetséges átviteli mód volt régebben a vérátömlesztés, amely után 50% gyakorisággal fertőződtek meg az újszülöttek. A 4–12 hét után várható tünetek nyirokcsomó-, máj- és lépnagyobbodás, pneumonitis, hemolitikus anaemia. A transzfúzióra vett vérek leukocytamentesítése, illetve a CMV-szeronegatív donoroktól származó vér használata ezt a fertőzési módot megszüntette. A CMV-fertőzés lehetséges következményeit, komplikációit a 24.10. táblázat összegzi.

24.10. táblázat. A CMV-fertőzés lehetséges következményei

CMV (HHV-5)	β-alcsalád <i>(Herpesvirales, Herpesviridae, Betaherpesvirinae, Cytomegalovirus genus)</i>	CD34+ myeloid prekurzor sejtek	mononucleosis infectiosa (20–25%) hepatitis, pneumonia, encephalitis, nephritis, oophoritis, myocarditis HIV-fertőzöttekben: retinitis, polyradiculopathia, ulcerativ colitis, oesophagitis kongenitális és perinatális fertőzések: spontán abortusz, magzatkárosodás (hepatosplenomegalia, hyperchrom anaemia, erythroblastosis, microcephalia, hydrocephalia, ventriculomegalia, intracranialis calcificatio, növekedési rendellenesség), halva születés, újszülöttkori CMV-betegség, hallás-, látáskárosodás leggyakoribb bőrtünetek: petechia, icterus, purpura, blueberry muffin baby, morbilliform kiütések
----------------	---	---	---

Laboratóriumi diagnosztika

A fertőzés laboratóriumi diagnózisa a klinikai tünetek észlelése mellett a megfelelő virológiai módszerekkel történik. A vírus direkt (vírusizolálás, virális antigén és virális nukleinsav kimutatása, elektronmikroszkópos vizsgálat) és indirekt vizsgálatára (humorális és celluláris immunválasz vizsgálata) többféle módszer alkalmazható. A humorális immunválasz vizsgálatára az ELISA, CLIA, indirekt immunfluoreszcencián alapuló eljárások, Western-blot, Line Immunoassay jól alkalmazható. A CMV-specifikus IgM jelenléte igen érzékeny indikátor a folyamatban lévő vagy nem régen lezajlott fertőzésnek, azonban az IgM jelenlétének diagnosztikus értéke korlátozott, mivel nincs megfelelő CMV-specifikus IgM standard, és nagyok a különbségek az egyes cégek által előállított tesztek érzékenysége között. Számos esetben számolnak be álpozitív és álnegatív eredményekről, továbbá a primer CMV-fertőzést követően az IgM akár kilenc hónapig is kimutatható lehet a vérsavóban, megjelenhet a vírus reaktiválódásakor és reinfekciókor is. A CMV-specifikus IgM immunoblot, amelynek érzékenysége és specificitása 100%, egy jó standard teszt, amely megerősíti a CMV-specifikus IgM jelenlétét a vérsavóban. A primer fertőzés szerológiai bizonyítékának tekintik a CMV-specifikus IgG ellenanyag megjelenését (IgG-szerokonverzió). A celluláris immunválasz vizsgálata a specifikus CTL-sejtek kimutatása, amelyek CMV-aktiváció idején nagy számban jelennek meg és fontos szerepük van a reaktiváció és a betegség visszaszorításában. A celluláris immunválasz 70–90%-ban a pp65, pp50 és gB antigének ellen irányul. Ha a várandós CMV-IgM vizsgálati eredménye pozitív, fontos annak a megállapítása, hogy primer vagy rekurrens a fertőzése. Az IgG-pozitivitás esetén további vizsgálatként a CMV-IgG-aviditás vizsgálata jön szóba. Az aviditási vizsgálattal a közelmúltban (4 hónapon belül), illetve régebben (4 hónapon túl) történt fertőzésre lehet következtetni. Az aviditási vizsgálatnak igazi jelentősége a korai terhességben van, amikor eldönthető, hogy az anya CMV-fertőzése primer fertőzés vagy reaktiváció következménye-e. Amennyiben a várandós CMV-IgG-vizsgálat eredménye negatív, akkor a korszerű szakvélemények a várandós folyamatos ellenőrzését javasolják. A 24.7. ábra a kongenitális cytomegalovírus-fertőzés laboratóriumi diagnosztikai sémáját mutatja be.

A direkt víruskimutatási módszerek közül a vírusizolálás torokmosófolyadékból vagy a vizeletből a legeredményesebb, de vérből vagy a vírussal fertőzött szervek biopsziás anyagából is lehetséges emberi fibroblaszt sejtkultúrákon, ez több hetet is igényelhet az infektív vírus mennyiségétől függően. Gyorsabb eljárás az ún. „shell vial” módszer, amely a vizsgálati anyag sejtkultúrára vitele után 24 órán belül eredményt ad. Az izolált CMV

törzsek genomja restrikciós enzimanalízissel meghatározható és a módszer segítségével a vírustörzsek terjedése követhető. A vírusnukleinsav kimutatására és mennyiségének meghatározására a legelterjedtebbek a PCR-n alapuló módszerek (PCR, nested-PCR, real-time vagy kvantitatív PCR, szekvenálás). A CMV-viraemia kimutatása prognosztikai jelentőségű transzplantáltakban, a kvantitatív PCR (Q-PCR) és a CMV antigenaemia teszt (a pp65 vírusantigén kimutatása perifériás fehérvérsejtekben) megfelelnek a diagnosztikai elvárásoknak. További lehetőségek a virális nukleinsav vizsgálatra az mRNS pp67 kimutatása NASBA (nucleic acid sequence based amplification) módszerrel, az *in situ* hibridizációs technikák. A várandósság során a magzati szövetek vizsgálatára is szükség lehet. A chorionbolyhokból a terhesség 10–12. hetében lehet mintát venni. Amniocentézisre a középső trimeszterben (16–28. hét) kerülhet sor. Köldökzsinórvért a 16. terhességi hét után lehet venni. Az amniocentézis során nyert magzatvízből a CMV-specifikus nukleinsav kimutatását PCR módszerrel a 20. gesztációs hét után célszerű elvégezni. Amennyiben a PCR negatív eredményt ad, nincs teendő, ha viszont pozitív, akkor a Q-PCR a következő lépés. 100 000 CMV kópia/ml alatti az eredménynél alacsony a kockázat a szimptomás magzati fertőzésre; amennyiben 100 000 CMV kópia/ml feletti az eredmény, a kockázat fokozott. A postnatalis diagnosztika mindkét esetben javasolt. A születést követően a két héten belül kimutatott vírus-specifikus nukleinsav vagy a vírus izolálása a vizeletből kongenitális fertőzést igazol. Retrospektív kongenitális CMV-fertőzés vizsgálatára a szűrőpapírra levett szárított vércseppminta (Dried Blood Spot – DBS), amelyet minden újszülöttről az anyagcsere-betegség szűrésére vesznek le, nagyon jól alkalmazható a CMV-DNS kimutatására is.

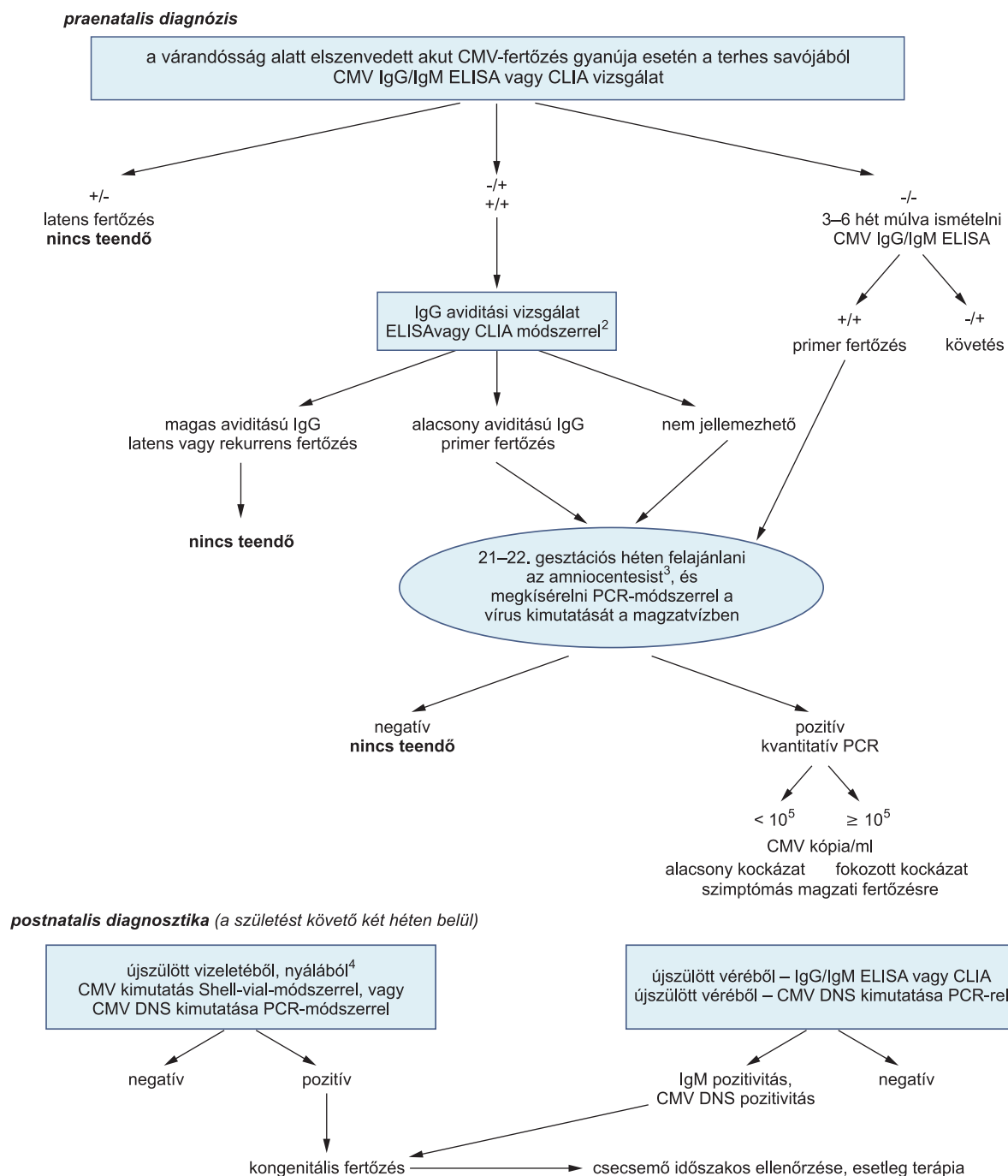
Megelőzés és terápia

A CMV-fertőzések túlnyomó része tünetmentes, a vírus-ürítés a primer fertőzés után évekig is eltarthat, a vírus életreszóló latenciát alakít ki a gazdaszervezetben, és a latensen perzisztáló vírus időnként reaktiválódva újra aktív fertőzést idézhet elő, ilyenkor a környezetbe ürül, így a fertőződés megelőzése nehézségekbe ütközik. A megbetegedések kivédésére olyan vakcinára lenne szükség, amely a humorális és celluláris immunvédelem kialakítását is biztosítja. Biztató eredmények mutatkoznak néhány virális immunmoduláló fehérjével kapcsolatban, a rekombináns antigének alapuló vakcinákkal az oltóanyag fejlesztésekben, kiszorítva az elölt kórokozókat vagy darabjaikat tartalmazó hagyományos oltóanyagokat.

A hatásos védőoltás hiányában is elkerülhető, illetve csökkenthető a várandósok aktív CMV-fertőzése, ha felhívjuk a figyelmet a fertőzés forrásaira, veszélyei-

re, és ismertetjük a fertőzés megelőzésének lehetőségeit. A kisgyermekkel foglalkozók oktatása kiemelendő és fontos. A szeronegatív nők a szeropozitív partnereiktől szexuális úton is akquirálhatják a fertőzést. A szerv- és csontvelő-transzplantáltaknál a CMV-fertőzés okozta komplikációk a donorok és recipiensek szűrésével

csökkenthetők. Az immunzuppresszáltakban az újabb és gyors diagnosztikai vizsgálatok lehetővé tették a preemtív antivirális kezelést a morbiditás és mortalitás csökkentésére. A CMV-betegségek kezelésére jelenleg számos antivirális szer alkalmazására van lehetőség. A 24.11. táblázatban láthatók a fertőzés lehetséges követ-



24.7. ábra. A kongenitális cytomegalovírus-fertőzés diagnosztikai sémája¹

¹A kongenitális CMV-fertőzés laboratóriumi diagnózisa nem rutin laboratóriumi feladat, de gyanú esetén indokolt a vizsgálatok elvégzése. ²Az IgG aviditási vizsgálattal eldönthető, hogy primer vagy rekurrens a CMV-fertőzés. A primer fertőzés jele az alacsony aviditású IgG jelenléte immunkompetens egyénben a fertőzést követő 16–20 hétig. A várandós primer fertőződését gyakrabban követi a magzat fertőződése (25–75%), mint a rekurrens fertőződését (0,5–1%). ³A fertőzött magzat vizeletével üríti az amnionüregbe a CMV-t. A 20–21. gesztációs hét után indul meg a magzat vizeletürítése. ⁴A születést követő 2 héten belül kimutatott vírus kongenitális fertőzést igazol.

24.11. táblázat. A *Betaherpesvirinae* alcsaládba tartozó humán kórokozók komplikációinak antivirális terápiája és a fertőzés megelőzésének lehetőségei

Vírus	Fertőzés következményei, komplikációk	Antivirális terápia	Vakcina/megelőzés lehetősége
CMV (HHV-5)	mononucleosis infectiosa (20–25%) congenitalis és perinatalis fertőzések hepatitis, pneumonia, encephalitis, nephritis oophoritis, myocarditis HIV-fertőzöttekben: retinitis, polyradiculopathia ulcerativ colitis, oesophagitis	ganciclovir valganciclovir foscarnet cidofovir brincidofovir fomivirsen maribavir letermovir artեսunate	vakcina jelenleg nincs forgalomban, de több vakcinajelölt klinikai vizsgálat alatt, pl. Towne, Towne-Toledo (attenuált vakcina); gB/MF59 (alegység); gB, pp65 (DNS-vakcina) passzív immunizálás: hyperimmunglobulin (specifikus immunglobulin tartalmú, intravénás adagolású készítmény), higiénés szabályok, óvszerhasználat, donorok, recipiensek szűrése
HHV-6A HHV-6B	perzisztens viraemia, exanthema subitum (roseola infantum, 6. kiütéses gyermekbetegség) encephalitis, pneumonia, hepatitis, enyhe lázas betegség, magas láz kiütésekkel, arthritis, krónikus fáradtság tünetegyüttes, GVHD-t is okozhat, mononucleosis infectiosa (3–8%) sclerosis multiplex	ganciclovir valganciclovir foscarnet cidofovir	vakcina jelenleg nincs forgalomban higiénés szabályok
HHV-7	pityriasis rosea (rózsahámlás), exanthema subitum enyhe lázas betegség, petyhüdt bénulás, encephalitis, hepatitis, pneumonia, hasmenés lymphadenopathia, torokgyulladás idült fáradtság tünetegyüttes, gastritis, periodontitis	brincidofovir	vakcina jelenleg nincs forgalomban higiénés szabályok

kezményei és komplikációi, az antivirális terápia és a fertőzés megelőzésének lehetőségei. Az antivirális kezeléssel kapcsolatos részletes leírást lásd az *Antivirális kezelet* című fejezetben.

Humán herpesvírus 6A és 6B (humán betaherpesvírus 6A és 6B)

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A humán herpesvírus 6B (HHV-6B)-DNS-t főként nyálban és a nyálmirigyek sejtjeiben mutatták ki, így a vírus cseppfertőzéssel is terjed. A humán herpesvírus 6A

(HHV-6A) és -6B vertikális, transzplacentáris terjedése is lehetséges, de ez nem gyakori. A HHV-6A feltehetően inkább szexuális úton terjed. Mindkét vírus transzfúzióval és transzplantációval is terjedhet. Világszerte elterjedt vírusok, a felnőtt populáció szeropozitivitása meghaladja a 80%-ot, de fontos megjegyezni, hogy a legtöbb tanulmány nem tesz különbséget a HHV-6A és -6B között. A primer fertőzés kora gyerekkorban, átlagosan 6 hónapos kor után, de leggyakrabban még két éves kor előtt bekövetkezik szinte kizárólag a HHV-6B-vel, általában ezt követi a HHV-6A-val történő fertőződés. Az intrauterin és perinatális fertőzés ritka, a várandósságok 1–2%-ában fordul elő. A HHV-6A és a HHV-6B is kimutatható a terhes nők genitális traktusából, azonban a perinatális terjedés nem bizonyított. Magyarországon várandósok és gyermekek körében ismertek vizsgálati eredmények. A várandósok körében a HHV-6 IgG-vizs-

gálatok 69,81 és 97,00% közötti szeroprevalenciát mutatnak. Az NNK-ban végzett saját vizsgálati eredményeink alapján a várandósok mintáiból 69,81%-ban (106 mintából) és 72,00%-ban (411 mintából) volt kimutatható, egyéb vizsgált vérminták esetében 83,33%-ban volt kimutatható a HHV-6-vírusspecifikus IgG.

Klinikum

A primer HHV-6B fertőzés, amely zömében 6 hónapos és kétéves kor között történik az immunkompetens egyének mintegy harmadában, az enyhe, lázzal, kiütéssel járó betegséget, az exanthema subitumot (roseola infantum), az úgynevezett 6. kiütéses betegséget okozza, de a fertőzés tünetmentes is lehet. A legáltalánosabb komplikációja a primer fertőzésnek a rossz közérzet, myringitis, gasztrointesztinális és légúti tünetek, hepatitis, ritkán központi idegrendszeri megbetegedések (meningoencephalitis, encephalitis és encephalopathia). A primer HHV-6-fertőzés immunszuppresszált egyénekben sokkal súlyosabb megbetegedéseket okozhat. Primer HHV-6A- és HHV-6B-fertőzést írtak le transzplantált egyénekben a HHV-6-pozitív donorszerv miatt. Immunszuppresszált egyénekben a latens fertőzés reaktivációjának vagy a reinfekciónak akár súlyos következményei lehetnek, így láz, kiütések, thrombocytopenia, leukopenia, pneumonia, hepatitis, pancreatitis, colitis, encephalitis, meningoencephalitis, sőt akár csontvelőszuppresszió. Vesetranszplantált betegeknél gyakran tünetmentes vagy nem specifikus tünetekkel, lázzal, gasztrointesztinális tünetekkel jár a reaktiváció, reinfekció. Néha kiütés, veseelégtelenség, hepatitis és májelégtelenség, valamint colitis is előfordulhat, bár az utóbbiak inkább a májtranszplantáltak esetében gyakoriak. HHV-6-fertőzést gyakran mutatnak ki immunszuppresszált egyénekben, melyért a legtöbb esetben a HHV-6B reaktivációja a felelős, amely általában a transzplantáció után 2–4 héttel következik be, de későbbi fertőzéseket is leírtak. A fertőzések, reaktivációk gyakorisága eltérő, csont-

velő-transzplantáltaknál 28–75%, míg szervtranszplantáltaknál 0–82%-ig változhat. Kórokozó képességükben fontos megemlíteni, hogy a HIV-fertőzést erősen aktiválhatja (az AIDS egyik jelentős kofaktora). Aktiválhatja a lappangó EBV-fertőzést. A HPV-16-os típusának E6 és E7 onkoproteint kódoló génjeit aktiválva segíti elő a méhnyakrák előrehaladását. A HHV-6- és a CMV-fertőzés között is összefüggés figyelhető meg, amely szerint a HHV-6 a CMV-t megelőzően reaktiválódhat, mely pre-diszponáló tényező lehet a CMV reaktivációjához.

A HHV-6A fokozott neurovirulenciát mutat a HHV-6B-hez képest, gyakrabban mutatható ki liquorból. Szerepe felmerült sclerosis multiplexben, magzati károsodások kiváltásában, LCH (Langerhas-sejtes histiocytosis)-ban, gyermekek rhombencephalitisében. Májsejtekben és az astrocytákban is képes replikálódni. Ezért is fontos a májtranszplantáltak esetében erre gondolni és megfelelő antivirális védelemben részesíteni, amennyiben a donor szeronegatív az adott herpesvírus szempontjából. HHV-6A általában későbbi életkorban szerzett fertőzés a HHV-6B-hez viszonyítva, klinikai tünetek nélkül perzisztens viraemiát okoz. A szubszaharai területen a gyermekpopulációban a HHV-6A-fertőzés okozza a roseola infantumot (a HHV-6B helyett). Idült fáradtság tünetegyüttesben (CFS) szenvedők mintáiból gyakrabban mutatható ki. Halántéklebény eredetű epilepsziában inkább a HHV-6B dominál, fulmináns encephalitisekben pedig a HHV-6A. A HHV-6A- és HHV-6B-fertőzés lehetséges következményeit a 24.12. táblázat mutatja be.

Laboratóriumi diagnosztika

A HHV-6-fertőzés kimutatására a virológiai laboratóriumi diagnosztikában leggyakrabban PCR alapú módszerek használatosak. A különböző vizsgálati mintákból történő virális DNS-kimutatás diagnosztikai értékét viszont ronthatja, hogy nem mind tesz különbséget az aktív és latens fertőzés között, ezért is fontos a virális DNS

24.12. táblázat. A HHV-6A- és HHV-6B-fertőzés lehetséges következményei

Vírus	Besorolás	Perzisztálás helye	Fertőzés következményei, komplikációk
HHV-6A	β -alcsalád	T-lymphocyták	exanthema subitum, roseola infantum, 6. kiütéses gyermekbetegség (HHV-6B, a szubszaharai területeken a HHV-6A)
HHV-6B	(<i>Herpesvirales</i> , <i>Herpesviridae</i> , <i>Betaherpesvirinae</i> , <i>Roseolovirus genus</i>)		encephalitis, pneumonia, hepatitis enyhe lázas betegség magas láz kiütésekkel arthritis, krónikus fáradtság tünetegyüttes, GVHD-t is okozhat mononucleosis infectiosa (3–8%) sclerosis multiplex

mennyiségi meghatározása, illetve a megfelelő minta választása. A HHV-6-DNS kimutatása kvalitatív, akár nested PCR-rel a fehérvérsejtekből kevésbé informatív, mint ugyanezzel a módszerrel a vérsavóból, plazmából vagy liquorból, amelyekben a virális nukleinsav jelenléte inkább utal aktív, mint latens fertőzésre. A virális nukleinsav mennyiségi meghatározása biztosabb eredményt nyújt az aktív fertőzés igazolására, és kellő körültekintéssel elkerülhető a ciHHV-6 miatt jelenlévő nagy kópiaszám félrediaosztizálása. A reverz transzkripció PCR alkalmazása, mely a latens és aktív fertőzés elkülönítésében jól alkalmazható, általában nem rutin diagnosztikai eljárás.

A vírusok kitenyésztése a vérsavóból, plazmából, liquorból, nyálból phytohaemagglutinin és IL-2 stimulált fehérvérsejtekből történhet. A HHV-6A a HSB-2 és a JJHAN, HHV-6B a MOLT-3 és az MT4 SupT1 sejt kultúrákban szaporodik. A sejtek fertőzése után 3–5 nap múlva fénytörő syncytiumok jelennek meg, a sejtek halálát ballon-degeneráció okozza.

A szerológiai tesztek nem minden esetben alkalmasak az aktív fertőzés igazolására, mivel a felnőttek mintegy 5%-ában mindig ki lehet mutatni IgM antitesteket, és immundeficiens egyéneknél, akikben a reinfekciók, reaktivációk vizsgálata különösen fontos, a szerológiai vizsgálatok nem relevánsak. A vírusantigének kimuta-

24.13. táblázat. A különböző HHV-6-tesztek áttekintése

Vizsgálati módszer	Az aktív és a latens fertőzés a vizsgálati módszerrel elkülöníthető-e?	Megjegyzés
ELISA IgG-teszt Például: „pozitív > 1.0”	Nem. Ez az eredmény igen/nem választ ad arra, hogy korábban történt-e expozíció a vírussal.	IgG-tesztben, savópárokban négyszeres titeremelkedés az aktív fertőzés jele. IgG-aviditás vizsgálatnál az alacsony aviditású IgG jelenléte friss fertőzést jelez.
IFA IgG-teszt Például: 1:640	Néha! Ha a titer magas vagy emelkedett, friss fertőzést, reaktivációt vagy aktuálisan zajló krónikus infekciót jelez. (A titerértékek laboratóriumonként változóak lehetnek. A diagnosztika középpontjában a kontroll középérték, az 1:80 és az 1:160 közötti titer. Némely laboratórium alacsonyabb kontroll titeret használ.)	Ha a beteg immundeficienciában szenved, eleve alacsony a totál IgG-szint, ekkor az antitesttiter nem fog jelentősen emelkedni. Ha egyedül a HHV-6 antitesttiter az átlagérték körül emelkedett öt vírus vizsgálata közül, akkor ez jelzi a lehetséges HHV-6-fertőzést.
IgM-teszt (ELISA vagy IFA)	Igen. Az IgM kimutatható az aktív infekció alatt (fertőzéstől számítva a 3–7. nap), illetve 2–3 hónappal az aktív infekció után.	Az IgM hiánya nem jelenti azt, hogy nincs aktív fertőzés. Perzisztens, gyenge szintű fertőzésnél nem evidens az IgM.
PCR DNS-teszt, vérplazma vagy vérszérum (minőségi vagy mennyiségi)	Igen. HHV-6 soha nem található a vérplazmában vagy a vérszérumban aktív infekció nélkül. A HHV-6 DNS hiánya a plazmában/szérumban nem jelenti az aktív infekció hiányát. A HHV-6 nem kering a plazmában/szérumban, kivéve az akut fertőzés kezdeti és átmeneti szakaszát.	Néhány pozitív teszteredményt mennyiségi teszttel is meg kell ismételni. CIHHV-6! (CIHHV-6 vérszérum: >3000 kópia/ml; CIHHV-6 vérplazma: >1000 kópia/ml)
Kvantitatív (mennyiségi) PCR DNS-teszt teljes vérből Például: 1200 víruskópia/ml	Igen. Ha a vírusterhelés >200 kópia/ml vagy 20 kópia/mikrogramm DNS, az aktív infekció.	Teljes vérből egészséges emberekben a vírusterhelés tipikusan kevesebb, mint 20 kópia/ml (CIHHV-6 > 400 000 kópia/ml)
Kvalitatív (minőségi) PCR DNS-teszt teljes vérből Például: „pozitív” számadat nélkül	Nem. Ez a teszt használhatatlan az aktív és latens fertőzés elkülönítésére. (Legtöbb egészséges ember kismértékben hordozza latensen a HHV-6B-t a fehérvérsejtjeiben.)	(Ez a teszt hasznos lehetne a HHV-6A, illetve a HHV-6B meghatározására, HHV-6A DNS kimutatása szokatlan és nyomomonkövethető lenne egy jó teszttel.)

tása fehérvérsejtekben immunfluoreszcens technikával szintén alkalmazható, de költséges és kevésbé informatív. A 24.13. táblázat foglalja össze a diagnosztikában alkalmazható különböző HHV-6-teszteket.

Transzplantáltak esetében rendkívül fontos a korai diagnózis, hisz a tünetek megjelenése előtt kimutatott aktív fertőzés révén az időben elkezdett antivirális terápia megelőzheti a súlyos komplikációk kialakulását, illetve a szervkilökődést.

Megelőzés és terápia

A primer fertőzések kivédhetetlenek. Csontvelő- és szervátültetést megelőzően, illetve azt követően a ganciclovir vagy valganciclovir adható a vírusreaktiválódás megelőzésére. A virális timidin kináz hiányában az acyclovir és származékai nem hatnak. A ganciclovir és a valganciclovir gátolja a HHV-6 DNS polymerázát. A 24.11. táblázat összefoglalja a fertőzés lehetséges következményeit, az antivirális terápia és a fertőzés megelőzésének

lehetőségeit. A kezeléssel kapcsolatos részletes leírást lásd az *Antivirális kemoterápia* című fejezetben.

Humán herpesvírus 7 (humán betaherpesvírus 7)

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A humán herpesvírus 7 (HHV-7) nyállal, cseppfertőzéssel terjed. A gyermekek a legfogékonyabbak fél- és kétéves korukban, kb. 70%-uk fertőződik meg 3–4 éves korra, általában a HHV-6B-fertőzést követően. A nők minden életkorban fogékonyabbak. Vizeletben, anyatejben, a méhnyak váladékában a HHV-7-DNS ritkán mutatható ki, míg az ondóban nem fordul elő; ezek közvetítésével a vírus nem terjed. Jelen van a magzatvízben. A CD4+ lymphocytákban episzomális, élethossziglan tartó lappangó vírushordozás alakul ki. A nyálmirigyekben

24.14. táblázat. A roseolavírus nemzetség biológiai tulajdonságai

Tulajdonság	HHV-6A	HHV-6B	HHV-7
Természetes gazda	ember	ember	ember
Szeroprevalencia	ismeretlen	>90%	magas, >90% felnőttekben
Genomhossz	159,322 bp	162,114 bp	153,080 bp
Unique gének, fehérjék	102	97	86
miRNS	4	4	ismeretlen
Receptor	CD46	CD134	CD4
Átvitel módja	ismeretlen	nyál	nyál
Sejttropizmus	CD4 +T-sejt, UCBL, PBMC, CD8+T-sejt, NK-sejt,	CD4 +T-sejt, UCBL, PBMC	CD4 +T-sejt, UCBL, PBMC
Fogékony T-sejt vonal	SupT-1, HSB2, Jjhan	Molt-3, Mt-4, SupT-1	SupT-1
Integráció a sejt-DNS-be és vertikális átvitel	igen, telomer régió	igen, telomer régió	igen, megerősítés kell
Összefüggés kórképekkel	Hashimoto-thyreoiditis, infertilitás (női), SM, encephalitis (ritka), Alzheimer-kór	exanthema subitum, status epilepticus, lázgörcs, encephalitis	exanthema subitum, pityriasis rosea, encephalitis (ritka)
Immunszuppresszió oka	igen	igen	valószínű
Immunszuppresszió aktiválja	igen	igen	ismeretlen
Fajok közötti átvitel	selyemmajom (<i>Callithrix jacchus</i>): neurológiai tünetek	selyemmajom (<i>Callithrix jacchus</i>): tünetmentes; afrikai zöld majom; közönséges és malacfarkú makákó	ismeretlen

vírustermeléssel járó perzisztens fertőzés fejlődhet ki. A roseolavírus nemzetség biológiai tulajdonságait a 24.14. táblázat foglalja össze.

Ubiquiter kórokozó, így a populáció felnőttkorra rendszerint szeropozitív (90%). A vírus a nyálmirigy-rendszerben perzisztál. A T-lymphocytákban latens, és a nyálmirigyhámsejtekben produktív fertőzést hoz létre, de a vírus szerkezeti fehérjéit más szövetekből, pl. tüdő, máj, vese, mandula, bőr, emlőmirigy is kimutatták, és feltételezhető az anyatejjel történő átvitel lehetősége is. A HHV-7 a latensen fertőzött perifériás egymagvú sejtekből reaktiválódik, T-sejt aktiválásra. Transzaktiválhatja a HHV-6-ot. A HHV-6 és HHV-7 DNS kimutatható méhnyakváladékból is, és egyes vizsgálatok szerint az egészséges egyének 10–20%-ában jelen van.

Klinikum

Serdülőkorban vagy fiatal felnőttkorban a primer (ritkán a reaktiválódott) fertőzés a pityriasis rosea (rózsahám-lás) kórokozója. A 24.8. ábrán látható egy fiatal nő ese-



tében a pityriasis rosea bőrelváltozás képe. Az elsődleges fertőzés legtöbbször tünetmentes, gyermekeknél ritkán kiütés nélküli, magas lázzal járó, görcsös állapot alakul ki. Felnőttekben petyhüdt bénulást, encephalitist, hepatitiszt, hasmenést, lymphadenopathiát, torokgyulladást, idült fáradtság tünetegyüttest, gastritist, periodontitist is leírtak. A HHV-7-fertőzés lehetséges következményeit a 24.15. táblázat foglalja össze. A vese-, máj-, csontvelő-, gyermekkori őssejtátültetést követő 4–6 hét múlva a latens HHV-7 reaktiválódhat, amely a HHV-6B reaktiválódását kiváltva a HHV-6B okozta kóros állapotokat hozza létre. A HHV-7 és a CMV gyakran reaktiválódik együtt, amelynek következményeit *CMV-betegség* néven írták le.

Laboratóriumi diagnosztika

A HHV-7 fertőzés kimutatására a virológiai laboratóriumi diagnosztikában leggyakrabban PCR alapú módszerek használatosak (PCR, nested PCR, RT-PCR). A valós idejű PCR alkalmas a reaktiválódott HHV-7 mennyiségi mérésére.

A primer fertőzést követően a vírusspecifikus IgM 3–7 nap múlva jelenik meg, a 2. hónap végére eltűnik. Az



24.8. ábra. Pityriasis rosea klinikai képei, felnőtt nőbeteg (a szerző felvétele)

24.15. táblázat. A HHV-7-fertőzés lehetséges következményei

Vírus	Besorolás	Perzisztálás helye	Fertőzés következményei, komplikációk
HHV-7	β -alcsalád (<i>Herpesvirales</i> , <i>Herpesviridae</i> , <i>Betaherpesvirinae</i> , <i>Roseolovirus genus</i>)	T-lymphocyták	pityriasis rosea (rózsahám-lás) exanthema subitum enyhe lázas betegség petyhüdt bénulás encephalitis, hepatitis, pneumonia, hasmenés lymphadenopathia torokgyulladás idült fáradtság tünetegyüttes gastritis, periodontitis

IgM-et a felnőttek 5%-ában mindig ki lehet mutatni, az IgG a második héten jelenik meg, és 90%-ban élethosszig kimutatható. Indirekt immunfluoreszcencia vizsgálat, ELISA-vizsgálat (IgM-, IgG-, IgG-aviditás vizsgálat) alkalmazható. Immunoblot is végezhető a HHV-7-specifikus 89K protein felhasználásával. A vírusok kitenyészése a vérsavóból, plazmából, liquorból, nyálból, phytohaemagglutinin és IL-2 stimulált SupT, köldökzsínór eredetű fehérvérsejteken történhet. A vírustenyésztés során SupT sejteken 3–5 nap múlva, a betegekől vírusizolálás során 7–10 nap múlva fénylő, több magvú syncytiumok jelennek meg, amelyek nekrozis révén pusztulnak el.

Megelőzés és terápia

A fertőzés kialakulása kivédhetetlen. A HHV-7 reaktiválódásának gátlása szükséges immunszuppresszió, szervátültetések, elsősorban csontvelő-átültetéshez társuló „CMV-betegség” során, amelyre a ganciclovir, foscarnet és cidofovir vált be. A 24.11. táblázat foglalja össze a *betaherpesvirinae* alcsaládba tartozó humán kórokozók komplikációnak antivirális terápiáját és a fertőzés megelőzésének lehetőségeit. A kezeléssel kapcsolatos részletes leírást lásd az *Antivirális kemoterápia* című fejezetben.

Kaposi-szarkómához társult herpesvírus (humán gammaherpesvírus 8)

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A Kaposi-szarkómához társult herpesvírus (KSHV) előfordulása az egészséges populációban nagyon változó, és a szeroprevalencia földrészenként eltérő: Észak-Európa, Ázsia, USA területén 0–3%, Nyugat-Európában 2–5%. Magyarországon egészséges véradók körében 1,5–2%-nak bizonyult. Dél-Európában, a mediterrán országokban 5–25%, pl. Szardínia esetében 25,3%. Kö-

zép- és Kelet-Afrikában 50–87% (Kongó 82%, Bostwana 87%), equadori indiánok izolált populációjában pedig 63–100%.

Klinikum

A HHV-8-fertőzésnek nincsenek sajátos klinikai tünetei. A következményes Kaposi-szarkóma a bőr felszínén livid, barnás-vöröses foltok formájában jelenik meg legtöbbször a végtagokon, de előfordul a törzsön is. Idővel átalakul noduláris formává. *Kaposi Mór* a róla elnevezett szarkómát 1872-ben közép- és kelet-európai vándorló ukrán fakereskedőkben írta le először mint angiosarcoma idiopathicum haemorrhagicum. Elszórtan a test bármely területén előfordulhat, ritkán nagyobb kiterjedésű, fájdalmas, összefüggő kemény plakkok jönnek létre. Az elváltozások progrediálhatnak, a viscerális szerveket is érinthetik, ebben az esetben a betegség letális kimenetelű is lehet. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrben jelenik meg, bár a nyirokcsomók, szájüreg, tüdő, valamint a gastrointestinalis rendszer is érintett lehet. Történeti érdekesség, hogy az AIDS tünetegyüttes felismerését az indította el, hogy fiatal felnőtt (homoszexuális) férfiakban szokatlanul halmozódni kezdtek a Kaposi-szarkóma esetek. Megfelelő antivirális (antiretrovirális) kezeléssel a HIV-fertőzéshez kapcsolódó Kaposi-szarkóma megelőzhető. A HHV-8 előidézhethet primer effúziós lymphomát, amely jó eséllyel infiltrál zsigeri szerveket, savós hárttyákat és okozhat multicentrikus Castleman-betegséget. A HHV-8 a legújabban felismert emberi daganatkeltő herpesvírus. Molekuláris és szerológiai vizsgálatok alapján szoros összefüggés állapítható meg a HHV-8-fertőzés és egyes emberi proliferatív megbetegedések között, mint például a Kaposi-szarkóma minden változata (klasszikus, endémiás, AIDS-hez társult és iatrogén vagy a poszttranszplantációs Kaposi-szarkóma), a testüregi lymphoma (BCBL) vagy primer effúziós lymphoma (PEL), valamint a multicentrikus Castleman-betegség (MCD) néhány plasmasejtes formája. A HHV-8-fertőzés lehetséges következményeit a 24.16. táblázat foglalja össze.

24.16. táblázat. A KSHV- (HHV-8-) fertőzés lehetséges következményei

Vírus	Besorolás	Perzisztálás helye	Fertőzés következményei, komplikációk
KSHV (HHV-8)	γ-alcsalád (<i>Herpesvirales</i> , <i>Herpesviridae</i> , <i>Gammaherpesvirinae</i> , <i>Rhadinovirus genus</i>)	B-lymphocytasejt vonal elemei, endothel sejtek	Kaposi-szarkóma testüregi lymphoma (BCBL) Castleman-betegség hajszálér és endothelsejt eredetű jóindulatú növedékek myeloma multiplex (MM), MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance- ismeretlen jelentőségű monoclonalis gammopathia), Waldenström-macroglobulinaemia encephalitis, meningoencephalitis

Laboratóriumi diagnosztika

A HHV-8-fertőzés diagnózisa molekuláris biológiai és szerológiai módszerek alkalmazásával állítható fel. A szerológiai módszerek közül ELISA, indirekt IFA, Western-blot és Line Immunoassay módszerekkel, a latens és vagy/litikus HHV-8-specifikus fehérjék elleni ellenanyagok kimutatásával. Az *orf-73* gén által kódolt nukleáris protein elleni ellenanyag az anti-LANA (latency associated nuclear antigen) detektálásával. A HHV-8 elleni vírusspecifikus IgM, IgG, IgA kimutatása különböző szerológiai módszerekkel történhet. A HHV-8 latens antigén (LANA/*orf-73*) a Kaposi-szarkóma tumorszövetekben immunhisztokémiai eljárásokkal kimutatható. A HHV-8 nukleinsav különböző vérmintákból, liquorból vagy tumorszövetből PCR alapú technikák segítségével mutatható ki (PCR, nested PCR, real-time PCR). A tumorszövetekből és a fertőzött vérsejtekből a HHV-8 izolálható, BCBL-sejteken tenyészthető.

Megelőzés és terápia

A HHV-8-fertőzés megelőzésére csak az általános megelőzési módszerek alkalmazhatók. Afrikában, ahol a nyállal való terjedés igen valószínű, a higiénés rendszabályok betartása csökkentheti a vírus átadódását. A KSHV fertőzőképessége alacsony, a szexuális úton történő átadása azonban lehetséges, amely elsősorban a HIV/AIDS kockázati csoportokra vonatkozik. fertőzés kialakulása kivédhetetlen. A 24.8. táblázat foglalja össze a *Gammaherpesvirinae* alcsaládba tartozó humán kórokozók komplikációnak antivirális terápiáját és a fertőzés megelőzésének lehetőségeit. A kezeléssel kapcsolatos részletes leírást lásd az *Antivirális kemoterápia* című fejezetben.

Herpes-B-vírus (Macacine alphaherpesvírus 1)

Taxonómia

A Macacine alphaherpesvírus 1 (MHV-1) a *Herpesvirales* rend, *Herpesviridae* család, *Alphaherpesvirinae* alcsaládjának *Simplexvirus* nemzetségébe tartozó faj.

A Macacine alphaherpesvírus 1 korábbi elnevezése a Cercopithecine herpesvírus 1 volt, és többnyire herpes-B-vírus néven ismert. Használatos elnevezés még a majomherpes- vagy B-vírus is.

A vírus biológiai tulajdonságai

A vírus relatív stabil a sejt kultúrákban, hosszú ideig tárolható $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, de kevésbé $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten. A

replikáció kinetikája hasonló, mint a herpes simplex vírusok esetében. A vírus a sejt felülethez kötődik a fertőzés megtörténte után 30–60 percen belül. Az eklipszis fázis az első 2–3 óra a fertőzéstől számítva, majd ezt követi a korai fehérjék szintézise a fertőzést követő 4. órában. Fertőző vírusrészecskék detektálhatók a fertőzéstől 6–10 óra elteltével. Az extracelluláris és intracelluláris vírusszint a plató fázisát 24–28 óra múlva éri el a fertőzéstől számítva. A vírus tenyésztése a legbiztonságosabb, BSL-4-es laboratóriumban történhet.

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A B-vírus a természetben a felnőtt ivarérett makákókban fordul elő mint természetes gazdáiban. A vírus a rhesus és a makákó majmok között a testváladékaikkal terjed. A kísérleti vagy vadon élő állatokból harapás, karmolás, köpetük révén jut át az emberbe (zoonózis).

A szeroprevalencia a vad makákókban magas átfertőzöttséget mutat, és alacsony a morbiditás a fogva tartott makákókolóniákban. Ez idáig közel száz emberi fertőzés volt dokumentálva az állatok harapása, karmolása, testnedveikkel való kontaktus utáni fertőződés eredményeként. A humán fertőzés leggyakrabban a makákók harapásával történhet, de cseppfertőzés útján is előfordulhat (pl. majom köpetével), valamint vérrel, és emberről emberre is áterjedhet a vírus.

Becslések szerint a makákók legalább 80%-a hordozhatja a vírust, ami nem okoz betegséget, de előfordulhat, hogy az állatok idegsejtjeiben latensen jelenlévő vírus reaktiválódik, ilyenkor az alkalmanként megjelenő kiütések gyötörhetik a makákókat. A majmok között a MHV-1 nemis úton terjed (2–4 éves ivarérett korukban), és a szeropozitivitási arány 80–100% a felnőtt populációban. A vírus a sejtekbe bejutva a sacralis ganglionokban lappang és tünetmentesen ürül. Száj körüli herpeszes léziókat, gingivostomatitist, szájüregi és nyelven előforduló fekélyeket, conjunctivitist is leírtak. Az állatok harapása, karmolása, különböző testnedveivel (szöveveivel) való közvetlen kontaktus juttatja át a vírust az emberre. Az emberről emberre való terjedés esetében a szem köthártyája volt a vírus behatolási kapuja.

Klinikum

A *Macaca* nembe tartozó több, mint 20 majomfajban ritkán enyhe megbetegedést vagy tünetmentes fertőzést idéz elő. A primer fertőzés után a majmokban latensen perzisztál. Az embert fertőzve halálos kimenetelű encephalomyelitist okozhat.

Az emberi megbetegedés általában influenzaszerű tünetekkel kezdődik (láz, izomfájdalom, fáradtság, fejfájás), de más szimptomák is lehetnek, mint például lymphadenitis, lymphangitis, hányinger és hányás. A

majom harapásával történt fertőzéskor a sérült bőr területén néhány nap alatt hólyagok alakulnak ki, majd a vírus a perifériás idegeken keresztül a központi idegrendszerbe jut és végzetes encephalitist idéz elő, súlyos paralízissel, légzésbénulással és halállal végződik. A neurológiai tünetek akkor jelentkeznek, amikor vírus eléri a központi idegrendszert. A túlélőkben a folyamat lassú idegsorvadással jár. Ritka esetben a túlélőkben súlyos neurológiai tünetek maradnak vissza.

Laboratóriumi diagnosztika

A kórokozó vizsgálatához és tenyésztéséhez BSL-4 biztonsági szintű laboratórium szükséges. A vírus legjobban a Vero-sejteken tenyészthető. A MHV-1 szerodiagnosztikája ELISA-val, Western blot vizsgálattal történhet. A vírus azonosítása és a különböző váladékokban történő kimutatása a PCR alapú vizsgálatokkal (PCR, real-time PCR, PCR-mikroplét hibridizáció) végezhető.

Megelőzés és terápia

Az állatok által közvetített, az ún. zoonózisok megelőzésének feltétele a kórokozó sajátosságainak ismerete, a klinikai tünetek korai felismerése, továbbá a munkavédelmi, valamint a laboratóriumok biológiai biztonságára vonatkozó rendszabályok betartása.

Az állatkertek, állatparkok az egyes állatok befogadása előtt előzetes vizsgálatokat kérnek (pl. HIV, herpes-B-vírus és hepatitisvírus), de függetlenül az előzetes nyilatkozattól minden egyes bekerülő állat karanténba kerül, az emlősök általában egy hónapra.

A vírusvakcina kifejlesztésére történtek próbálkozások (formalinnal inaktivált vakcina, gB alegység vakcina, gD alegység vakcina, DNS-vakcina, gB vírusgént tartalmazó rekombináns vírusvakcina), egyrészt a majmok védelmében, másrészt a fertőzésnek kitett emberek védelmében. Posztexpozíciós profilaxis nagy mennyiségű acyclovir, valacyclovir adásával lehetséges. A kezeléssel kapcsolatos részletes leírást lásd az *Antivirális kemoterápia* című fejezetben.

IRODALOM

- AbuSalah MAH, et al. Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein-Barr Virus. *Pathogens*. 2020, 9:226-242.
- Bharucha T, Houlihan CF, Breuer J. Herpesvirus Infections of the Central Nervous System. *Semin Neurol*. 2019, 9:369-382.
- Csire M. A humán cytomegalovírus fertőzés klinikai jelentősége, laboratóriumi diagnosztikai lehetőségei. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2019, 95:168-176.
- Davison AJ. Evolution of the herpesviruses. *Veterinary Microbiology*, 2002, 86:69-88.
- Denner J, et al. Comparative Analysis of Roseoloviruses in Humans, Pigs, Mice, and Other Species. *Viruses*. 2019, 11: 1108-1134.
- Fields Virology (6th edition). Eds: David M, Knipe Peter, Howley M, by Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia, PA 19103 USA 2013.
- Gugliesi F, et al. Where do we Stand after Decades of Studying Human Cytomegalovirus? *Microorganisms*. 2020, 8:685-715.
- Hajdi György: Intrauterin és neonatalis fertőzések. EOS 2000 Kft., 2006.
- Herpesviridae – A Look into This Unique Family of Viruses. Eds: George D Magel, Stephen Tyring, by In Tech, Rijeka, Croatia 2012.
- Ho DY, Enriquez K, Multani A. Herpesvirus Infections Potentiated by Biologics. *Infect Dis Clin North Am*. 2020, 34:311-339.
- Human Herpesviruses. Eds: Kawaguchi, Yasushi; Mori, Yasuko; Kimura, Hiroshi, Springer Nature Singapore 2018.
- Klinikai és járványügyi virológia. Szerk. Takács M. Vox Medica Kiadó Kft., Budapest, 2010.
- Komaroff AL, Zerr DM, Flamand L. Summary of the 11th International Conference on Human Herpesviruses-6A, -6B, and -7. *J Med Virol*. 2020, 92:4-10.
- Latency Strategies of Herpesviruses. Eds: Minárovits J, Gönczöl É, Vályi-Nagy T. Springer, New York, 2007.
- Ludwig E. Infektológiai útmutató. Klinikai irányelvek kézikönyve. Medition Kiadó, Budakeszi, 2010.
- McGeoch DJ, Cook S. Molecular phylogeny of the alpha-herpesvirinae subfamily and a proposed evolutionary timescale. *J Mol Biol*. 1994, 238: 9-22.
- Mihály I, et al. A virológiai vizsgálatok szerepe a terhes nők cytomegalovírus fertőzésének kiderítésében. *Orv Hetil*. 2014, 155:1632-1642.
- Ongrádi J, et al. Roseolovirus-associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals. *J Neurovirol*. 2017, 23:1-19.
- Praenatalis molekuláris genetika. Szerk. Nagy Bálint, Lázár Levente, Rigó János. Semmelweis Kiadó, Budapest 2011.
- Prusty BK, et al. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7. *J Gen Virol* 2017, 98:266-274.
- Sauerbrei A. Herpes Genitalis: Diagnosis, Treatment and Prevention. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016, 76:1310-1317.
- Stern A, Papanicolaou GA. CMV Prevention and Treatment in Transplantation: What's New in 2019? *Curr Infect Dis Rep*. 2019, 21:45-55.

25. ORTHOMYXOVIRIDAE

KUTI DÁVID, FORRAI REGINA, JANKOVICS ISTVÁN

Bevezetés

Az influenzavírusok, az *Orthomyxoviridae* család legtöbbet kutatott és humán közegészségügyi vonatkozásban legfontosabb kórokozói, 2019-ig úgy szerepeltek a járványügyi mikrobiológiával foglalkozó szakirodalomban mint az utolsó „klasszikus” légúti vírusok, melyek még napjainkban is világméretű járványokat képesek okozni. Ez a szemléletmód COVID-19 megjelenésével megváltozott, ugyanakkor felhívta a figyelmet a zoonotikus háttérrel rendelkező kórokozók fokozott surveillance-ára, ugyanis az elmúlt 10 évben több olyan vírus került besorolásra az *Orthomyxoviridae* családba, amelyek szerkezetileg és bizonyos mértékben szerveződésben hasonlóak, de kulcscsoportok terjesztik, szegmentált genomjuk pedig lehetőséget teremt az ún. reassortálódásra. A reassortálódás képezi a genetikai alapját annak, hogy az influenza-A-vírusok 10–50 évenként pandémiákat, világméretű járványokat okoznak. A humán virológiai jelentőségének megfelelően ebben a fejezetben mindenekelőtt az influenzavírus-sal kapcsolatos jelen ismereteink kerülnek tárgyalásra.

Taxonómia

Az *Orthomyxoviridae* család hét nemzetségből áll: *Alphainfluenzavirus*, *Betainfluenzavirus*, *Gammainfluenzavirus*, *Deltainfluenzavirus*, *Isavirus*, *Quaranjavirus* és a *Thogotovirus*. Az *Isavirus* nemzetségbe tartozik a lazacok fertőző anaemia vírusa (ISAV), a *Quaranjavirus* és a *Thogotovirus* nemzetségekbe vektorok által terjesztett, lényegében csak állatok között terjedő betegséget okozó vírusok tartoznak. A víruscsalád elnevezése a görög *ortho* (helyes) és a *myxo* (nyálka) szavak összevonásából ered. A vírusok genetikai anyaga szegmentált, lineáris, negatív szálú (polaritású) RNS. Az RNS-szegmentek száma az egyes nemzetségekben különböző. Az influenza-A, -B és az ISAV nyolc szegmentet, az influenza-C hét szegmentet, a *Thogotovirus* nemzetséget reprezentáló *Thogoto thogotovirus* hat szegmentet és a *Thogotovirus* nemzetség egy másik tagja, a *Dhori thogotovirus* pedig hét szegmentet tartalmaz. A *Quaranjavirus* nemzetségbe tartozó vírusok legtöbbször hat RNS-szegmentet hordoz. Az influenza-A- és -B-vírusok két különálló felszíni glikoproteinnel, a hemagglutininnal (HA) és a neuraminidázzal (NA) rendelkeznek. Az influenza-C- és

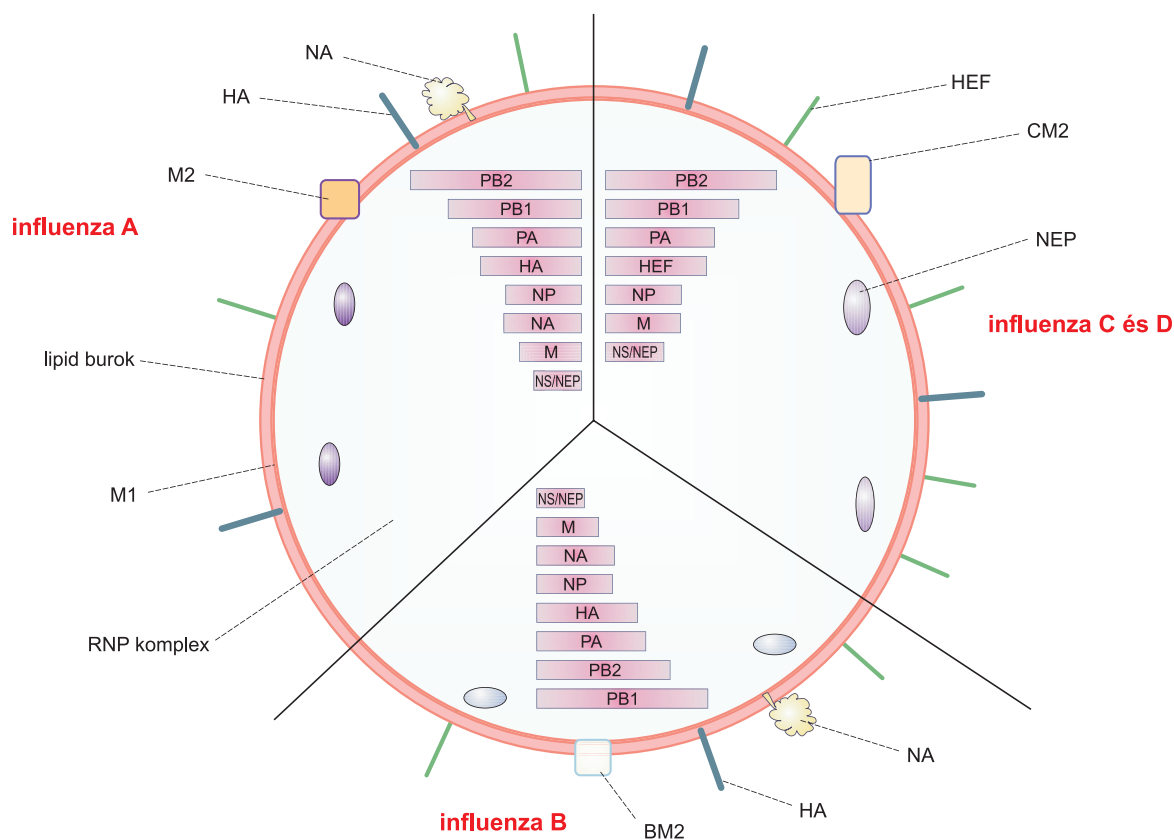
-D-vírusok esetében nincs NA, helyette egy hemagglutinin-eszteráz fúziós (HEF) protein található. A vektorok által terjesztett betegségeket okozó nemzetségek vírusai egyetlen felszíni glikoproteint tartalmaznak, amely nincs semmiféle rokonságban egyetlen influenzafehérjével sem, ugyanakkor hasonló a bakulovírus gp64 glikoproteinjéhez.

A virionok érzékenyek hőre, detergensekre, formalinra, sugárzásra és oxidatív anyagokra.

Az influenza-A-vírusok között megkülönböztetünk altípusokat. Ez a felosztás a vírus HA és NA antigénszerkezeti tulajdonságai alapján történik. Jelenleg 18 HA és 11NA altípus létezik, ebből a H17-18 és N10-11 szekvenciáit ez idáig csak denevérekből sikerült kimutatni. A nevezéktan a WHO ajánlása alapján a következő: az új izolátum elnevezése a típus jelölésével kezdődik, ezt követi egy ferde zárójel után annak a fajnak a megjelölése, amelyből az izolálás történt (humán izolátumnál ez elmarad), majd az izolálás földrajzi helye, izolálási naplósám és az izolálás éve. Végül kerek zárójelben a HA és NA altípus jelzése. Például a Békéscsabán 1981-ben a sertésből izolált első influenza-A-vírust, amely a H1N1 altípusba tartozott, a következőképpen kell jelölni: Influenza A/swine/Békéscsaba/1/1981(H1N1). Eddig az influenza-B-, -C- és -D-törzsek esetében altípusokat nem tudtak elkülöníteni. A *Thogoto*-vírus és *Dhori*-vírus antigénszerkezeti szempontból nem ad keresztreakciót. A fejezet további részében az emberi megbetegedések szempontjából nagy fontossággal bíró influenzavírusok kerülnek tárgyalásra.

Morfológia

Lipidburokkal rendelkező, változatos formájú, általában elliptikus, gömb vagy hosszúkás alakú vírusok. Átlagos átmérőjük 80–120 nm között mutatkozik, de az elektronmikroszkópos képeken néha hosszú, filamentózus formák is megjelennek, melyek hossza µm-es tartományba esik. Az RNS-szegmentek a ráépülő core fehérjével helikális szimmetriájú nukleokapszidot alkotnak, melynek átmérője 9–15 nm. A nukleoprotein orsó szerűen felcsavarodva helyezkedik el a lipoprotein burokban, amelyet a gazdasejt plazmamembránjából visz magával. Minden egyes RNS-szegment ribonukleoprotein komplexet alkot a hozzá kapcsolódó négy különböző virális fehérjével. E fehérjék közül az egyik az NP (nucleocap-



25.1. ábra. Az influenzavírusok szerkezetének sematikus ábrája. *Bal felül:* az influenza-A-vírus felépítése; *középen:* az influenza-B-vírus felépítése; *jobb felül:* az influenza-C- és -D-vírusok felépítése

sid) protein, amely az RNS-t borítja be, kb. 20 nukleotidot alegységként; a másik három fehérje az RNS-dependens RNS-polimeráz komplexet alkotja (PB1, PB2, PA). Az influenza-A-vírus elektronmikroszkópos képén a legfeltűnőbb jelenség a lipidburokból sugárirányban 10–14 nm-re kiálló kb. 600 tüskeszerű nyúlvány. Ezeknek két fajtája van: az egyik pálcika alakú, ez a hemagglutinin (HA), a másik gomba alakú, ami a neuraminidáz (NA) nevű glikoprotein. A HA és NA arány általában 5:1 a vírus felszínén. Érdekes megfigyelés, hogy a reverz genetikával létrehozott, oltóanyag-termelésre alkalmas reassortánsok esetében ez az arány eltérő lehet. A komplett, burkos virion felépítésében hét szerkezeti fehérje vesz részt, melyek a következők: PB1, PB2, PA, HA, NA, M és a NP (25.1. ábra).

Az ICV és IDV esetében a felszíni, tüskeszerű HEF glikoproteinek hatszögekből felépülő retikuláris szerkezetű elhelyezkedése is megfigyelhető.

Biológiai tulajdonságok

Mint minden burkos vírus, érzékeny detergenssekkel, apoláris oldószerekkel szemben. A csirke, pulyka, ló,

tengerimalac és humán „0” vörösvértestekkel hemagglutinációra képes. Az influenza-A-vírusok kiterjedt állati rezervoárral rendelkeznek (pl. vízi madarak, baromfi, sertés), míg az influenza-B- és -C-vírusok szinte kizárólag a humán populációban vannak jelen, az influenza-D-vírusok leginkább szarvasmarhában találhatóak meg.

A genom szerveződése

Az influenza-A- és -B-vírusok nyolc negatív polaritású, egyszálú RNS-szegmenst tartalmaznak, amelyek mindegyike legalább egy fehérjét kódol. Az influenza-C- és -D-vírusok ezzel szemben csak hét szegmennyel rendelkeznek. A B típus genetikai anyaga hozzávetőlegesen 14 600 nt (nukleotid), az A típusé 13 600 nt, a C típusé 12 900 nt, míg a D típusé 12 000 nt hosszúságú. A virális genom a vírus teljes tömegének 2 százalékát teszi ki.

Az RNS-szegmensek a 3' és 5' végükön is 9–13 nukleotid hosszúságú, erősen konzervált szekvenciákat tartalmaznak, melyek promoteraktivitással bírnak. A legtöbb RNS-szegmens egyetlen fehérjét kódol, kivételt képez ez alól az M, az NS, valamint az influenza-B-vírusoknál az NA-szegmens, amely két fehérjét is kódol. Néhány influenza-A-törzs esetében a PB1 gén +1 leolvasási kerete

lehetővé teszi egy kisméretű protein (PB1-F2) szintézisét is. Az M-fehérjét kódoló RNS eltérő módon viselkedik az influenza-A, -B, -C és -D esetében. Az influenza-A-vírusoknál a hetedik szegmentről három mRNS íródik át, és ezekről két fehérje (M1, M2) szintetizálódik, a harmadik mRNS-ről transzlálódó proteint eddig még nem sikerült azonosítani. Influenza-B-vírusok esetében szintén két fehérje (M1, MB2) kódolásáért felelős az M-szegment. Ezek transzlációja az mRNS-ről az úgynevezett „termináció-reiniciáció” séma szerint történik, míg az influenza-A-vírusoknál a két fehérje RNS-splicing (alternatív splicing) során jön létre. Az influenza-C- és -D-vírusok esetében az M1 fehérje a splicing mechanizmusa szerint transzlálódik, annyi eltéréssel, hogy az influenza-C-vírusoknál egy intron kivágódása stop kodont eredményez, míg az influenza-D-vírusoknál az RNS-splicing egy újabb exont eredményez, ami egy 4 aminosavval hosszabb fehérje szintézisét teszi lehetővé. Influenza-C-vírusoknál ugyanakkor az eredeti, teljes hosszúságú szegmens is átíródik (375 aminosav hosszúságú P42), majd a prekursor proteinekből egy proteolitikus hasítást követően létrejön a CM2 és M1' fehérje. Az influenza-B neuraminidáz fehérjeje expressziója a fentiekől eltérő módon, alternatív start kodonok segítségével történik. A neuraminidázt kódoló mRNS két AUG start kodont tartalmaz, amelyek négy nukleotid távolságra helyezkednek el egymástól. A 100 aminosav hosszúságú NB az 5'AUG kodontól kezdve transzlálódik, míg a 466 aminosav hosszúságú NA a második start kodontól kiindulva szintetizálódik.

Fehérjék

Az influenza-A-vírusok kilenc strukturális (RNS-dependens RNS-polimeráz enzim alegységek: PB1, PB2, PA; felszíni glikoproteinek: hemagglutinin [HA], neurami-

nidáz [NA]; a lipidburokba integrálódott fehérjék: M2, NEP/NS2; a lipidburkon belül található további fehérjék: M, NP), és egy nonstrukturális fehérjével rendelkeznek (25.1. táblázat). Az influenza-B-vírusok kilenc szerkezeti fehérje mellett két nem strukturális proteint tartalmaznak, eltérően az influenza-C- és -D-vírusoktól, amelyeknél az expresszált szerkezeti és nem szerkezeti fehérjék aránya 6:3.

A polimeráz alegységek

PB1 fehérje: fontos szerepe van az újonnan szintetizálódó virális RNS szintézisének inicializálásában, továbbá az elongáció folyamatában. Egyes influenza-A-vírusok tartalmaznak egy PB1-F2, 87 aminosav hosszúságú proteint is (lásd előbb). A PB1-F2 fehérje a mitokondriumban található meg és apoptózist indukál.

PB2: a legfontosabb feladata az I típusú „cap” struktúra felismerése a gazdasejt mRNS-en. Abban, hogy az adott vírus mely speciest képes megfertőzni, a PB2-nek fontos szerepe van. Ember fertőzésére képes a vírus, ha a fehérje 627. pozíciójában lévő aminosav lizin; ha ebben a pozícióban az aminosav glutaminsav, csak avián rendszerben képes fertőzni a vírus. Ezt a megfigyelést támasztja alá, hogy a 2003-as emberi H7N7-járvány során, a beteg halálával végződő esetekben a 627. aminosav pozícióban lizin szerepelt. Ugyanezt igazolták a 2004-ben lezajlott vietnámi H5N1-fertőzésben meghalt egyének között is.

PA: funkciója kevésbé ismert. Valószínűsíthető, hogy az RNS elongációjában játszik szerepet. A PA és a PB1 enzim alegység a citoplazmában dimert képeznek, majd a citoplazmába jutva a PB2 alegységgel transzkripció komplexet képeznek az RNS-templáttal.

Hemagglutinin (HA)

A hemagglutinin a legkutatottabb fehérjék egyike, számos tudományos cikk központi témája, és rendkívül

25.1. táblázat. Az influenza-A-vírus genetikai szegmentjei és az általuk kódolt fehérjék

Peptid	Elnevezés	nt	AS	mol. wt.(kD)	Eloszlás/virion
PB2	polimeráz bázikus protein 2	2341	759	87	30–60
PB1	polimeráz bázikus protein 1	2341	757	96	30–60
PB1-F2			87	10,5	26–50
PA	polimeráz savas protein	2233	716	85	30–60
HA	hemagglutinin	1778	586	63	500
NP	nukleoprotein	1565	498	56	1000
NA	neuraminidáz	1413	454	60	100
M1	mátrix protein 1	1027	252	27	3000
M2	mátrix protein 2/ ioncsatorna		97	14	20–60
NS1	nonstrukturális protein 1	890	230	26	?
NS2	nonstrukturális protein 2		121	14	130–200

sok kutatás modellje, az immunológiában, az iparban és a fehérje-receptor interakciók vizsgálatánál egyaránt. Elsődleges feladata a receptorkötés és a membránfúzió, azonban a bimbózás során keletkező partikulák struktúrájának kialakulásában is szerepet játszhat.

A hemagglutinin negyedik legnagyobb RNS által kódolt fehérje és a vírus összfehérjének a 25 százalékát teszi ki. A virion felszínén helyezkedik el, pálcika alakú, homotrimer glikoprotein, tüskéként nyúlik ki a virion membránjából. Jelenleg 18 HA altípus különíthető el az influenza-A-vírusok között. Egyetlen polipeptid-láncként (HA0) szintetizálódik, majd a gazdasejt proteázai poszt-transzlációsan módosítják. A 328. aminosav közelében a prekursor molekula kettéválk, így alakul ki a HA1 és a HA2 alegység (32 kD és 27 kD), melyeket egy diszulfid híd köt össze. A hemagglutinin másik fontos funkciója a receptorkötésen kívül a savas pH-hoz kötött fúzió. Az endoszomális membrán és a vírus fúziójában kulcsfontosságú szerepet játszik ez a felszíni glikoprotein. A pH csökkenésével a fúziós peptid, a HA konformáció változásának következtében szabaddá válik, és eltávolodik az eredeti helyzetétől. Ennek a relokációnak az eredménye a két membrán fúziója. A HA1 és HA2 alegység közötti rész fontos szerepet tölt be az avián influenza-A-vírusok patogenitásban is, ugyanis a magas patogenitású vírusokban ebben a régióban több bázikus aminosav található.

A HA hasítását proteázok végzik, melyek a transz-Golgi-hálózatban találhatóak, és alacsony pH-n, kalcium jelenlétében aktivizálódnak.

Az influenza-A és -B HA-proteinek kötődni képesek a sejtek felszínén lévő oligoszacharid-tartalmú terminális szíalsavhoz. A HA fehérjék receptorspecificitása különbözik az egyes influenza-A-vírusok esetében.

A különböző fajokat fertőző influenzavírusok előnyben részesítenek különböző glikoprotein szerkezeteket. A humán- és sertésinfluenza-vírusok a NeuA α 2,6Gal szerkezetet, míg ezzel szemben a ló- és avián influenza-vírusok a NeuA α 2,3Gal szerkezetet részesítik előnyben. A humán légutakban mindkét szerkezet kifejeződik, a felső légutak hámsejtjei a NeuA α 2,6Gal receptorokat expresszálják, míg az alsó légutak hámsejtjein a NeuA α 2,3Gal szerkezet is megtalálható. Ez a magyarázat arra, hogy a H5N1 szubtípusú influenza-A-vírus csak abban az esetben képes humán megbetegedést okozni, amennyiben nagy mennyiségű vírus jut le az alsó légutakba. A faji határ átugrása nagyobb arányban fordul elő olyan területeken, ahol az emberek szoros kontaktusban élnek állatokkal. Érdekes megfigyelés volt, hogy 2001 és 2006 között Taiwanban izolált influenza-B-vírusok között a Yamagata-szerű törzsek esetében 21-ből 19 preferáltan a α -2,6 állású szíalsavhoz kötődött, míg a 23 Victoria-szerű törzs közül 12 α -2,3 állású szíalsavhoz kapcsolódott, ami az avián légutakra és a humán alsó légutakra jellemző kötőhely.

Az influenza-C és -D esetében a HEF a legnagyobb felszíni glikoprotein, ami a HA és NA funkcióit látja el.

Nukleoprotein

A ribonukleoprotein (RNP) komplexben a virális RNS-t a nukleoprotein (NP) burkolja, a virális RNS-dependens RNS-polimerázzal együtt alkotják a virális transzkripció alapegységét. Az NP a virion legnagyobb fehérjéje. Az NP (és M) protein elleni ellenanyagok alapján sorolják az influenzavírusokat A, B, C és D típusba.

Neuraminidáz (NA)

A neuraminidáz az influenza-A- és -B-vírusok II. típusú transzmembrán glikoproteinje, melynek C terminális vége a virionon kívül helyezkedik el. Elsődleges funkciója vélhetően a nyálkahártya gátló receptorainak hasítása és a virion kötődésének előkészítése, illetve a replikációs ciklus végén keletkező virionok kiszabadulásának segítése.

A hemagglutinin mellett a másik fontos felszíni fehérje, amely ellen kialakult ellenanyagok neutralizálják a vírust. Az influenza-A törzsekben genetikailag és antigén-szerkezeti szempontból jelen tudásunk szerint tizenegy különböző (N1-N11) neuraminidáz fehérje fordulhat elő.

A fejrégió enzimatikusan aktív, és a nyélrészsel kapcsolódik a membránba. Ez az enzim hidrolizálja a fogékony sejtek felszínén lévő glikoprotein-receptorok N-acetil neuraminsavát.

Az influenza-B vírus 6. szegmense által kódolt NB protein egy transzmembrán fehérje, melynek funkciója ismeretlen.

Mátrixfehérjék

A 7. RNS-szegmens két proteint kódol: a mátrixproteint (M1), ami a lipidburkon belül helyezkedik el, illetve az M2 proteint, ami ioncsatorna-aktivitással rendelkezik. Az influenza-B-vírusok M1 fehérjéje 248 aminosavból áll, és mintegy 30 %-ban megegyezik az influenza-A-vírusok azonos fehérjéjével. Az A-vírus 7. szegmenséről három mRNS íródik át. A co-lineáris mRNS kódolja az M1 fehérjét (252 aminosav, típus-specifikus antigén, konzervatív régió), splicing-mechanizmus után íródik át az M2 proteint (97 aminosav), és egy alternatív splicing után egy 9 aminosavból álló peptid.

Az M1 protein fő funkciója a lipidmembrán rögzítése, azonban interakciója a felszíni antigénnel és az ioncsatornával intenzíven kutatott terület. Szerepe van a vRNP transzportjában is a fertőzés késői szakaszában.

Az influenza-A-vírusoknál expresszálódó M2 fehérje egy diszulfid hidakkal kötött tetramer. Az IBV esetében BM2, az influenza-C- és -D-vírusok esetében CM2 fehérje rendelkezik az M2-höz hasonló funkcióval. Ezek a transzmembrán fehérjék pH-triggerelt protoncsator-

naként működnek, és ez az ioncsatorna-aktivitás elengedhetetlen az influenzavírusok nukleokapszidjának a kiszabadulásához a fertőzött sejten belül. A vírusellenes szerek közül az amantadin és a rimantadin specifikusan blokkolja az M2 fehérje ioncsatorna-aktivitását.

Nem strukturális fehérjék

A 8. RNS-szegmens az NS1 és az NS2 (nonstructural) proteinek kódolja. Az NS1 fehérje nagyfokú expressziója IBV esetében szerepet játszik abban, hogy a vírus modulálni tudja az I-es típusú veleszületett interferonválaszt, és így hatékonyabban tud fertőzni emlőssejteket. Bár az IAV és IBV esetében az NS1 fehérjék funkciója hasonló, szekvencia szinten mindössze 25%-ban egyeznek meg. A '90-es években fedezték fel, hogy az NS1 fehérjének poszttranszkripció regulációs szerepe is van. Az NS1 fehérje specifikusan kötődik az mRNS polyA szakaszához, ezáltal gátolva az mRNS sejt-magból való kijutását. Ennek az a szerepe, hogy a magban maradó polyA-tartalmú pre-mRNS-ek, mRNS-ek elérhetőek lesznek a virális cap-dependens endonukleáz számára, amely így biztosít alapanyagot a virális mRNS-szintézishez. A fertőzött sejtek által expresszált NS1 fehérje dsRNS-kötő és effektor doménnel is rendelkezik. A fertőzés alatt a sejt-magban szintetizálódó pozitív és negatív RNS-szálakból duplaszálú RNS-szálak keletkezhetnek. Az NS1 fehérje megköti ezt a dsRNS-t a magban, blokkolva ezzel a dsRNS aktiválta protein kináz aktivitását a citoplazmában. Így az eIF2 (eukaryotia translációs iniciációs faktor 2) α alegységének foszforilációja nem kerül gátlás alá, tehát nincs translációgátlás. Mivel a vírusinfekció interferontermelést indukál a sejtben, ami viszont fokozott PKR- (duplaláncú-RNS függő protein kináz) termelést okoz, a PKR hatásos blokkolása az NS1 fehérje legfontosabb funkciója, mert ez gátolja meg az interferon hatására bekövetkező lebomlását a vírus replikatív formájának, amit a 2-5 oligoadenilat által aktivált RN-áz L enzim okozna az NS1-hatás nélkül.

Az NS2 protein vagy más néven NEP (nukleáris export protein) fő funkciója az RNP magból történő kijuttatása. Jelen van a virionban a citoplazmában és a sejt-magban is, és interakcióba lép az M1 proteinnel.

A replikáció módja

A virion kapcsolódása a gazdasejt membránjához és az úgynevezett „uncoating”. Az influenzavírusok a sejt-felszíni szialsavakhoz kapcsolódnak a HA vagy HEF proteinek segítségével. A humán influenzavírusok olyan receptorhoz kapcsolódnak, melynél az N-acetil-neuraminsav terminális cukorkomponens galaktózhoz kapcsolódik alfa2,6 kötéssel.

A virion receptor-mediált endocitózissal jut a sejtbe, az internalizált virion egy endoszómába kerül. Késői endoszómákban, az alacsony pH hatására indul be a virális

és endoszomális membrán fúziója, a HA konformációs változása nyomán (a fúzió pH-függősége influenza-törzsenként változó lehet, akár ~0,7pH-val is eltérhet). A HA protein konformáció változásának előfeltétele, hogy a HA0 prekursor fehérje előzetesen HA1 és HA2 proteinné legyen hasítva. Az „uncoating” során fontos szerepet játszik az M2 protein, aminek ioncsatorna-aktivitása hozzájárul a H⁺ ionok virionba áramlásához, ami az RNP leválását eredményezi az M1 proteinekről. A virális és endoszomális membrán fúziója, az M2 aktivált leválás együttesen eredményezi az RNP citoplazmába jutását, az „uncoating” folyamatot.

A transzkripció és a transláció

A vRNP a citoplazmába jutás után a sejt-magba szállítódik, ahol a virális transzkripció és replikáció helyet kap. Az RNP-komplex sejt-magba jutását az importin-alfa-importin-béta útvonal teszi lehetővé. A vRNS transzkripciójért a virális RNS-dependens RNS-polimeráz felel, míg a virális mRNS transzkripciójaker a gazdasejt RNS-polimeráz II-je is közreműködik („cap snatching” mechanizmus, lásd a továbbiakban). A virális genom replikációja során cRNS (komplementer RNS), majd ezt templátként használva vRNS íródik át. A virális mRNS transzkripciója primert igényel, amit a virális polimeráz az ún. „cap snatching” mechanizmussal szerez meg. Ekkor a PB2 alegység hozzákapcsolódik egy celluláris mRNS 5' cap-jéhez, amit az endonukleáz aktivitással rendelkező PA 10-13 bázispárral lejjebb lehasít. Az így megszerzett cap-pel rendelkező fragment primerként szolgál az elongáció során, a vRNS templát mellett. Az RNS-ek szintetizálásának szabályozása jelenleg kevésbé ismert.

A translációt teljes egészében a gazdasejt apparátusa végzi. A virális mRNS-ek translációja a citoplazmában történik, egy része a citoszolban lévő immobilizált riboszómákon (PB1, PB2, PA, NP, NS1, NS2), másik része az endoplazmatikus retikulum (ER) riboszómáin (HA, NA, M2). Egyes proteinek visszaszállítódnak a sejt-magba az RNP-komplex kialakításához, mások az ER-ról a Golgi-apparátuson keresztül a plazmamembránhoz szállítódnak. Az ER-ben és a Golgi-apparátusban zajlik a fehérjék poszttranszlációs módosítása, többek között a HA0 prekursor protein poszttranszlációs hasítása is HA1 és HA2 alegységekre.

A virion morfogenezise és a gazdasejtből történő távozása, az úgynevezett „budding”

A vírusreplikáció utolsó szakaszában a virális partikulák összeállnak és elhagyják a gazdasejtet. Az influenzavírusok a sejt-membrán „raft” (lipidutaj) régióiról fűződnek le. Valószínűsíthető, hogy a HA és NA proteinek feldúsulnak ezeken a régiókon, és ezen fehérjék transzmembrán régióját ismeri fel az M1 protein, majd szoro-

san kapcsolódnak hozzájuk a vRNP-k, kialakítva a kapszidot. A „budding” során a sejtmembrán deformálódik, kitüremkedik, majd végül lefűződik a gazdasejtről. A virionnak a gazdasejttől történő teljes elkülönülésében szerepet játszik az NA enzim működése, oly módon, hogy az enzimaktivitás következtében a gazdasejt felszíni receptoraihoz kapcsolódott influenzavírus-receptor glikoproteinek felszínéről eltávolítja az N-acetil-neuraminsav molekulákat.

Terjedés módja, epidemiológia

Az influenzavírusok variabilitásának főbb okai közé tartozik a szegmentált RNS-genom és a hibajavító mechanizmus hiánya. Az influenzavírusok felszíni glikoproteinjeiben (HA, NA) bekövetkező és felhalmozódó pontmutációkat *antigén drift*nek nevezik, melynek hatására eltérő antigenitású vírustörzsek jelennek meg, amik már képesek lehetnek megkerülni az előzőleg szerzett immunitást, és a páciens így újra fogékony lehet influenzavírus-fertőzésre. Ezzel a jelenséggel magyarázható, hogy miért képesek az influenzavírusok évente szezonális járványokat okozni.

Újfajta influenzavírusok jelenhetnek meg *antigén shift* hatására. Ekkor úgynevezett *reassortánsok* jönnek létre, melyeket eltérő antigénszerkezettel rendelkező, de azonos típusba tartozó influenzavírusok alkotnak. A folyamat végbemehet például egy sejtnak két eltérő influenzavírus co-infekciója során. Az újonnan megjelenő reassortáns influenzavírusok világjárványokat okozhatnak.

Az első influenzavírussal kapcsolatos írásos feljegyzések még *Hippokratész*től maradtak fent, i.e. 412-ből. Írásos emlékek maradtak fent az 1500-as években pusztító influenzapandémiáról, továbbá három járványról az 1700-as években és két további világjárványról az 1800-as években.

Definíció szerint *pandémiáról* akkor beszélhetünk, amennyiben (1) teljesen új influenzavírus alakul ki, (2) a populáció egésze fogékony az új vírussal szemben, (3) a vírus képes emberről emberre terjedni, (4) világszerte, országhatárokat átlépve, nagyszámú megbetegedést okoz, rövid időn belül. Az 1900-as években négy feljegyzett pandémiáról tudunk: az 1918-as „spanyolnátha”, ami minden idők egyik legpusztítóbb járványaként marad fent a történelemben, az 1957-es „ázsiai influenza” (A/H2N2), az 1968-as „hongkongi influenza” (A/H3N2), majd 1977-ben az „orosz influenza” (A/H1N1), melynek során bevezették az első háromkomponensű influenza-vakcinát.

A harmadik évezredben az első jelentősebb influenzajárvány 2003-ban Délkelet-Ázsiában tört ki, (A/H5N1), majd ismételtén 2007-ben. Mindkét évben leginkább a szárnyas állományt pusztította, de szórványosan hu-

mán megbetegedést is okozott. 2009-ben került sor az évezred első világjárványára, „mexikói influenza” vagy ismertebb nevén „sertésinfluenza” (A/H1N1pdm09) néven. A vírus egy hármass reassortálódás során alakult ki.

Globális szinten az influenzavírus jelenléte állandó, a déli féltekén májustól szeptemberig, míg az északi féltekén októbertől májusig tart az influenzaszézon. Az influenza akut fertőzést okoz a humán populációban, és direkt módon, egyénről egyénre terjed, aeroszol formájában.

Az influenzavírusok laboratóriumi surveillance-át a Nemzeti Influenza Központok végzik, a WHO GISRS keretében.

Klinikum

Tünetek

Az influenzavírus enyhe vagy akár súlyos megbetegedést is okozhat. Az influenza járhat magas lázzal (39–39,5 °C), izomfájdalommal, torokfájással, orrfolyással vagy orrdugulással, köhögéssel, általános gyengeséggel, gyakran fejfájással. A tünetek általában a fertőzést követő 1–4. napban megjelennek. A lappangási idő alatt ritka a fertőzőképesség, de a tünetek megjelenése után akár egy hétig is ürítheti a vírust a beteg. A lázas megbetegedéssel járó periódus lefolyási ideje maximum 4–5 nap, míg a légúti tünetek ezt követően is megmaradhatnak. Az influenzavírus-fertőzés szövődményekkel járhat, melyek akár halálosak is lehetnek. A leggyakoribb szövődmény a pneumonia, melyet okozhat influenzavírus (primer pneumonia) vagy lehet bakteriális eredetű (influenzavírus és bakteriális co-infekció vagy másodlagos bakteriális felülfertőződés). Enyhébb szövődménye lehet az influenzavírusnak a fül-, ill. arcüreggyulladás.

Patogenezis

Influenzavírus-fertőzés során roncsolódnak a légúti sejtek, a leglényegesebb elváltozások a tüdőben figyelhetők meg. Replikáció során a vírus bejut az epithelsejtekbe, majd „budding” során a környező sejteket is megfertőzi, ezáltal akut, diffúz gyulladást okoz a garat és a légcső hámrétegében. Influenzavírus-fertőzés okozhatja a bronchusok nyálkahártyájának akut gyulladását, mely során ödéma alakulhat ki. Súlyos virális pneumonia során intra-alveolaris vérzéses ödéma, leukocita-infiltráció, bronchiális és alveolaris epithelsejt nekrozis figyelhető meg.

Celluláris szinten az influenzavírus-fertőzés apoptózist indukál. A fertőzés kezdetétől számított 4–5. napon a bazális sejtekben megindul a regenerálódás. Az epitheliális nekrozis gyógyulási ideje legalább 2 hét.

Laboratóriumi diagnosztika

Magyarországon a 2005/2006-os szezon óta járványügyi és mikrobiológiai felügyelőrendszer (surveillance) működik. A rendszer elsődleges feladata a rendkívül változékony influenzavírus nyomkövetése, a változások monitorozása, a vakcina védernyője alól kibújó reaszortánsok felismerése és természetesen a következő évi vakcinakomponensek megállapítása.

Mintavétel

Az influenzavírusok diagnosztikája szempontjából a felső légúti minták a legáltalánosabbak. A mintavételnek az orrlyukakból, a torokból vagy az orrgaratból kell történnie speciálisan erre a célra szolgáló mintavételi eszközzel. Amennyiben a laboratóriumi diagnosztika során a vírus izolálása is cél, a levett mintát a lehető leggyorsabban vírus transzport médiumban (VTM) kell bejuttatni a laboratóriumba. A nazofaringeális és hörgőaspirátum vagy alsó légúti minták is hasznosak lehetnek. A felső légutakból vett minta előszűrésére számos gyorsteszt áll rendelkezésre, melyek érzékenységük és specificitásuk miatt nem helyettesítik a laboratóriumi metodikákat, azonban ki tudják egészíteni azokat.

Molekuláris technikák

Az influenzavírusok laboratóriumi diagnosztikája napjainkban elsősorban molekuláris módszereken alapul, melyek közül a Real-Time RT-PCR metodikák a legelterjedtebbek. A reverz transzkripció polimeráz láncreakció lehetővé teszi, hogy virális RNS-t cDNS-sé átírva amplifikálhassuk és detektálhassuk a kívánt szakaszt. A RT-PCR technikák alkalmazhatók beteganyag diagnosztikájára, szubtipizálásra, illetve a kontrolltörzsek és izolátumok visszaellenőrzésére. A módszer a különböző targetek alkalmazása miatt multiplex rendszerben is alkalmazható. Az influenza-A és -B elkülönítése esetében a célzott régió általában a mátrix gén, bár a B esetében ez lehet az NS vagy az NP gén is. Szubtipizálás vagy filogenetikai vonalak elválasztása során a HA génre tervezett primer-próba szett a célravezető.

Az influenzavírusok változásainak követésére a különböző szekvenálási eljárásokat is használják, melyek elsősorban a felszíni antigéneket kódoló szegmensekben bekövetkező eltérések vizsgálatára használatosak (pl. genotípusos antivirális rezisztenciavizsgálat), azonban az utóbbi időben egyre inkább elterjedtek az NGS metodikák, és így egyre több, teljes genomra vonatkozó adat áll rendelkezésre a virális kórokozók tekintetében is.

Klasszikus módszerek

A többi virális kórokozóhoz hasonlóan, az influenzavírusok esetében is alkalmazhatóak a különböző immunfluoreszcenciás vizsgálatok, melyek segítségével a vírus fehérjéit vagy az azok ellen termelt specifikus ellenanyagokat lehet kimutatni.

Fontos megemlíteni, hogy a Nemzeti Influenza Referenciaközpontok feladatai közé tartozik a vírusizolálás is, melyet embrionált, 7–11 napos előkelített tojás allantois- vagy amnionüregbe történő oltásával végeznek. Ezen kívül az influenzavírusok sikeresen izolálhatók sejtkultúrákon is, így például MDCK és LLC-MK2 sejtvonalakon. A vírust tartalmazó allantois- vagy amnionfolyadékot és szöveti felülűszókat 0,5%-os csirkevér- vagy 0,75%-os tengerimalacvér-szuspenzióval végzett hemagglutinációs vizsgálattal tudjuk ellenőrizni, ahol a határhígítás reciproka adja a vírustiter értékét.

Az oltások hatékonyságának vizsgálatára és a fertőzősen való átesettségre különböző szerológiai módszerek használatosak. A hemagglutináció gátlás (HAG) a legáltalánosabban használt gold standard módszer, mely a hemagglutinin ellen termelt specifikus ellenanyagokat detektálja. Az első és második savó közötti legalább négyszeres titeremelkedés a szerokonverziót igazolja, ≥ 40 -es titer esetén szeroprotekcióról beszélhetünk. A különböző neuraminidáz aktivitás-gátlási vizsgálatok (NAG, MUNANA) szintén információval szolgálhatnak a vakcinahatékonyságról, illetve fenotípusos antivirális rezisztenciavizsgálathoz is használatosak. Mind a HAG, mind a NAG kontrollsavókkal és referenciaantigénekkal kiegészítve antigénkarakterizálási vizsgálatként is használhatók, és a keletkezett eredmények az antigénkartográfia bemeneti adataiként szolgálhatnak.

Megelőzés

Az influenzavírus által okozott megbetegedéseknek és szövődményeknek az egyetlen hatékony megelőzési módja a védőoltás. Az influenza-B-törzsek változékony-sága miatt egyre nagyobb igény van a több komponensű oltásra, így a WHO (Egészségügyi Világszervezet) 2013 óta javaslatot tesz az influenzavakcina negyedik komponensére is, Magyarországon 2016 óta törzskönyvezték a négykomponensű (kvadrivalens) vakcina. Többféle influenzavakcina is elérhető, ilyen az elölt teljesvírus vakcina, split vakcina, aleggység vakcina.

Az elölt teljesvírus vakcinák olyan influenzavírusokat tartalmaznak, amik már replikációra nem képesek (örökítőanyagukat hővel, sugárzással, kemikáliákkal kezelik), de immunválasz kiváltására képesek. Split vakcina esetén az inaktivált vírust detergenssel kezelik, az alegg-

ség vakcinák csak bizonyos részeit (a két felszíni fehérjét: HA, NA) tartalmazzák az influenzavírusoknak.

A vakcinálás helyzete Magyarországon

Magyarországon a két leggyakoribb influenzavakcina egy háromkomponensű inaktivált teljesvírus vakcina alumínium-foszfát adjuvánssal, valamint egy négykomponensű inaktivált split vakcina. A vakcinába kerülő vírustörzsekre minden szezonban a WHO tesz ajánlást. A CDC minden 6 hónapnál idősebb ember számára ajánlja az éves influenza-védőoltás beadatását. Magyarországon térítésmentes védőoltásra jogosultak a fokozottan veszélyeztetett kockázati csoport tagjai (pl. 60 éven felüliek; krónikus légzőszervi betegek; krónikus máj-, vesebetegek; várandós nők), továbbá az egészségügyi dolgozók és ápolást, gondozást nyújtó szociális gondozók és az állattenyésztés területén dolgozó személyek.

Terápia

Az antivirális szerek az influenzavakcinát nem helyettesítik, terápiás és profilaktikus céllal is adhatók. Antivirális szerek alkalmazása csak súlyos fertőzés esetén javallott, használatukkal csökkenthető a betegség súlyossága és a betegség lefolyásának ideje. Indokolt esetben az alkalmazásukat a tünetek megjelenését követő 48 órában meg kell kezdeni.

Az antivirális szerek támadáspontjuk alapján csoportokra oszthatók. Jelenleg három csoportot különíthetünk el: adamantan-származékok, neuraminidáz-gátlók, RNS-dependens RNS-polimeráz-gátlók.

Ahogy a baktériumok esetében is, az indokolatlanul vagy nem megfelelő dózisban szedett antibiotikumok a baktériumok antibiotikumrezisztenciájához vezetnek, úgy a vírusok is szert tehetnek antivirális szerek elleni rezisztenciára.

Adamantan-származékok

Az adamantan-származékok az influenza-A-vírusfertőzés kezelésére alkalmazhatók. Ilyen antivirális szer az amantadin (amantadin-hidroklorid) és a rimantadin (rimantadin-hidroklorid). Gátló hatásukat a vírusreplikáció korai szakaszában, az M2 ioncsatorna blokkolásával fejtik ki. Széleskörű alkalmazásuknak gátat szab, hogy a szerekkel szembeni rezisztencia már egy adott kezelési ciklus alatt is kialakulhat. Az adamantan-származékok használatát a CDC nem javasolja a jelenleg cirkuláló A/H3N2 és A/H1N1pdm09-es influenzavírusok nagymértékű rezisztenciája miatt.

Neuraminidáz-gátlók

Ebbe a csoportba tartozik a zanamivir, oseltamivir és peramivir. Ezek a szerek szelektíven és hatékonyan gátolják a virális neuraminidáz enzimet, így hatásukat a vírusreplikáció végső szakaszában fejtik ki, így a víruspartikulák nem képesek elszakadni a gazdasejtől, így nem képesek új sejteket megfertőzni. A neuraminidáz-gátlók képesek mind az influenza-A, mind a -B replikációját akadályozni. A zanamivir inhalálva, az oseltamivir *per os*, a peramivir intravénás készítmény formájában adható.

A neuraminidáz-gátlók profilaktikus alkalmazása magas kockázatú egyének esetében javasolt, akiknek aktív immunizációja influenza ellen valamilyen okból ellenjavallt, vagy amennyiben olyan influenzavírus-variáns jelenik meg, amelyet a szezonális influenzavakcina nem tartalmaz. Mindegyik szer esetében körültekintő alkalmazás javasolt a rezisztencia gyors kialakulása miatt.

Az elmúlt évek szezonális influenzajárványai idején egyre nagyobb számban mutatják ki a „H275Y” mutáció által okozott oseltamivir-rezisztenciát a 2009-es H1N1 influenzavírus-altípusoknál. A rezisztencia mértéke a 2008–2009-es szezonban egyes országokban 24 százalékról 98 százalékra nőtt. A „H275Y” mutációval rendelkező H1N1-es influenzavírusok azonban érzékenyek zanamivirre.

RNS-dependens RNS-polimeráz-gátlók

Az RNS-dependens RNS-polimeráz az influenza-vírusok esetén meglehetősen konzervált, továbbá elengedhetetlen részét képezi a vírusreplikációnak. Az egyes RNS-dependens RNS-polimeráz-gátlók a különböző alegységeket támadják: favipiravir (PB1 gátló), pimodivir (PB2 gátló) és baloxavir (PA gátló). A külföldi klinikai vizsgálatok és surveillance alatt eddig nem találtak favipiravir-rezisztens influenzatörzseket, míg a klinikai vizsgálatok során már kialakultak pimodivirre kevésbé érzékeny törzsek, továbbá Japánban a 2017–2018-as influenzaszezon során több baloxavirre csökkent érzékenységű törzset is kimutattak a populációban.

IRODALOM

- Dou D, Revol R, Östbye H, et al. (2018). Influenza A Virus Cell Entry, Replication, Virion Assembly and Movement. *Frontiers in immunology*, 9, 1581. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01581>
- Megan L Shaw, Palese Peter. *Orthomyxoviridae*. Chapter 40 in *Fields Virology* 6th edition.
- Peteranderl C, Herold S, Schmoldt C. (2016). Human Influenza Virus Infections. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 37(4), 487-500. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584801>

Su S, Fu X, Li G, Kerlin F, et al. (2017). Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence*, 8(8), 1580-1591. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1365216>

Wolff T, Veit M. (2021). Influenza B, C and D Viruses (*Orthomyxoviridae*). *Encyclopedia of Virology*, 561-574. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.21505-7>

26. MATONAVIRIDAE

SZOMOR KATALIN, RIGÓ ZITA

Taxonómia

A *Matonaviridae* család *Rubivirus* nemzetségének egyetlen tagja a rubeola vírusa (*Rubella virus*). A vírust a főként arbovírusokat tartalmazó *Alphavirus* nemzetséggel együtt 1975–2018-ig a *Togaviridae* családba sorolták, de az időközben elvégzett filogenetikai vizsgálatok a rubeola vírusának új taxonómiai besorolását tették szükségessé. Az új családnévvel *George de Maton* munkásságának kívántak emléket állítani, aki 1814-ben elsőként írta le a különbséget a rózsahimlő, kanyaró és a skarlát között.

A rubeolavírus egyedüli ismert gazdaszervezete az ember.

Morfológia

A rubeolavírus (az angol szakirodalomban *rubella virus*) gazdasejt eredetű lipiddtartalmú burokkal rendelkezik, amely a nukleokapszidot veszi körül, a burokból glikoprotein tüskék állnak ki.

Alakja lehet majdnem szférikus, de hosszúkas, tubusszerű is. A virion mérete 50–79 nm között mozog. Genomja 9,762 bázis nagyságú, (+) polaritású RNS. A genom 5' végén „cap” (sapka) található, a 3' végen pedig poliadenilált, így a replikáció során mRNS-ként funkcionál. A rubeolavírus genomjának G+C tartalma az ismert RNS-vírusok között az egyik legmagasabb (~70%). A genom 5' végén 2 nem-strukturális fehérjét (P90 és P150), a 3' végen 3 strukturális (C – kapszid fehérje, E2 – E1 felszíni glikoproteinek) fehérjét kódol. A genomon 3 erősen konzervatív génszakasz található: az 5' végi *stem-loop* (hajtú-) struktúra, a szintén ezen a genomszakaszon található 51 nukleotidból álló szakasz, és egy 20 nukleotidból álló szakasz a strukturális fehérjék szintéziséhez szükséges szubgenomiális RNS-átíródás startjánál. A genomon több át nem íródó szakasz is található, pl. a 3' végi rubeolavírus cisz-regulátor, amely több hajtústruktúrát is tartalmaz. Ezek egyikének a patogenezis során játszott szerepe igazolódott a calreticulin specifikus kötésével, amely a felnőttkori rubeolafertőzéseket követő arthritisz kiváltásával hozható összefüggésbe. A genom hajtústruktúrájú szakaszainak mindegyike fontos és elengedhetetlen a replikáció szempontjából.

A virion felépítésében három fehérje, a vírusfelszíni E1, E2 glikoproteinek és a kapszidfehérje vesznek részt.

Az E1 és E2 fehérjék I-es típusú transzmembrán fehérjékként funkcionálnak, és az érett virionban kizárólag diszulfid hidakkal stabilizált heterodimerek formájában vannak jelen, amelyek triméret képeznek a virion felszínén. Az E1 fehérje felelős a sejt receptorának felismeréséért és az ahhoz való kötődésért, valamint – alacsony környezeti pH-n, kalciumionok jelenlétében – a membránfúzióért is. Az E1 fehérje felelős a vírus antigéntulajdonságainak jelentős hányadéért is: hemagglutináló és neutralizáló antitestkötő helyeket tartalmaz. Az E2 protein felelős az E1 fehérje konformációjának kialakításáért és a sejten belüli transzportjáért.

A kapszidprotein homodimereket alkot, és a lipiddtartalmú burokhöz az E2 fehérje szignálpeptidje révén kapcsolódik. A kapszidfehérje N-terminális régiója kötődik a virális RNS-hez, a fehérje C-terminális vége erősen hidrofób, és a nukleokapszid struktúráját stabilizálja.

A vírus a gazdasejt receptorához a heterodimér E1-E2 felületi fehérjékkel kapcsolódik, majd klatrin-mediált endocitózissal jut be a sejtbe. Az endoszómában megtörténik a fúzió: a csökkenő pH hatására bekövetkező konformációs változások eredményeképpen válik szabaddá a fúziós protein, a vírus lipiddtartalmú burka beleolvad az endoszóma membránjába. Ezt követően – szintén az alacsony pH hatására –, bekövetkezik az „uncoating” (dekapszidáció) is, a vírus RNS-e a sejt citoplazmájába kerül. A rubeolavírus teljes replikációja a gazdasejt citoplazmájában zajlik. A genom RNS-e mRNS templátként szolgál a nem-strukturális fehérjék szintéziséhez, valamint a genommal megegyező, negatív polaritású RNS-szál (RI = replikációs intermedier) szintéziséhez. A nem-strukturális fehérjék poliproteinként íródnak át, majd proteolitikus hasítással keletkeznek. A RI RNS-ről történik a genom replikációja, valamint a strukturális fehérjék szintéziséhez szükséges szubgenomiális RNS szintézise is. A strukturális fehérjék szintén poliproteinként íródnak át, majd a Golgiban zajló ko- és poszttranszlációs folyamatok (fehérjehasítás, glikolizáció, a heterodimér molekula diszulfid kötéseinek kialakulása) eredményeképpen keletkeznek. A virionok összeépülése az endoplazmás retikulumban és a Golgiban történik, majd a gazdasejt membránján át történő bimbózással veszik fel a lipiddtartalmú burkukat.

A vírusnak egyetlen szerotípusa van, annak ellenére, hogy az E1 felületi fehérjét kódoló szakasz 8–10 százalékos genetikai diverzitása alapján két kládba (1 és 2) sorolt legalább 13 elkülönített genotípust ismerünk (1a,

1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H, 1I, 1J, és 2A, 2B, 2C). Kisbetűvel („a”) az ideiglenes genotípust jelöljük, melynek előfordulása igen ritka.

Biológiai tulajdonságok

A vírus környezeti hatásokra igen érzékeny: rövid idő alatt inaktiválható 56 °C-on, de 37 °C-on sem marad sokáig fertőzőképes. Nem tolerálja a pH-ingadozást, a lipoldószerek, a fehérjedenaturálók és az UV-fény megszüntetik a fertőzőképességét.

Terjedés módja, epidemiológiai jellemzők

A rubeola cseppfertőzéssel, közvetlen érintkezéssel és a beteg váladékaival frissen szennyezett tárgyak közvetítésével terjed. A fertőzés forrása a beteg és a tünetmentes fertőzött személy.

A rubeolafertőzés kontagiozitási indexe 80%, alap szaporodási rátája (R_0) 6–7 körüli, lappangási ideje 14–21 nap, leggyakrabban 16–18 nap.

Az inkubációs periódus 6–9. napjától a vírus megjelenik a szérumban, valamint megkezdődik a vírus ürülése a nasopharynxból, a vizelettel és a széklettel, fertőző forrást jelentve a fogékony személyekre. A fertőződöttek a kiütés megjelenése előtt már egy héttel ürítik a kórokozót. A fertőzőképesség a bőrtünet megjelenését követően általában 4–5 napig, de legfeljebb egy hétig áll fenn.

A betegség átvészélése a rubeolafertőzések mintegy harmadában, felében klinikai tünetek nélkül zajlik, és – akár tünetekkel, akár tünetmentesen zajlott – életre szóló immunitást hagy hátra. Jelentősége elsősorban a várandósság ideje alatt zajló fertőzéseknek van: a vírus átjuthat a placentán, a magzat fertőződése viszont nem feltétlenül következik be. Az anya fertőződése – amely lehet tünetmentes is – spontán abortuszhoz, koraszüléshez vezethet. A magzat fertőződését követően kialakuló károsodás mértéke változó, szorosan összefügg a magzat életkorával: minél korábban következik be, annál súlyosabb az ártalom.

A rubeola vírusa világszerte elterjedt. A vakcináció bevezetése előtt a fertőzések halmozódása tavaszi–nyári szezonálisitást mutatott, és főleg a közösségbe járó kisgyermek és tizenévesek között fordult elő. A védőoltások bevezetése előtt a 10 év körüli gyermekek 50%-a, a szülőkorú nők 80%-a már rendelkezett átvészeltséget bizonyító rubeola-ellenanyagokkal. Az immunizálást követően végző országokban a védettek aránya ugyan emelkedett a populációban, mégis a szülőkorú nők között mintegy ~5%-os a szeronegatívak aránya.

A rubeola közösségi terjedésének megszakításához 83–85%-os átoltottsági arány már elegendő, a nyájimmunitás által az oltás ellenére is szeronegatívak számára is védettséget biztosít.

A rubeolás megbetegedés észlelésekor *szükséges járványügyi teendőket* a többszörösen módosított 18/1998 (VI. 3.) NM rendelet szabályozza. A rubeola *be- és kijelentésre kötelezett* fertőző betegség, amely már a klinikai tünetek alapján *felmerülő gyanú esetére is* vonatkozik.

A betegség klinikai gyanúja esetén kötelező a járványügyi laboratóriumi vizsgálat.

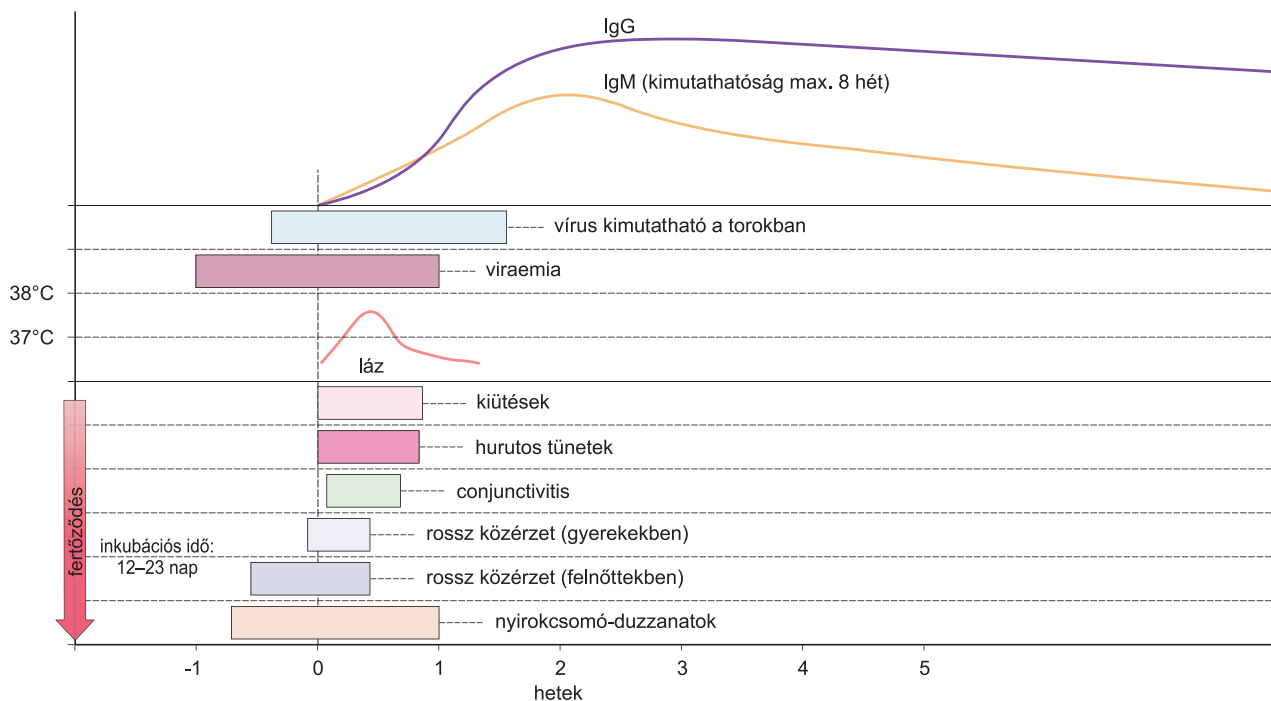
Klinikum

A szervezetbe jutva a rubeolavírus a felső légutak epitheliumában és a helyi nyirokcsomókban kezd el szaporodni, onnan kerül a véráramba (elsődleges viraemia), majd a RES-sejtekben zajló replikálódás után ismét a keringésbe jut (másodlagos viraemia), ennek következtében megfertőződnek a célszervek (többek között a bőr, az ízületek, terhességben a placenta).

A rózsahimlő a gyermekkor fertőző megbetegedése. A fertőzéseknek megközelítően a fele szubklinikus, alig észrevehető vagy fel sem ismert klinikai tünetekkel zajlik. A felnőttkorban akvirált fertőződés sem jár súlyos klinikai tünetekkel. Legjellemzőbb tünete a makulopapuláris kiütés, ami egy „immunkomplex betegség”, és a lymphadenopathia.

A viraemiás fázist enyhe prodromális tünetek kísérhetik. Inkább felnőttekben jelenik meg a *conjunctivitis* (viszketés, fájdalom, belövelltség), a *felső légúti hurut*, vérbő garattal, valamint a rossz közérzet. A *lymphadenopathia* már a lappangási fázisban kialakul, néhány nappal megelőzheti a kiütések megjelenését, és felnőttekben – eltérően a gyermekek lymphadenopathiájától – rendszerint fájdalmas. Jellegzetes, hogy a nyirokcsomó-duzzanatok elsődlegesen a fül mögötti, a *suboccipitális* és a *cervicalis* régióban jelennek meg. Kiterjedésük változó, a kiütésekkel egy időben érik el a maximumot, a visszahúzódásuk azonban néhány hétig is eltarthat. Az *alacsony láz* (≤ 38 °C) a kiütés megjelenésével egyidejűleg észlelhető. A rubeola gyermekeknél járhat láz vagy hőemelkedés nélkül is (26.1. ábra).

A rózsahimlő legfeltűnőbb sajátossága a kiütés, az esetek 95%-ában ez a betegség első manifesztációja. Megjelenése az expozíciót követő 14–21. napon a legvalószínűbb. Ritkán előfordulhat a szájpadráson enanthema. Az exanthema apró elemű, néhány milliméter nagyságú, foltos-göbös, kifejezetten erythemás, pirosas vagy élénk rózsaszínű, a kiütések jellemzően nem viszketnek. A kanyaróban észlelhető kiütésekkel ellentétben kisebb és kevésbé folynak össze (kivételt képezhet a gluteá-



26.1. ábra. A rubeolafertőzés lefolyása

lis és az abdominális régió), viszont nagyobb eleműek a vörheny bőrtüneteinél (előfordulhat azonban morbilliform és scarlatiniform megjelenés is). A kiütések megjelenése a fül mögött, az arcon kezdődik, centripetálisan terjed tovább a törzsre, végtagokra. A bőrtünet 2,5–3 napig észlelhető és a megjelenés sorrendjében halványul el. A kiütés elmúltával kifejezett hámlást és pigmentációt rendszerint nem hagy hátra.

Maga a rózsahimlő megbetegedés ugyan gyorsan lezajlik, ritkán jelentkező kései tünetek és/vagy szövődmények (pl. arthropathia, thrombocytopenia, encephalopathia) azonban előfordulhatnak. A rózsahimlő szövődményeként ismert *thrombocytopenia* általában enyhe fokú.

A rubeola valamennyi szövődménye kialakulhat tünetmentes formában lezajló fertőzés következtében is.

Arthropathia, arthralgia, arthritis: különösen serdülőkort követő fertőzésekben gyakori szövődménye a természetes úton történő rubeolafertőzésnek a polyarthralgia, az arthralgia vagy az arthritis. A kórkép kialakulása gyakoribb nőkben (~70%).

A rubeola arthritis pontos patogenezeise nem ismert, de magába foglalhatja a lokális vírusreplikációt. Többen számoltak be a tüneteket mutató ízületek synovialis folyadékából történt sikeres rubeolavírus-izolálásról az akut infekciót követő egy hónapban. A rubeolával kapcsolatba hozható arthropathiák háttérében egyes tanulmányok perzisztáló rubeola-RNS-t mutattak ki a vérben vagy annak mononukleáris sejtjeiben. Felmerült az au-

toimmun etiológia lehetősége is, tekintettel a HLA-DR2 és DR5 haplotípusú egyénekben tapasztalható gyakoribb előfordulás miatt.

Az ízületi bántalmak a kiütések megjelenésétől számítva egy héten belül jelentkeznek. Az arthralgia vagy arthritis bármelyik ízület panaszát okozhatja, leggyakrabban azonban az ujjak proximális ízületeit, a csuklókat és a térdet érinti. Jellemző a lágyrészek duzzanata és az erythema. A tünetek többnyire néhány hét alatt megszűnnek, de akár évekig is fennállhatnak, néha epizódoszerűek, egyes esetekben a munkaképtelenségig fokozódhatnak.

A rubeolát kísérő/követő ízületi bántalmak utánózhathják az akut polyarthritist/rheumatoid arthritist kiegészítve, előbbinél azonban a tünetek hetek vagy hónapok alatt oldódnak. Ritkábban ugyan, de hasonló tünetek együttesét írták le a vakcinációt követő 9–27. napokon. Ez részben az alkalmazott vakcinától függ.

A rubeolafertőzést átmeneti, tünetmentes **thrombocytopenia** kísérheti. Sokkal ritkábban *thrombocytopeniás és vascularis purpura* is előfordulhat. A vérzések az exanthemák lefolyásának kései szakában észlelhetőek. A rubeolafertőzés *idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP)* képében is jelentkezhet. A thrombocytaszám néhány hét alatt helyreáll.

A természetes úton történő rubeolafertőzés legkomolyabb szövődményei a **központi idegrendszer** érintik, kialakulásuk a kiütések megjelenését követő 1–6. napon belül a legvalószínűbb. Jellemző a hirtelen kezdet, leg-

gyakrabban *para-*, illetve *posztinfekciós encephalopathia* (melynek gyakorisága 1:6000) és *encephalomyelitis* képében, de *myelitis* vagy *polyradiculitis* formájában is jelentkezhet. A liquorban a lymphocyták és a fehérjék enyhén emelkedett szintje észlelhető. Kimenetele nagyon ritkán súlyos vagy fatális, általában egy héten belül bekövetkezik a felépülés. A *progresszív rubeola panencephalitis (PRP)* krónikus encephalitis formájában jelentkezik. Feltételezett etiológiai háttére a perzisztáló rubeolavírus által okozott lassú vírusfertőzés (ezt támasztja alá, hogy PRP-ben szenvedő betegek széruma és liquorja neutralizáló antitesteket tartalmaz, valamint a liquorban található sejtekben rubeolavírus-antigén mutatható ki). Ritka szövődmény, 8–19 éves korban kezdődő tünetekkel. Elsődleges rizikófaktor a *congenitalis rubeola syndroma (CRS)*, sokkal ritkább a gyermekkorban átvészelt rubeola. Patológiája hasonlít a morbilli okozta SSPE kórképéhez, attól eltérően azonban PRP esetében nem találhatóak intracelluláris zárványtestek. A véredények körül gyulladás jeleit, a cortexben gliacsomókat és a neuronok pusztulását észlelték. Első stádiumában alattomos kezdettel a viselkedés enyhe változásai és az iskolai teljesítmény csökkenése jellemzi. Második stádiumban görcsrohamok (néha *myoclonosus*), *cerebellaris ataxia*, *spasticus gyengeség*, *retinopathia*, *opticus atrophia*, súlyos *demencia* jelentkezik. A folyamat végül kómához vezet, és agytörzsi érintettséggel, spaszticitással társulva 2–8 éven belül fatális kimenetelű. A liquorban intratechalis termelődésű (magas hányadosú liquor/szérum rubeolaantitest-titerrel jellemezhető) specifikus rubeola elleni IgM, IgA és IgG antitestek mérhetőek. IgM a legtöbb esetben kimutatható. Az EEG-leleten generalizált meglámpálás, alkalmanként high-voltage aktivitás látható, suppression-burst mintázat nem észlelhető. A CT/MRI-leleten *corticalis atrophia*, agykamratágulat és *cerebellaris atrophia* jelei mutatkoznak.

A rubeolafertőzés legsúlyosabb szövődménye *int-rauterin fertőzést* követően alakulhat ki. Amennyiben a várandós anya fertőződése a terhesség 16. hetét megelőzően következik be, és a magzat is fertőződik, úgy a rubeolafertőzés a magzatban a súlyos tünetekkel járó *congenitalis rubeola syndrómát* – CRS (a látást, hallást, központi idegrendszert, szív- és érrendszert érintő fejlődési rendellenességekkel, értelmi fogyatékossgal járó tünetegyüttest) okozhatja. A terhesség 16. hete után bekövetkező magzati rubeolafertőzések rendszerint nem járnak olyan súlyos tünetekkel. A CRS-sel született újszülöttek, kisgyermek a 0–5. életévükben – a vírus szervezetükben zajló perzisztálása folytán – a vizeletükkel és légúti váladékaikkal igen magas koncentrációban üríthetik a vírust. Ezekben az esetekben a keringő ellenanyagok ellenére fennáll a vírusfordozás, mivel az intracellulárisan jelenlévő rubeolavírusok sejtostódáskor bekerülnek az új sejtekbe.

Laboratóriumi diagnosztika

Az **aktuális rubeolafertőzés laboratóriumi igazolása** összetett feladat: a vérminta IgM-pozitív eredménye még többféle ELISA-technikával (*sandwich, capture vagy indirekt*, úgynevezett glycoprotein tesztek) megerősítve sem elegendő önmagában a friss fertőzés laboratóriumi igazolásához. Bizonyító erejű a HAG-titerek négyszeres emelkedése, az IgG antitestek megjelenése (*szeroakverzió*) és/vagy a *vírusgenom kimutatása* molekuláris technikával, valamint a sikeres *vírusizolálás* megfelelően vett direkt mintákból.

A **vírus izolálását** az orrból és a garatból származó, sejttes elemeket tartalmazó mintákból, valamint conjunctiva-váladékból, synoviális folyadékból, vérből, vizeletből, indokolt esetben cerebrospinalis folyadékból érdemes elvégezni. Kísérleti jelleggel izolálták a vírust a bőrből is (mind a kiütéses, mind a kiütésmentes területekről egyaránt). Az izolálás sikerét növeli, ha a tünetek jelentkezését követően a lehető leghamarabb vesszük le a mintá(ka)t. A minták átmeneti, rövid idejű tárolásához, valamint szállításához +2–8 °C szükséges, a mintákat a vételt követően mihamarabb vírus transzport médiumban kell a laboratóriumba szállítani.

A rubeolavírus izolálása különösen időigényes, citopátiás hatást csak néhány sejtenyészeten és -kultúrán várhatunk, izolálásra napjaink gyakorlatában alkalmazott sejt-kultúra a Vero/SLAM. A vírus szaporodását a nehézkesen kivitelezhető izolálás helyett egyéb módszerekkel követhetjük nyomon (pl. hemadszorpció fertőzött sejtenyészeten vagy a fertőzött sejtenyészeten felülúszójából végzett molekuláris kimutatás, hemagglutináció, vírusinterferencia – echo-, herpeszvírussal felülfertőzve a sejt-kultúrát).

Amennyiben ismert az expozíció időpontja, úgy a kórokozó direkt kimutatásával legkorábban a fertőzést követő 9–10. naptól érdemes próbálkozni. A vírusürítés csúcsa a torokban a kiütések megjelenésekor mérhető. A vírusizolálás sikeressége a kiütések megjelenésétől számított minden nappal csökken, mivel a kiütések megjelenése a neutralizáló antitestek megjelenésére is utal, egyúttal a keringésben a szabad vírus mennyiségének csökkenését és az immunkomplexek megjelenését is jelenti, ami végső soron a viraemia megszűnéséhez vezet.

Molekuláris technikával (RT-PCR) történő vírus-nukleinsav-kimutatáshoz és a vírus izolálásához egyaránt alkalmasak az izolálásra is alkalmas, direkt minták. A molekuláris kimutatás egyértelmű előnye az izoláláshoz viszonyított gyorsaságán túlmenően az immunkomplex formájában jelenlévő vírusok kimutatásának lehetősége. Molekuláris technikával a nasopharynxból ürülő vagy a keringésben már csak immunkomplex for-

májában jelen levő vírust is lehet detektálni, ami megnöveli a vírus kimutathatóságának időintervallumát is (a vírusürítés kezdetétől számítva akár 14–21 napig).

A rubeolavírus különböző genotípusainak előfordulása egymástól eltérő földrajzi helyekhez köthető. **Nukleotidsorrend-meghatározással** a genom – genotípust meghatározó – szakaszának pontos bázissorrendjét határozhatjuk meg. A kérdéses genomszakaszt referenciatorzsekhez hasonlítva, az eredményeket epidemiológiai adatokkal kiegészítve a fertőzés eredetére utaló molekuláris epidemiológiai elemzést végezhetünk (melyik földrajzi területről történt a vírus behurcolása).

Szerológiai módszerek: a rubeolafertőzést követően termelődő neutralizáló (Nt), hemagglutinációgátló (HAG) és komplementkötő (KK) antitestek jól használhatóak a diagnosztikai vizsgálatokhoz, bár a kivitelezés komplikáltsága miatt ezek ma már nem tartoznak a rutin módszerek közé. A gyakorlatban az ugyanezen antitestek kimutatására szintén alkalmas ELISA-technikák terjedtek el leginkább. Az ELISA-technika lehetővé teszi az IgM és IgG típusú ellenanyagok elkülönített kimutatását antigénkötő/neutralizáló tulajdonságuk alapján. Az IgM és IgG antitestek jelenléte már a kiütés megjelenésével (a fertőzés 14–18. napján) egyidejűleg igazolható. Kellően érzékeny teszt segítségével a kiütések kezdetét követő első 1–3 nap alatt már specifikus IgM-ellenanyagszintek mérhetőek. Az IgM-válasz csúcsa a kiütések megjelenése utáni 2–3. héten detektálható, szintje gyorsan a kimutathatósági szint alá csökken, a 6–8. hetet követően már csak kivételesen mutatható ki. Az IgG ellenanyagok négy héten belül érik el maximumszintjüket, hosszú ideig fenntartva azt. Az IgM antitestek kongenitális rubeola szindrómával (CRS) született gyermekekben akár egyéves korig vagy még tovább jelen lehetnek. Az IgM-tesztek eredményének értékelésénél figyelni kell az esetleges álpozitív eredmények kiszűrésére, amelyeknek – pl. egy terhességben kapott IgM eredménynél – komoly következményei (pl. művi terhességmegszakítás) lehetnek. Erre a leginkább használható módszer a „capture”-ELISA. Teljesen megbízható IgM eredmény azonban – csak ELISA-tesztet alkalmazva – nem várható, többféle szerológiai módszer kombinációjával (pl. ELISA + HAG) azonban tisztázható a beteg immunstátusza.

Nehezíti a kapott IgM-pozitív eredmények értékelését, ha

- a hazánkban élő személy anamnézisében nem történt említés bizonyított/ismert beteggel történt expozícióra (ha volt), megelőzően történt külföldi utazásra (ha volt) vagy külföldről érkezett személlyel való találkozásra (ha volt), aktuális vakcinációra (ha volt);
- aktuális rubeolavakcinációt követően az oltás, valamint a mintavétel között eltelt idő nyolc napon túli, de nyolc héten belüli.

Az IgG ellenanyagok négy héten belül érik el maximumszintjüket, és természetes fertőzést követően akár életfogytig, oltást követően évtizedekig megtartva azt. Savópár vizsgálatához törekedni kell a helyes mintavételi időpontokra: az első minta vételét a tünetek megjelenéséhez legközelebbi időpontban, míg a másodikat az első vételétől számított minimum 10 nap eltelte után vegyük le!

A hemagglutináció-gátlás (HAG) mind az IgM, mind pedig az IgM és IgG ellenanyagok jelenlétét együttesen is képes mérni. A hemagglutináció-gátlás során a páciens vérsavóját felező hígításban adva a reakcióhoz, megállapítható annak rubeolaantigénnel szembeni ellenanyag-tartalma (HAG titer: 1:8, 1:16, ... 1:256, ... 1:2048).

A HAG-titerek értékelése:

- A rubeola elleni védelességgel rendelkező populáció HAG-titerei Magyarországon néhány kivételtől eltekintve általában az 1:16–1:128 értéktartományba esnek. A rubeolán természetes úton átesett személyek értékeit inkább a magasabb, az oltottakét inkább az alacsonyabb titerek jellemzik.
- Akut fertőzésben diagnosztikus értékű a savópár esetében mérhető legalább négyszeres HAG-titer-emelkedés. A HAG-titerek az akut fertőzést követő drasztikus emelkedés jellemzi, emiatt a savópár levételénél a mintavételi időpontokra fokozottan ügyelni kell, ellenkező esetben az eredmények nem értékelhetők.
- Akut fertőzést követően az emelkedett titerek hónapokig diagnosztikus támpontot jelentenek.
- A szűrővizsgálatok során kapott $\geq 1:256$ HAG-értékek minden esetben szükségessé teszik akut rubeolafertőzés irányába történő további vizsgálatok végzését.

Az akut fertőzésben gyorsan emelkedő HAG-titer értékek segítenek megerősíteni az ELISA-módszerrel eredményül kapott pozitív IgM-esetek valóságát, illetve – megfelelő időpontban vett – savópármintában mért változatlan és/vagy alacsony HAG-titerek az akut fertőzés ellen szólnak. Egyéb technikával mért (például ELISA) rubeola IgM ellenanyag eredmények éppen ezért felülbíráhatóak a HAG-értékek alapján.

Szerológiai eredmények értékelésénél minden esetben számba kell venni az egyéb kórokozók által okozott ellenanyagválasz miatti álpozitívást, esetleges keresztreakció lehetőségét is (pl. akut *HCMV*-, *HSV1*-, 2-fertőzés, az *EBV* által indukált poliklonális ellenanyagválasz), a reumafaktor jelenléte szintén okozhat álpozitív eredményt.

Differenciáldiagnosztikai szempontból klinikailag a leggyakrabban szóba jövő kórképek: kanyaró, parvovírus-B19-fertőzés, echo-, Coxsackie-vírusok, herpesví-

rus-6, West Nile vírus okozta megbetegedések, dengue-láz, Chikungunya-láz; továbbá skarlát, egyéb bakteriális kórképek, rickettsia-, mycoplasma-fertőzések; Kawasaki-kór, toxikus ártalmak, gyógyszerallergia stb.

Álnegatív eredményhez vezethet a helytelen mintatartás és/vagy -szállítás.

A rubeola elleni védettség meghatározása

ELISA-val mért IgG-szint védettséget jelentő értéke rubeola esetében: ≥ 10 IU/ml. Hemagglutináció-gátlással mért össz-ellenanyag szint esetében az 1:16 alatti titer-értékeket nem tekintjük biztos védettségnek.

Védettséget adó ellenanyagszinttel rendelkező személyekben a vírussal történő ismételt találkozás nem vezet a betegség ismételt kialakulásához: a keringésben lévő ellenanyag rendszerint megakadályozza a reinfekciót, a vírus legfeljebb az orr-garat régióban tapad meg. Igen rövid ideig tartó viraemia csak az immunkomplexek kialakulásáig jöhet létre. Immúnis személyek vad vírussal történő expozíciójakor előfordulhat jelentős ellenanyagszint-emelkedés (ún. *booster-hatás*). Habár a HAG-antitestek szintje az oltást követően 10–16 évvel enyhe mérséklődést mutat, a vadvírus-törzs okozta reinfekcióval szembeni védettség a populáció szintjén csak kismértékben csökken, jelezve, hogy a vakcina által kiváltott immunválasz tartós. Reinfekcióra elsősorban oltott személyek alacsonyabb ellenanyagszintje mellett vagy átvészelt személyek immun-suppresszióját követően lehet számítani.

Megelőzés

- 1) *Passzív immunizálás.* Humán immunglobulinnal történő posztexpozíciós profilaxis még nagy dózisban sem mutatkozott hatékonynak, emiatt a megelőzésnek ez a módja nem megbízható.
- 2) *Aktív immunizálás.* A rubeola megelőzésére Magyarországon kötelező az életkorhoz kötött védőoltás (MMR). Az MMR-vakcina élő, attenuált mumpsz-, morbilli- és rubeolavírust tartalmaz. Az oltás hatékonysága jó.

A családtervezés előtt kapott MMR-vakcina után elegendő 4–6 hét várakozási idő betartása, amely alatt a kellő immunitás kialakul. Bár az élő, attenuált rubeolavírussal történő oltás *kontraindikált graviditás alatt*, az első trimeszterben véletlenül kapott rubeola-védőoltások nem

vezettek a magzat károsodásához (*szükségtelen a művi abortusz indikálása a terhesség fennállása alatt véletlenül kapott MMR-oltást követően!*). Expozíció veszélye esetén (pl. járvány idején) a kismamával kontakt családtagok immunizálhatóak. A vakcinavírus az immunizációt követő 4. héten ürülhet a torokból, de a kontaktszemélyek nem fertőződnek meg általa. Az a személy sem jelent veszélyt a gravidára, akinél egyértelműen oltási betegség alakul ki az MMR-védőoltást követően.

Rubeola oltási betegség: a vakcinációt követően enyhe formában hurutos tünet, arthralgia, nyirokcsomó-duzzanat, thrombocytopenia jelentkezhet. Az oltás kontraindikált immunkárosodott személyeknél, azonban a haszon és kockázat mérlegelésével szakorvos végezheti.

Terápia

A rubeola az esetek többségében enyhe, magától gyógyuló betegség, amely speciális kezelést nem igényel. Amennyiben mégis szükséges, tüneti kezelést lehet alkalmazni (pl. lázcsillapítás). A szövődmények csak tünetileg kezelhetők. Purpura kialakulása vagy ízületi panaszok esetén átmenetileg szteroidokat lehet alkalmazni. Gravidák rubeolafertőzése esetében jogilag fennáll a terápiás abortusz lehetősége, amely mellett való döntés azonban mindig a személyi szabadság és a befolyásmentes lelkiismereti döntése kell, hogy legyen.

IRODALOM

- Mangala Prasad V, Klose T, Rossmann MG. Assembly, maturation and three-dimensional helical structure of the teratogenic rubella virus. *PLoS Pathog.* 13:e1006377. 2017. doi:10.1371/journal.ppat.1006377
- Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual/en/
- Mawson AR, Croft AM. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. *Int J Environ Res Public Health.*;16:3543. 2019. doi:10.3390/ijerph16193543
- Rubing Chen, Suchetana Mukhopadhyay, Andres Merits, et al. Create a new family Matonaviridae to include the genus Rubivirus, removed from the family Togaviridae. https://talk.ictvonline.org/files/ictv_official_taxonomy_updates_since_the_8th_report/m/animal-ssrna-viruses/8087

27. NAIROVIRIDAE

MAGYAR NÓRA

Taxonómia

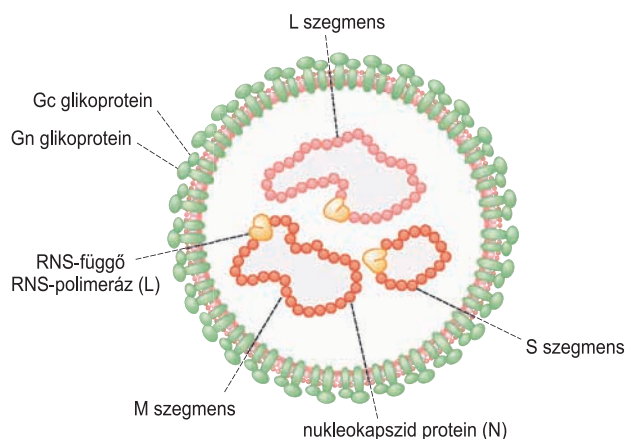
A *Bunyavirales* rendbe tartozó *Nairoviridae* víruscsaládot három genus alkotja: a *Shaspiavirusok*, *Striavirussok* és a humán szempontból is jelentőséggel bíró *Orthonairovirusok*. A víruscsalád nevét a bárányokban és kecskékben a gasztrointesztinális tüneteket okozó Nairobi sheep disease orthonairovirus (NSDV) után kapta. Az *Orthonairovirus* genusba sorolt 15 species és legalább 9 ismert szerocsoport közül legjelentősebb a Krími-kongói vérzések láz szerocsoport, amelybe a Krími-kongói vérzések láz vírusa és a Hazara orthonairovirus tartoznak, illetve a Nairobi sheep disease szerocsoport, melynek két legfőbb képviselője a Dugbe orthonairovirus és az NSDV. A családba tartozó vírusok fő vektorai a különféle kullancsfajok, így amennyiben humán megbetegedést okoznak, zoonotikus kórokozónak tekinthetők.

Morfológia

A virionok 80–120 nm nagyságú, lipid kettősmembrán burokkal és gömbszimmetriával rendelkező szerkezetet alkotnak. Felszínüket 5–10 nm hosszúságú glikoprotein tüskék borítják. Az RNS-genomból és virális fehérjékből álló ribonukleokapszid 200–300 nm hosszúságú, 2–2,5 nm átmérőjű, helikális szimmetriával rendelkezik.

Genom

A vírus negatív irányultságú, egyszálú RNS-genommal rendelkezik (-ssRNS), amely szegmentált, összesen 17–23 kilobázis hosszúságú struktúrát alkot. A három genomszegmens eltérő méretű: az S (rövid) 1,0–2,2 kilobázis, az M (közepes) 4,4–5,5 kilobázis, az L (hosszú) 11–12,2 kilobázis hosszúságú. A szegmensek külön-külön az 5' és 3' végeken jelen lévő, erősen konzervált, komplementer RNS-szakaszok segítségével gyűrűvé záródó struktúrát alkotnak. Az S szegmens kódolja a nukleokapszid (N) fehérjét, az M szegmens a poszttranszlációs hasításra kerülő glikoprotein prekuzort (GPC), míg az L szegmens a replikációért felelős RNS-függő RNS-polimeráz enzimet (27.1. ábra).



27.1. ábra. A *Nairoviridae* víruscsalád tagjainak szerkezete (forrás: Aslam S, et al, 2015)

Vírusfehérjék

A genom által kódolt fehérjék között megtalálhatók strukturális és nem-strukturális proteinek. A strukturális fehérjék közé tartozik az S szegmensben kódolt, a fertőzött sejtben legnagyobb mennyiségben jelenlévő nukleokapszid (N) protein, amelynek mRNS-e egyetlen nyílt leolvasási keretről (ORF) íródik át, és mérete elérheti az 54kD nagyságot. Legfőbb szerepe a vírusreplikáció során van.

Az M szegmensben található strukturális Gn és Gc glikoproteineket egyetlen ORF kódolja, így a transzláció során először az ún. glikoprotein prekuzor komplex (GPC) keletkezik. Ennek poszttranszlációs hasításával jönnek létre a Gn és Gc transzmembrán fehérjék, melyek heterodimer formában a vírus felszíni tüskéit alkotják, és a vírus-gazdasejt közötti kapcsolat kialakításában van szerepük. A Gn elnevezés a protein aminoszcsoporttal rendelkező terminálisára utal, amely a virion felszíni oldalán helyezkedik el, míg a Gc a glikoprotein karboxil-csoportot tartalmazó végét jelöli, amely a vírus lipidburokába ágyazódik be. A szegmensben kódolt nem-strukturális fehérje (NSm) szintén a GPC hasítása során keletkező termék, feladatát tekintve ún. „mozgási” protein, és bizonyos kutatások szerint virulencia faktorként is funkcionál.

Az L szegmensben található L protein kb. 459 kD méretű, funkcióját tekintve RNS-függő RNS-polimeráz,

egyetlen nyílt leolvasási kereten kódolva. Térszerkezetét tekintve leginkább „ujj”, „tenyér” és „hüvelykujj” doménnel rendelkező jobb kézhez hasonlítható. A „tenyér” domén négy fő konzervált motívumot tartalmaz (A-D), melyek közül a C doménon helyezkedik el a polimeráz aktivitásért felelős aktív centrum.

Replikáció

- 1) **Adszorpció:** a replikáció első lépése a vírus felszíni proteinjei és a gazdasejt specifikus felszíni fehérjéinek interakciója. Ebben a lépésben a Gn és Gc glikoprotein molekuláknak van nagy szerepe.
- 2) **Penetráció:** a vírus receptor-mediálta endocitózissal bejut a gazdasejt belsejébe.
- 3) **Kiszabadulás:** létrejön a vírus-eredetű membrán és a sejtmembrán fúziója, amely pH-érték csökkenése következtében ún. endoszomális membrán kialakulásához vezet.
- 4) **Elsődleges transzkripció:** a negatív irányultságú virális RNS (cRNS) átíródik mRNS-re, melyhez a vírus saját L proteinjét (RNS-függő RNS-polimeráz enzimjét), illetve gazdasejt-eredetű primereket használ.
- 5) **Az S, M és L szegmensek translációja:** a transláció az S és L szegmensek esetében a szabad riboszómákon történik, míg az M szegmens esetében a membrán-kötött riboszómákon megy végbe. A transláció során történik az M szegmensről keletkező polyprotein komplex hasítása és a hasítási termékek (Gc és Gn) glikozilációja, majd a heterodimer szerkezet kialakulása az endoplazmás retikulumban (ER).
- 6) **Membránhoz kötött RNS-replikáció:** a vírusgenomról átíródó cRNS szintézise, amely templátként szolgál a végső vírusgenom (vRNS) számára, majd ezt követi a vRNS replikációja.
- 7) **Morfogenezis:** a kialakult Gc és Gn heterodimerek lokalizációja és másodlagos glikozilációja Golgi-apparátusban, majd a módosult gazdasejt-eredetű membrán felvétele történik meg.
- 8) **Membránfúzió és kiszabadulás:** a vírus teljes összeszerelődését követően létrejön az érett virionokat tartalmazó, Golgi-ciszternákról lefűződő citoplazmatikus vezikulák és a plazmamembrán fúziója, majd a virionok exocitózis során kiszabadulnak a gazdasejtéből.

Orthonairovirus genus

Az *Orthonairovirus* genusba sorolt 15 species és legalább 9 ismert szerocsoport közül legjelentősebb a Krími-kongói vérzéses láz szerocsoport, melynek legfontosabb képviselője a Krími-kongói vérzéses láz vírusa (Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus – CCHF).

A genus többi tagjához hasonlóan főként kullancsok által terjed, és képes humán megbetegedést okozni. A CCHF-vírus először az 1940-es években azonosították a Krím-félszigeten, vérzéses lázas tüneteket mutató betegekből. 1965-ben sikerült izolálni a Kongói Demokratikus Köztársaság területén is. 1969-ben igazolták, hogy a két vírustörzs azonos, ekkor kapta meg a Krími-kongói vérzéses láz elnevezést.

Epidemiológia

A CCHF-vírus földrajzi elterjedése széleskörű: endémiás Afrikában, Ázsiában, a Közel-Keleten és Európa balkáni területein, mely alapján 7 nagy víruskládba sorolhatjuk (Afrika-1, Afrika-2, Afrika-3, Európa-1, Európa-2, Ázsia-1, Ázsia-2). Megjelenése követi az elsődleges vektor, a *Hyalomma marginatum* fajba tartozó kullancs elterjedését, amely jelen van az afrikai, ázsiai kontinenseken és Európa déli, keleti régióiban (a leginkább érintett országok: Albánia, Bosznia-Hercegovina, Bulgária, Horvátország, Franciaország, Görögország, Olaszország, Koszovó, Montenegró, Portugália, Románia, Oroszország, Szerbia, Spanyolország és Ukrajna). A klímaváltozás hatására, illetve vándormadarak, importált állatok útján több ízben közölték a kullancsfajta sporadikus megjelenését Európa más területéről (Németország, Finnország, Hollandia, Egyesült Királyság és Magyarország).

A CCHF-vírus képes szaporodni különböző kullancsokban, madarakban, kisméltos élőlényekben, például rágcsálókban, vadnyulakban és nagyemlősökben egyaránt (pl. szarvasmarha, juh, kecske), bennük azonban nem okoz megbetegedést (27.2. ábra).

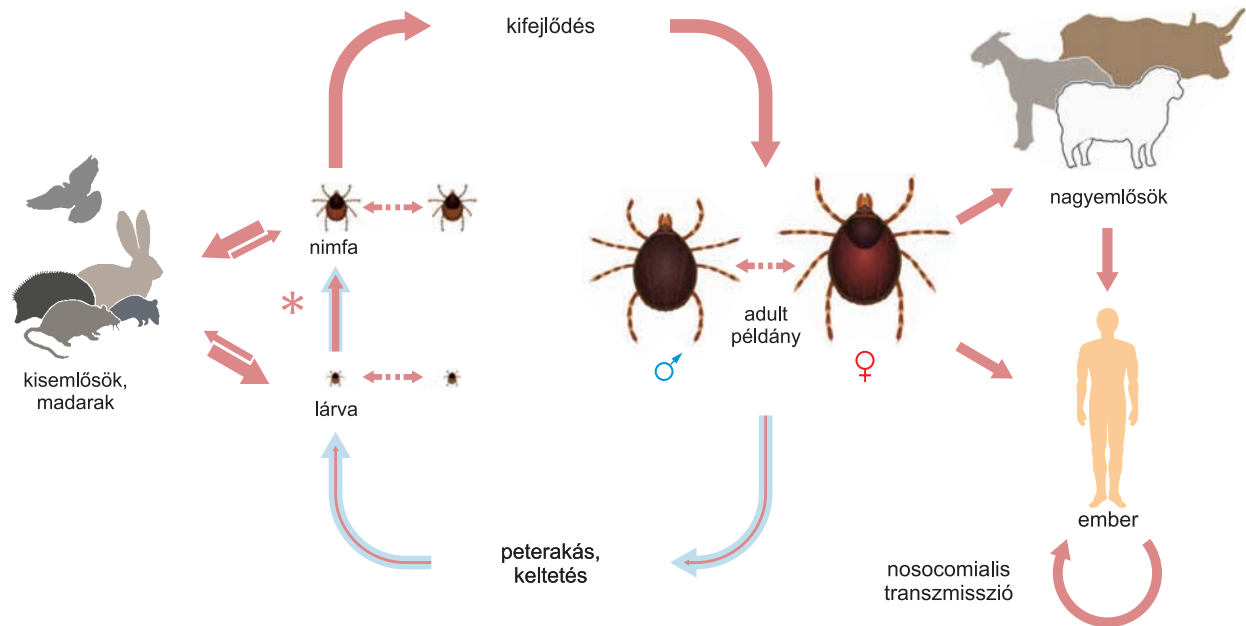
A *Hyalomma* genuson felül feltételezhetően más kullancsfajok is szerepet játszanak a vírus terjedésében (pl. *Dermacentor*, *Rhipicephalus* genusok). A kullancsok képesek átvinni a vírust egyik fejlődési fázisból a másikba (transzstadiális vírusátadás), és transzovariálisan is tudják örökíteni a vírust. Több kullancs egyidejű, virae-miás gazdaszervezeten történő táplálkozása során, ún. co-feeding útján a kórokozó szintén átterjedhet másik kullancsvektorra, majd ezáltal új gazdaszervezetre.

A terjedés módja

Humán megbetegedés elsősorban kullancscsípést követően vagy fertőzött állat húásával, testváladékával történő kontaktus során alakulhat ki. Emberről emberre való vírusterjedés szintén ismeretes, több ízben írtak le nosocomialis eredetű megbetegedéseket.

Klinikai megjelenés

A fertőződés módjától függően a betegséget kb. 3–7 napos, rövid inkubációs idő jellemzi, amely alatt a vírus



27.2. ábra. A Krími-kongói vérzéses láz vírusának transzmissziós ciklusa

nagy mennyiségben jelenik meg a vérben, és terjed szét a szervezetben. A kezdeti nem-specifikus tünetek (erős fejfájás, szédülés, általános gyengeség, magas láz, hidegrázás, nyak- és hátfájás, hasi fájdalom) hirtelen jelentkeznek. Az első vérzéses tünetek, a tűszúrászerű petechiák megjelenése a törzsön és végtagokon általában a tünetek megjelenésétől számított 3–6. naptól fordulnak elő. Súlyosabb esetben kialakulhat orr- és ínyvérzés, nyálkahártya-bevérzések, kiterjedt bőrbevérzések. A halálozási arány a kórházi kezelésre szoruló betegek között akár a 30%-ot is elérheti, és általában a betegség kezdetétől számított 5–14. napon következik be.

Laboratóriumi diagnosztika

A CCHF diagnosztika elsődlegesen választandó módszere az RT-PCR alapú direkt kimutatás. A betegség korai fázisában a vírus nagy mennyiségben megjelenik a vérben, így az alvadásgátolt teljes vér vagy plazma a legmegfelelőbb klinikai minta a célra, de más testváladékokból is kimutatható a vírusnukleinsav. A betegség korai fázisában a szerológiai tesztek alkalmazása kevésbé ajánlott, hiszen a specifikus antitestek csak később, az 5–14. nap között kezdenek megjelenni a vérben. Szakirodalmi adatok szerint IgG osztályú ellenanyagok maximum 5 évig detektálhatók a felgyógyult személyek savójában. A retrospektív céllal végzett szerológiai tesztelést nehezíti az az egyedi jelenség is, hogy bizonyos betegek esetében csak az NP antigén ellen, míg másoknál csak a GPC ellen termelődik antitest a szervezetben. Diagnosztikai értékét tekintve nagyon fontos megemlíteni a vírus-

izolálás módszerét. *In vitro* körülmények között a vírus szaporítható többféle szövetkultúrán (pl. Vero E6, SW13, A549, MDBK és BHK-21 sejtvonalak), de a legérzékenyebb módszer az egynapos szopósegerbe intracranialis úton történő beoltás.

Biztonsági előírások

Az emberről emberre történő transzmissziója, aeroszolképződésre való hajlama, magas halálozási aránya és a megelőző védőoltás hiány miatt a CCHF-vírust a legmagasabb kockázati csoportba (RG4, risk group 4) soroljuk, munkavégzés az élőképes vírussal kizárólag 4-es biológiai biztonsági szinten (BSL-4) történhet. Az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézet (NIH) és Járványvédelmi és Járvány megelőzési Központ (CDC) bioterrorizmusra való felhasználhatóságának szempontjából C prioritású ágensként tartja számon.

Terápia és megelőzés

Engedélyezett védőoltás egyelőre nem áll rendelkezésre a CCHF-vírus ellen. A fertőzés megelőzésének egyetlen módszere a védekezés a kullancscsípés ellen repelleensekkel, megfelelő védőöltözettel. Ez kiemelten fontos az ún. magas kockázati csoportba tartozó egyének (pl. erdészek, vadászok, vágóhídi dolgozók) esetében. Fertőzés esetén szupportív terápiát alkalmaznak, de korai adagolás esetén hatékony antivirális szernek bizonyult a ribavirin.

IRODALOM

- Aslam S, Latif MS, Daud M, et al, 2015. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Risk Factors and Control Measures for the Infection Abatement. *Biomed Rep. Jan*;4(1):15-20.
- Bente DA, Forrester NL, Watts DM, et al, 2013. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 100(1), 159-89.
- Centers for Disease Control and Prevention: Bioterrorism Agents/Diseases. <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
- European Centre for Disease Prevention and Control, 2018. *Hyalomma marginatum* – Factsheets for experts.
- Fields BN. (ed), 2013. *Field's Virology*. 6th Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA.
- International Committee on Taxonomy of Viruses, 2019.
- Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar MN, Chinikar S, 2015. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Lab Med.* 46(3), 180-9.
- Vanhomwegen J, Alves MJ, Zupanc TA, et al, 2012. Diagnostic assays for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Emerg Infect Dis.* 18(12), 1958-65.

28. PAPILOMAVIRIDAE

TERHES GABRIELLA

Taxonómia

A humán papillomavírusok (HPV) és az állatokat fertőző papillomavírusok a *Papillomaviridae* családba tartoznak. A filogenetikai osztályozásuk az L1 gén szekvenciája alapján történik. A humán papillomavírusok 5 nemzetségbe sorolhatók, ezek az *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* és *Nupapillomavirus*. A vírusok elnevezése a gazdaspecificitáson és egy sorszámval jelzett típuson alapul. A gazdaspecificitás mellett kifejezett sejtropizmus is jellemző a papillomavírusokra, ugyanis a bőr- és nyálkahártyafelszínnek többrétegű laphámjában jön létre a produktív vírusfertőzés. Új típus leírása esetén, az új típus L1 gén szekvenciája >10% eltérést mutat bármely már leírt típus L1 gén szekvenciájához képest. A 10% és 2% közötti eltérés szubtypust, a 2% alatti eltérés pedig variánst jelöl. Jelenleg több, mint 200 HPV-típus ismert, az új típusok számozását az International HPV Reference Center (Karolinska Institute) tartja kézben. Az azonosított HPV-k közül kb. 40 típus fordul elő az anogenitális régió fertőzéseiben, amelyek közül a nyálkahártya-asszociált HPV-k onkogenitásuk alapján két csoportra oszthatók: ezek az alacsony (*low risk*) és magas (*high risk*) onkogén kockázatú típusok. Az alacsony mutációs rátának köszönhetően a típusok stabilak, genomi kimérések kialakulásának az esélye minimális. Bár a papillomavírusokra jellemző a species-specifikus megjelenés, de a legújabb nemzetközi irodalmi adatok alapján ritkán leírtak humán papillomavirus-DNS-t macskák cutan squamosus lézióiban.

Morfológia, genomjellemezők

A HPV-virion burokkal nem rendelkezik, a kb. 50–60 nm átmérőjű ikozahedrális kapszidot 72 kapszomer alkotja, amely a kettősszalú, cirkuláris DNS- (dsDNS) genomot (kb. 8 kb) fogja közre. A genom organizációjában korai (*early* – E1, E2, E4, E5, E6, E7) és késői (*late* – L1, L2) gének különíthetők el, továbbá egy upstream nem kódoló regulátor régió (URR vagy másképpen Long Control Region – LCR). Ez utóbbi celluláris transzkripció faktorok és virális fehérjék kötőhelye, a replikáció és génexpresszió regulációjáért felelős, nem kódol fehérjéket. Az E1 (DNS-függő ATP-áz és helikáz aktivitással)

a virális replikáció iniciációjáért és elongációjáért, amíg az E2 a korai fehérjék transzkripció szabályozásáért felelős, mindkét fehérje funkciójánál fogva konzervált a különböző papillomavírusok esetén. Az E4 a citokeratinhoz kötődve elősegíti a gazdasejtől az újonnan képződött víruspartikulumok kiszabadulását, ennélfogva produktív fertőzés esetén expresszálódik. Az E5 fehérje biztosítja a genom amplifikációját, az E6, E7 onkoproteinek esszenciális feladta a sejtciklus-indukció, amely nélkülözhetetlen a virális genom replikációjához, ez a folytonosan proliferáló sejtben a genom instabilitását és a mutációk akkumulációját eredményezi. Ez utóbbi 3 fehérje jelenléte nem univerzális a papillomavírusok között, pl. E5 nincs jelen a beta-HPV-kben. Funkcióját tekintve az E5 fehérje a magas onkogén potenciálú HPV esetén különböző celluláris targeteken keresztül (pl. epidermális növekedési faktor receptor overexpressziója, apoptózisgátlás stb.) hozzájárul a transzformációhoz, bár önmagában hatékonysága kicsi, ugyanakkor fokozza az E6 és E7 fehérjék „transzformáló képességét”. Az L1 a major és az L2 a minor kapszidfehérjét kódolja. Az L1 *in vitro* önmagában is képes a kapszid kialakítására (Virus Like Particles – VLPs), megtartva a típus-specifikus neutralizáló epitópokat, ezáltal lehetővé teszi a vakcinában alkalmazott rekombináns, víruszerű partikulumok kialakítását is. Az L2 biztosítja a DNS-genom beépülését a virionba, továbbá a virion kiszabadulását, illetve a vírusfertőzés során a dekapzidációban is igazolták szerepét.

A vírus biológiai tulajdonságai

A papillomavírusok a hám kisebb sérülésein keresztül juthatnak a többrétegű hám bazális epithelsejtjeihez. A vírus a bazális sejtek felszínén lévő integrin $\alpha 6$ receptorhoz kapcsolódva fertőzi a sejtet. A produktív vírusinfekció a hám differenciálódásához kötött (ennélfogva a papillomavírusok *in vitro* csak speciális körülmények között szaporíthatók), a HPV-fertőzés gyakran eredményezi a bazális és a differenciálódott sejtek expanzióját, szemölcs vagy papilloma kialakulását. A legtöbb esetben a fertőzés tranzienst, a latens fertőzés a bazális sejtekre lokalizálódik, a vírusfertőzés „felszámolásában” a celluláris immunválasznak van szerepe. A replikáció helye a sejtmag, ahol a vírusgenom cirkuláris, episzómális formában replikálódik, amelynek fenntartásában az E1, E2, E6 és E7 fehérjék egyaránt szerepet játszanak, ilyen esetekben a HPV-DNS

alacsony kópiaszámban van jelen a fertőzött sejtmagban (latens replikáció). A virális génexpresszió a hámban együtt változik a fertőzött sejtek bazális epithel felől a felszín felé tartó migrációjával. Az alsó rétegekben az E6 és E7 expresszió kifejezett, amelynek eredményeképpen a sejtekben a sejtciklus S fázisa indukálódik. Felfelé haladva a hámban a HPV-genom jelentősen felszaporodik, a késői gének (L1, L2) expressziója fokozódik, amelynek eredményeképpen a legfelső szarusodó rétegekben az összeépülő virionok a sejtekből kiszabadulnak (lítikus replikáció) és a hám elszarusodó rétegeinek felszínéről leváló sejtekkel lesodródhatnak. Abortív fertőzés esetén a hám minden rétegében az E6 és E7 gének expressziója dominál, amelynek eredménye a sejtproliferáció és a -differenciáció egyensúlyának a felbomlása, a genetikai instabilitás és a mutációk akkumulációja.

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A humán papillomavírusok terjedése közvetlen kontaktus útján történik. A vírus a bazális epithelsejteket fertőzi, amelyet a többrétegű hám mikrosérülésein keresztül ér el. A fertőzés rezervoárja a fertőzött hám vagy szőrtüsző. Az anogenitális HPV-típusok esetén terjedési módok közül a szexuális kontaktus a legjellemzőbb, ugyanakkor itt kell megemlíteni az intrapartum terjedési módot, ahol a fertőzött anyai genitáliáról történik a fertőzés átterjedése az újszülöttre, akiknél elsősorban a felső légutak fertőzése lesz jellegzetes. Az *epidermodysplasia verruciformis* egy ritka öröklődő genodermatosis, amelynél a HPV-fertőzés polimorf cutan léziók kialakulásához vezet.

A cutan asszociált HPV-típusok előfordulása összefügg az egyes elváltozások előfordulási gyakoriságával. A cutan szemölcsök mintegy 71%-a verruca vulgaris, amelynek prevalenciája az iskoláskorú gyermekek körében 4–20%. A verruca plantaris 34%-át adja a cutan szemölcsös elváltozásoknak, amíg az epidermodysplasia verruciformis, amely egy autoszómális recesszív megbetegedés elváltozásaiból a HPV3, HPV5, HPV8, HPV17 mutatható, előfordulását tekintve a legritkább.

Az anogenitális régió HPV-fertőzéseiből kb. 40-féle HPV-típus mutatható ki. A HPV előfordulását tekintve az adatok elsősorban nőkre vonatkoznak, ugyanis a férfiakra vonatkozó prevalenciaadatokat nagyon nehéz meghatározni és összehasonlítani a változatos mintavétel, a nem teljes egészben validált, eltérő módszerek alkalmazása miatt. Nőket tekintve a legmagasabb a fertőzési ráta 25 éves kor előtt, majd az előfordulási gyakoriság a korrallal csökken, ezt követően 60 év felett ismét van egy kiugrás a HPV-prevalenciában a legtöbb európai és amerikai vizsgálat alapján, amely háttérben több

tényező állhat, pl. hormonális változások, csökkenő immunválasz stb. 14 és 59 év között a nők 40%-a fertőzött legalább egyféle HPV-típussal, a fertőzöttek 30%-ában magas onkogén kockázatú HPV mutatható ki. Férfiaknál általánosságban elmondható, hogy a HPV-prevalencia a partnerek számával emelkedik, magasabb a homoszexuális és biszexuális férfiaknál. A penis malignus elváltozásainak 50%-ában mutatható ki HPV-DNS, a leggyakoribb kimutatott típus a HPV16 és HPV18. A vulvát érintő daganatok 40%-ában, az anust érintő daganatok 90%-ában, az oropharyngealis tumorok kb. 5–12%-ában szintén kimutatható HPV jelenléte.

Klinikum

Mucosa-asszociált HPV-fertőzések

A mucosa-asszociált fertőzésekért az alphapapillomavírusok közé tartozó HPV-k felelősek. A condyloma acuminatum (hegyes függőly, kakastaréj) az egyik leggyakoribb STI megbetegedés, amelyben a HPV6, HPV11, ritkábban a HPV16 és a HPV18 kóroki szerepe igazolható. Az elváltozások gyakoriak a penis bőrén, scrotumon, a nagyajkak külső felszínén, mons pubison és a lágyékhajlatban. Megjelenésükben hasonlítanak a verruca vulgarishoz. A nyálkahártyákon, pl. urethra, megjelenő elváltozások gyorsan növekednek, vérzékenyek. Az óriás condyloma (Buschke–Loewenstein) ugyan ritka megjelenésű, főként idősebb férfiaknál figyelhető meg, súlyos elváltozás, amelynek talaján carcinoma is kialakulhat. A Bowenoid-papulosis kisméretű, infiltrált papulák formájában jelentkeznek a glanson, a nagyajkak belső felszínén vagy a kisajkakon.

A HPV és a méhnyakrák közötti összefüggés az elmúlt években az egyik legjobban vizsgált területe a mikrobiológiának. Ma már ismert, hogy a mucosa-asszociált HPV-fertőzések jelentős része tünetmentes vagy szubklinikus, a teljesen tünetmentes nők 11–12%-ában mutatható ki a vírus, a fertőzöttség fiatalabb korban a legmagasabb, majd az életkor előrehaladtával csökken. Inapparens fertőzést, illetve enyhébb elváltozást elsősorban a HPV16 (3,2%), HPV18 (1,4%), HPV31 (0,8%) és a HPV58 (0,7%) okoz. A CIN1 (Cervical Intraepithelial Neoplasia 1)/LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) elváltozások mintegy 50–70%-ban, a CIN2 (Cervical Intraepithelial Neoplasia 2) esetén 85%-ban, addig cervix carcinoma esetén a HPV-DNS 90–100%-ban mutatható ki. A magas kockázatú típusok esetében a cervix carcinoma mellett, mindenképpen említést igényel a vírus a vagina, vulva, penis és oropharyngealis tumoros elváltozásaiban betöltött kóroki szerepe. Tünetmentes magas kockázatú HPV-típusok által okozott szájjüregi fertőzés előfordulása 5%, addig szájjüregi car-

cinoma esetén 20%. A genitális szemölcsök, bár jóindulatú elváltozások, az Egyesült Királyságban az incidencia 0,16%, a rekkurens léziók esetén 0,13%, előfordulásuk szintén magas fiatalabb korcsoportokban.

Az alacsony kockázatú típusok, pl. HPV6, HPV11, jóindulatú hámburjánzást, a genitáliára lokalizálódó condyloma acuminatumot vagy enyhe fokú laphámsejtes intraepithelialis léziót (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion – LSIL) okoznak, ezeknél nem várható malignus folyamat kialakulása. Szintén jóindulatú elváltozás az orális mucosára lokalizálódó fokális epithelialis hyperplasia, amely elsősorban gyermekeket és nőket érint, és elsősorban a HPV13 és a HPV32 mutatható ki az elváltozásokból (28.1. táblázat). A magas onkogén kockázatú típusok, pl. HPV16 és HPV18 által okozott súlyos laphámsejtes intraepithelialis lézió (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion – HSIL) az anogenitália bármely régióját érintheti, de elsősorban a méhnyak transzformációs zónája a leggyakoribb lokalizáció. Az elváltozások előfordulása legmagasabb a 35–60 éves korosztályban, de emelkedik a 30 év alatti betegek száma is, évente hazánkban mintegy 1300–1400 megbetegedéssel kell számolni. A hám mélységi érintettségétől függően három fokozatát különíthetjük el, melyek a CIN1, 2, 3, melyek közül a CIN3 (*in situ* carcinoma) esetén a hám teljes vastagságában megjelennek az atípusos sejtek. A Bethesda-klasszifikáció alapján az ASCUS (Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance) koilocyták jelenlétére utal, az AGUS (Atypical Glandular Cell of Undetermined Significance) a CIN1, az LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) a CIN2-t, míg a HSIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) a CIN3-at és az *in situ* carcinomát foglalja magába.

Cutan-asszociált HPV-fertőzések

A cutan-asszociált HPV-fertőzéseket okozó típusok az alpha-, beta-, gamma-, mu-, nu-HPV-k közül kerülnek ki. A fertőzés emberről emberre terjed, gyakran tárgyak közvetítésével, pl. uszodapadozat, közös papucs stb. Előfordulhat az is, hogy állati eredetű papillomavírus okoz szemölcsöket állatorvos vagy állatgondozó kezén. A fertőzés gyakran tünetmentes vagy jóindulatú hámburjánzással járva különböző szemölcszerű elváltozásokat okoz, ilyenek a közönséges szemölcsök (verruca vulgaris), talpi szemölcsök (verruca plantaris), filiform szemölcsök (verruca filiformis), lapos szemölcsök (verruca plana). Az elváltozásokból leggyakrabban kimutatott típusok a HPV1, HPV2, HPV3, HPV4, HPV27 és HPV57 (lásd 28.1. táblázat). Cutan elváltozásokból már HPV16 és HPV18 is kimutatásra került, sőt gyakran lehet kimutatni többféle HPV-típust ugyanazon elváltozásból. A verruca vulgaris főként gyermekeknél a kéz hátán, ujjakon megjelenő hyperkeratoticus, tömött, epidermális papulák formájában jelentkezik, leggyakoribb kimutatható HPV-típusok a HPV1, HPV2, HPV4 és a HPV7. A verruca plana szintén gyakrabban fordul elő gyermekkorban, főként az arcon, homlokon csoportosan megjelenő halványbarna papulák formájában, kórokozó a HPV3. A verruca plantaris hyperkeratotikus, mélybe terjedő papula, amely elsősorban a nyomásnak kitett helyeken (talpon, sarkon) fordul elő, járáskor rendkívül fájdalmas, az elváltozásokból kimutatott HPV-típusok a HPV1, HPV2 és a HPV4. Az epidermodysplasia verruciformis egy familiárisan halmozódó betegség, amely gyermekkorban kezdődik a kézen és lábon megjelenő epidermális papulák formájában, ezek továbbterjedve

28.1. táblázat. A leggyakoribb HPV-típusok különböző klinikai képekben

Klinikai kép	Leggyakoribb HPV-típus
Verruca vulgaris	1, 2, 4, 7
Verruca plantaris	1, 2, 4
Verruca plana	3
Epidermodysplasia verruciformis	3, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17
Condyloma acuminatum	6, 11
Intraepithelial neoplasia	
Low-grade	6, 11
High-grade	16, 18
Cervix carcinoma	16, 18, (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 73, 82)
Rekurráló respiratorikus papillomatosis	6, 11
Fokális epithelialis hyperplasia	13, 32
Fej-nyaki daganatok	2, 6, 11, 16, 18, 30

felőttkorban a bőrfelület jelentős részét beborítják. Az elváltozásokból kimutatható a HPV3, HPV5, HPV8 és a HPV17.

Laboratóriumi diagnosztika

A citológiai szűrés fő célja a Papanicolau (Pap)-kenetben a méhnyakrákra jellemző elváltozások felismerése és az érintett betegek megfelelő kezelése, amellyel a méhnyakrák incidenciája és mortalitása csökkenthető. Az elmúlt évek felmérései alapján látszik, hogy szükséges újabb módszer vagy hatékonyabb szűrési stratégia bevezetése ahhoz, hogy a tradicionális citológia eredményességét javíthassuk. A magas onkogén kockázatú HPV-típusok kimutatása a méhnyakrákszűrés egyik lehetséges diagnosztikus módszere. A mintában esetlegesen jelenlevő high risk HPV-típus nem magát a betegséget, hanem annak kockázatát jelzi, ezzel együtt érthető, hogy a vizsgálat magas szenzitivitású, negatív prediktív értéke kiváló, ezért a betegség kizárására jól alkalmazható. A vizsgálat eredménye hozzájárulhat a HPV-fertőzés következményeinek hatékonyabb megelőzéséhez, illetve a már meglévő elváltozások kezeléséhez. Mindezek alapján a vizsgálat viszont nem indokolt, ha már a betegnek pre-malignus vagy malignus elváltozásai vannak, ugyanis, ismerve a vírus kóroki szerepét azokban, többletinformációval nem szolgál. Az évek során alapvetően kétféle szűrési stratégia terjedt el, ezek a primer HPV-szűrés, amelynek során minden résztvevőnél elvégzik a legfontosabb magas onkogén kockázatú HPV-típusok kimutatását, amíg a szekunder szűrésnél citológiai elváltozással rendelkező (ASCUS, LSIL) betegek esetén végzik el a HPV-kimutatást. A nemzetközi adatok alapján a hatékonyabb felismerést a primer szűrés biztosítja, ezért egyre több európai országban a magas kockázatú onkogén HPV-típusok kimutatása az elsődleges szűrőteszt, melyet pozitív eredmény esetén citológiai vizsgálat követ.

Mintavétel, tárolás és a minta szállítása

A mintavétel során fontos figyelembe venni a HPV-fertőzés sajátosságait, ugyanis produktív fertőzés esetén a virionok a leváló hámsejtekből a nyákba ürülnek, ugyanakkor transzformálódott sejteknél a vírusürítés megszűnik, ezért a leghatékonyabb mintavétel a hámkaparék és a biopszia. A portio területéről történő mintavétel esetén a sejteket az ecto- és endocervix területéről kell gyűjteni, megfelelő, erre a célra készült mintavételi szett segítségével (pl. cytobrush). Ma már elérhetők olyan mintavételi szettek (pl. liquid-based cytology), amelyből lehetséges a citológiai vizsgálat és a HPV-kimutatás kivitelezése, amely nagyon fontos, hiszen HPV-vizsgálatra a mintát nem bolygatott hámterületről kell venni, amely

azt jelenti, hogy az utolsó beavatkozás vagy mintavétel óta 3 hónapnak kell eltelni. Bár a párhuzamos vizsgálat HPV-kimutatás és citológiai vizsgálat érzékenységének vonatkozásában a nézetek megoszlanak. A liquid-based cervical cytology mintavételi szettek előnye, hogy stabilizálják a nukleinsavat, ezért ezek a mintavételi szettek speciális szállítási és tárolási feltételeket nem igényelnek. Ugyanakkor nem minden liquid-based cytology mintavételi szett alkalmas HPV-kimutatásra. A PreservCyt Solution az FDA által elfogadott és kompatibilis a jelenleg elérhető HPV-tesztekkel, ugyanakkor a BD SurePath alkalmazását HPV-kimutatásra nem javasolja a mintavető formaldehidtartalma miatt, ugyanis a nukleinsav-kimutatás hatékonysága csökken. A mintavételi szettet illetően a vizsgálatot végző laboratóriummal konzultálni kell, ugyanis a mintavételi szettnek kompatibilisnek kell lenni a laboratóriumban alkalmazott nukleinsav-izolálási és -detektálási tesztekkel.

A HPV-kimutatás laboratóriumi módszerei

Lehetőség van a vírusfertőzés és a cervicalis carcinoma progressziójának, különböző stádiumainak elkülönítésére biomarkerek segítségével, ezek a tesztek vagy a vírusnukleinsav, virális fehérje vagy virális onkoproteinek által indukált gazdasejtben történő celluláris változások kimutatásán alapulnak. A HPV-fertőzés progresszióját jelzi az E6/E7 fokozott expressziója, amelynek kimutatására elérhetők kereskedelmi forgalomban beszerezhető tesztek. A HPV-fertőzés indukálta molekuláris változások kimutatására a méhnyakrákszűrésben klinikai hatékonyságot mutató leggyakrabban használt teszt a p16^{INK4a}, amely expressziójának változása immunhisztokémiai módszerrel követhető a patológiás szövetekben.

A HPV-kimutatásra alkalmas, kereskedelmi forgalomban elérhető tesztek száma meghaladja a 200-at. A tesztek többsége a magas onkogén kockázatú típusok (HPV16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59) kimutatását biztosítja poolban, de elérhetők olyan tesztek is, amelyek pontos típusmeghatározás mellett alkalmasak low risk HPV-típusok meghatározására. A DNS-alapú molekuláris tesztek alapvetően két nagy csoportra oszthatók: a szignál amplifikáción alapuló tesztek, ilyen pl. a Hybrid Capture 2 (HC2) HPV DNA test (Qiagen), Cervista HPV HR test (Hologic/Gen-Probe, CA), továbbá a target amplifikáción alapuló tesztek, ilyen pl. a cobas 4800 HPV test (Roche), Anyplex II HPV HR detection (Seegene) stb. A szignálamplifikáción alapuló teszteknek gyakran hátrányként említik, hogy keresztreakciót adnak a low risk HPV egyes típusaival, továbbá megfigyelték, hogy egyes teszteknek, ha a minta nem tartalmazott HPV-DNS-t, az álpozitivitás elérte az 5%-ot. A target amplifikáción alapuló tesztek esetében leg-

többször real-time PCR módszert alkalmaznak, megfelelően tervezett és validált rendszerek esetén ritkábban fordul elő fals pozitívitas. A vizsgált HPV-típusok mellett sejtkontrollt alkalmaznak a PCR inhibitorok, illetve a megfelelő sejt/nukleinsav mennyiség igazolására. Az anogenitális HPV-kimutatás sok esetben az L1 gén konzervatív szekvenciáihoz tervezett primerekre alapul, amelyek képesek az onkogén és a nem onkogén típusok kimutatására is, ugyanakkor sajnos az L1 gént célzó amplifikáció alapuló módszerek esetén előfordulhat fals negatív eredmény a vírus integrációjakor az L1 gén elvesztése következtében, amelyet számos daganat esetében megfigyeltek. A harmadik módszer az RNS-alapú HPV-kimutatás pl.: Aptima HPV Assay vagy Aptima HPV 18/45 genotype assay (Hologic Gen-Probe, CA), amelynek során az E6/E7 mRNS amplifikációja (TMA – Transcription-Mediated Amplification), majd a termék hibridizációval történő detektálása (HPA – Hybridization Protection Assay) megy végbe. A folyamat internális kontrollal monitorizálható, keresztreakciót low risk HPV-vel nem mutattak ki. Miután az E6/E7 expressziója a transzformált sejtekben fokozott, a folyamat progressziója is jobban meghatározható.

A nukleinsav alapú vizsgálatoknál a leletezés során a pozitív eredmény esetén „magas kockázatú HPV-fertőzés kimutatható” megjegyzés adható ki. Amennyiben típusmeghatározás is történik, a szöveges eredményt érdemes kiegészíteni a vizsgált típusok megadásával. Megjegyzésben érdemes feltüntetni, hogy a módszer elfogadható eredményt abban az esetben ad, ha az utolsó mintavétel óta min. 3 hónap telt el. RNS-alapú vizsgálatoknál, ha a minta pozitív, a „magas onkogén kockázatú HPV E6/E7 onkogén expressziója mutatható ki” szöveges eredmény adható meg.

Megelőzés, terápia

Miután a terápiás lehetőségek HPV-fertőzésben korlátozottak, a megelőzés kiemelt fontosságú. A HPV-fertőzés megelőzésében óriási áttörést jelentett a vakcinák bevezetése, a 2-valens (Cervarix), 4-valens (Gardasil), majd a 9-valens (Gardasil 9) vakcina. A Cervarix HPV16 és HPV18 L1 fehérjét tartalmaz, nem fertőző vírusszerű részecske formában, amelyet rekombináns DNS-technológiával Baculovirus expressziós rendszer segítségével állítanak elő. A Gardasil és a Gardasil 9 esetében az L1

fehérjét (Gardasil – HPV6, HPV11, HPV16, HPV18; Gardasil 9 – HPV6, HPV11, HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV45, HPV52, HPV58) szintén rekombináns DNS-technológiával állítják elő, de a Cervarixtól eltérően *Saccharomyces cerevisiae* expressziós rendszerben. Jelenleg alkalmazott Gardasil 9 használata 9 éves kortól javasolt aktív immunizálásra a vakcinában található HPV-típusok által okozott cervixet, vulvát, vaginát és az anust érintő premalignus és malignus léziók, továbbá HPV által okozott genitális szemölcsök kialakulásának megelőzésére. A vakcinálás hatékonysága akkor a legjobb, ha azt a szexuális élet megkezdése előtt alkalmazzák, ugyanis a kialakult fertőzés után a vakcinálás hatékonysága csökken. A Gardasil 9 beadható 2 adagos (0., 6–12. hónap) vagy 3 adagos oltási séma (0., 2., 6. hónap) alapján.

A HPV-fertőzés megelőzésében a vakcinálás mellett a gumióvszer használata javasolt, amely nagymértékben csökkenti, de nem szünteti meg az anogenitális HPV-típusokkal történő fertőzést.

Jóindulatú elváltozásoknál krio- vagy hőkoaguláció alkalmazható, végső esetben pedig sebészi eltávolítás jelenthet megoldást. A rekuráló elváltozások esetén lokálisan podophyllotoxin, imiquimod alkalmazható.

IRODALOM

- Bonnet W, Reichman RC. Papillomaviruses. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (szerk.): Mandell, Douglas and Benett's Principle and practice of infectious diseases seventh edition. Churchill Livingstone Elsevier, USA, 2010, 2035-2050.
- Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev. 2003, 16: 1-17.
- Burd E. Human papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm. Clin Microbiol Rev. 2016, 29: 291-319.
- Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. Virol. 2013, 445: 21-34.
- Nagayasu E, et al. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. Viruses 2015, 7: 3863-3890.
- Petrosky E, et al. Use of 9-valent human papillomavirus vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015, 64: 300-304.

29. PARVOVIRIDAE

SZOMOR KATALIN

Taxonómia

A parvovírusokat érintő taxonómiai osztályozás az elmúlt években komoly változáson ment keresztül. A változás a magasabb rendszertani besorolást is érintette, de a *Parvoviridae* családba tartozó nemzetségek további felosztásában is változásokat hozott. A korábbi két alcsalád (*Densovirinae*, *Parvovirinae*) kiegészült egy harmadikkal (*Hamaparvovirinae*). A gerincesek (ember, kutya, macska, sertés, szarvasmarha, ló, denevérek, rágcsálók, madarak stb.) fertőzését, megbetegedését okozó vírusok továbbra is a *Parvovirinae* alcsaládba sorolhatók. A *Densovirinae* és *Hamaparvovirinae* alcsaládokba tartozó vírusok gerinctelenek (főként ízeltlábúak és puhatestűek) fertőződését okozzák.

A *Parvovirinae* alcsaládba jelenleg 107 parvovírus faj tartozik, amelyet 10 nemzetségbe (*Amdoparvo*-, *Artiparvo*-, *Aveparvo*-, *Bocaparvo*-, *Copiparvo*-, *Dependoparvo*-, *Erythroparvo*-, *Loriparvo*-, *Protoparvo*- és *Tetraparvovirusok*) csoportosítottak. Emberi megbetegedések és/vagy fertőzések hátterében a *Boca*- (humán bocavírusok – HBoV), *Dependoparvo*- (adeno-asszociált vírusok – AAV), *Erythroparvo*- (parvovírus-B19 vagy PVB19), *Protoparvo*- (bufavírus – BuV, tusavírus – TuV, és cutavírus – CuV) és *Tetraparvovirus* (humán parvovírus 4 – PARV4) nemzetségbe sorolt vírusok állhatnak.

Morfológia

A parvovírusok a legkisebb méretű vírusok, latin eredetű elnevezésük is erre utal (*parvus*= kicsi): mindössze 18–24 nm átmérőjűek. Az egyszálú, lineáris, nem szegmentált DNS-genom burok nélküli T=1 ikozahedrális szimmetriájú kapszidba csomagolva található, amelyet 60, a VP1 és VP2 (egyes vírustípusok – pl. dependovírusok – esetében VP3 is) kapszomer keveréke alkot (vírustípusonként eltérő százalékos arányban). A humán vonatkozásban legismertebb parvovírus, a PVB19 esetében a VP1:VP2 arány 95:5. A víruspartikula molekulasúlyja 5,5–6,2×10⁶ kDa, melynek kb. felét a kapszidot felépítő fehérjék, másik felét maga a vírusgenom adja.

A Baltimore-féle osztályozás szerinti II. csoportba sorolható genomjuk mérete 5–6 kb. Nagy általánosságban a dependovírusok (amelyeknek sejtben történő replikációjához egy „helper-vírus” – adeno-, herpesz- vagy vac-

cinivírus általi koinfekció szükséges) körülbelül fele-fele arányban tartalmaznak pozitív és negatív polaritású DNS-t. Az autonóm (helper-vírust nem „igénylő”) parvovírusok esetében azonban a kapszidba beépülő DNS-genomok túlnyomó többsége az mRNS komplementere, azaz negatív irányultságú.

A parvovírusok genomján két vagy három ORF található. Az 5' felőli végén a nem-strukturális (NS1), a 3' vég felől pedig a strukturális (VP1, VP2 és néhány esetben VP3) proteinek kódoltak. A genom mindkét végén – vírushajtótól függően – 100–300 nukleotidnyi palindrom szekvencia található, ahol a DNS-lánc önmagához visszahajlítva és H-hidakkal stabilizálva Y vagy T formában hajtústruktúrát (hairpin) képez. Ez a struktúra teszi lehetővé a gazdasejt enzimméjének használatát a replikáció során: az amúgy egyszálú DNS-vírusgenom ugyanis ezen a rövid szakaszon kettőszálú, amelyhez a sejt polimeráz enzime már képes kötődni.

A vírus kapszidját kódoló szakaszok a genomon kolineárisan találhatóak, szekvenciájuk nagymértékben megegyezik, annyi különbséggel, hogy a VP1 további 227 aminosavat tartalmaz a fehérje N-terminális végén. A VP3 létrejöhet a VP2 fehérje gazdasejt általi utólagos hasításának eredményeképpen is, de lehet kolineáris kódolású is. A strukturális kapszidfehérjék másodlagos térszerkezete olyan fontos tulajdonságokat határoz meg, mint a receptorkötődés vagy az antigén-tulajdonságok. A VP1 egyedülálló régiói sok lineáris epitópot tartalmaznak, amelyeket a neutralizáló antitestek ismernek fel.

A nem-szerkezeti proteinek (NS1) fontos szabályozó funkciója van a vírus replikációjában. DNS-kötő tulajdonsága a patogenezisben játszik szerepet azért, hogy a gazdasejt DNS-éhez kötődik, mindemellett ATP-áz, helikáz és helyspecifikus endonukleáz aktivitással is bír. A vírus p6 promóter régiója révén képes a strukturális és nem-szerkezeti fehérjéket kódoló géneket külön expresszálni.

A sejt felszíni receptorhoz való kötődés (amely a PVB19-vírus esetében ez a globozid vagy más néven a P-antigén révén jön létre), majd a sejtbe történő bejutás után a vírusgenom transzlokációval a sejt magba jut. A PVB19-vírus esetében a sejtbe való bejutáshoz szükséges ko-receptorok jelenléte is (α5β1 integrin vagy Ku80 autoantigén). A replikáció a sejtosztódás S fázisában történik, ugyanis a vírus szaporodásához szükség van a sejt működésben lévő enzimméjére (a vírusgenom repli-

kációja a sejt eredetű DNS-polimeráz segítségével történik). A sejtmagban először a nem-strukturális, majd a vírusfehérjéket kódoló gének átíródása zajlik, ahonnan az mRNS-ek a citoplazmába jutnak. A vírusfehérjék szintézise a citoplazmában történik.

A DNS-replikáció „rolling hairpin model” alapján történik: az egyszálú genomot a sejt polimeráza kétszálú diploid molekulává egészíti ki (átmeneti kettőszálú DNS-intermedier). Az NS1 enzim szekvenciaspecifikus helyen vágja fel a kiegészült DNS-szálat, majd a hasítás helyén a polimeráz újból belekezd a lánc szintézisébe. A kapszid összeépülése után a sejtmagba jut, ahol az időközben replikálódott vírusgenom beépül a kapszidba. Az érett virionok a sejt lízisével jutnak ki a sejtből.

Biológiai tulajdonságok

A parvovírusok rendkívüli módon ellenállnak a környezeti hatásoknak: stabilak maradnak a pH 3–9 közötti tartományban és az egy órán át tartó 56 °C-os hőkezelés után is; a zsíroló szerek, az epe nem károsítják. Inaktiválhatók viszont formalinnal, hidroxilammal, magas hővel (autoklavozás, hőlégsterilizálás), UV-sugárzással és oxidálószerekkel.

A terjedés módja, epidemiológiai jellemzők

A parvovírusok terjedhetnek cseppfertőzéssel (PVB19, HBoV) vagy vér és vércsziptények, transzplantáció (PVB19, PARV4) útján, de történhet az átvitel transzplacentárisan (PVB19) és enterálisan is (HBoV, BuV, CuV, TuV).

A parvovírusok világszerte elterjedtek, cirkulációjuk mérsékelt égövi körülmények között téli–tavaszi szezonálisitást mutat. A PVB19-fertőzések igen gyakoriak, 3–5 évente nagyobb járvány zajlik a fogékonyak között. Pontos szeroprevalencia-adatok csak a PVB19-vírus tekintetében állnak rendelkezésre: Magyarországon a 10–14 éves korosztályban nagyobb, mint 50%-os, míg az idősebb korosztályban közel 90%-os a vírusspecifikus IgG szeropozitivitása. A fejlődő országokban ezek a szerológiai értékek kicsit magasabbak, ami valószínűleg az alacsonyabb életszínvonalnak köszönhető, ugyanakkor elszigetelt törzsi közösségekben 10% alatti az átlagpopuláció szeroprevalenciája. A vírus kontagiozitása viszonylag magas, gyermekközösségeket érintő járványok idején a fogékony gyermekek 10–60 százalékának, a felnőttek 20–30 százalékának megfertőződését tapasztalták.

Klinikum

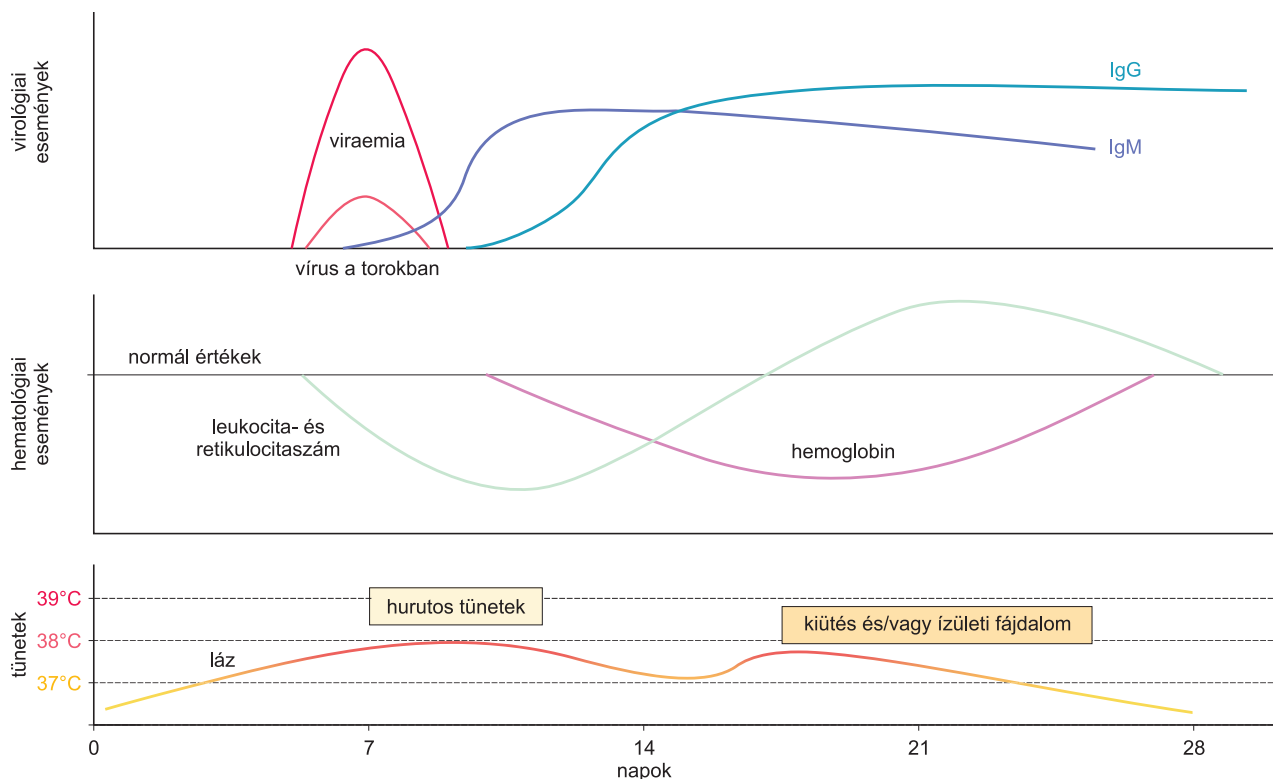
Parvovírus-B19 (*primate erythroparvovirus 1*)

A vírusnak három genotípusa ismert, amelyek genetikailag legalább 11%-os eltérést mutatnak egymástól. A PVB19-fertőzés az esetek 25–50 százalékában tünetmentesen zajlik. A klinikai tünetekkel járó megbetegedések esetében kétfázisú lefolyást tapasztaltak (29.1. ábra).

A fertőzés után 6–8 nappal, a viraemia tetőfokán (ami akár 10^{11} virion/ml vírusterhelést is jelenthet) aspecifikus tünetek jelentkeznek: hőemelkedés vagy nem túl magas láz (≤ 38 °C), felső légúti hurut, rossz közérzet, izom-, ízületi fájdalom és fejfájás. A vírusürítés erre a pár (~5–7) napos időszakra jellemző: a vírus ebben az időszakban kimutatható a torok- és orrváladékban (viszont a vizeletben és a székletben még nem). Ezzel egy időben a humorális immunválasz eredményeképpen megindul a vírusspecifikus ellenanyag-képződés. A késő viraemiás fázisban (körülbelül a 10–12. napon) már megjelennek a PVB19-specifikus IgM-antitestek, és körülbelül 3 hónapig mutathatók ki. A specifikus IgG-antitestek körülbelül 14–16 nappal a fertőzés után már detektálhatók és feltételezhetően az egész életen keresztül megmaradnak. Az immunválasz során termelődött ellenanyagok a VP1 és VP2 kapszidproteinek lineáris és konformális epitópjai (a virális fehérjék immundomináns régiói) ellen irányulnak.

Körülbelül 16–20 nappal a fertőzés után, a fertőzés második fázisában jelennek meg a fertőzésre jellemző tünetek: a makulopapuláris kiütés és/vagy ízületi fájdalom. A specifikus tünetek immunpatológiai hátterűek: a nagy mennyiségben termelődő ellenanyag a vírussal komplexet képezve lerakódik a kapillárisokban és ott *vasculitist*, *bőrkiütéseket* és *petechiákat* okoz. Az ízületi fájdalom hátterében is állhatnak az ízületekben felhalmozódó immunkomplexek, ugyanakkor kimutatták a vírus szaporodását az ízületi synovialis sejtekben is.

A csontvelő működése a fertőzést követő első héten normális. Körülbelül a tizedik naptól kezdve figyelték meg az erythroid prekurzor és az egyéb csontvelői eredetű sejtek (*monocyta*, *granulocyta*, *lymphocyta*, *thrombocyta*) számának csökkenését a perifériás vérben. A hemoglobinszint is csökken ebben az időben. Ha a betegnél egyidejűleg nem áll fenn vércépzőszervi alapbetegség, akkor az esetek többségében ez a vérképi eltérés felderítetlen marad, mivel a csontvelő működése a vörösvértestek átlagos élettartamánál (~120 nap) jóval hamarabb helyreáll. Ezt követően a vérkép balra tolódása figyelhető meg: a perifériás vérben túlsúlyba kerülnek a myeloid eredetű sejtek előalakjai.



29.1. ábra. A PVB19-fertőzés lefolyása

A legtöbb PVB19-fertőzés 5–15 éves korban fordul elő, valamint az érintett korcsoport fogékony szüleinél, illetve az egészségügyi és iskolai alkalmazottaknál. Nosocomialis transzmisszió is előfordulhat, e veszélynek leginkább a gyermekosztályokon kezelt, gyengült immunrendszerű gyermekek vannak kitéve. A PVB19-vírus rizikócsoportját az immunsuppresszáltak, a sérült hemopoézisú egyének és a terhes nők alkotják, mivel náluk járhat az infekció a legsúlyosabb következményekkel.

A PVB19-vírus átadható vérértömlesztéssel vagy plazma eredetű vérkészítményekkel. Egészséges önkéntesek csontvelőmintáinak 2 százalékában találtak kimutatható mennyiségű PVB19-vírus-DNS-t, olyan gyerekek mintáiban azonban, akiknek hematológiai alapbetegségük volt, ez az arány 10% felettinek bizonyult. Feltételezhető, hogy ebben a transzfúzió(k) gyakoriságának is szerepe lehet. A PVB19-DNS jelenléte utalhat friss fertőzésre, de lehet egy régi fertőzés maradványa is, ugyanis a vírus képes alacsony mértékben perzisztálni a szervezetben.

A véradók szűrése PVB19-vírusra nem rutinszerű. A vérkészítmények filtrációval történő vírusmentesítése – a vírus méreténél fogva – nem ad tökéletes eredményt, így az egyes tisztított vérkészítményekben nem elhanyagolható mennyiségű fertőzőképes virion maradhat (a VIII-as és IX-es faktorok méretüknél és hőérzékenységiükénél fogva sem membránfilterrel, sem pedig hővel történő vírusmentesítést nem tesznek lehetővé). Különösen jelentős probléma lehet ez azoknál a betegeknél,

akiknél a vírus előfordulása anti-PVB19 IgG hiányában különösen problémás lehet (immunszupprimáltak), hiszen specifikus védelem hiányában az esélyük a megbetegedésre jóval nagyobb. Viszont már alacsony mennyiségű IgG is megvédi a fertőződés következményeitől, ezért az Európai Gyógyszerkönyv (*European Pharmacopoeia*) előírásai alapján az egyes vérkészítmények parvovírus PVB19-tartalma nem haladhatja meg a 10^4 kópia/ml mennyiséget.

A parvovírus-B19 – attól függően, hogy egészséges gyermeket, felnőttet, sérült hemopoézisú vagy legyengült immunrendszerű beteget fertőz meg – más és más kórformában jelenhet meg. A vírus a felületükön P-antigént (globozid) hordozó sejteket fertőzi meg, amely elsődlegesen az erythrocyta progenitor sejteken található meg, de – eltérő mértékben – kifejeződnek a synoviocytákon, a placentaris és magzati szövetekben (csontvelő, máj, szívizom) és az epithelsejteken is. Ez az oka annak, hogy azon személyek, akiknek a P-antigén hiányzik sejtjeik membránjáról, természetes módon nem fogékonyak a fertőzés iránt.

A parvovírus-B19-fertőzés megjelenési formái

1) *Erythema infectiosum*. Immunkompetens gazdaszervezet esetén a PVB19-fertőzés leggyakoribb klinikai megnyilvánulása az *erythema infectiosum* vagy más néven „ötödik betegség”. A betegség ezen megjelenési formája elsősorban a kisgyermeket érinti. Általá-

ban alacsony lázzal, rossz közérzettel és rendszerint az arcon megjelenő, jellegzetes lepke formájú arcpírral jár, amit – a bőrpír alakja miatt – „pofoncsapott arc” („*slapped cheek*”) szindrómának vagy pillangókórnak is neveznek. Néhány esetben *arthralgia* is jelentkezhet. Az arcpír megjelenését makulo-papuláris kiütések követ(het)ik a törzsön, a háton, majd a végtagokon (kesztyű-zokni szindróma).

Felnőtteknél, főleg a nőknél sokkal gyakoribb (a fertőzöttek ~50%-ára jellemző) tünet a *rheumatoid arthritisre* emlékeztető, rendszerint szimmetrikusan előforduló *polyarthralgia*, amely főként a kisizületeket érinti. A tünetek kialakulását az egyes humán leukocyta antigén haplotípusai is befolyásolhatják, (a HLA DR4 vagy B27 haplotípussal rendelkező egyének fogékonyabbak a fertőzésre). A tünetek általában ízületi károsodás nélkül enyhülnek, de hónapokig vagy akár egy évig is fennállhatnak. A megbetegedés felnőttekben járhat kiütés nélkül vagy kevésbé jellegzetes bőrtünetekkel. Előfordulhat még *vasculitis*, mely gyakorlatilag minden szervet – így a koszorúsereket és az agyi ereket – is érintheti és speciális szöveti károsodást hagyhat hátra.

- 2) Átmeneti sejthiányos krízis (TAC – transient aplastic crisis). Csökkent erythrocyta-élettartammal járó, öröklött vagy szerzett rendellenesség (például *thalassemia*, *hereditaer spherocytosis*, *sarlósejtes vérszegénység*, *autoimmun anaemiák*, *malária*) fennállása esetén a PVB19-fertőzés átmeneti aplasztikus krízishez vezet. A fertőzés következtében lecsökkenő vagy már eleve alacsony számú vörösvértest-forgalom súlyosbítja a tüneteket, ugyanis a PVB19 csontvelőre gyakorolt gátlása olyan jelentős erythrocyta-, retikulo-cyta- és hemoglobinszint-csökkenéshez vezet, amely beavatkozás nélkül akár fatális kimenetelű is lehet. A vírusfertőzés következtében a csontvelő működése leáll, ennek következményeként *thrombocytopenia*, általános leukopenia, *sejthiányos anaemia* alakulhat ki. Ép immunrendszer esetén az immunválasz a vírus eliminációját eredményezi, újból beindul a hemopoezis és normalizálódik a vérkép.
- 3) *Krónikus anaemia (PRCA – pure red cell aplasia)*. Szerzett vagy veleszületett immunhiányos betegek PVB19-fertőzésének kockázata magasabb, mivel a csökkent vagy hiányos neutralizáló antitesttermelés a fertőzés perzisztenssé válásához vezethet. A csontvelő folyamatos érintettségé folytán krónikus anaemia alakulhat ki. Az immunsuppresszáltak/immunhiányosok vírusfertőzése rendszerint nem eredményez olyan immunmediált tüneteket, mint a kiütés és az *arthralgia*.
- 4) *Parvovirus-B19-fertőzés terhességben*. A korábban kiállott fertőzés következtében a vérben keringő neutralizáló ellenanyagok védenek az újrafertőződéstől, így védelmet nyújtanak a magzat számára is. A fogamzó-

képes nőknek azonban 35–45 százaléka fogékony a vírusfertőzés iránt. A legtöbb fertőződött terhes tünetmentesen vészeli át a fertőzést, néhányuknál azonban előfordul kiütés vagy *arthralgia*. A várandós anya terhesség alatt bekövetkező vírusfertőzésének kimenetele függ a terhesség korától: az első vagy második trimeszterben a placentáris transzmisszió lehetősége sokkal valószínűbb (a terhesség előrehaladtával a vírus-sejt kötődéshez szükséges P-antigén egyre kevésbé van jelen a méhlepény trofoblaszt rétegében). Fontos azonban megemlíteni, hogy az anya fertőzése nem feltétlenül jelenti a magzat fertőződését is. A vertikális transzmisszió arányát 33–51% körülnek becslik, de még a bizonyított terhesség alatti fertőzés sem vonja szükségszerűen maga után a magzati kórformák bármelyikének kialakulását, a magzat fertőzése lehet aszimptomatikus is.

A magzat esetleges károsodása a fertőződött sejtek-szövetek kieső funkciója miatt következik be. Az első trimeszterben, a szöveti differenciálódás kezdeti szakaszában a magzati fertőződés spontán abortuszhoz vezethet, míg a második trimeszterben (leggyakrabban a terhesség 17–24. hete között), a magzati vérszegénység miatti magzati halál, az „*intrauterin fetal death*” (IUFD) bekövetkezésének valószínűsége a nagyobb. A magzati élet ezen időszakában a hemopoezis döntően a májban zajlik (ugyanakkor a vörösvértestek élettartama csupán 45–70 nap), ha tehát a vírusfertőzés következtében leáll a magzati vérképzés, az súlyos magzati anaemiához vezethet, ami egyidejűleg májgyulladásal is kombinálódhat. Krónikus anaemiát (PRCA) okozhat a direkt sejtkárosító hatás, amely a magzati immunrendszer fejletlensége miatt folyamatosan fennálló vírusreplikáció miatt következhet be.

A magzati szívizomsejtek fertőzése következtében előbb szívizomgyulladás, majd szívelégtelenség (döntően a magzati jobb kamra működési zavara) alakulhat ki, ami a szívüregek megnagyobbodásához vezethet. Ennek következtében *pleuralis*, *pericardialis folyadékgyülem* és/vagy *ascites* jön létre, a *vena umbilicalis* tágulata pedig általános szöveti ödémával jár együtt (*non-immun hydrops foetalis* – NIHF). A betegséget ultrahangvizsgálattal lehet diagnosztizálni. A fertőzést követően a tünetek kialakulásáig azonban 2–6 hét is eltelhet.

A magzati, illetve méhlepényből származó szövetminták PCR-rel történő vizsgálata alapján az intrauterin magzati halálozásnak ~15%-a tulajdonítható PVB19-fertőzésnek.

A magzati korban kiállott fertőzés a későbbiekben vezethet autoimmun kórkép kialakulásához is.

Nincs eddig bizonyíték arra, hogy a magzati PVB19-fertőzés veleszületett rendellenességet okozott volna.

5) *Egyéb kórképek.* A vírust számos egyéb megbetegedés kiváltásával is összefüggésbe hozták, mint például *myocarditis, májelégtelenség (fulmináns hepatitis),* de neurológiai kórképekben (*encephalitis, aszeptikus meningitis, meningoencephalitis, konvulzió, cerebelláris ataxia, myelitis transversa, Guillain-Barré-szindróma, tudatzavar, karpális alagút szindróma*) játszott szerepe sem zárható ki. Felmerült kóroki szerepe *vasculitis-szindrómákban,* például *Kawasaki-kórban, polyarteritis nodosában, kesztyű-zokni szindrómában* (a kéz- és lábfejre lokalizálódó ödéma, maculo-papuláris kiütésekkel), *Henoch-Schönlein-purpurában.* Az sem kizárt, hogy egy korábbi PVB19-fertőzésnek kiváltó szerepe lehet egyes autoimmun folyamatok (*szisztémás lupus erythematosus – SLE, immun thrombocytás purpura – ITP*) elindításában is. Mivel azonban a vírus számos szövetben (vérben, májban, ízületekben) megtalálható – beteg és egészséges egyéneknél egyaránt –, bizonytalan, hogy a PVB19-fertőzés mely betegségekkel hozható még összefüggésbe.

Terápia

Nincs specifikus vírusellenes terápia PVB19-re, de immunkompetens szervezetek fertőződése esetén erre rendszerint nincs is szükség.

Átmeneti sejthiányos krízisben a fertőzés rendszerint kórházi kezelést és erythrocyta transzfúziót igényel. A korai felismerés életmentő lehet: megfelelő, 1–10 napos kezeléssel a beteg átvészeli a krízis időszakát, ezt követően a szervezet víruseliminációs folyamatainak köszönhetően helyreáll a haemopoiesis egyensúlyának zavara.

Immunszupprimáltak PVB19-fertőzésének kezelésében az intravénás immunoglobulin (IVIG) adása bizonyult hasznosnak, ám ennek befejezése után egyeseknél kiújulhat az aplázia, mivel neutralizáló antitestek hiányában a fertőzés könnyen perzisztenssé válhat.

Terhesség idején zajló PVB19-fertőzés esetén a magzat hetenkénti ultrahangos vizsgálattal történő megfigyelése ajánlott. Hangsúlyozni kell, hogy a magzat halála bekövetkezhet hetekkel vagy akár hónapokkal az anyai fertőzés után, az anyai fertőzés vagy a NIHF kifejlődésének klinikai jelei nélkül is. A NIHF és/vagy az anaemia okozta tünetek diagnosztizálása segíthet a terápia (magas koncentrációjú IVIG, intrauterin transzfúzió) időben történő megkezdésében, ami jelentősen csökkentheti a magzati mortalitást.

Adeno-asszociált dependoparvovírusok – AAV

Az adeno-asszociált vírusokat (A, B típus) az 1960-as években azonosították. Defektív víruspartikulák, sza-

porodásukhoz helper-vírus (adeno- vagy herpesvírus) szükséges. Bizonyított kórokozó képességük hiányában számos genetikai, fertőzőes eredetű és/vagy tumoros megbetegedésben alkalmazzák őket génterápiás vektorokként. Az utóbbi években felvetődött onkogén képességének lehetősége, hepatocelluláris carcinómában szenvedő betegek mintáiban azonosított, AAV-hez köthető inszerciós mutagenézis során.

Human bocavírusok – HBoV

A vírust nem-specifikus genom-amplifikációs módszerrel azonosították 2005-ben. Négy típusa ismert, mind egyik típus kimutatható emberi fertőzések háttérében (légúti mintákból, vérből, vizeletből és székletből egyaránt).

A HBoV1 típus leggyakrabban alsó légúti megbetegedéseket okoz. A leginkább érintett korosztály a csecsemők (6 hónaposnál idősebb) és kisgyermek (2 éves kor alatt), akiknél a vezető tünetek a láz, köhögés, nehézlégzés, a leggyakoribb kórképek pedig a bronchopneumonia és a bronchiolitis. Főleg kisgyermek felső légúti megbetegedése, illetve gyermekközösségekben zajló járványokban a HBoV1 a betegek légúti mintáiból közel 20%-ban mutatható ki. Légúti járványok idején gyermekeknek a HBoV1 az ötödik leggyakoribb kórokozó.

A HBoV2, 3, 4 típusok gyakrabban mutathatók ki gasztroenteritiszes betegek székletmintáiból. Légúti megbetegedéseknél nem minden esetben bizonyított, hogy a HBoV1 kimutathatósága összefüggésben van a kórképpel, feltételezik ugyanis, hogy az első fertőzést követően a vírus alacsony mértékben ugyan, de perzisztálhat a légutakban.

Felmerült a szerepe központi idegrendszeri fertőzés (*encephalitis*) háttérében, és kimutatták tumoros elváltozásokból is (oropharingeális, tüdő- és colorectalis tumorszövetekből). A vírus perzisztálásának szerepe lehet a karcinogenezisben (pl. HPV okozta fej-nyaki tumorok esetében).

Human parvovirus 4 (PARV4)

A vírust elsőként egy hepatitis-B-vírussal fertőzött intravénás droghasználó vérből mutatták ki 2005-ben, azóta pedig vírussal fertőzött egyének vérből és különféle szöveteiből (pl. HCV-fertőzöttek májbiopsziás mintáiban, HIV-pozitívak csontveléjében) igazolták a jelenlétét. Vérvérszámokból (pl. VIII. faktor koncentráció, plazma-pool) gyakran, néhány esetben liquorból (ismeretlen etiológiájú agyvelőgyulladás háttérének tisztázásakor) mutatták ki.

Három, földrajzilag eltérő eloszlást mutató genotípusa van (az 1-es és 2-es Európában, Ázsiába, Észak-Amerikában, a 3-as pedig a szubszaharai Afrikában gyakori).

A szeroprevalencia genotípusonként, rizikócsoportonként és földrajzilag is változó (a szubszaharai Afrikában 20–37%; Nagy-Britanniában, egészséges véradók között 4,7%; Litvániában 9,4%; intravénás droghasználók, HCV-, HBV-, HIV-fertőzöttek véréből gyakrabban mutatható ki, ez egyértelműen utal a parenterális terjedési módra). Lázas betegek véréből szintén gyakrabban (6%) mutatták ki, mint egészségesek mintáiból (2%).

A PARV4-vírusfertőzés az esetek többségében teljesen aszimptomatikusan zajlik, ép immunrendszerű személyekben a vírus szaporodása észrevétlen marad, a fertőződés még egyéb, vérrel terjedő kórokozók koinfekciójában sem okoz súlyosabb tüneteket.

Egyéb, újonnan azonosított parvovírusok: *bufavirus (BuV)*, *tusavirus (TuV)*, *cutavirus (CuV)*

Az utóbbi évtizedben egyre gyakrabban alkalmazott metagenomanalízis és az újgenerációs szekvenenciaanalízis (NGS) elterjedésével számos új virális ágens, köztük parvovírusok – *bufavirus*, *cutavirus*, *tusavirus* – azonosítása is megtörtént.

A bufavírust 2012-ben azonosították, 5 évesnél fiatalabb gyermekek akut hasmenéses megbetegedésének hátterében (ilyen módon 4%-os BuV-prevalenciát igazoltak a rotavírus-antigén negatív eredményű gyermekek mintáiban). Ezt követően világszerte kimutatták gasztroenteritiszben szenvedő betegek mintáiból (1,4%-ban). Kórokozó képességére utal, hogy egészségesek székletében nem detektálható, de a pontos kórfolyamatra vonatkozóan még további kutatások szükségesek.

Gasztroenteritiszes és felső légúti megbetegedésekből származó széklet- és orr-garatváladék-mintákban azonosították a tusa- és cutavírusokat. Cutan T-sejtes limfómából és melanómában szenvedő betegek bőrbioptizás mintájából történő kimutatását követően felmerült a CuV szerepe malignus folyamatok beindításában is, későbbi kutatások azonban kizárták ezt (melanomás szövetekben nem, de a felületükön szignifikánsan magasabb arányban volt kimutatható a CuV, mint egészséges bőrfelületen, aminek oka további kutatások témája).

Nem zárható ki, hogy a TuV (*Tunisian stool-associated parvovirus*), szekvenciájának nem humán vírusokhoz való nagyfokú hasonlatossága miatt, elsődlegesen állati kórokozó.

Laboratóriumi diagnosztika

PVB19: a parvovírus-B19 laboratóriumi diagnosztikája rendszerint magába foglalja a PVB19 elleni IgM és IgG mérését a vérben és a PVB19 DNS PCR-rel történő kimutatását vér- és/vagy szövetmintákból. Az akut

PVB19-fertőzések specifikus IgM-reaktivitással (lehetőség szerint capture ELISA-módszerrel) igazolhatók. Amennyiben a vérvétel időpontjában IgG-t még nem lehet kimutatni, célszerű a vizsgálat megismétlése egy 5–7 nappal később vett vérmintából is, az esetleges álpozitív IgM-eredmények kizárása érdekében. A múltbeli fertőzések vírusspecifikus IgG kimutatásával bizonyíthatók. A vírus nukleinsavának kimutatása (PVB19 PCR) igen fontos eszköz a vírusfertőzés kimutatására. Igazolták, hogy a PVB19-DNS kis mennyiségben hosszú ideig perzisztálhat egészséges, immunkompetens egyénekben. Emiatt a kvalitatív PCR-rel történő víruskimutatás nem mindig jelzi a jelenleg zajló fertőzést, rendszerint csak a nagy (több, mint 10^4 /ml) kópiaszámban jelenlévő vírus, IgM-pozitivitással együtt utal akut fertőzésre. Méhen belüli magzati komplikációknál a differenciáldiagnózis elvégzéséhez lehetőség szerint egyidejűleg kell vizsgálni a várandós nő vérének (ellenanyagszint, vírus-DNS), a magzatvizet és/vagy a köldökzsinórvért, esetleg csontvelőt (vírus-DNS). Intrauterin vírusfertőzés utólagos igazolására vagy újszülöttkori anaemia (PRCA) hátterének tisztázására gyakran nem elég az újszülött vérmintájának vizsgálata (ellenanyagszint, vírus-DNS), mivel az immuntolerancia miatt nincs kimutatható mennyiségű ellenanyag, és a vírus a vérben gyakran meg sem jelenik, a csontvelőből azonban kimutatható.

A **HBoV-**, **PARV4**-vírusok, valamint az újonnan azonosított parvovírusok (**BuV**, **TuV**, **CuV**) esetében a kimutatás molekuláris technikával lehetséges.

Megelőzés

Jelenleg nem rendelkezünk olyan védőoltással, amely bármely humán parvovírus okozta megbetegedést hatékonyan képes kivédeni. A megelőzésben a hangsúly a nem-specifikus védekezésen van: légúti terjedésű parvovírusok esetében a személyi higiénia betartásán túl a „köhögési etikett” betartása is szükséges a hatékony védelemhez; enterális terjedési mód esetén a beteg ember környezetének fertőtlenítése és a kórokozó kontakt módon (közös használati tárgyak révén) történő terjedési láncolatának megszakítása a leghatásosabb védekezési mód.

IRODALOM

Dhungel B, Jayachandran A, Layton CJ, et al. Seek and destroy: targeted adeno-associated viruses for gene delivery to hepatocellular carcinoma. *Drug Deliv.* 2017 Nov;24(1):289-299. doi: 10.1080/10717544.2016.1247926. PMID: 28165834; PMCID: PMC8241004.

- Jones MS, Kapoor A, Lukashov VV, et al. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome. *J Virol*. 2005, 79, 13, 8230-8236.
- Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG*. 2011; 118:175-186. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02749.x
- Mori D, Ranawaka U, Yamada K, et al. Human bocavirus in patients with encephalitis, Sri Lanka, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1859-1862. doi:10.3201/eid1911.121548
- Nault JC, Datta S, Imbeaud S, et al. Recurrent AAV2-related insertional mutagenesis in human hepatocellular carcinomas. *Nat Genet*. 2015 Oct; 47(10):1187-93. doi: 10.1038/ng.3389. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26301494.
- Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30:43-113. doi:10.1128/CMR.00040-16
- Schildgen V, Malecki M, Tillmann RL, et al. The Human Bocavirus Is Associated with Some Lung and Colorectal Cancers and Persists in Solid Tumors. 2013. *PloS one*, 8:e68020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068020>
- Väisänen E, Mohanraj U, Kinnunen PM, et al. Global Distribution of Human Protoparvoviruses. *Emerging Infectious Diseases*. 2018;24(7):1292-1299. doi:10.3201/eid2407.172128.

30. PARAMYXOVIRIDAE

SZOMOR KATALIN, JANKOVICS ISTVÁN

A *Paramyxoviridae* család *taxonómiai* felosztásában lényeges változás történt az elmúlt pár évben: az eddigi alcsaládbontás (*Paramyxovirinae*) kiegészült 3 új alcsaláddal, valamint a korábbiakhoz képest névváltozás is történt (jelenlegi alcsaládok: *Avulavirinae*, *Metaparamyxovirinae*, *Orthoparamyxovirinae*, *Rubulavirinae*). A víruscsaládba számos, jól ismert emberi és állati kórokozó sorolható, némelyikük gazdaváltással zoonotikus képességgel is bír (pl. henipavírusok), más kórokozók esetében viszont az egyedüli ismert gazdaszervezet az ember (pl. kanyaróvírus, mumpszvírus). A *Paramyxoviridae* családba sorolt humán kórokozók a következők: hendra- és nipah-vírusok, a kanyaróvírus, a humán parainfluenza 1,3 vírusok (*Orthoparamyxovirinae* alcsalád); valamint a humán parainfluenza 2,4 vírusok és a mumpszvírus (*Rubulavirinae* alcsalád).

Kanyaróvírus

SZOMOR KATALIN

Morfológia

A kanyaróvirion alakja pleiomorf, mérete 100–300 nm közé esik, gazdasejt eredetű, lipidtartalmú burokkal rendelkezik. Felszínén transzmembrán glikoproteinek (H – hemagglutinin és F – fúziós protein) találhatóak. A hemagglutinin funkciója a permisszív sejt valemelyik felszíni receptorához (CD150: *SLAM* – *signaling lymphocyte activation molecule*; CD46; nectin-4) való kötődés, a fúziós fehérjé a sejtbe való bejutás. A vírus negatív polaritású, egyszálú, nem szegmentált RNS-genomjának mérete ~16 kB, amely a vírusreplikáció során szintetizálódó strukturális és nem-strukturális vírusfehérjéket kódolja. Strukturális fehérjék a már említett H – hemagglutinin és F – fúziós protein; a P – foszforprotein, amely a virális RNS-dependens RNS-polimeráz komplex egyik – enzim aktivitással nem rendelkező – komponense; az L – „large” protein, amely a virális RNS-dependens RNS-polimeráz komplex katalitikus komponense, és a virális genom replikációjáért, valamint a virális mRNS-molekulák szintéziséért felelős; a nukleokapszid felépítésében szerepet játszó N – nukleoprotein; valamint a sejtől való kijutás (bimbózás) helyét meghatározó M – mátrix protein. Nem-struk-

turális fehérjék a C és V proteinek, melyeknek funkciója nem teljesen ismert (a C protein feltételezhetően gátolja a sejt saját transzkripciósi folyamatait).

A virális RNS helikális, szimmetrikus spirálstruktúráját a hozzá kapcsolódó nukleoprotein határozza meg, e két komponens alkotja a nukleokapszidot. Átmérője 20 nm körüli. A nukleokapszid a P és az L proteinekkel komplexet képez.

A vírus – genetikai változékonysága ellenére (24 genotípusa ismert) – szerológiailag monotípusos. Az egyes genotípusok által okozott megbetegedések súlyosságában, a szövődmények fellépésének valószínűségében és gyakoriságában nincs eltérés, továbbá a szerológiai diagnosztikai tesztek érzékenységében sem mutatkozik különbség. A különféle genotípusú vírusokat a vakcinatörzs által kiváltott ellenanyagok biztonságga neutralizálják. A genotípus a genom C-terminális régiójának 450 nukleotid hosszúságú szakaszának nukleotidsorrendje alapján határozható meg. A kanyaróvírus eltérő genotípusai nyolc, betűvel (A-H) jelölt genocsoportba sorolhatók. Egyes csoportok (B, C, D, G és H) további genotípusokra bonthatók, ezeket számmal jelölik (B1-3, C1-2, D1-11, G1-3, H1-2). A genotípusok eltérő aktivitással cirkulálnak. Többségük jelenleg nem mutatható ki (azaz 2014 óta nem izolálták), vagy inaktív (azaz csak 2008 előtt izolálták). A jelenleg aktív genotípusok: B3, D4, D8, D9, H1.

Biológiai tulajdonságok

Szobahőmérsékletű felületeken, megfelelő páratartalom mellett a vírus legfeljebb 2 órán át, aeroszol formájában pedig ≥ 30 percig marad fertőzőképes. Hőmérsékleti változásokkal szemben igen érzékeny: 56 °C-os, 30 percen át tartó hőkezelés inaktíválja; a -20 °C-on történő fagyasztást nem tűri (a vírus -20 °C-on még megfelelő médiumban tárolva sem őrzi meg fertőzőképességét, ezen a hőmérsékleten izolálásra is alkalmatlanná válik). Vírustartalmú minták hosszabb távú, laboratóriumi tárolására az ultramély fagyasztás (< -70 °C) alkalmas. A fagyasztva szárítást jól tűri (fehérje stabilizátorral liofilezve), -70 °C-on tárolva évtizedekig megőrzi fertőzőképességét. Zsíroltó szerek (éter, kloroform, detergens), fertőtlenítő hatású szerek (1%-os Na-hypoklorit oldat, 70%-os alkohol, formalin), a szélsőséges pH-érték (pH <5 és 10 <pH), valamint az UV-és a látható fény szintén inaktíválják a vírust.

Terjedés módja, epidemiológiai jellemzők

A kanyaró elsősorban cseppfertőzéssel, légúti váladékokkal emberről emberre terjed. Légúti váladékokkal szennyeződött használati tárgyak limitált ideig közvetíthetik a vírust. Csak embert betegít meg, állati rezervoárja nincs. Rendkívül ragályos fertőző betegség, kontagiozitási indexe $> 90\%$ (természetes átvészelttség vagy vakcináció következtében kialakult védettség hiányában a fertőzésnek kitett személyek min. 90% -ban megbetegedhetnek). A kanyaró alap szaporodási rátája (fogékony populációban a fertőző forrással történt kontaktust követően kialakuló másodlagos esetek száma) a legmagasabb a fertőző betegségek között ($R_0=12-18$): egy vírusúritó személy 12–18 fogékony személyt is megfertőzhet.

Klinikum

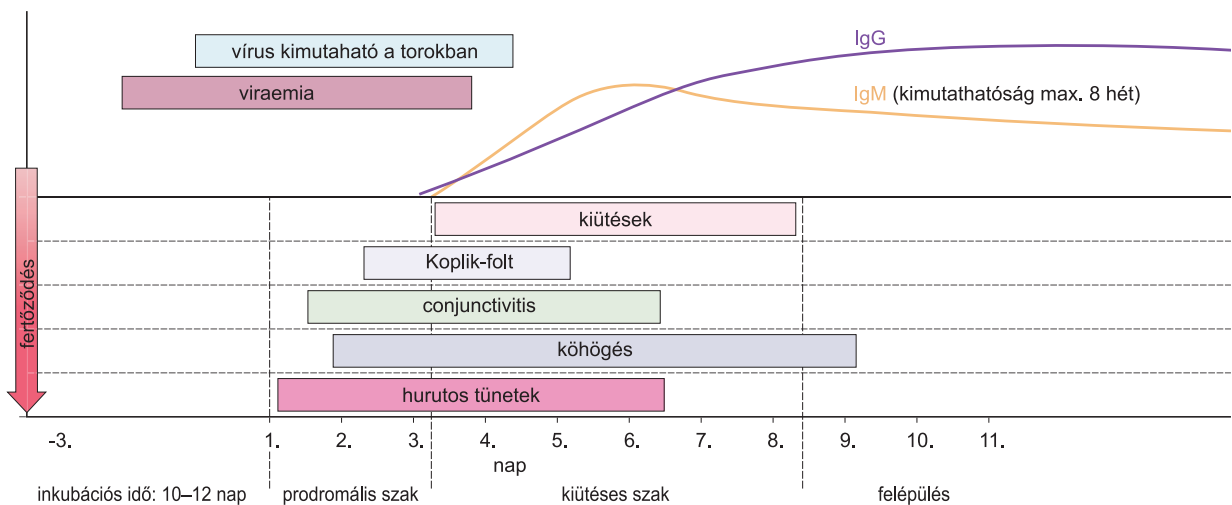
A kanyaró (morbilli) jellegzetes makulopapuláris kiütésekkel járó megbetegedés, amely szövődménymentes esetben magától gyógyul. A betegség lefolyásának négy fő szakasza különíthető el: lappangás; prodroma; kiütéses szakasz; lábadozás (30.1. ábra).

A lappangási idő a kanyaró esetében 10–12 nap. A behatolási kapu az oropharingealis régió és a conjunctiva epithelsejtjei. A vírus elsőként ezeket fertőzi meg, majd a regionális nyirokszövetek alveoláris makrofágjaiban és dendritikus sejtjeiben, valamint a T- és B-lymphocytákban terjed tovább. Az elsődleges viraemia a fertőződés utáni 2–4. napon zajlik, ennek során a vírus szóródik a szervezetben: lymphocyták és a monocyták juttatják el további nyirokszervekhez (mandulák, nyirokcsomók, thymus, lép, Peyer-plakkok), ahol a vírus igen intenzív szaporodása történik. A másodlagos viraemia a fertőződést követő 5–7. napon kezdődik. A vírus ennek során éri el a nyálkahártyákat, a bőrt, a veséket, a tüdőt, a gyomor-bél traktust és a

májat (felnőttekben a transzaminázok és amilázok szintje emelkedett lehet, de kifejezett sárgaság vagy pancreatitis ritkán fordul elő).

A viraemia csúcsa egybeesik a *prodromális szak* kezdetével, amelyet emelkedő láz, kötőhártya-belövelltség és váladékozás, hurutos tünetek, köhögés kísér, és igen rossz közérzettel jár. Hányás, laza széklet vagy hasmenés is előfordulhat. Csecsemők, kisgyermekek megbetegedésekor lázas konvulzió is kialakulhat. Jellegzetes, de az eseteknek csak 50–70%-ában előforduló tünet a buccalis nyálkahártyán (esetenként a hüvely vagy a gasztrointesztinális traktus nyálkahártyáján is) megjelenő *Koplik-foltok*. Elhelyezkedésük a szájban leggyakrabban a premolaris fogakkal szemben figyelhető meg, de a pofa nyálkahártyájának egész belső felülete is érintett lehet. A Koplik-foltok kékesfehér, sókristályra emlékeztető, erőteljesen gyulladt vörös nyálkahártyaudvarral körülvett gombostűfejnyi (1–3 mm) átmérőjű foltok, a bőrkiütések megjelenése előtt 24–48 órával már megfigyelhetők, és ezt követően igen hamar, általában már a kiütések fellépését követő napon eltűnnek. A Koplik-foltokkal egy időben hasonló nagyságú, sötétvörös, szabálytalan alakú enanthemák is megjelenhetnek a lágy- vagy ritkábban a keményszájpadon.

A *kiütéses szakasz* a fertőződéstől számítva 14–15 nap elteltével, a lázas állapot 3–5. napján kezdődik. A kiütések megjelenésével egyidőben a láz hirtelen magasabbra ($\sim 40^\circ\text{C}$) szökik. A bőrtünetek kezdetben piros, tűszúrás-szerűek, majd lencsényi, ovális foltokká, kiemelkedő göbökké (makulopapulózus kiütés) alakulnak, végül összefolynak és nagy, tarjagos területeket alkotnak. A kiütések elsőként a hajas fejbőr határán, a fülek mögött, a homlokon, az arcon jelennek meg (a kanyaró jellegzetes tünete a *facies morbillosa*: duzzadt arc, piros, pontszerű kiütések, fénykerülő, belövellt szem, nátha, orrfolyás). A kiütések az arcról a törzsre, majd a végtagok irányában terjednek tovább, és 3–5 nap leforgása alatt a megjelenés sorrendjében tűnnek el.



30.1. ábra. A kanyaró klinikuma és laboratóriumi diagnosztikája

Az elhalványuló kiütések jelzik a *felépülés szakaszának* kezdetét. A gyógyulás folyamán a bőrtünetek helyén finom hámlás, esetleg halvány barnás pigmentáció figyelhető meg.

A kanyaró előbbieken részletezett, leginkább gyermekkorban zajló klinikai megjelenési formáján túl megfigyelhető a morbilli súlyosabb, leginkább felnőttek vagy immunszupprimáltak megbetegedésekor előforduló ritka formája, amely a bőrelváltozásokban hemorrhagiás purpurák kialakulásával járhat együtt.

A *mitigált morbilli* ezzel ellentétben a kanyaró egy enyhe lefolyású változata, leginkább anyai ellenanyaggal rendelkező csecsemők vagy morbilli expozíció miatt immunoglobulin terápiában részesültek kanyarós megbetegedésekor figyelhető meg: hosszabb lappangási idő és sokszor alig észlelhető, jellegtelen kiütések jellemzik.

Az *atípusos morbilli megbetegedés* azon személyeket érintette, akiknek oltásához az 1960-as években használt – és hamarosan visszavonásra került – inaktivált morbillivakcinát használták. Esetükben a természetes úton a későbbiekben bekövetkező fertőződés súlyos morbilli betegség kialakulásához vezetett.

A kanyaró enyhébb *virális szövődményei* lehetnek *laryngitis*, *bronchiolitis*, súlyosabbak a *központi idegrendszeri szövődmények* és az *intersticiális pneumonia*. Ez utóbbi háttérben a vírus immunszuppresszív hatása következtében kialakuló, gyengült celluláris immunitás áll, amely progresszív vírusreplikációhoz vezethet, és esetenként halálos kimenetelű. Az előzőekben említett *atípusos morbilli megbetegedések* során is gyakori volt a vad morbillivírus okozta *intersticiális pneumonia*.

A morbillivírus által okozott *központi idegrendszeri (KIR) szövődmények (encephalitis, encephalomyelitis)* különböző patomechanizmusok útján jönnek létre. Az akut encephalitis, encephalomyelitis klinikailag gyakran komoly lefolyású és a felépülést követően maradványtüneteket hagyhat hátra, amelyek a későbbiekben progrediálhatnak, és nem ritka a halálos kimenetel sem.

1) *Posztinfekciós encephalomyelitis (PIE)*, más néven az *akut disszeminált encephalomyelitis (ADEM)*: a leggyakoribb KIR szövődmény (gyakorisága 1:800–1600). Tünetei 5–14 nappal a jellegzetes morbilli kiütés után kezdődnek. Háttérben valószínűleg autoimmun demyelinizáció (a myelinfehérje elleni autoimmun reakció) állhat. Ezt támasztják alá az agybiopsziás mintákból elvégzett immunhisztokémiai, illetve *in situ* hybridizációs vizsgálatok: a mintákban sem morbilli-antigének, sem pedig vírusnukleinsav nem volt kimutatható, és aktuálisan szaporodó vírust sem lehetett izolálni a mintákból. A PIE eseteiben csak kivételesen tapasztalták a morbilli-antitestek intrathecalis képződését. A szövődmény nélküli kanyarós betegekkel ellentétben a PIE-s esetekben perivascularis gyulladás alakul ki, és immunológiai eltérések (folyamatosan fennálló emelkedett

IgE-szint, és alacsonyabb solubilis IL-2 receptor-szint) mérhető. Az érintett személyekben görcsrohamok, sükettség, ataxia és mozgászavar jelentkezhet. Mortalitása megközelítően 25%, a túlélők akár felénél is maradhat vissza különböző mértékű neurológiai eltérés.

- 2) A *morbilli zárványtest encephalitis (measles inclusion body encephalitis – MIBE)* vagy szubakut morbilli encephalitis az akut morbilli megbetegedést 1–7 hónappal követően, elsősorban immunszupprimált állapotban/celluláris immunitás hiánya esetén fordul elő. Elsősorban gyermekkorban kanyarót követően alakul ki, de felnőttekben is leírták. MIBE esetén a morbilli-antigén jelen van az agyban, a vírus közvetlenül izolálható az agyból vett mintákból és a liquorból. Amint a betegség elnevezése is mutatja, a MIBE fennállása esetén a neuronokban és a gliasejteknél zárványtestek láthatóak, amelyet a neuronok pusztulása kísér, a gyulladás jelei azonban hiányoznak. A betegség megjelenésekor ingerült állapot, az agyi funkciók elvesztése, a mozgatórendszer eltérései, valamint fokális rohamok fokozatos kialakulása észlelhető három vagy több héten keresztül elhúzódva. Stuport okoz, és gyakran vezet kómához. Az esetek 75%-ában fatális kimenetelű, de a túlélőkben is maradandó neurológiai tünetekkel kell számolni.
- 3) A *szubakut szklerotizáló panencephalitis (SSPE)* a központi idegrendszer lassan progrediáló neurodegeneratív rendellenessége. A szürke- és fehérállományt egyaránt érinti. A vírus megfertőzi a neuronokat, oligodendrogliaikat, astrocytákat és az endothelialis sejteket. A vírusfertőzött sejteknél zárványtestek láthatóak, gyulladás, gliális aktiváció, az agy-vér gát integritásának elvesztése és a neuronok pusztulása jellemzi. Előfordulási gyakorisága 1:10 000–300 000; kialakulásának valószínűsége nagyobb gyermekkorban (leginkább a 2 éves kor előtti) kanyarós megbetegedés után. A betegség átvészelését követő 3–10 éves időszak eltelté után az első tünetek pszichés változások, izgatottság, fáradékonyság, gyengülő iskolai teljesítmény, ügyetlenség, esetlenség formájában jelentkeznek, majd a folyamat progrediál, és beszédzavarok, akaratlan izomrángások, külső ingerek (például fény, zaj) hatására kiváltott, EEG-változással járó izomgörcsök, tremor, choreiform, athetoid, ballisztikus mozgások jellemzik. Látásromlás, halláscsökkenés és a beszédképesség megszűnése, vegetatív zavarok, extrapyramidális tónusfokozódás szintén felléphetnek. A betegség hónapokig vagy maximum 1–2 évig tartó dekortikálódás után kivétel nélkül halálhoz vezet. Az EEG-lelet Rademacker-féle komplexusa SSPE-re utaló patognomikus jel. A liquorban a sejtszám normális vagy enyhén emelkedett, jellemző a gammaglobulinok felszaporodása. A morbillispecifikus antitestek magas titere mérhető szerológiai módszerekkel mind a vérben, mind pedig a liquorban. Agybiopsziás minták vizsgálatai igazolták, hogy a fertőzött sejtekből

a morbillivírus nem szabadul ki a rá jellemző módon („budding” vagy „bimbózás” útján). Az SSPE gyakorisága jelentősen kisebb a védőoltásban részesülteknél (1 millió oltásra jut 0,7 eset; oka a vírus disszeminációja súlyosan immunkárosodott betegek esetében), mint a természetes úton átvészelt fertőzést követően.

A kanyaró gyakori szövődményei a megbetegedést követő *szekunder bakteriális fertőzések* is. Ezek hátterében elsősorban a *pyogén kórokozók* (*Streptococcus pneumoniae*, a *Haemophilus influenzae* és a *Staphylococcus aureus*) állnak, a leggyakrabban kialakuló kórképek az *otitis media*, *sinusitis* és *bronchopneumonia*.

A morbilli különösen veszélyes azokban a személyekben, akik *sejtközvetített immunválasz szuppressziójában* szenvednek. Ezekben az esetekben a Koplík-folt gyakran hiányzik, a kiütés jellemzően atipikus formában fordul elő, az esetek 30 százalékában azonban egyáltalán nem észlelhető. *Neutropeniás betegekben* a mortalitás eléri a 70 százalékot, *előrehaladott HIV-fertőzés* esetén a 40 százalékot.

A morbilli prognózisa szövődménymentes esetek előfordulásakor gyermekekben és felnőttekben egyaránt jó. Halálozási aránya különböző tények függvénye (pl. az egyén tápláltsága, az ország egészségügyi ellátórendszerének fejlettsége stb.), a fejlett országokban nem haladja meg a 0,1–0,2 százalékot, míg a fejlődő országokban elérheti a 10 százalékot is.

Laboratóriumi diagnosztika

Járványügyi teendők (jogszabályi előírás: a többszörösen módosított 18/1998 [VI. 3.] NM rendelet alapján):

- a morbilli *be- és kijelentésre kötelezett* fertőző betegség, amely már a klinikai tünetek alapján *felmerülő gyanú esetére is* vonatkozik;
- kanyaró gyanúja esetén a beteg *elkülönítése kötelező*;
- a betegség klinikai képe/gyanúja esetén kötelező a járványügyi laboratóriumi vizsgálat;
- a fertőzés igazolására minden esetben kötelezően beküldendő vizsgálati minták: *két natív vérminta* (az elsőt a tünetek észlelésekor a betegség korai szakaszában, a másodikat pedig az első vételétől számított 8–14 nap elteltével), a tünetek jelentkezésétől számított 1 héten belül víruskimutatás céljából vírus transzport médiumban (VTM) *garattörlet, vizeletminta és alvadásgátlóval (EDTA) levett vér*. A mintákat az *NNK Virologiai Laboratóriumi Osztályán* működő *Kiütések vírusbetegségei Nemzeti Referencialaboratóriumába* kell küldeni.

A megbetegedés laboratóriumi diagnosztikája a vírus direkt, vagy az ellene termelődött ellenanyagok kimutatásán alapul (lásd 30.1. ábra).

Már a kiütések megjelenése előtt a nasopharyngealis régió nyálkahártyájában, a vírus direkt sejtkárosító hatása révén sokmagvú óriássejtek és zárványok keletkeznek, amelyeknek immunfluoreszcens technikával történő vizsgálata során kimutatható a vírusantigének jelenléte. A vizsgálathoz légúti epithelsejtekre van szükség, de a módszer a rutin diagnosztikában nem használatos. A morbillivírus izolálását az első (hurutos) tünetek kezdetétől számított egy héten belül az orrból, a garatból és a conjunctiváról származó, sejtet tartalmazó mintákból, valamint vérből, vizeletből érdemes elvégezni. Az izolálásra küldött minták tárolása és szállítása hűtve (+2–8 °C-on) ajánlott. Fagyasztva tárolásuk/küldésük a már előzőekben tárgyalt okok miatt nem javasolt. A morbillivírus izolálására egy humán CD150 receptort expresszáló, a receptorfehérjét kódoló plazmiddal transzformált zöldmajom vese-sejtvoval, a Vero/SLAM a legalkalmasabb, de egyéb humán- és majomeredetű sejttenyészeteken és -kultúrákon is képes szaporodni.

A vírusfertőzött sejttenyészetben szabad szemmel felismerhető területek, gócos plakkok, a tápfolyadékban úszó sejttörmelékek láthatók az inokulálást követő 2–5 napon belül. A vírusszaporodás fénymikroszkóppal jól látható citopátiás elváltozásokat okoz a fertőzött sejteken: a plazmamembránon megjelenő F-fehérje a környező sejtek fúzióját (szincíciumképzés) idézi elő, így „sokmagvú óriássejtek” alakulnak ki, valamint jellegzetes mag- és citoplazmazárványok keletkeznek.

Molekuláris technikával (RT-PCR) történő vírusnukleinsav-kimutatáshoz szintén alkalmasak a vírusizoláláshoz vett minták. Kifejezett előnye a módszernek, hogy a lábadozási időszakban, a már immunkomplex formájában jelen levő vírus kimutatására is van esély (natív vírus ilyenkor már nem található a betegben, tehát már nem fertőz, így ennél fogva a vírusizolálás sem célravezető kimutatási módszer). Ez utóbbi esetben a minta küldhető fagyasztva is, mintaküldés előtt azonban ajánlott a laboratóriummal egyeztetni a beküldés vizsgálati módszerhez leginkább alkalmas körülményeiről.

Nukleotidsorrend-meghatározással (szekvenálás) meghatározható a vírus genotípusa, amely az epidemiológiai adatokkal együtt elemezve a fertőzés eredetének földrajzi helyére enged következtetni. A vizsgálat elvégzése a nemzetközi surveillance keretében elvárás a referencialaboratóriumoktól.

A vírusfertőzés igazolása történhet a vírusspecifikus IgM, IgA és IgG ellenanyagok kimutatásával is (ELISA, indirekt immunfluoreszcens teszt). A vizsgálathoz vérsavó (natív vérminta) szükséges, a szerokonverzió igazolásához savópárban (akut, tünetes szakban vett első és a lábadozás időszakában vett második vérmintával). A vérminták hűtve küldendők. A kiütések kezdete utáni 3 napon belül vett vérmintában, a napjainkban használatos ELISA-tesztekkel az esetek 90 százalékában már specifikus IgM ellenanyag-

szint mérhető. Az IgM válasz a tünetek kezdetét követő 7–10. nap után éri el a csúcst (legnagyobb eséllyel a 4. és a 28. nap közötti időszakban vett vérmintában mutatható ki), ezt követően azonban gyorsan csökken, 6–8 hét után már csak kivételes esetekben mérhető. Az IgG ellenanyagok maximális szintjüket négy héten belül elérik, életfogytig tartó védettséget adva a természetes úton szerzett fertőzés után. Az ellenanyagválasz során szérum és szekretoros IgA típusú ellenanyagok is megjelennek, egészséges immunrendszerű betegeknél a kanyaróspecifikus IgA ellenanyag hiányában az aktuális fertőzés kizárható.

A kanyaró klinikai gyanúját megerősítő laboratóriumi eredmények:

- morbillispecifikus IgM antitest detektálása és/ vagy
- szerokonverzióra utaló IgG antitestek megjelenése vagy
- az IgG ellenanyagszint négyszeres titeremelkedése savópárban (amennyiben a korai vérminta és a második vérminta levétele között legalább 10 nap telt el);
- IgA ellenanyagok megjelenése;
- vírusspecifikus RNS jelenlétének igazolása légúti mintából, vérből és/vagy vizeletből;
- kanyaróvírus izolálása légúti mintából, vérből és/vagy vizeletből.

Nehezíti a kapott eredmények értékelését, ha aktuálisan (8 nap < 6 hét) morbillivakcináció történt; továbbá, ha az anamnézisben nem szerepel expozíció, külföldi utazás vagy külföldről érkezett személlyel való találkozás.

Speciális diagnosztikai problémát jelent a korábban védőoltásban részesült személyek kanyarófertőzésének igazolása vagy kizárása. Esetükben az IgM-teszt negatív eredménye alapján nem lehet kizárni a fertőződés/megbetegedés tényét. A morbillispecifikus IgM ellenanyag gyakran sem a klinikai tünetek jelentkezésekor levett vérmintában, sem pedig a 10–14 nappal későbbi második vérmintában nem mérhető (vagy csak igen alacsony szintű és rövid ideig detektálható). Az IgG ellenanyag viszont gyakran már a kiütések megjelenésekor levett vérmintában mérhető, titere már ekkor lényegesen meghaladja a védettségi határértéket, és igen gyors emelkedést mutathat (emiatt a négyszeres titeremelkedés gyakran már nem detektálható a szokásos időpontokban levett vérmintákban). Az IgG magas ellenanyagszintjével együtt a relatív aviditási index értéke is feltűnően magas (>80%), a kanyaróval szemben védett személyekre jellemző 60–80%-os értéket jóval meghaladja. A korábban védőoltottak fertőződésekor morbillispecifikus IgA ellenanyag szintén kimutatható és általában emelkedettebb reaktivitás jellemzi.

Megelőzés

A *passzív immunizálást* a kanyarókontaktust követő 2–3 napon belül érdemes elvégezni.

A több, mint 50 évvel ezelőtt bevezetett, élő, attenuált vírust tartalmazó *aktív védőoltás* biztonságos és megfelelően hatékony a megbetegedés kivédésére. Bevezetését a vírusfertőzés immunosuppresszív hatásának következményei, illetve a súlyos központi idegrendszeri károsodással járó szövődményei, többek között a kórokozó perzisztálása és lassú vírusfertőzősként való viselkedése indokolta.

A kanyaróval szembeni védettség kialakításához az attenuált vakcina kétszeri dózisban történő alkalmazása szükséges. Legnagyobb hatékonysága (90% feletti védettség) akkor érhető el, ha 12–15 hónapos korban történik az első vakcináció. A korábbi életkorban adott oltást követő immunválasz kialakulását befolyásolja a még jelenlévő anyai ellenanyag, csökkentve a vakcina hatékonyságának kifejlődését. Tekintettel arra, hogy a kanyaró csak embert betegít meg, az állati populációban nem létezik rezervoárja, a következetesen végzett immunizációval elérhető lenne a megbetegedés globális eliminációja, amelyet a WHO is célul tűzött ki. Az eliminációs célok megvalósításához, járványok kialakulásának megakadályozásához azonban az egy adott területen élő populáció legalább 95%-os átoltottsági/átvétszeltségi aránya szükséges. Amennyiben ez nem valósul meg, ott a vírus (új) cirkulációjával, járványok kialakulásával kell számolni.

Magyarországon 1969 óta oltanak kanyaró ellen kötelezően, kontraindikáció hiányában. 1984 előtt betöltött 12 hónapos korban kapták a gyermekek az oltást. Az 1984-ben és 1988-ban az oltások ellenére kialakult két járvány hatására az első oltás idejét a betöltött 15 hónapos korra halasztották, mert az érettebb immunrendszer tartósabb „fúziós protein elleni” immunitást vált ki. 1999 óta a 11. életévét betöltött korosztály revakcinációban is részesül, amelyre az általános iskola 6. osztályában kampányoltás keretében kerül sor. A vad vírus cirkulációjától már mentes területeken az aktív védőoltásból származó védettség élethosszig való tartóssága kérdéses, ilyenkor elmarad ugyanis az immunrendszer folyamatos emlékeztetése (ún. „booster”-hatás), így az oltottak IgG-titere a védettséget adó szint alá csökkenhet. A korábban oltottak évtizedekkel később bekövetkező fertőződését nevezzük másodlagos oltási elégtelenségnek (*secondary vaccine failure*). Az oltott személyek védőoltásra adott elégtelen vagy akár teljesen elmaradó immunválasza okozza az elsődleges oltási elégtelenséget (*primary vaccine failure*). Ilyen esetben a vad vírussal való későbbi fertőződést követően a laboratóriumi diagnosztikai eredmények a nem oltottakéval megegyezők.

Jelenleg három (morbilli, mumpsz és rubeola elleni) alkotóelemet együtt tartalmazó oltás áll rendelkezésre (MMR). Az MMR-oltások a kanyaró tekintetében a Schwarz vagy Moraten törzsek valamelyikét tartalmazza. Vakcinációt követően esetenként kialakulhat az ún. *morbilli oltási betegség* (1–2 héttel az oltás után igen enyhe for-

mában jelentkező kanyarós tünetekkel), az oltott személyben kialakult kanyaró oltási betegség azonban emberről emberre nem terjed. Immunkárosodott személyek oltása kontraindikált.

Terápia

Szövődménymentes betegekben a morbilli kezelése tüneti (láz- és köhögéscsillapítás, orrcsepp), nem igényel orvosi beavatkozást. A kanyarós beteg számára – láztalanvá válásáig – ágynyugalom biztosítása szükséges. A virális eredetű légúti és/vagy központi idegrendszeri szövődmények – tüneti – terápiája nem különbözik az egyéb vírusfertőzések által okozott hasonló kórképek terápiájától. A bakteriális szövődmények kialakulásának megelőzése céljából antibiotikumot nem indokolt alkalmazni, kialakult szövődmény esetén azonban életmentő lehet.

IRODALOM

- Coughlin MM, Beck AS, Bankamp B, Rota PA. Perspective on Global Measles Epidemiology and Control and the Role of Novel Vaccination Strategies. Review. *Viruses*. 9, 11; doi: 10.3390/v9010011. (2017).
- Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020.: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44855/9789241503396_eng.pdf;jsessionid=698A75068BFEF2E8657C9DBD2CD4ABA9?sequence=1
- Greenwood Kathryn P, Hafiz Radwan, Ware Robert S, Lambert Stephen B. A systematic review of human-to-human transmission of measles vaccine virus. Review. *Vaccine*. 34:2531-2536. (2016).
- Griffin DE. Measles vaccine. *Viral Immunology*. 31:86-95. doi: 10.1089/vim.2017.0143 (2018). https://www.who.int/immunization/diseases/measles/global_coordination/en/index3.html
- https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/index1.html
- Tomoyuki Honda, Misako Yoneda, Hiroki Sato and Chieko Kai. Pathogenesis of Encephalitis Caused by Persistent Measles Virus Infection. In chapter Encephalitis. IntechOpen, DOI: 10.5772/54434. <https://www.intechopen.com/books/encephalitis/pathogenesis-of-encephalitis-caused-by-persistent-measles-virus-infection/> (2013).

Mumpszvírus

SZOMOR KATALIN

Morfológia

A mumpsz vírusa pleomorf, átmérője 100–600 nm között mozog (átlagosan 200 nm). Genomja ~15,3 kilobázis hosszúságú, nem szegmentált, negatív polaritású RNS. A genomon 7 nyitott leolvasási keret található, melyek 8 (6 strukturális és 2 nem-szerkezeti) fehérjét kódolnak. Strukturális fehérjék a nukleoprotein (N), foszfoprotein (P), mátrix protein (M), fúziós protein (F), hemagglutinin-neuraminidáz (HN), „large” (L) protein. További, a vírusgenom által kódolt, nem-szerkezeti (NS) fehérjék a V protein és a „small hydrophobic protein” (azaz kis víz-taszító fehérje – SH).

A vírusnak egy szerotípusa és 12 genotípusa van (ezek jelölése: A–N, E és M kivételével), elkülönítésük az SH és HN gének variabilitása alapján történik. Az egyes genotípusok közötti eltérés 5–21% között mozog. A genotípusok földrajzi eloszlása eltérő: a nyugati féltekén elsősorban a C, D, G, H, J és K, míg Ázsiában a B, F, G, I, L genotípusok mutathatók ki gyakrabban. Az eltérő genotípusok virulenciájában és kórokozó képességében nem mutatkozik eltérés, a keresztimmunitás azonban nem azonos (az egyik genotípus ellen termelődött ellenanyag nem ugyanolyan hatékonysággal neutralizál egy másik genotípusú vírust).

A vírus gazdasejt eredetű, lipidtartalmú burokkal rendelkezik, amelyet a sejtől való kijutáskor, a sejt plazmamembránján való áthaladáskor („budding” – bimbózás) vesz fel. A virion felszínén glikoproteinek (hemagglutinin-neuraminidáz – HN és fúziós – F protein) találhatók. A hemagglutinin-neuraminidáz funkciója a szíálsavat (N-acetilneuraminsav) hordozó gazdasejt felszíni glikoprotein sejt receptorához való kötődés, míg a fúziós fehérjéé a sejtbe való bejutás. A HN fehérje sejt receptorhoz való kötődését követően a fúziós fehérje szerkezetében olyan konformációs változás zajlik (F0 → proteolitikus hasítás → F1 + F2), amely lehetővé teszi a vírusburok sejtmembránnal való fúzióját. A HN fehérje továbbá a vírusneutralizáló ellenanyagok kötőhelye is. A burok belső felületén található a mátrix protein (M), amelyhez a vírus felszíni glikoproteinjei (HN, F), valamint a nukleokapszidot alkotó nukleoprotein is kapcsolódnak. Ez a fehérje tölti ki a vírusrészecskében a burok és a nukleokapszid közötti teret és határozza meg az utódvirionok sejtől való kijutásának helyét a replikációs ciklus végén. A nukleokapszid a virális RNS-t veszi körbe, és így meghatározza annak helikális struktúráját. E két komponens alkotja a ribonukleoproteint (RNP). A foszfo- és a „large” proteinek komplexet képezve kötődnek az RNP-hez. A foszfoprotein az RNS-dependens RNS-polimeráz egyik alkotórésze, az L pro-

tein a polimeráz katalitikus komponense. Funkciójuk a transzkripció és a replikáció mielőbbi elindítása a megfertőzött gazdasejtben. A foszfoprotein génről átíródó mRNS szerkesztés nélküli translációjával a „P” protein, míg szerkesztést követő translációjával a „V” protein keletkezik. A „V” protein blokkolja az interferon szignált, amellyel gátolja a gazdasejt IFN- β promóterének aktivációját és ezáltal a sejt víruseliminációs folyamatait. Az SH protein gátolja a TNF- α szignált és a fertőzött sejt apoptózisát. Az F, HN és L proteineket kódoló szakaszon leírt mutációk összefüggésbe hozhatók a mumpszvírus neurovirulenciájának csökkenésével.

Biológiai tulajdonságok

A vírus – hasonlóan más paramyxovírusokhoz – lipidoldószerekkel, étterrel, alkohollal, 0,1 százalékos formalinnal, hővel, UV-besugárással inaktiválható. Fertőzőképességét +4 °C-on néhány napig, -70 °C-on hónapokig, fagyasztva, szárítva évtizedekig megőrzi.

A terjedés módja, epidemiológiai jellemzők

A vírus elsősorban cseppfertőzéssel, nyállal, légúti váladékokkal terjed, de a váladékokkal frissen szennyezett tárgyakkal (játék, kilincs, csap, fogódzkodó stb.) is továbbadható. Csak embert betegít meg, állati rezervoárja a mumpsz vírusának nincsen.

A mumpsz jellemzően gyermekbetegség, kontagiozitási indexe: ~ 60–70% (*természetes átvészelttség vagy vakcináció következtében kialakult védelem hiányában, a fertőzésnek kitett személyek ~60%-ban betegedhetnek meg*), alap szaporodási rátája (*fogékony populációban a fertőző forrással történt kontaktust követően kialakuló másodlagos esetek száma*): 4–7.

Az oltások alkalmazását megelőzően a megbetegedések az 5–7 évesek között voltak a leggyakoribbak, és 3–5 évente járványos előfordulásával lehetett számolni. A megbetegedések előfordulása – mérsékelt égövi körülmények között – téli, tavaszi (decembertől májusig) szezonális eloszlást mutat, a trópusokon ilyen szezonális nem figyelhető meg. A monovalens mumpszvédőoltást hazánkban az 1985. június 1-je után születettek kapták, amit mumpsz tekintetében a trivalens MMR- (kombinált, mumpsz, kanyaró, rubeola elleni) vakcina váltott: az 1990. január 1-je után születetteket már MMR-rel oltották. A vakcináció bevezetése óta a mumpszfertőzések száma jelentősen lecsökkent, ám oltás ellenére bekövetkező megbetegedések – Magyarországon is – előfordulnak. (Magyarországon 2014-ben 2, 2015-ben 6, 2016–18 között évi 1-1 esetet jelentettek, 2019-ben nem történt bejelentés.)

A mumpsz ki- és bejelentésre kötelezett megbetegedés. A teendőket a fertőző betegségek és a járványok megelőzé-

se érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló rendelet (18/1998. [VI. 3.] NM rendelet) szabályozza.

Klinikum

A vírus a nasopharyngealis régióba jutva elsőként a felső légutak epithelialis sejtjeiben kezd szaporodni. Innen eljut a lokális nyirokcsomókba – ahol tovább szaporodik –, majd a véráram útján (elsődleges viraemia) jut el a célszervekbe. Ezt követően zajlik a másodlagos viraemia, ezzel egyidejűleg már specifikus tünetek is jelentkezhetnek. Gyakori (~30%) a tünetmentes, vagy a nem-specifikus légúti tünetekkel zajló fertőzés, ez utóbbi előfordulását főképpen kisgyermekekben figyelték meg. A mumpsz lappangási ideje többnyire 16–18 (12–25) nap, a fertőzőképesség 2–6 nappal megelőzheti a nyálmirigy gyulladásának kialakulását, és azt követően 5–9 napig állhat fenn. A vírus azokban az aspecifikus tünetekkel zajló esetekben is jelen lehet a nyálban, amikor a betegség nem jár együtt a nyálmirigyek megnagyobbodásával (pl. *orchitisben*, *meningitisben*). A természetes fertőzés következtében élethosszan tartó védelem alakul ki. Korábban természetes úton szerzett anyai védelem esetén a transzplacentárisan átjutott maternális IgG ellenanyagok születés után általában fél éves korig védelemet biztosítanak az újszülöttnél.

A mumpsz szisztémás fertőzés, a légutak, a mirigyes szervek és az idegrendszer megbetegedését okozhatja. Általában nem túl magas láz jellemzi (~38 °C), de láz nélküli esetek is ismertek, ennek ellenére a betegek meglehetősen rossz közérzettel szenvednek. A prodromális tüneteket követően kifejlődik a jellegzetes, fül előtti és alatti terület jól látható megnagyobbodásával járó, érzékeny nyálmirigygyulladás, amely 48 óra eltelte után éri el maximumát. Egy- vagy kétoldali érintettséggel is járhat, amely egy-egy nyálmirigy esetében 7–10 napig áll fenn. A tüneteket mutató mumpszvírus-fertőzöttek 95 százalékában van jelen a fültömriagy-gyulladás. A többi nyálmirigy gyulladása a betegek 10 százalékában jön létre. Jellemző, hogy a gyulladás egymást követően néhány nap késéssel alakul ki a nyálmirigyekben és a többi mirigyes szervben (hasnyálmirigy, könnymirigy, pajzsmirigy, emlő, Bartholin-mirigy). A nyálmirigyek nyílása körül a szájnyálkahártya vörös és duzzadt, a rágás és a nyelés fájdalmas, a nyálmirigyvezetékek duzzanata és elvezetési nehézsége miatt erőteljesebb panaszt okozhat a fokozottabb nyáltermelést kiváltó élelmiszerek (például a citrom) fogyasztása. Gyakran együtt jár fej- és fülfájással. A láz általában 3–5 nap alatt múlik el, ám egy-egy nyálmirigy gyulladásakor ismételtlen emelkedhet. A teljes felépülés rendszerint 1–2 hét alatt bekövetkezik. A mumpszfertőzések egyharmad része zajlik tünetmentes formában.

Vérképi eltérések, pl. leukopenia, mérsékelt lymphocytosissal, esetleg thrombocytopenia előfordulhatnak.

A *pancreatitis* általában enyhe mértékű és egy hét alatt gyógyul. A szérum-amiláz és -lipáz, valamint a vizelet-amiláz szintjének emelkedése igazolhatja a hasnyálmirigy gyulladását, bár ez utóbbi emelkedését nemcsak a *pancreatitis*, hanem a *parotitis* önmagában is okozhatja.

Az egyéb szervek (herék, mellékherék, petefészkek) megbetegedése történhet a nyálmirigyek gyulladásával egyidejűleg vagy az azt követő két hétben, de akár azok érintettsége nélkül is. Ezen kórformák előfordulása gyakorlatilag a serdülést követő életkorokra korlátozódik, amíg a mumpszfertőzés többi megjelenési formájának és szövődményének minden korosztályban hasonló a rizikója. A felnőttkorra jellemző orchitis előfordulásának kockázata 20–35% körüli, amely a here érzékenyebbé válásával kezdődik, lázzal, 2–3 nap alatt kialakuló fájdalmas duzzanattal jár, s általában néhány nap alatt elmúlik. Jelentkezhet egy- vagy kétoldali formában. Következményeként hereatrófia jöhet létre, amely kétoldali érintettségnél az esetek 13 százalékában vezet infertilitáshoz. A *petefészkek gyulladása* általában enyhe. Láz, ováriumtáji fájdalom lehetséges, szövődményként nem jellemző a meddőség kialakulása. Jobb oldali jelentkezése differenciáldiagnosztikailag jelenthet problémát, az *appendicitis* gyanúját felvetve.

A mumpszvírus által okozott *meningitis*, a *meningoencephalitis* és az *encephalitis* kialakulhat a fültőmirigygyulladással egyidejűleg, az azt követő 1 héten belül, de jelentkezhet anélkül is (a mumpsz meningitiszek 50 százaléka fültőmirigy-gyulladás nélkül zajlik). Előfordulása kb. 1:6000 beteg, lefolyása általában jóindulatú, mortalitási rátája ~1,4%. A mumpszvírus encephalitiszeknek két formáját tapasztalták: az idegrendszer szöveteinek direkt fertőződését és a posztinfekciós encephalitiszt. Kialakulásukat követően a neurológiai funkciók a legtöbb esetben 2–4 nap alatt klinikailag javulnak.

A liquor vizsgálata mumpszvírussal történt fertőződéskor a betegek megközelítően 50 százalékában mutat eltérést, liquoreltérések (lymphocytaszám-emelkedés) azonban előfordulhatnak meningeális jelek nélkül is.

A mumpszvírus-fertőzés okozhat belsőfülgyszűrést, amelynek következménye a hallás átmeneti romlása, míg a *VIII. agyideg irreverzibilis károsodása* megmaradó süketiséget hagy hátra. A károsodás lehet egy- vagy kétoldali. A vírusfertőzés következtében előfordulhat izolált arcidegbénulás, arc- vagy látóideg-gyulladás is.

Egyéb szövődmények között említeni szükséges az *arthritist* (egy vagy több ízület érintettségével), a *mastitist*, a *thyreoiditist*, a *nephritist* és a *myocarditist*. Gyakran derül fény a vesefunkció eltéréseire, klinikai következmények jelentkezése nélkül. Néha májérintettség is lehetséges.

A mumpszfertőzés *immunhiányos állapotokban* is rendszerint élethosszig tartó védettséget hagy hátra, habár az esetek 1–2 százalékában reinfekcióval számolni lehet.

Az *intrauterin fertőződés* ritka. A graviditás első trimeszterében zajló mumpszfertőzés spontán abortuszhoz

vezethet, a terhesség későbbi szakában azonban nem jelent kockázati tényezőt, és kongenitális károsodást sem jegeztek fel a fertőzéssel kapcsolatban.

Laboratóriumi diagnosztika

A vírus könnyen izolálható, törekedni kell azonban a tünetek jelentkezését követő minél korábbi mintavételre. *Izolálásra* alkalmas a garatról és a buccalis nyálkahártyáról származó, sejteket tartalmazó törlet, a nyál, a vizelet és a liquor. Nyálmintából és légúti váladékokból a tünetek első 4–5 napjáig, vizeletből 2 hétig érdemes vírustenyésztést végezni. Mumpszvírus izolálásához használt sejtkultúrákon (például primér majomvese, Vero, L-41) eltérő citopatógen elváltozások (CPE) észlelhetőek, mint pl. a szinciciumképzés vagy a sejtek degenerációja. A fertőzött sejtekre jellemző, hogy bennük acidophil citoplazmazárványok alakulnak ki. CPE hiánya esetén a vírus replikációjának igazolására az *immunfluoreszcencia (IF)* és/vagy a *molekuláris technikával (RT-PCR) történő kimutatás* alkalmas módszer lehet. Diagnosztikus célból kihasználható, hogy a fertőzött sejtek képesek a felszínükön megjelenő hemagglutinin által a vörösvérsejteket (csirke, tengerimalac) adszorbeálni (*hemadszorpció*).

A *vírusgenom kimutatása molekuláris technikával* a vírusizoláláshoz használt direkt mintákból (a gyakorlatban leginkább a garatról származó sejtekből, vizeletből és liquorból), valamint vérsavóból is történhet. A *nukleotid-sorrend meghatározása* a mumpszfertőzés(ek) molekuláris epidemiológiai vizsgálatát teszi lehetővé.

Szerológiai vizsgálatok közül az *ELISA* és az *immunfluoreszcens teszt* alkalmasak és napjainkban a legelterjedtebb módszerek a mumpszvírusra specifikus IgM/IgA/IgG ellenanyagok kimutatására. Korábban alkalmazott módszerek még a komplementkötési reakció (KKR), a hemagglutinációgátlás (HAG) és a neutralizációs próba (Nt).

A szerológiai eredmények értékelése:

- *Akut mumpszfertőzést* igazol a vérminta mumpszspecifikus IgM antitest pozitivitása és/vagy IgG antitest négyszeres titeremelkedése a savópár vizsgálatokor. Álpozitív eredményt mutató keresztreakciót – például parainfluenzavírus-fertőzés esetén – tapasztalhatunk.
- *Korábbi vakcinációt vagy korábbi természetes úton átvészelt mumpszfertőzést* követő ismételt fertőzésben általában az IgG ellenanyag szint gyors és nagyfokú emelkedése tapasztalható, azonban ilyenkor általában az IgA is mérhető, és ritkán a vírusspecifikus IgM is megjelenik. A tapasztalatok azt mutatják, hogy az oltott korosztály egyes eseteiben (az RT-PCR technikával igazolt) mumpszfertőzés klinikai tüneteinek megjelenésekor az IgG ellenanyag titer eléri a védettségi szintet, IgM jelenléte nélkül. Később igazolható az IgG titerszintjének négyszeres emelkedése is. Az

egyértelmű IgM és IgG választ nem adó, bizonytalan esetekben a vérsavóban mért *IgA ellenanyag-pozitivitás* alátámaszthatja az aktuális mumpszfertőzés diagnózisát.

A szerológiai eredmények számos esetben nem nyújtanak elég információt a kórok egyértelmű meghatározásához. Különösen az oltott korosztályban jelent ez problémát. Ilyen esetekben a vírus izolálásával és/vagy a vírusnukleinsav molekuláris technikával történő kimutatásával igazolható a megbetegedés oka.

A fültőmirigy-gyulladást a mumpszvíruson kívül egyéb vírusok, pl. parainfluenza-vírusok, influenza-A-, Coxsackie-B-, adeno-, HHV6-, Epstein-Barr-vírusok és a parvovírus-B19 is kiválthatják.

Megelőzés

Passzív immunizálás. A betegség nagyon korai szakában vagy az expozíciót követően beadott specifikus mumpsz elleni immunglobulin csökkentheti a megbetegedés kockázatát, és csökkentheti a betegség szövődményeinek kialakulását.

Aktív immunizálás. Az aktív immunizálás élő, attenuált mumpszvírust tartalmazó vakcinával történik. Az oltás rendszerint 12–15 hónapos korban (Magyarországon a betöltött 15. hóban), a második dózis iskoláskorban (házánkban jelenleg a betöltött 11. életévben, az általános iskola 6. osztályában, kampányoltás keretében) kerül beadásra. A védőoltás hatékonysága nemzetközi adatok szerint 75–85%. Amennyiben szükséges, az *immunitás kialakulásának igazolása* neutralizációs ellenanyagok kimutatásával történik, amelyet az oltást követő 4–6. héten vett vagy még későbbi szérummintából célszerű elvégezni.

Oltási ellenjavallat: a mumpszvaccina kontraindikált azokban az egyéneknél, akiknél megelőzően tojás által kiváltott anaphylaxiás reakció fordult elő, valamint várandósság idején, habár magzatkárosító hatását nem észlelték. Fontos, hogy a várandósság idején véletlenül beoltottak esetében nem indokolt a terhesség megszakítása a szaporodó gyengített vírus miatt. Szintén ellenjavallt az oltás immunszupprimált állapotokban. HIV-fertőzésben szenvedő gyermekeknél nem tapasztaltak ártalmas mellékhatást az oltást követően.

Oltási betegség: a mumpszvaccina az oltottak kis százalékában enyhe tünetekkel jelentkező oltási betegséget okozhat. Az oltást követő 1–2. hét közötti időszakban hőemelkedés, rossz közérzet, nyirokcsomó-duzzanat, fültőmirigy-duzzanat, heregyulladás, lymphocytás meningeális izgalom jelentkezhet. Az Urabe vakcinatörzs szignifikáns szövődményeként meningitist jegyeztek fel, emiatt a törzset kivonták a vakcinatörzsek közül, és csak a Jeryl Lynn törzsből készített vakcinát alkalmazzuk az oltóanyagban.

Terápia

A mumpsz és a különböző szövődményeinek kezelése általában tüneti (láz- és fájdalomcsillapítás, folyékony-pépes táplálék, hányás esetén só- és folyadékpótlás). *Orchitis* esetén jegelés, a herezacskó alátámasztása szükséges lehet. *Pancreatitis* esetén indokolt lehet a beteg táplálékának kímélő, diabetikus irányba történő módosítása, amellyel megelőzhető a hasnyálmirigy tünetmentes károsítása.

IRODALOM

- Gouma S, Koopmans MP, van Binnendijk RS. Mumps virus pathogenesis: Insights and knowledge gaps. *Hum Vaccin Immunother.*12:3110-3112. doi:10.1080/21645515.2016.1210745. 2016
- Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet*, 371:932-944. 2008.
- Lam E, Rosen JB, Zucker JR. Mumps: an Update on Outbreaks, Vaccine Efficacy, and Genomic Diversity. *Clin Microbiol Rev.* 33:e00151-19. doi:10.1128/CMR.00151-19. 2020.
- Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, et al. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol.* 235:242-252. doi:10.1002/path.4445. 2015.

Humán parainfluenzavírusok

JANKOVICS ISTVÁN

A humán parainfluenzavírusok (hPIV-k) szerepe kisebb alábecsült a humán infektológiában, összehasonlítva egyéb klasszikus légúti vírusokkal, mint pl. az emberi rhinovírusok (hRV), a légzőszervi óriássejtes vírus (RSV), az influenzavírusok és a koronavírusok.

A hPIV-k olyan általános légúti kórokozók, amelyek etnikai, társadalmi-gazdasági, nemi, életkori vagy földrajzi határok nélküli okoznak fertőzéseket, és két szempontból is fontos szerepet játszanak a humán közegészségügy területén.

- 1) Leggyakrabban csecsemők, immunhiányos felnőttek, valamint krónikus légúti betegségben szenvedők fertőzése esetén okoznak súlyos lefolyású, gyakran halálos kimenetelű megbetegedést.
- 2) A Nipah- és Hendra-vírusok voltak az első, a modern időkben felfedezett, nagyon halálos zoonózisos paramyxovírusok, de több nemzetségből származó egyéb paramyxovírusok is megtalálhatók a denevérekben, amelyek emberre történő terjedése jelenleg még nem becsülhető. A COVID19 árnyékában azonban mindenképpen gondolni kell a hPIV-k kiterjesztett surveillance-ba történő bevonására.

Genetikai és antigénszerkezeti elemzések alapján a hPIV-kat négy fő altípusba sorolják: hPIV-1, hPIV-2, hPIV-3 és hPIV-4. Ezek közül a *Respirovirus* nemzetségbe tartozik a hPIV-1 és hPIV-3 és az *Orthorubulavirus nemzetségbe* a hPIV-2 és hPIV-4. A hPIV-k fenotípus alapján főleg abban különböznek a *Paramyxoviridae* többi tagjától, hogy neuraminidáz aktivitást mutató felszíni fehérjével rendelkeznek, valamint az elektronmikroszkópos felvételeken a nukleokapszid szélessége nagyobb, denzitása erősebb.

Morfológia

A paramyxovírusok lipidburokkal rendelkező pleomorf vírusok, amelyek genetikai anyaga nem szegmentált (egyszálú), negatív polaritású RNS-genom. A hPIV-genom közel 15 000 nukleotidot tartalmaz és hat általános szerkezeti fehérjét kódol.

A lipidburkon belül három fehérje azonosítható. Az ún. „nagy” (L) nukleokapszid protein funkciója a vírus-RNA átírása (RNS-dependens RNS-polimeráz). A P fehérje az RNS-dependens RNS-polimeráz foszoprotein alegysége. Az N fehérje a nukleokapszid protein, amely szorosan kapcsolódik a vírus-RNS-hez. Mindegyik nukleokapszid protein (N protein) pontosan 6 nukleotiddal (nt) létesít kapcsolatot. Ennek az asszociációnak a következménye, hogy a paramyxovírus-genomok csak akkor tudnak a leg-hatékonyabban replikálódni, ha a genomban a nukleotidok száma osztható 6-tal, ez az ún. „hatos szabály”.

A lipidmembránban azonosított glikoproteinek közül a hemagglutinin-neuraminidáz (HN) hordozza azokat a receptorkötő szerkezeteket, mellyel a vírus a gazdasejt membránján lévő szialsav maradékokhoz kötődik a fertőzés első lépéseként.

A fúzió funkcióval rendelkező ún. F fehérje felelős a vírus-RNS kicsomagolásáért azt követően, hogy a vírus bejutott a gazdasejtbe. Az F fehérje a vírusreplikáció alatt F_0 alakban szintetizálódik. A későbbiek folyamán a gazdasejt furinszerű enzimei F_1 és F_2 fehérjékre hasítják. A két alegységet csak diszulfid hidak tartják együtt. A hasítás szükséges a fehérje fúziós régiójának térszerkezeti pozicionálásához. A hasítás elmaradása esetén a kiszabaduló víruspartikula nem infektív. A szövettenyésztési izoláláskor a furinszerű enzimet tripszinnel helyettesítik.

Az ún. membránfehérje (M) stabilizálja a nukleoprotein komplexet, és segít a vírusburok kialakításában, az ún. „budding” folyamatban, amikor a vírus kiszabadul a fertőzött sejtből.

A strukturális fehérjéket kódoló gének az alábbi sorrendben helyezkednek el a genomban: 3'-N-P-C-M-F-HN-L-5.

A vírus biológiai tulajdonságai röviden

A hPIV-k a sejtekbe közvetlenül a sejtmembránnal történő fúziót követően jutnak be. Ezt megelőzi a vírus gazda-

sejt membránhoz történő kapcsolódása. A vírus a lipidburok glikoproteinjével, a HN fehérjével kapcsolódik a gazdasejt felületén lévő, végállású szialsavat tartalmazó glikozilált fehérjékhez. A belépés során a vírus felszíni HN egy receptorkötő proteinje és az F glikoproteinek együttműködnek a fúzió megvalósításában. A fúziót követően hPIV nukleokapszid ezután a sejt citoplazmájába ürül, ahol transzkripciója az L és a P fehérjék segítségével mint RNS polimeráz komplex felhasználásával történik. Ebben az első lépésben kis mennyiségű negatív polaritású RNS-genom íródik át mRNS-re, mely átírási mintaként szolgál az utódgenomok szintéziséhez. Ezután az utódgenomok szekunder transzkripciója következik be, amelyben nagy mennyiségű vírus-mRNS sorozat keletkezik. A gazdasejt riboszómák segítségével ezekről az mRNS-ekről íródik át az összes vírusfehérje. Az N protein speciális vázként vesz részt a transzkripcióban. A vírus összeszerelése a sejtmembránon történik, melyben a HN protein neuraminidáz aktivitása és az M fehérje játsza a döntő szerepet. A sikeres összeszerelést követően a vírus „bimbózással” elválik a fertőzött sejttől.

A vírus P régiója nem csak a transzkripcióhoz szükséges szerkezeti fehérjét kódolja, hanem többféle ún. nonstrukturális protein is leíródik erről a szegmentről. Az ún. RNS-editálás keretében a hPIV1, hPIV2 és hPIV3 esetében az ún. C fehérje, valamint a hPIV2 és talán a hPIV3 esetében további V elnevezésű nonstrukturális fehérje íródik le a P régióról a vírusreplikáció folyamata alatt. Ezek a fehérjék az N proteinhez történő kapcsolódással segítik a vírus-RNS átírását, ugyanakkor a gazdasejt interferontermelését gátolják.

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A vírus cseppfertőzéssel terjed, a felső és alsó légutak sejtjeiben replikálódik.

Bár a hPIV-fertőzések egész évben előfordulnak, számos tanulmány dokumentálta a hPIV-szerotípusok eltérő szezonális megjelenését. Erős összefüggést figyeltek meg a hPIV szerotípusai és a specifikus klinikai szindrómák, a gyermek életkora és a fertőzés bekövetkezésének évszaka között. A hPIV-1 szezonális aktivitásának csúcsa általában két évente szeptember végétől decemberig tart. A hPIV-2 évad októbertől decemberig figyelhető meg, és a hPIV-3 csúcsideje évente minden tavasszal áprilistól júniusig vagy májustól szeptemberig mutatkozik. A viszonylag kevés vizsgált hPIV-4 fertőzések egész évben előfordultak, a csúcsok pedig két évente az őszi időszakban jelentkeztek.

A szezonális aktivitás súlyossága az egyes években is változik: magasabb hPIV-3 aktivitás volt megfigyelhető azokban az években, amikor a hPIV-1 nem keringett, és fordítva, a hPIV-3 aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt a hPIV-1 csúcs aktivitásának éveiben. Ezek a jelenségek potenciálisan tükrözik az antitestek heterotípusos keresztirányú védelmét.

Az 5 évnél fiatalabb gyermekek körében a hPIV a második leggyakoribb kórokozó az akut légúti megbetegedésekben, amelyek a kórházi kezelések több mint 15%-áért felelősek. Noha az alsó légúti fertőzések életkor-specifikus arányai jelentősen eltérnek a különböző populációkban, a hPIV-k hasonló jelentőséggel bírnak az egészségügyi ellátórendszer terhelésében, mint az RSV. A szerológiai felmérések kimutatták, hogy a gyermekek 60%-a 2 éves korban már átesett a hPIV-fertőzésen, és ez a szám 4 éves korukra már 80%-ra növekszik. A felnőttek körében a legtöbb fertőzés enyhe felső légúti tünetek formájában nyilvánul meg; azonban súlyosabb betegségek is előfordulhatnak, főleg idősebb felnőtteknél és kortól függetlenül immunhiányos betegségben szenvedőknél.

Klinikum

A hPIV-replikáció elsődleges helye az orrnyálkahártya és az oropharynx. A hPIV-k a felső és alsó légúti megbetegedéseket is képesek kiváltani, vagyis kóroki tényezők a megfázás (nátha), a laryngotracheobronchitis (azaz a croup), a tracheobronchitis, a bronchiolitis és a tüdőgyulladás, mind gyermekeken, mind felnőtteknél.

Noha ezek a fertőzések egészséges egyéneknél enyhék, gyermekekben és immunhiányos egyéneknél súlyos lefolyásúak lehetnek.

Önkéntes felnőtteknél végzett kísérleti fertőzést követően az első tünetek a fertőzés után 3–4 nappal jelentkeztek és akár 17 napig is tartottak, átlagosan 4 napot mutattak a hPIV-1 esetében, 6–13 napot a hPIV-2 és hPIV-4 esetében.

Annak ellenére, hogy a kísérletes fertőzés klinikai képében a nátha dominált, a betegségek meglehetősen súlyosak voltak, az orrváladék gyakran mucopurulenssé vált, jelezve a bakteriális felülfertőződést, és 1–2 hétig is eltartottak.

A felnőtt betegnél általában enyhe köhögés alakult ki a hPIV-2 fertőzés esetében, szemben a gyermekkel. Ezen túlmenően a hPIV-2-vel fertőzött betegekben ritkán jelenik meg pharyngitis. Annak ellenére, hogy az összes hPIV-szerotípus közös struktúrával és replikációs stratégiákkal rendelkezik, ezek a vírusok a légzőszervek különböző részeit fertőzik és eltérő klinikai tüneteket okozhatnak.

A hPIV-1 kétévenként jelentkező járványai az amerikai croupos esetek legalább 50%-át teszik ki. A fertőzések többsége 7–36 hónapos gyermekeknél fordul elő. Fiatal csecsemőknél a hPIV-1 alsó légúti megbetegedést (LRI) okoz; ennek a vírusnak az előfordulása még nem teljesen tisztázott felnőtt és idősebb populációkban.

A hPIV-2 fertőzés szintén LRI-hez vezet, különösen 5 évnél fiatalabb gyermekeknél, bár erről a vírusról sokkal ritkábban számoltak be, mint a hPIV-1-ről és a hPIV-3-ról, mely jól tükrözi az izolálási és kimutatási nehézségeket.

A többi hPIV-szindrómával ellentétben a hPIV-3 fertőzések közel fele, amely bronchiolitis és tüdőgyulladás formájában nyilvánul meg, az első életévben fordul elő.

A hPIV-4 sokkal kevesebb figyelmet kapott a kutatások során a többi vírusaltípushoz képest, ami az izolálási és kimutatási nehézségeket tükrözi. A molekuláris technikák fejlesztése azonban megkönnyítette a hPIV-4 epidemiológia és betegség-asszociációinak jobb jellemzését. Ezek a vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a hPIV-4 az egyetlen hPIV, amely nem okoz croupot.

Az emberi gazdaszervezetekben a hPIV-fertőzések százalékos aránya, amely perzisztáló fertőzést eredményez, továbbra sem világos. A hematopoietikus sejtátültetés recipiensei között a hPIV a leggyakoribb fertőzés (17,9% becsült kumulatív incidencia); emellett a hPIV volt az egyetlen olyan vírus, amelynél tünetmentes fertőzéseket fedeztek fel.

A perzisztáló hPIV gyakori melléklelet az immunológiailag szupprimált betegek esetében. Hasonló eseteket figyeltek meg a SARS CoV-2 vírussal fertőzött hematológiai betegségben szenvedő fertőzött egyéneknél is, ahol néha 3–4 hetes vírusürítés volt detektálható. A két vírus – bár klasszikus légúti betegségeket okoz – nagyon különböző, azonban a hPIV perzisztáló fertőzés részletes kivizsgálása esetleg segítséget jelenthet a jelenség magyarázatára, különös tekintettel a fertőzés alatti nonstrukturális fehérjék expressziójának felderítésére.

A hPIV hatékonyan replikálódik az alsó és a felső légúti hámsejtekben. A fertőzés következtében a sejtek elpusztulhatnak, azonban ez nem mindig következik be. A légúti epiteliális sejtek hPIV-fertőzései indukálják az ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) expresszióját, valamint számos proinflammatorikus (IL-1 β , IL-6 és TNF- α) citokin termelését, mely hozzájárulhat az asztmára jellemző krónikus légúti gyulladás exacerbációjához.

A légutakban a paramyxovírusok elleni erős extracelluláris védelem a komplementrendszer aktiválódása, amely normális viszonyok között viszonylag alacsony szinten van jelen a nyálkahártya felületén. Azonban a komplementaktivitás drasztikusan megnövekszik a fertőzéshez kapcsolódó sejtkárosodások következtében. A parainfluenzavírusok olyan glikoproteineket tartalmaznak, amelyek alternatív úton aktiválhatják a komplementfaktorokat. Az aktiválás mértéke fordítottan arányos a szialsav-koncentrációval akár a vírusrészecskén, akár a fertőzött sejten, tükrözve a HN neuraminidáz aktivitásának jelenlétét.

A hPIV elleni specifikus gazdaszervezet védelmét elsősorban két felszíni glikoprotein, HN és F elleni humorális immunitás közvetíti. Az 1., 2. és 3. típusú parainfluenzavírus elleni antitestek prevalenciája az életkorral növekszik, több mint kétszerese az idősebb felnőttek körében (55–73 éves), mint a fiatalabb (18–34 éves) egyének körében. Egyes felmérésekben (Norvégia) az 1: 8 parainfluenzavírus antitesttiteri inkább elterjedtek a 2. típusú, mint az 1. és 3. típusú vírusok esetében, és a felnőtt lakosság több mint 10%-ában mutatták ki őket.

A hPIV-fertőzésre adott immunológiai választ elsősorban az IgG1 alosztályba tartozó antitestek közvetítik;

mindazonáltal a fertőzött felnőttek 30%-ánál a hPIV-ellenes IgG3, IgG4, IgM és IgA szérumszintje is emelkedik. A hPIV-3 a gyermekek kb. kétharmadát fertőzi az első életévben, körülbelül egyharmadukban tünetekkel járó betegséget okozva.

3 éves korig a legtöbb gyermek átesik a fertőzésen a szerológiai vizsgálatok eredménye alapján.

A hPIV-1 és a hPIV-2 elleni immunitás később alakul ki, mint a hPIV-3 elleni immunitás, gyorsabban növekszik az élet második és harmadik évében.

Ezzel szemben a hPIV-4 elleni immunitás később alakul ki, az iskoláskorú gyermekek körében fordul elő.

A citotoxikus T-limfocita válasz hPIV-fertőzés során a hPIV-1 és a hPIV-3 HN, P és NP fehérjéin lévő determinánsok ellen irányul, és fontos szerepet játszik a hPIV-3 alsó légutakból történő eliminációjában.

Ezenkívül a hPIV-3 gátolja a T-sejt működését nagy mennyiségű IL-10 indukciója révén, amely csökkenti a T-sejt proliferációs választ, és védi ezeket a sejteket a vírus által közvetített apoptózistól. Ezt a mechanizmust az emberben perzisztáló hPIV-fertőzések lehetséges magyarázatának tekintik.

A paramyxovírusok különféle stratégiákat dolgoztak ki a gazdaszervezet veleszületett immunitási válaszánaak leküzdésére.

Bár a genom csak hat fő stuktúrfehérjét kódoló gént hordoz, a P gén nemcsak a P foszfoprotein, hanem „kiegészítő” nonstrukturális fehérjék (V vagy C) kialakulásában is közrejátszik, amelyek interferon antagonistákként működnek. Ezek a fehérjék az IFN-rendszer jelátviteli molekuláit célozzák meg, ideértve a melanóma differenciálódáshoz asszociált faktort 5(MDA5), a retinoid sav-indukálható I gént (RIG I), az IFN szabályozó faktort (IRF-3), valamint a szignál-transzduktorokat és a transzkripció aktivátorokat (STAT1 és STAT2).

A parainfluenzavírusok képesek gátolni a komplementrendszer aktivitását, annak ellenére, hogy a vírusfehérjék közül egyik sem mutat közvetlen anti-komplementer aktivitást.

Ugyanakkor a parainfluenzavírusok a sejtől történő kiszabadulásuk során („budding”) képesek a membránjukhoz kötni a gazdasajt CD46 fehérjéjét (amely kofaktorként vesz részt a C3b hasításában) és a CD55-et (amely gátolja a C3-komplex képződését), ezáltal késleltetve a komplementer rendszer által közvetített antivirális reakciót.

Laboratóriumi diagnosztika

Klinikai mikrobiológiai diagnózis általában csak differenciáldiagnosztikai céllal indokolt, ugyanis a hPIV kimutatásának terápiás relevanciája nincs.

A járványügyi mikrobiológiai vizsgálatok a direkt kimutatással kezdődnek. A pozitív esetekben el kell végez-

ni a vírus izolálását szövettenyészteten. Minden esetben (PCR+/- és/vagy tenyésztés +/-) el kell végezni a szerológiai vizsgálatot a fertőzés megerősítése, ill. kizárása érdekében. Ezért a hPIV diagnosztikája döntően a Nemzeti Referencia Laboratórium feladata.

Mintavétel

A vizsgálati mintát a nasopharynx és/vagy oropharynx területéről kell levenni. Ügyelni kell, hogy a mintavétel során sejtes részecskék is belekerüljenek a vírus transzport folyadékba (VTM). A VTM speciális stabilizátor folyadék, mely antibiotikumot és antimikotikumot tartalmaz. A mintát 24 órán belül a vizsgáló laboratóriumba kell szállítani. A szállítás alatt is 4 °C-on kell tárolni. Abban az esetben, ha a szállítás csak később szervezhető, a mintát le kell fagyasztani (-20 °C). Ilyen esetben csak a PCR-vizsgálat ad eredményt, a vírus izolálása már nem kivitelezhető.

Direkt kimutatás

PCR-vizsgálat

Multiplex vizsgálati rendszer a 90-es évek elejétől rendelkezésre áll, többféle kitt kapható. Jelenleg olyan multiplex rendszert használ a legtöbb laboratórium, ahol a hPIV-k mellett az influenza-A és -B, RSV-, hRV-, hMPV-, coronavírusok (229E, OC42, HKU1, NL63, SARS-CoV-2), humán légúti bocavírus, egyidőben történő detektálására lehetőség van.

Vírusantigén direkt kimutatása

A felhasználható módszerek az ELISA, IF és lateral-flow alapú gyorsteszt. Érzékenységében elmarad a PCR-vizsgálat érzékenységétől, de gyors és megbízható.

Vírusizolálás

A hPIV-k legjobban a primer majomvese-szövettenyészteten izolálhatók. Azonban nem minden esetben ez a leghatékonyabb választás, ugyanis a hPIV-2 számára nem mindig megfelelő érzékenységű. A folyamatos sejtvonalak közül az LLC-MK2 majdnem olyan hatékony, mint a pMK. Az LLC-MK2 izoláláshoz szükséges tripszin használata (2–3 mikrogramm/ml). Az LLC-MK2 10–14 napig használható, ezt követően leválik a szövettenyésztő edény faláról, különösen, ha tripszines a tápfolyadék. Ezért általában az inokulációt követő 10. napon belül kell ellenőrizni a mintát hemadszorpcióval (tengerimalac-vörösvértessel) vagy immunfluoreszcenciás vagy PCR-módszerrel. Negatív esetben javasolt egy ún. vak-passzázs.

Szerológiai vizsgálatok

Általában ELISA-módszer használnak, de a megfelelő technikai háttérrel és szakmai tudással az IF-vizsgálat olcsóbb és egyszerűbb. Savópárból (10–14 nap különbséggel

levett vérmintából) végzett IgG- és IgA-titeremelkedés bizonyítja a fertőzést. IgM vizsgálata csak egy év körüli beteg esetén releváns választás, hasonlóan egyéb klasszikus légúti vírusfertőzésekhez.

Megelőzés

Annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedekben többszörös történt kísérlet élő gyengített hPIV-3 oltások kifejlesztésére és klinikai tesztelésére, jelenleg nem áll rendelkezésre engedéllyel rendelkező vakcina az emberi parainfluenza-fertőzések megelőzésére vagy kezelésére.

A klasszikus Jenner-módszer szerint a heterológ fajokból származó rokon vírusokat vizsgálták potenciális oltóanyagjelöltként. A szarvasmarha PIV-3 (bPIV-3) ígéretes jelöltnek bizonyult, mivel ez a vírus határozott választ váltott ki a szeronegatív gyermekekben és felnőttekben, annak ellenére, hogy nem mutatott szignifikáns immunválaszt a szeropozitív alanyokban.

A közelmúltban kifejlesztették az rHPIV3cp45 cDNS-eredetű rekombináns vakcinát.

Az rHPIV3cp45 oltást egy I. fázisú vizsgálatban értékelték 6–12 hónapos gyermekeknél, akik két adag oltást kaptak 4–10 hetes intervallummal. Az rHPIV3cp45 első adagja biztonságos és hatékony volt.

Az élő attenuált kórokozó használata azonban sok járványügyi aggályt vet fel, ezért nem valószínű a készítmények közeli törzskönyvezése.

Terápia

Tekintettel arra, hogy a hPIV-k által okozott alsó légúti fertőzések a krónikus légzőszervi betegségek súlyosbodásához vezethetnek, a korai vírusellenes kezelés potenciálisan megakadályozhatja a betegség kiújulását. Noha jelenleg a klinikai gyakorlatban nem áll rendelkezésre hatékony vírusellenes kezelés a hPIV-re, komoly kutatások folynak annak érdekében, hogy a súlyos krónikus betegek kezelésére rendelkezésre álljon hatékony vírusellenes szer. A kutatások két területen folynak. Az egyik olyan vegyületek keresése, melyek a vírus sejtbe történő belépését akadályozzák. A DAS18 egy rekombináns szialidáz fehérje, mely állatkísérletekben hatékonyan gátolja a hPIV-fertőzést.

Egy másik terápiás koncepció olyan peptidek használata, amely hHIP vírusoknak a gazdasejt membránjával történő fúzióját gátolják. Ez a technika más légúti vírusok elleni terápiában is ígéretes, abban az esetben, ha a vírus-RNS „kicsomagolása” a gazdasejten belüli membránfúzió segítségével történik.

31. PERIBUNYAVIRIDAE

NAGY ANNA

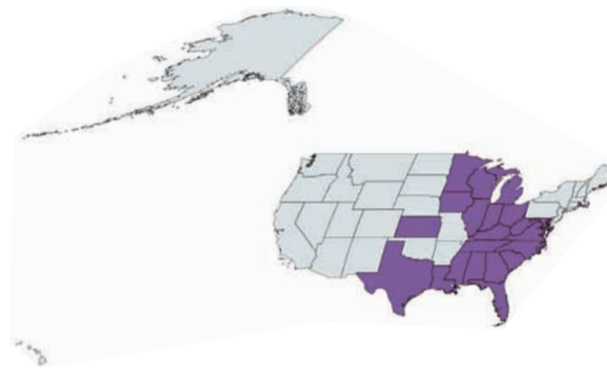
A *Bunyavirales* rendhez tartozó *Peribunyaviridae* családon belül négy nemzetség különíthető el: az *Orthobunyavirus* (103 faj), a *Herbevirus* (3 faj), a *Pecuvirus* (5 faj) és a *Shangavirus* (1 faj) genusok. A víruscsalád tagjai szférikus vagy pleomorf szimmetriával rendelkező burkos vírusok, átmérőjük: 80–120 nanométer. A genom három szegmensből (S, M, és L) álló, egyszálú, negatív polaritású, nem-kovalensen zárt, cirkuláris RNS-molekulából áll. A genom mérete összesen 11,2–12,5 kilobázis. Az S (small) szegmens kódolja a nukleokapszid proteint, illetve egyes vírusoknál – átfedő leolvasási kerettel – a nem-strukturális fehérjéket. Az M (medium) szegmens kódolt két strukturális glikoprotein: a Gn és Gc. Az L (large) szegmens pedig az L protein, melynek RNS-függő RNS-polimeráz és endonukleáz aktivitása van. A peribunyavírusok gazdaszervezetei egyaránt lehetnek gerinces és gerinctelen fajok, a transzmissziós ciklusban részt vevő ízeltlábú vektorok egyben amplifikáló gazdaszervezetek is.

Humán kóroki jelentősége egyes *Orthobunyavirus* speciesteknek van. A nemzetségen belül 18 szerocsoportot különíthetünk el, melyek közül érdemes kiemelni a *California encephalitis* csoport tagjait. A szerocsoport névadó faja, a *California encephalitis orthobunyavirus* (CEV) az Egyesült Államok nyugati partvidékén és Kanadában fordul elő, azonban ritkán – főleg gyermekekben – okoz megbetegedést. (Hozzávetőlegesen 1000 tünetmentes fertőzésre jut egy tünetes.) A vírust először az 1940-es években izolálták szúnyogokból, a kaliforniai Kern megyében. Két évvel később igazolták az első humán megbetegedéseket, melyek közül a legjobban dokumentált egy két hónapos csecsemő esete volt, akinél encephalitist okozott a vírus. A CEV terjesztésében elsősorban *Aedes* és *Culiseta* szúnyogfajok vesznek részt.

A szerocsoport tagjai közül az Egyesült Államokban a *La Crosse orthobunyavirus* (LACV) okozza a legtöbb humán megbetegedést, amely a gyermekekben leggyakrabban előforduló arbovirus-fertőzés kórokozója. A vírust először 1964-ben izolálták. Elsődleges vektora az *Aedes triseriatus* szúnyogfaj. A LACV enzootikus ciklusában fontos amplifikáló gazdaszervezetek az erdei rágcsálók, úgy, mint például az amerikai csikosmókus (*Tamias striatus*), a keleti szürkemókus (*Sciurus carolinensis*) vagy az amerikai rókamókus (*Sciurus niger*). Az ember véletlenszerűen, szúnyogcsípés által fertőződhet, azonban fertőzési zsákutcának (*dead-end* vagy *incidental*

host) tekinthető. A vírus alapvetően az erdős területeken fordul elő, endémiás az Egyesült Államok középnegyati régiója: Ohio, Wisconsin, Minnesota, Indiana, Illinois és Iowa. Az elmúlt években azonban a humán neuroinvaszív megbetegedések növekvő számát dokumentálták a délkeleti államokban és az Appalache-hegység térségében is (31.1. ábra).

Az Egyesült Államokban 2010 és 2019 között összesen 683 neuroinvaszív LACV-eset jelentettek, évente átlagosan 68 megbetegedéssel. A fertőzések valós száma azonban jelentősen alulreprezentált lehet, mivel sok esetben tünetmentesen vagy enyhébb, nem tipikus tünetekkel zajlik a fertőzés. A megbetegedések zöme (~80%) a nyári időszakra tehető és leginkább a 16 évesnél fiatalabb korosztályt érinti. Az inkubációs idő 5–15 nap. Gyakran (a betegek több, mint 70%-ában) előforduló tünetek a 2–3 napig tartó láz, fejfájás, hányinger és hányás, valamint az általános gyengeség. Súlyos neurológiai manifesztáció szinte kivétel nélkül a 16 évnél fiatalabb korosztályban fordul elő. Jellemző lehet a dezorientáltság, romló tudatállapot, görcsrohamok, például status epilepticus. 2003 és 2007 között 282 LACV-fertőzött beteg 56,3%-ánál alakult ki meningoencephalitis, 20,7%-nál encephalitis, 17,2%-nál pedig meningitis. (A betegek 83,3%-a 15 év alatti gyermek volt.) A halálozási ráta 1% körüli. A legtöbb beteg maradványtünetek nélkül gyógyul. Ritkábban azonban rekurrens görcsök, hemiparesis, kognitív és egyéb idegrendszeri abnormalitások maradhatnak vissza. A laboratóriumi diagnosztikában elsődleges a vírus elleni antitestek kimutatása vér- és liquormintákból.



31.1. ábra. Az Egyesült Államokban 2010 és 2019 között bejelentett neuroinvaszív *La Crosse orthobunyavirus* esetek területi eloszlása (A CDC: Centers for Disease Control and Prevention adatai alapján)

Az IgM-ellenanyagok jelenléte, illetve a legalább négy-szeres IgG-titerszint-emelkedés alapján igazolható a friss fertőzés. A vírus kimutatása klinikai mintákból nehézkes, eddig csak liquor- vagy agybiopsziás mintából sikerült a vírust izolálni vagy PCR módszerrel kimutatni. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos a *California encephalitis* szerocsoport többi tagjától való elkülönítés. Az észak-amerikai kontinensen szóba jöhető, ritkán emberi megbetegedést is okozó *Orthobunyavirus* például a *Snowshoe hare orthobunyavirus* – melyet először Montana államban izoláltak, gazdaállata a hócipős nyúl, *Lepus americanus* – vagy a *Jamestown Canyon orthobunyavirus*, melynek előfordulása az északi, kontinentális területekhez köthető, és többnyire idősekben okoz megbetegedést.

Az Óvilágban emberi megbetegedéseket okozó orthobunyavírusok közül érdemes említést tenni a *Chatanga*, *Inkoo*, valamint a *Tahyna* orthobunyavírusokról. Az *Inkoo orthobunyavírust* a finnországi Inkooban izolálták *Ochlerotatus communis* szúnyogokból, 1964-ben. Észak-Európában a szeroprevalencia emberben kifejezetten magas, például Lappföldön 60% feletti. A *Chatanga orthobunyavirus* Oroszországban, Észak-Európában elterjedt, szintén szúnyogokból mutatták ki először 1989-ben.

A *Tahyna orthobunyavírust* (TAHV) először 1958-ban izolálták a mai Szlovákia területén, majd az első megbetegedést 1960-ban dokumentálták. A vírusnak két genetikai leszármazási vonala ismert: az egyik az európai kontinensen terjedt el, míg a másikat Kínában azonosították. Az eurázsiai elterjedés mellett – szerológiai vizsgálatok eredményei alapján – feltételezhető, hogy a TAHV vagy azzal nagyon közeli rokon vírus előfordulhat Nyugat-Afrikában és Irakban is. Emberben jellemzően influenzaszerű, lázzal, gastrointestinális tünetekkel járó megbetegedést, esetenként atipikus pneumóniát, ritkábban meningitist, meningoencephalitist okoz. A hirtelen felszökő, 3–5 napig tartó lázas állapot mellett jellemző tünet lehet a fejfájás, gyengeség, conjunctivitis, pharyngitis, hányinger, izom- és esetenként ízületi fáj-

dalom. A mérsékelt égövön a megbetegedések – mivel a TAHV szúnyogok által terjesztett arbovírus – nyári, kora őszi halmozódást mutatnak. 2016 és 2017 között vaddisznókban végzett szerológiai vizsgálatok eredményeképpen Magyarországon a legmagasabb szeroprevalencia értéket Hajdú-Bihar megyében mérték. Humán megbetegedésekkel kapcsolatban jelenleg még nem állnak rendelkezésre magyar adatok.

IRODALOM

- Camp JV, Haider R, Porea D, et al. Serological surveillance for Tahyna virus (California encephalitis orthobunyavirus, Peribunyaviridae) neutralizing antibodies in wild ungulates in Austria, Hungary and Romania. *Zoonoses Public Health*. 2018;65(4):459-63. doi: 10.1111/zph.12457
- Eldridge BF, Glaser C, Pedrin RE, et al. The First Reported Case of California Encephalitis in More Than 50 Years. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3):451-2. doi: 10.3201/eid0703.010316
- Hughes HR, Adkins S, Alkhovskiy S, et al. ICTV virus taxonomy profile: Peribunyaviridae. *J Gen Virol*. 2020;101(1):1-2. doi: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001365>
- Haddow AD, Odoi A. The incidence risk, clustering, and clinical presentation of La Crosse virus infections in the Eastern United States, 2003-2007. *PLoS One*. 2009;4(7):2003-7. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006145>
- Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, et al. Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathol*. 2016;131(2):159-84. doi: 10.1007/s00401-015-1511-3
- Putkuri N, Kantele A, Levanov L, et al. Acute human Inkoo and Chatanga virus infections, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(5):810-7. doi: 10.3201/eid2205.151015
- Internetes forrás:* <https://www.cdc.gov/lac/index.html>

32. PHENUIVIRIDAE

KOROKNAI ANITA

A *Phenuiviridae* családba tartozó vírusok világszerte elterjedtek. Sokféle természetes gazdájuk lehet: tenyésztett és vadon élő kérődzők, tevék, háziállatok, különféle ízeltlábúak (szúnyogok, lepkeszúnyogok, kullancsok) és az ember. A család 20 nemzetsége közül csak a *Phlebovirus* és a *Bandavirus* genusban találunk humán megbetegedést is okozó vírusokat (32.1. táblázat).

Taxonómia

A *Bunyivirales* rendbe tartozó *Phenuiviridae* család *Phlebovirus* nemzetsége 66 különböző vírusfajt foglal magába. Prototípus vírusa a Rift-völgyi láz vírus (RVLV), melyet először 1930-ban azonosítottak a kenyai Rift-völgyben a helyi juhállományban kitörő hepatitis-járvány kórokozójaként. A phlebovírusok nevüket a genus tagjainak leggyakoribb vektorairól, a lepkeszúnyo-

gokról (*Phlebotomus*) kapták. A nemrégiben elkülönített *Bandavirus* nemzetségbe 8, kullancsok által terjesztett vírusfaj tartozik. A genus prototípus vírusa a magas lázzal járó thrombocitopénia-szindróma („severe fever with thrombocytopenia syndrome”) vírus (SFTSV), melyet 2011-ben azonosítottak Kínában, és 2019-től hivatalosan Dabie bandavírusnak neveznek.

Morfológia és a vírus biológiai tulajdonságai

A phlebo- és bandavírusok a *Bunyivirales* rendbe tartozó több más vírushoz hasonlóan burokkal rendelkező, három szegmenst tartalmazó, negatív egyszálú RNS-vírusok. Részletesebb leírást lásd: 21. *Hantaviridae*, 27. *Nairoviridae* fejezetek.

32.1. táblázat. A *Phenuiviridae* család fontosabb, humán megbetegedéseket okozó vírusai

	Rift-völgyi láz vírus	Sandfly láz vírusok	SFTS-vírus (Dabie bandavírus)
Nemzetség	<i>Phlebovirus</i> genus	<i>Phlebovirus</i> genus	<i>Bandavirus</i> genus
Előfordulás	Afrika, Arab-félsziget	mediterrán régió, Közel-Kelet, Közép-Ázsia, Indiai szubkontinens, Észak-Afrika, Amerika	Kína, Dél-Korea, Japán, Vietnám, Taiwan
Gazdaszervezet	elsősorban kérődzők	nem azonosított (denevér?)	emlősök, háziállatok
Terjesztő vektor	szúnyogok (<i>Aedes</i> és <i>Culex</i> fajok)	főként lepkeszúnyogok (<i>Phlebotomus</i> és <i>Nyssomyia/Lutzomyia</i> fajok)	kullancsok (<i>Haemaphysalis longicornis</i>)
Terjedési mód	szúnyogcsípéssel, fertőzött állattal való közvetlen érintkezéssel	lepkeszúnyogok csípésével	kullancscsípéssel, fertőzött személy testvadászaival való közvetlen érintkezéssel
Humán megbetegedés	influenzaszerű tünetek lázzal, látászavarok, májkárosodás, vérzéses és neurológiai tünetek kialakulhatnak	„pappataci láz”/3 napos láz, aszeptikus meningitis, encephalitis, meningoencephalitis kialakulhat	láz, gastrointestinális tünetek, ízületi fájdalom, thrombocitopénia, leukocitopénia, vérzéses tünetek, sokszervi elégtelenség

SFTS: magas lázzal járó thrombocitopénia-szindróma („severe fever with thrombocytopenia syndrome”)

A terjedés módja, epidemiológia, klinikum

Rift-völgyi láz vírus

A Rift-völgyi láz vírus (RVLV) jellemzően Afrikában és az Arab-félsziget területén fordul elő. Életciklusa összetett, a vírus terjedésében a szúnyogok (leginkább az *Aedes* és *Culex* fajok), a vadon élő kérődző állatok, a tenyésztett haszonállatok (juhok, szarvasmarhák, kecskék), az ember és a környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. A járványkitöréseket általában szokatlanul nagy esőzések előzik meg, melynek következtében jelentősen elszaporodnak a terjesztésben szerepet játszó szúnyogfajok. Az eddigi legnagyobb járvány 1977 és 1979 között volt Egyiptomban, melynek során 200 ezer humán megbetegedést és 598 halálestet jegyeztek fel. A humán fertőzések történhetnek szúnyogcsípéssel is, de expozíció elsősorban a szúnyogok által megfertőzött haszonállatokkal való közvetlen érintkezés során következik be. A vírus emberről emberre horizontális transzmisszióval nem terjed, ugyanakkor anyáról magzatra való átvitelt már dokumentáltak.

A Rift-völgyi láz a tenyésztett állatállományban súlyos megbetegedést, a vemhes állatoknál pedig vetélést okoz. A humán fertőzések is közepesen súlyosak vagy súlyosak lehetnek. 2–6 nappal a fertőzést követően egy általában enyhe lefolyású lázas betegség alakul ki, melynek tünetei a láz, fejfájás, hátfájás, fotofóbia, szédülés, étvágytalanság lehetnek. Az esetek kb. 1–2%-ában azonban a fertőzés ezen túlmenően súlyosabb megbetegedéseket is eredményezhet. Három különböző súlyos kórkép alakulhat ki. 1–3 héttel a kezdeti tünetek megjelenése után leggyakrabban szemészeti komplikációk jelentkezhettek, melyre jellemző a fotofóbia, a retro-orbitális fájdalom, a csökkent látóképesség, vakfoltok megjelenése, a retina gyulladása, illetve teljes vaklás is előfordulhat. Ezek a látászavarok átmenetiek is lehetnek, de javulás akkor is csak hetek, hónapok múltán várható. Mivel az RVLV fő célszerve a máj, a fertőzés során súlyos, májat érintő megbetegedés is kialakulhat, melyet sárgaság és vérzéses tünetek kísérhetnek. A vérzéses láz megjelenése igen magas halálozási kockázattal jár. A harmadik komplikáció, a neurológiai megbetegedés, szintén csak később, a kezdeti lázas fázis után 5–30 nappal jelentkezik. Tünetei az erős fejfájás, hallucinációk, dezorientáció, szédülés, gyengeség és paralízis lehetnek. A betegség ezen formája halálos kimenetelű is lehet, illetve az életben maradt betegeknek is hosszan tartó neurológiai károsodások maradhatnak fenn.

Nem teljesen ismert, vajon mi határozza meg a humán fertőzések kimenetelét, de feltehetően a geneti-

kai polimorfizmusok, az egyidejű fertőzések és bizonyos társbetegségek hozzájárulhatnak a betegség súlyosabb lefolyásához.

Sandfly láz vírusok

Az Óvilágban előforduló, sandfly lázat (más néven „homoki légy” által terjesztett lázat) okozó phlebovírusok (pl. Nápoly-, Szicília-, Toscana-, Salehabad-vírusok) vektorai főként a *Phlebotomus* lepkeszúnyog fajok, melyek a mediterrán régióban, Észak-Afrikában, a Közel-Keleten, Közép-Ázsiában és az Indiai szubkontinensen terjedtek el. Az amerikai kontinensen előforduló sandfly láz vírusokat (pl. Bujaru-, Candiru-, Chilibre-, Punta Toro-vírusok) pedig a *Nyssomyia* (korábban *Lutzomyia*) lepkeszúnyog fajok terjesztik, melyek egyben a *Leishmania* parazita vektorai is.

A sandfly lázat Európában először 1886-ban írták le „pappataci-láz” vagy 3 napos láz néven. Az első nagy járvány a szövetséges csapatok katonái között tört ki Olaszországban a második világháború idején, 1943–44-ben. A Szicília-vírust elsőként 1943-ban *Albert Sabin* izolálta egy beteg katona szérumból, majd később a *Phlebotomus papatasi* lepkeszúnyogból. A Nápoly-vírus izolálása egy évvel később, 1944-ben történt, mely szintén Sabin nevéhez fűződik. A vírus terjesztő vektoraként a *Phlebotomus papatasi* mellett a *P. perniciosus* és *P. perfiliewi* fajokat is leírták. Megállapították, hogy a Nápoly- és Szicília-vírusok két különböző szerokomplexbe tartoznak, ugyanis a vírusok között magas genetikai diverzitás és az immunológiai keresztreakció hiánya figyelhető meg. A Toscana-vírust (TOSV), amely közeli rokonságot mutat a Nápoly-vírussal, 1971-ben sikerült izolálni a *Phlebotomus perniciosus* lepkeszúnyogból, de később a *P. perfiliewi* ből, valamint egy denevérfaj agyszövetéből is kimutatták. Feltételezhetően más gerinces állatok is alkalmas rezervoárok lehetnek, de a sandfly láz vírusok terjedésében betöltött szerepük egyelőre nem bizonyított.

A sandfly lázat okozó vírusfertőzések többnyire enyhe tünetekkel zajlanak, vagy akár tünetmentesek is lehetnek. Jelenlegi ismereteink szerint a Toscana-vírus az egyetlen lepkeszúnyog által terjesztett phlebovírus, amely neurotrop aktivitással rendelkezik, és központi idegrendszeri manifesztációkat okoz emberben. Mindazonáltal leírtak már Szicília-vírusfertőzéshez köthető aszeptikus meningitises megbetegedést is egy Törökországból hazatérő német turista esetében. Olaszország középső területein a nyáron előforduló meningitises esetek kb. 80%-át a Toscana-vírusfertőzések teszik ki.

A Nápoly- és Szicília-vírusok által okozott „pappataci láz” egy enyhe, magától gyógyuló, influenzaszerű tünetekkel járó megbetegedés, fertőzéshez kapcsolódó halálozást eddig még nem írtak le. A 2–6 napos inku-

bációs periódus után magas láz (39–40 °C) jelentkezik, mely jellemzően 6–74 óráig tart (3 napos láz). A tünetek között előfordulhat még fejfájás, hányinger, étvágytalanság, fotofóbia, hátfájdalom, retro-orbitális fájdalom. A Toscana-vírusfertőzés is a klasszikus sandfly láz tünetekkel indul, majd később megjelenik a neurológiai tünetegyüttes aszeptikus meningitis, meningoencephalitis képében. Erre a periódusra enyhébb láz, erős fejfájás, hányinger, hányás, tarkóköttőség lehet jellemző, de súlyosabb esetekben eszméletvesztés, kézremegés, paresis is kialakulhat. Az esetek többségében azonban 1–2 héten belül maradványtünetek nélkül gyógyul a beteg, a halálozás ritka.

SFTS-vírus (Dabie bandavírus)

A magas lázzal járó thrombocitopénia-szindróma (severe fever with thrombocytopenia syndrome – SFTS) egy nemrégiben leírt, magas mortalitású, vérzéses lázas megbetegedés, mely Kína több tartományában is endemikus. Kínán kívül még Dél-Koreában, Japánban, Vietnámban és Tajvanon is beszámoltak SFTS-megbetegedésekről. A kórkép ugyan már 2007 óta ismert volt Kínában, ám a betegséget okozó vírust csak 2011-ben azonosították egy lázas, thrombocitopéniás, gastrointestinális tüneteket mutató beteg vérmintájából. A vírus az izolálás helye alapján először a Henan láz vírus, majd a magas lázzal járó thrombocitopénia-szindróma vírus (SFTSV) nevet kapta, végül 2019-től a feltételezett származási hely után (Dabie Mountains, Közép-Kína) hivatalosan Dabie bandavírusnak nevezték el.

A vírust több kullancsfajban is sikeresen detektálták már (*Rhinipicephalus sanguineus*, *Boophilus microplus*, *Haemaphysalis campanulata*), de az SFTSV fő vektora a *Haemaphysalis longicornis* kullancsfaj. A vírus a kullancsok által különféle emlősállatokat, háziállatokat is megfertőzhet, melyek így fontos szerepet játszhatnak a vírus terjesztésében. Egyelőre nincs bizonyíték arra, hogy a vírus megbetegítené az állatokat, ugyanakkor bennük viraemiát idéz elő, így alkalmas rezervoárok lehetnek. Több háziállatból, többek között szarvasmarhából, kecskéből, csirkéből, kutyából és macskából is kimutatták már az SFTSV RNS-ét. A humán fertőzések leginkább kullancscsípéssel történnek, de leírtak már emberről emberre történő átvitelt is, mely a fertőzött személy testváladékával való közvetlen érintkezés révén következhet be. A fertőzések előfordulása a kullancsok megjelenésével párhuzamos szezonalitást mutat. A megbetegedések többsége március és november között történik, a fő járványos időszak pedig a május és augusztus közötti hónapokra tehető. A betegség halálozási rátája

magas, 12–30%. A halálozási arány férfiak és nők esetében is növekszik az életkorral.

A vírus fő célszerve a lép, célsejtjei leginkább a makrofágok, de a dendritikus sejteket is képes megfertőzni. A fertőzés lefolyása általában négy szakaszra különíthető el. A kullancscsípést követő inkubációs periódus 5–14 nap lehet. Az ezt követő lázas szakasz 5–11 napig tarthat, melyre magas láz, fejfájás, izomfájdalom, gastrointestinális tünetek jellemzőek, melyhez thrombocitopénia, leucocitopénia és lymphadenopátia társul. A thrombocitopénia kialakulása valószínűleg arra vezethető vissza, hogy a vérlemezkékhez kötődött SFTS-vírust a makrofágok felismerik és fagocitálják, ezáltal csökken a vérlemezkék mennyisége. A betegség lefolyásának harmadik szakaszában kialakul a sokszervi elégtelenség. Először a máj és a szív, majd a tüdő és a vesék is érintettek lesznek. A sokszervi elégtelenség fokozatos súlyosbodása a beteg halálához is vezethet. Ebben a fázisban a szérum vírusterhelése, valamint a fontos biomarkerek koncentrációja (pl. aszpartát-aminotranszferáz, kreatin-kináz, laktát-dehidrogenáz) szignifikánsan magasabb a halálos kimenetelű esetekben, mint a túlélőknél. Azok a betegek, akik túlélnek ezt az időszakot, felépülnek a betegségből. A negyedik szakasz a lábadozás és felépülés periódusa, mely akár több hétig is eltarthat.

Laboratóriumi diagnosztika

Mivel a gold standardként használt vírusneutralizációs tesztek speciális laboratóriumi körülményeket és megfelelő biztonsági szintet igényelnek, a szerológiai vizsgálatokat leggyakrabban ELISA-tesztekkel vagy indirekt immunfluoreszcens assay-vel (IFA) végzik. A phlebo- és bandavírusok ellen termelődött neutralizáló ellenanyagok a fertőzést követő egy héten belül már megjelennek, vérmintából – illetve Toscana-vírusfertőzés esetén liquormintából is – az IgM és IgG ellenanyagok megbízhatóan kimutathatók. A fertőzésen átesett betegeknél az IgM ellenanyagok pár hét vagy hónap után már nem detektálhatók, viszont az IgG antitestek évekig is perzisztálhatnak, hosszútávú védeltséget nyújtva. Sandfly láz vírusoknál megfigyelték, hogy az IgM ellenanyagok akár még a fertőzés után egy évvel is jelen lehetnek. Az akut fertőzés szakaszában a phlebo- és bandavírusok RNS-e kimutatható vér- vagy liquormintából (TOSV) real-time PCR vagy RT-PCR módszerrel. TOSV-fertőzésnél a neurológiai tünetek megjelenésével a vírus már nem detektálható vérből. Az RVLV RNS-e vizelet- és ondómintából is kimutatható. A vírusok a lázas fázis alatt vett vérmintából vagy liquormintából (TOSV) izolálhatók.

Megelőzés

A phlebo- és bandavírusok elleni prevenció leginkább a szúnyogok, lepkeszúnyogok, kullancsok csípése elleni védekezésre, repellensek használatára korlátozódik. Az emberi RVLV-fertőzések megelőzésében fontos még az állatállomány folyamatos monitorozása, a fertőzött állatok elkülönítése. A nagy kockázatú területeken érdemes vakcinálni az állatokat. SFTS esetén a fertőzött személyek mielőbbi izolálása is javasolt. Az RVLV-fertőzött állatokkal, illetve az SFTSV-fertőzött beteggel csak megfelelő védőfelszerelés és körültekintés mellett szabad érintkezni.

A sandfly vírusok és az SFTSV ellen jelenleg nincsen elérhető humán vakcina. Ugyanakkor RVLV-re két oltás is forgalomban van: az MP-12 legyengített kórokozót tartalmaz, a TSI-GSD-200 pedig inaktivált vírustartalmú vakcina. Embereknél mindkettő biztonságosan alkalmazható, de a TSI-GSD-200 esetén a megfelelő és hosszú távú védettség eléréséhez több megerősítő oltásra van szükség. Csak a nagy kockázatnak kitett személyeket, katonákat oltják vele.

Terápia

A phlebovírusok által okozott betegségek legtöbb esetben nem igényelnek kezelést.

A súlyos betegségben szenvedők számára is csak általános szupportív terápiát alkalmaznak, specifikus kezelés nem áll rendelkezésre. A *Phenuiviridae* családba tartozó vírusok általában érzékenyek a ribavirinre, az interferon és az interferon induktorok képesek gátol-

ni ezeket a vírusfertőzéseket állatmodellekben. Súlyos SFTS betegeknel a ribavirin alkalmazásán túl próbálkoztak még plazmacserével, plazmaterápiával és intravénás immunglobulin adásával is. A rendelkezésre álló kevés adat alapján azonban nehéz eldönteni, hogy az alkalmazott terápiáknak ténylegesen vannak-e pozitív hatásai. Az antivirális terápiás szerek közül rágcsálómodellekben még a favipiravir bizonyult hatásosnak.

IRODALOM

- Alkan C, Bichaud L, de Lamballerie X, et al. Sandfly-borne phleboviruses of Eurasia and Africa: epidemiology, genetic diversity, geographic range, control measures. *Antiviral Res.* 2013 Oct ;100(1):54-74.
- Dionisio D, Esperti F, Vivarelli A, et al. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of sandfly fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2003 Oct;16(5):383-8.
- Hartman A. Rift Valley Fever. *Clin Lab Med.* 2017 Jun; 37(2):285-301.
- Li J, Li S, Yang L, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: a highly lethal bunyavirus. *Crit Rev Microbiol.* 2021 Feb;47(1):112-125.
- Liu Q, He B, Huang SY, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis.* 2014 Aug;14(8):763-772.
- Nicoletti L, Ciufolini MG, Verani P. Sandfly fever viruses in Italy. *Arch Virol Suppl.* 1996;11:41-7.
- Silvas JA, Aguilar PV. The Emergence of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Oct;97(4):992-996.
- Wright D, Kortekaas J, Bowden TA, et al. Rift Valley fever: biology and epidemiology. *J Gen Virol.* 2019 Aug; 100(8):1187-1199.

33. PICORNAVIRIDAE

FARKAS ÁGNES, KUTI DÁVID, HETTMANN ANDREA

Bevezetés

A *Picornaviridae* családba a gerincesek legkisebb RNS-vírusai tartoznak. Ez a taxonómiai csoport az elmúlt években jelentős változáson ment keresztül, köszönhetően a molekuláris filogenetikai módszerek alkalmazásának. A csoportba jelenleg 47 nemzetséget és 110 fajt sorolnak, melyek száma folyamatosan növekszik. Az egyes nemzetségek vírusai közötti szignifikáns különbség például a stabilitásuk alacsony pH-értéknél, korábban az így megfigyelt fizikai-kémiai különbségeket használták fel a picornavírusok osztályozásában, még mielőtt a molekuláris technikák rendelkezésre álltak volna. Minden picornavírus kb. 25–32 nm átmérőjű, burok nélküli vírus, amely egyszálú, pozitív polaritású, 6,7–10,1 kilobázis hosszúságú RNS-genommal rendelkezik. A genom 5' végi szakaszán jelentős szerkezeti különbségek vannak a különböző *genusok* között, illetve a polipeptidek kódoló génről képződő fehérjékben is eltérések tapasztalhatók az egyes nemzetségeknél. A vírusok tulajdonsága, hogy genomjuk, miután a gazdasejten belül szabaddá vált a kapszidból, mRNS-ként funkcionál, így egy nagyméretű polipeptid keletkezik. A polipeptidről virális proteázok hasítják le az egyes vírusfehérjéket. A vírusfehérjék egy része a vírusgenom replikációjában vesz részt, a többi pedig az újonnan szintetizálódó vírusok strukturális fehérjéje lesz. Az egyszálú genom replikációja két lépésben zajlik le. A pozitív szálú genomról először egy negatív szálú másolat képződik. A virális RNS-polimeráz a negatív szálú másolatról készíti el a pozitív szálú genomiális RNS-t.

A picornavírusok nagymértékben ellenállóak a fizikai és kémiai behatásokkal szemben, ami elősegíti fennmaradásukat a környezetben. A fejezetben tárgyalt nemzetségekbe a humán orvoslás szempontjából kiemelkedő vírusfajok tartoznak.

Enterovirus nemzetség

FARKAS ÁGNES

Taxonómia

Az enterovírusok emberben és emlősökben az egyik leggyakrabban előforduló patogének csoportját alkot-

ják, melyek változatos kórképekben megnyilvánuló megbetegedéseket okoznak. A genusba, amely a *Picornaviridae* család legnagyobb csoportját alkotja, jelenleg 15 (7 humán és 8 emlős fajt tartalmazó), a Nemzetközi Vírustaxonómiai Bizottság (International Committee on Taxonomy of Viruses) által elfogadott *species* tartozik. A humán enterovírusokat eredetileg négy csoportba osztották az emberben és kísérleti állatokban megfigyelt kórokozó képességük, majd a vírusok antigén-tulajdonsága, valamint sejtenyészetben mutatott hatásuk alapján: poliovírusok (PV), A típusú Coxsackie-vírusok (CV-A), B típusú Coxsackie-vírusok (CV-B) és echovírusok. Később az újonnan leírt típusokat számozással jelölték, amely módszer ma is jellemző a nomenklatúrára a folyamatosan bővülő *Enterovirus* nemzetségben. A molekuláris virológia megjelenésével az egyes típusok besorolása már a vírus VP1 kapszidfehérje nukleinsav szekvenciájának filogenetikai elemzésén alapul. Az új rendszertan ez alapján jelenleg a következő humán kórokozókat tartalmazó *specieket* különbözteti meg a nemzetségen belül: *Enterovirus A*, *Enterovirus B*, *Enterovirus C*, *Enterovirus D*, *Rhinovirus A*, *Rhinovirus B* és *Rhinovirus C*. Az *Enterovirus E-L* speciesekbe egyéb emlősfajokban előforduló enterovírusok tartoznak (33.1. táblázat).

Morfológia

Az enterovírusok burok nélküli, 25–30 nm átmérőjű vírusok. Genomjuk megközelítőleg 7500 nukleotidból álló, pozitív irányultságú, egyszálú RNS (+ssRNS) molekula. A genom 5' és 3' végi nem leolvasott régiója (non-translated region – NTR) által határolt szakasz egyetlen nyitott leolvasási keretet tartalmaz (open reading frame – ORF), amely egy polipeptidek kódol, melyből proteolitikus hasítási folyamatok során képződnek a vírus kapszidját alkotó VP1-4 strukturális fehérjék, illetve a nem-szerkezeti fehérjék, melyeknek a vírus replikációs mechanizmusában van szerepük.

Az 5'-NTR véghez a VPg fehérje kötődik, melyet az úgynevezett lóherelevél (cloverleaf) szakasz követ. Ezt egy erősen strukturált, másodlagos szerkezeti elemeket tartalmazó rész, a direkt translációt lehetővé tevő IRES (belső riboszóma kötő hely – Internal Ribosome Entry Site) régió követi. A polipeptidek a virális és gazdasejt eredetű proteázok először három prekursor fehérjére hasítják (P1-3). A P1 prekursorból a VP3, VP1 (receptorkötő funkcióval bír) és VP0 szerkezeti fehérjék ke-

33.1. táblázat. A humán enterovírusok típusai

Humán enterovírus speciestek	Szerotípusok
Enterovírus A (EV-A)	CV-A: 2-8, 10, 12, 14, 16 EV-A71, 76, 89, 90, 91, 114, 119, 120, 121
Enterovírus B (EV-B)	CV-A9, CV-B: 1-6 Echovírusok: 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33 EV-B69, 73-75, 77-88, 93, 97, 98, 100, 101, 106, 107, 111
Enterovírus C (EV-C)	CV-A1, 11, 13, 17, 19-22, 24 EV-C95, 96, 99, 102, 104, 105, 109, 113, 116-118 PV 1-3
Enterovírus D (EV-D)	EV-D68, 70, 94, 111
Rhinovírus A	A1, A2, A7-13, A15, A16, A18-25, A28-34, A36, A38-41, A43, A45-47, A49-51, A53-68, A71, A73-78, A80-82, A85, A88-90, A94, A96, A100-109
Rhinovírus B	B3-6, B14, B17, B26, B27, B35, B37, B42, B48, B52, B69, B70, B72, B79, B83, B84, B86, B91-93, B97, B99-106
Rhinovírus C	C1-57

letkeznek, majd a VP0 ezután tovább hasad VP4-re és VP2-re. A P2 és P3 prekursorokból további hasítással a nem-szerkezeti fehérjék képződnek, melyeknek a replikáció folyamatában van szerepük, illetve a gazdasejt saját folyamatait befolyásolva működésük végül a sejt líziséhez és a keletkező újabb víruspartikulumok kiszabadulásához vezet. A P2-ből képződő fehérjék: 2A (virális proteáz, a gazdasejt fehérje szintézisének [transzláció] blokkolása), 2B (a gazdasejt sejtmembránjának átrendeződésében vesz részt, membrán-permeabilitás növelése) és 2C (replikációs vezikulumok kialakítása). A P3-ból kialakuló fehérjék: 3A (intracelluláris transzport folyamatok gátlása), 3B (VPg fehérje, az RNS szintézis primereként szolgál), 3C (virális proteáz, gátolja a gazdasejt transzkripcióját) és 3D (virális polimeráz). Az ORF régiót egy rövid 3'-NTR szakasz követ, amelyet a genom végén különböző hosszúságú poliadenilált (polyA) szakasz egészít ki. A vírusgenom 3' végéhez kapcsolódik a többkomponensű replikációs komplex, ahonnan a komplementer (negatív) RNS-szál szintézise indul, majd egy intermedier kettősszálú forma létrejötte után a polimeráz enzim részvételével új, pozitív, egyszálú vírus-RNS keletkezik.

A virion kapszidja ikozahedrális elrendezésben 60 protomerből áll, melyek mindegyike négy polipeptidet tartalmaz: a VP1, VP2, VP3 külső és a VP4 belső strukturális fehérjét. A VP1-3 proteinek ellen termelődnek a szervezetben a neutralizációs ellenanyagok. A kapszid jellegzetessége az ún. „kanyon” szerkezet, amely a vírus receptorkötő régiójaként szolgál. Az ellenanyagok nem tudnak behatolni a kanyonba, azonban lefedhetik azt,

ezáltal megakadályozva a vírusnak a gazdasejt felszínén lévő receptorhoz való kötődését.

Biológiai tulajdonságok

A vírusok 50–55 °C-on 30 perc alatt inaktíválhatók, azonban kationok (pl. Ca²⁺, Mg²⁺, Na⁺) magas koncentrációja mellett ezt a hőmérsékletet akár 60 percen túl is tolerálják. Szobahőmérsékleten napokig, 4 °C-on hetekig, -20 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten pedig a virionok évtizedekig megőrizhetik fertőző képességüket, beszáradás esetén azonban jelentősen csökken az infektív titerük. A gyomorsav pH-értékét több órán át tolerálják, és ellenállóak az epesavval szemben. Az étterrel, a kloroformmal, 70%-os alkohollal, 2–3%-os fenollal, 5%-os lizollal és 1%-os kvaterner ammónium vegyületekkel szemben az enterovírusok rezisztensek. Fertőtlenítőszerként hatékonyak viszont a 0,3–0,5%-os formaldehid, a 2–3%-os lizoforn és a klórtartalmú detergenssek.

Terjedési mód, epidemiológia

A humán enterovírusok főként enterális (*feco-oralis*) úton terjednek, de lehetséges más terjedési mód is. Egyes szerotípusoknál előfordulhat légúti váladékkal történő átvitel, de direkt kontaktus során szemváladékkal, vagy a hólyagos kiütéseket okozó típusok esetében a hólyagok tartalmával történő fertőzési forma is szóba jöhet.

A vírusok cirkulációjára a mérsékelt éghajlati övben a nyári-őszi szezonális jellemző, a trópusi területeken ezzel szemben a megbetegedések egész évben hasonló

gyakorisággal fordulnak elő. Az enterovírusok szórva-nyos és járványos formában is terjedhetnek a populációban. Az egyes típusok előfordulási gyakorisága folyamatosan változik, általában bizonyos időközönként újabb és újabb domináns típusok jelennek meg, amelyek akár országosan vagy nemzetközi szinten is elterjedve okoznak járványokat. A megbetegedések előfordulási gyakorisága életkor szerint is variál. A csecsemők főként akkor betegednek meg enterovírus-fertőzésben, ha az anyai szervezet az adott szerotípussal még nem találkozott, egyébként az anyai ellenanyagok védelmet biztosítanak számukra. A legtöbb fertőzés éppen ezért a kisgyermek korosztályt érinti, és egyben ők az egyik fő terjesztői az enterovírus-fertőzéseknek. A fertőzések tekintetében az életkori csúcs leginkább az 5–14 éves korosztályra jellemző, majd fiatal felnőtt korban is gyakran megfigyelhető egy esetszám-növekedés. Ez a fertőzési mintázat erősen korrelál az adott populációra jellemző szocio-ökonomiai és higiénés körülményekkel.

Klinikum

A fertőzés során a szervezetbe jutó enterovírusok először az orr-garatban, illetve a bélnyálkahártyában replikálódnak, majd rövid időn belül bekerülnek a limfoid szövetekbe (mandula, vékonybél Peyer-plakkok). Ez az inkubációs periódus kb. 3–21 napig tart és tünetmentes lehet. A vírusok a nyirokrendszerből a véráramba jutva primer *viraemiát* okoznak. A *viraemia* végére tehető a szervezetben a specifikus ellenanyagok megjelenése. Egy adott enterovírus-típussal történő fertőződés után a vérben megjelenő neutralizáló ellenanyagok élethossziglan perzisztálnak, bár szintjük csökkenő tendenciát mutathat.

A véráramba kikerülve a vírusok eljutnak a különböző szervekbe, ahol a másodlagos víruszaporodás egybeesik a tünetek megjelenésével (*major viraemia*). Az esetek egy részében a vírus bekerülhet a központi idegrendszerbe is. Az enterovírus-fertőzések klinikai megjelenési formái széles intervallumban mozognak, a betegség lefolyása variál az enyhe vagy tünetmentes képtől a fatális kimenetelig. A vírusokra általánosan jellemző, hogy egy bizonyos szerotípus különböző tüneteket/betegségfolyamatot is képes előidézni, illetve egy adott klinikai tünetet többféle szerotípus is okozhat. A vírusok a székllettel hetekig ürülhetnek és tovább fertőzhetik a fogékony szervezetet.

Az enterovírusok diagnosztikájában szóba jöhető mintatípusok között szerepelhet székllet (anorektális törlet), garatváladék, liquor, *vesicularis* folyadék, szemváladék, *pericardialis* folyadék, mellkasi folyadék, *bronchoalveolaris lavage* (BAL), vizelet, *autopsia*, *biopsia*, illetve vérminta.

Enterovírusok vizsgálatához a mintá(ka)t a tünetes időszakban mielőbb (javasoltan 1 héten belül), de leg-

alább a betegség kezdetétől számított 2 héten belül steril edénybe kell gyűjteni, ugyanis az ebben a szakaszban levett mintából mutatható ki legnagyobb eséllyel a kórokozó. A mintá(ka)t szállítás előtt ajánlott +4 °C-on (néhány óra) tárolni, hosszabb idő esetén -20 °C-on történő fagyasztás javasolt. Ezt a hőmérsékletet a szállítás során is szükséges fenntartani. Labor diagnosztikai vizsgálat megkezdése előtt a fagyasztott minta felolvasztását, majd ismételt lefagyasztását kerülni kell, mivel ez negatívan befolyásolja a vírus kimutathatóságát az adott mintából. A szobahőmérsékleten érkezett mintá(ka)t a laboratóriumba érkezés után +4 °C-on (néhány óra) javasolt tárolni, illetve hosszabb idő esetén fagyasztani (-20 °C-on) kell a vizsgálat megkezdése előtt. A mintavételt a kialakult betegség klinikai manifesztációjának megfelelően kell elvégezni.

Akut megbetegedések, amelyeknél enterovírus-fertőzés gyanúja felmerülhet:

- *Guillain-Barré-szindróma*: Coxsackie- és egyéb enterovírusok okozhatják (lásd alább: AFP-diagnosztika). A kórkép egy gyorsan progrediáló gyulladással *polynuropathia*, amit típusosan az alsó végtagokban kezdődő, felszálló jellegű, szimmetrikus végtaggyengeség és -zsibbadás jellemez, súlyos esetben légzésszavarral is járhat.
- *Conjunctivitis (haemorrhagias conjunctivitis)*: számos enterovírus-típus okozhatja, leginkább CV-A24 és EV 70.
- *Encephalitis*: az enterovírusok mindegyik csoportja okozhatja, ritkább előfordulású, lokális vagy generalizált, esetenként *meningitisszel* együtt. Láz, *myalgia*, felső légúti tünetek, zavartság, ingerlékenység, gyengeség, levertség, aluszékonyság és kóma kísérheti.
- *Hepatitis*: az enterovírusok mindegyik csoportja (kivéve a poliovírusok) okozhatja.
- *Herpangina*: CV-A okozhatja, leginkább a gyermek korosztály érintett. Hirtelen kezdődő láz, torokfájás, *dysphagia*, étvágytalanság, esetenként hányinger, hányás, hasi fájdalom és a szájban megjelenő szürkés-fehér *erythemás* vezikulák jellemzik.
- *Kéz-láb-száj betegség*: CV-A, de CV-B és egyéb enterovírusok (pl. EV-A71) is előfordulnak kórokozóként, főleg a gyermek korosztályt érinti, sokszor járványos formában. Láz, torokfájás, étvágytalanság, hányinger, hányás, *erythemás* vezikulák a tenyéren, talpon és a szájban (az ajak és orr környékén is), időnként az ágyék- és fenéktájékon, melyek fájdalmasak lehetnek. Az EV-A71 által okozott fertőzések általában súlyosabbak, és gyakrabban fordul elő, hogy neurológiai vagy kardiológiai szövődeményekkel vagy akár fatális kimenetellel járnak, mint a CV-A által okozott fertőzések.
- *Kiütéses megbetegedések*: fontos az egyéb kiütéssel járó (esetlegesen járványügyi jelentőségű) vírusfertő-

zésektől való elkülönítés, mivel a kiütés típusa sokféle lehet (rubelliform, morbilliform, roseoliform, herpetiform/*vesicula*, *petechia*, *maculopapulosus* kiütés). CV-A, CV-B és echovírusok okozhatják.

- **Lázás, nem specifikus fertőzések:** az enterovírusok mindegyik csoportja szóba jöhet kórokozóként, klinikai szempontból jelentős megbetegedések, amelyek egyéb (nem feltétlenül virális eredetű) betegségekhez hasonló tünetekkel járnak, így a differenciáldiagnosztikát nagymértékben megnehezítik.
- **Légzőszervi megbetegedések:** számos enterovírus okozhatja, a legtöbb ilyen jellegű fertőzés enyhe felső légúti tünetekkel jár, kisebb százalékban kialakulhat légzési zavar, *pneumonia*, *bronchiolitis*, *pharyngitis*, *tonsillitis*.
- **Meningitis:** az enterovírusok mindegyik csoportja okozhatja, leggyakrabban a kisgyermek korosztályt érinti. Hirtelen magas lázzal jár, amely bifázisos lehet, a kezdeti aspecifikus tünetek (fejfájás, *photophobia*, hányás, hasmenés, kiütés, *myalgia*) *meningialis* izgalmi jelekkel társulnak.
- **Myocarditis:** CV-B a legfőbb okozója, de szóba jöhetnek egyéb enterovírusok is (pl. echovírusok). Az újszülöttkori fertőzés fatális kimenetelű is lehet.
- **Paralitikus megbetegedések:** okozhatják poliovírus (lásd alább, *poliomyelitis*) és egyéb enterovírus-típusok is (pl. EV 71, CV-A).
- **Parotitis:** CV-A, CV-B és egyéb enterovírusok okozhatják.
- **Pericarditis:** CV-B, de lehetnek egyéb enterovírusok is (pl. echovírusok).
- **Pleurodynia** (Bornholm-betegség, járványos mellhártyafájdalom): CV-B okozhatja, lázzal, fejfájással, torokfájdalommal, köhögéssel és hirtelen fellépő intenzív hasi vagy mellkasi fájdalommal jár.
- **Poliomyelitis:** a járványos gyermekbénulás (Heine-Medin-kór) kórokozói közé a poliovírusok három szerotípusa tartozik. A vírusok eltérő antigénszerkezete miatt nem alakul ki a szervezetben keresztvédelem az egyes típusokkal történő fertőződés során. A fertőzés az esetek döntő többségében (90–95%) tünetmentesen zajlik le, a többi betegnél enyhe enterális és/vagy légúti panaszok (abortív *poliomyelitis*), ritkábban *serosus meningitis* jelei (*nonparalyticus poliomyelitis*) alakulnak ki. A fertőzötteknek kevesebb, mint 1%-ában lép fel bénulás (*paralyticus poliomyelitis*). A *paralyticus poliomyelitis* tünetei lehetnek: magas láz, fejfájás, nyaki és hátmerevség, a különböző izmok gyengesége, majd legtöbbször aszimmetrikus bénulása, nyelési, légzési nehézség, érintésre való érzékenység, *paresthesia*, izomfájdalom, ingerlékenység, székrekedés, vizeletürítési nehézség. A bénulás eltérő lehet attól függően, hogy melyik ideg érintett,

ennek alapján megkülönböztetünk *spinalis polio*, *bulbaris polio* és *bulbospinalis polio* kórformákat. A *paralyticus poliomyelitis* leggyakoribb formája a *spinalis polio*. Ilyenkor a vírus a gerincvelői mellső szarvi motoros neuronok károsodását okozza, amely a beidegzett izom azonnali, petyhüdt, teljes (*acut flaccid paralysis* – AFP) vagy részleges (*paresis*) bénulásával, majd későbbi sorvadásával jár. Amennyiben a vírusfertőzés során érintett idegsejtek elpusztulnak, az általuk beidegzett izom bénulása maradandó lesz. Ha ideiglenes funkcióvesztés történik, a gyógyulási folyamatban a neuronok regenerálódhatnak, és 6–8 hónap alatt az izomfunkció helyreállása is bekövetkezhet, esetleges maradványtünetek kialakulása mellett. Légzésbénulással járó *paralyticus poliomyelitis* esetén a halálozási arány átlagosan 5–10%, amely azonban *bulbaris* érintettség esetében 25–75% is lehet. Megfelelő légzéstámogatással 15%-ra lecsökkenthető a mortalitási ráta. A vírusfertőzés klinikai lezajlásától függetlenül immunitást hoz létre.

- **Újszülöttkori infekciók:** CV-B és echovírusok okozhatják. Transzplacentális vagy perinatális vírusátvitel történik születéskor. Megnyilvánulhat enyhe lázas megbetegedésként, de kísérheti hányás, étvágytalanság, letargia, kiütés, illetve légúti tünetek. Kialakulhat *sepsis* jellegű, súlyos fulmináns sokszervi megbetegedés (*myocarditis*, *hepatitis*, *meningo/enchephalitis*), amely fatális kimenetellel is végződhet.

Enterovírusokkal társított egyéb megbetegedések:

- **1-es típusú diabetes:** CV-B
- ***Amyotrophicus lateralis sclerosis***
- ***Dilatált cardiomyopathia***
- ***Krónikus fáradtság szindróma***
- ***Pancreatitis:*** CV-B
- ***Posztpolio-szindróma:*** a betegség egy késői manifesztációja az akut paralitikus poliovírus-fertőzésnek. A fertőzésen gyermekkorban átesett személyek 25–50%-ánál egyéb tünetek (izomgyengeség, bénulás) is felléphetnek évtizedekkel (átlagosan 30–40 évvel) az akut fertőzés után. Nem fertőző forma. A posztpolio-szindróma pontos oka jelenleg nem ismert. A legelfogadottabb elmélet szerint a kialakult kórkép összefügghet az eredeti poliovírus-fertőzésből való gyógyulással. A gyógyulási folyamat ideje alatt az érintett izmok még éppen maradt neuronjai újabb idegvégződéseket alakíthatnak ki az izomban, amelynek eredménye az adott végtag mozgásának bizonyos mértékű helyreállása. Évek múltával azonban ezen idegsejtek állapota a kapacitásukat meghaladó működés miatt lassan leromlik, majd az idegvégződések elpusztulnak, amely végül az izomgyengeségéhez, illetve állandósult bénuláshoz vezet.

Laboratóriumi diagnosztika

Vírusizolálás sejtenyészetben

Az egyik fő eszköz az enterovírus-fertőzések diagnosztikájában, amely azonban rendkívül anyag- és időigényes módszer, ráadásul sok szerotípus (CV-A bizonyos típusai) nem szaporodik sejtenyészetben. Emellett a tenyészhető típusok jelentősen variálnak abban a tulajdonságukban, hogy mely sejtvonalakon növekednek. A sikeres vírusizolálás érdekében ezért több sejtvonal egyidejű alkalmazására is szükséges lehet. Vírusizolálás a klinikai mintákból történhet, a megfelelő specifikus sejtvonalon. Ez lehet emlős eredetű, humán diploid, humán embrionális, humán fibroblaszt vagy daganatos eredetű sejtvonal (pl. primer majomvese, Vero, HEF, HEK, MRC-5, Hep2, HeLa, humán *rhabdomyosarcoma* [RD], L20B [egér eredetű, genetikailag módosított sejtvonal, amely a felszínén poliovírus receptorokat expresszál] stb.). A vírusok átlagosan 1–7 napon belül a megfertőzött sejtek lízisét okozzák, amelyek ezáltal lekerekedve leválnak a sejtenyésztő edényről, így kialakítva az invert fénymikroszkóp alatt látható jellegzetes sejt-károsító hatást (citopatógen hatás).

Szerológiai módszerek

A diagnosztikai gyakorlatban ritkán alkalmazott módszerek. Habár IgM- és IgG-típusú ellenanyag-kimutásra szolgáló enzim immuno-assay (EIA) tesztek a kereskedelmi forgalomban elérhetőek, a klinikumban való hasznosíthatóságuk korlátozott, mivel az enterovírusok közös antigénjei keresztreakálnak egymással, megnehezítve a konkrét kórokozó szerotípus azonosítását.

Enterovírus-fertőzés során az inkubációs szakasz után a szervezetben néhány nap múlva jelennek meg az IgM-ellenanyagok, amelyet az IgG megjelenése követ kb. 7–10 nappal később. A vizsgálathoz az akut, tünetes szakaszban levett vérmintára, illetve egy 2–4 héttel későbbi konvaleszcens mintára van szükség. A teszt során kapott megfelelő titeremelkedéssel igazolható az aktuális enterovírus-fertőzés. A módszer lassúsága miatt a kapott eredmény gyakran klinikailag már nem releváns, habár kiegészítő módszerként alátámaszthatja a diagnózist.

Sejtenyészet felhasználását igénylő, a szerológiai módszerek közé sorolható vírusneutralizációs vizsgálattal meg lehet határozni az akut enterovírus-fertőzés esetén egy adott szerotípus ellen kialakult ellenanyag-szintet savópárból (a négyszeres titeremelkedés igazolja az aktuális fertőzést), illetve egyszeri vérmintából védőoltás során (poliovírus elleni vakcina) kialakult antitest-szint is megállapítható. Ezzel a módszerrel lehetséges a feltételezett kórokozó enterovírus szerotípusának meg-

határozása is. Előbbiekhez a megfelelő vírustörzs(ek)re, utóbbihoz vírusspecifikus immunsavó-keverék(ek)re van szükség, amelyek elérhetősége azonban korlátozott. Vírusneutralizációs teszttel csak a sejtenyészetben szaporítható enterovírusok vizsgálhatók.

Molekuláris módszerek

Az enterovírusok diagnosztikájában a legnagyobb jelentősége az akut, tünetes szakaszban levett mintából történő direkt víruskimutatásnak van, amelyre a molekuláris technikák nagyfokú szenzitivitásuk, specifitásuk és gyorsaságuk miatt a legalkalmasabbak. Ez elsődlegesen a vírusok nukleinsavának kimutatását célzó reverz transzkripció polimeráz láncreakció (RT-PCR) módszerét jelenti, amely a vírusgenom konzervatív (5'-NTR) régiójának detektálására irányul, és történhet real-time alapú, illetve hagyományos PCR-módszerrel is. További lépésként a mintában ténylegesen jelen lévő vírus genotípusát a genom VP1 (esetlegesen VP2 és VP4) kapszid fehérjét kódoló régiójára tervezett PCR alapján szekvenálással lehet meghatározni (nukleotid-sorrend-azonosítás).

A vírus direkt kimutatása az érintett szövetmintából vagy zárt térből származó testfolyadékokból (pl. *pleuralis*, *pericardialis* folyadék vagy liquor) megerősíti a diagnózist. Enterovírus izolálása a torokból szintén utalhat az etiológiás asszociációra, a vírus a fertőzés után általában csak a 2. naptól a 2. hétig detektálható ezen a helyen. A csak székletmintá-pozitivitást óvatosan kell értelmezni, mivel a vírusok tünetmentes személynél is hetekig ürülhetnek a széklettel, így a detektált vírus nem feltétlenül áll ok-okozati összefüggésben az adott kórképpel, de tünetes egyénnél valószínűsíti a fertőzés okát, amennyiben egyéb kórokozók kizárásra kerültek. Immunszupprimált betegek székletmintájából akár hónapokig/évekig is kimutatható lehet a vírus. Liquor esetében az 1 héten belül levett mintából mutatható ki legnagyobb eséllyel a kórokozó. Általánosságban elmondható, hogy az enterovírusok az egyéb mintatípusokban hosszabb ideig detektálhatók és nagyobb mennyiségben vannak jelen, mint az agy-gerincvelői folyadékban.

Az AFP diagnosztikája

Az *acut flaccid paralysis* esetek kivizsgálása a 18/1998. (VI.3.) NM rendelet szerint az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által kijelölt referencialaboratóriumi surveillance tevékenység, amely a 15 éven aluli gyermekek petyhüdt izombénulással járó, nem traumás eredetű megbetegedésének kivizsgálását jelenti, beleértve a Guillain-Barré-szindrómát, egyéb gyulladásozó *polyneuropathiákat*, féloldali petyhüdt bénulást, petyhüdt

paraplegiát, petyhüdt *tetraplegiát*, heveny haránt gerincvelő-gyulladást, *neuritist* és a periodikus *paralysist*. Az illetékes járványügyi hatóságok felé bejelentésre kötelezett a gyanús eset. Az értesülést követően meg kell kezdeni az eset kivizsgálását, illetve a kötelező mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálatához szükséges minták begyűjtését. A vizsgálat a többi enterovírus kimutatásához hasonlóan történik. A vírusizolálási kísérlet elvégezhető (a WHO poliovírus izolálási algoritmus szerint) a klinikai mintákból (amely elsődlegesen székletmintát jelent). RT-PCR, majd egy azt követő szekvenálás történhet pozitívnak bizonyult minta esetén, illetve poliovírus esetében molekuláris módszerrel elkülöníthető egymástól a mintában feltételezetten jelen lévő vad típusú vírustörzs, a vakcina eredetű (vaccine derived poliovirus – VDPV) és az oltóanyag-törzs (OPV-szerű – oral poliovirus-like vagy Sabin-like). Ezen kívül lehetséges a vírus szerotípusának meghatározása és ellenanyag kimutatása savópárból vírusneutralizációs módszerrel.

Megelőzés

Az általános higiénés rendszabályok betartásával lehet a leginkább lecsökkenteni a fertőzés valószínűségét, de ez a megbetegedés ellen védelmet nem biztosít.

Az enterovírusok rendkívül nagy szerotípus-sokfélesége miatt vírusellenes oltóanyag kifejlesztése nehézségekbe ütközik. Hatékony védőoltás a poliovírusok ellen áll rendelkezésre, illetve jelenleg az enterovírus-71 típus ellen van elérhető vakcina, amely a Távol-Keleten engedélyezett.

A poliovírusok ellen kétféle oltóanyag létezik. Az inaktivált poliovírus-vakcina (Salk-vakcina, IPV) egy elölt vírustartalmú intramuszkuláris oltóanyag, amely a vérben ellenanyagok kialakulását indukálja. Az orális poliovírus-vakcina (Sabin-vakcina, OPV) élő, gyengített vírustörzset tartalmaz, amely a természetes fertőződéshez hasonlóan a bélben lokális immunitást alakít ki (IgA-termelés) a vérben megjelenő ellenanyagválasz mellett. Az OPV-vel oltottak a széklettel ürítik az attenuált poliovírust, így a környezetükben lévő fogékony személyeket fertőzhetik. Az OPV-törzsek képesek mutálni az ember emésztőcsatornájában, az egyes mutációk lehetővé teszik a vírus neurovirulenciájának visszanyerését, amely a vakcinához társult bénulásos *poliomyelitis* (vaccine associated paralytic poliomyelitis – VAPP) kialakulásához vezethet. Ezek a cirkuláló vakcina eredetű poliovírusok (circulating vaccine derived polioviruses – cVDPV) ma is jelen vannak a Földön bizonyos régiókban. Magyarországon korábban mindkét vakcinatípust alkalmazták, 2006 óta azonban csak IPV-vel immunizálnak. Az oltási rendnek megfelelően a gyermekek öt oltásból álló oltási sorozatban részesülnek 2, 3, 4, és 18 hónapos, majd 6 éves korban.

Terápia

Enterovírus-fertőzésre specifikus antivirális terápia nem áll rendelkezésre. A kezelés tüneti és szupportív lehet, súlyos esetekben immunoglobulin-kezelés (IVIG) jöhet szóba.

IRODALOM

- Cherry JD, Krogstad P. Enteroviruses, Parechoviruses, and Saffold viruses. In Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, et al. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. (8th ed.) Elsevier, Philadelphia, 2019.
- Harvala H, et al. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. *J Clin Vir.* 101 (2018) 11-17.
- Jing-Yi Lin, et al. Viral and host proteins involved in picornavirus life cycle. *Journal of Biomedical Science* 2009, 16:103.
- Modlin JF. Introduction to the Enteroviruses and Parechoviruses. In Bennett JE, et al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. (7th ed.) Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia, 2010.
- Ray CG. Enteroviruses. In Kenneth James Ryan, C. George Ray, John C. Sherris (eds.): *Sherris Medical Microbiology: An Introduction to Infectious Diseases* (4th ed.). USA, McGraw-Hill, 2004.
- Romero JR, Modlin J F. Coxsackieviruses, Echoviruses, and Numbered Enteroviruses. In John Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser (eds.): *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (8th ed.), Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2015.
- Rotbart HA, Hayden FG. Picornavirus infections: a primer for the practitioner. *Arch Fam Med.* 2000 Sep-Oct;9(9):913-20.
- Semler BL, Ertel KJ. Picornaviruses: Molecular Biology. In Dr. Brian WJ. Mahy, Dr. Marc HV, van Regenmortel (eds.): *Desk Encyclopedia of General Virology*. San Diego, Academic Press/Elsevier Ltd., 2010.

Rhinovírusok

KUTI DÁVID

A rhinovírusok taxonómiaiag ugyancsak a *Picornaviridae* víruscsalád *Enterovirus* genusába tartoznak, azonban a genus többi tagjától eltérően a bélrendszerben jellemzően nem tudnak szaporodni, és az enterovírusokhoz képest nagyobb gazdafaj-specifitás jellemzi

őket. Ezen különbségek és az eltérő diagnosztika miatt szükséges külön alfejezetben foglalkozni velük.

Biológiai tulajdonságok

A rhinovírusok az enterovírusokkal ellentétben kevésbé pH-stabilak, inaktiválódásuk pH = 6,0 alatt elkezdődik, a teljes inaktiválódás pH = 3,0-nál bekövetkezik, viszont a rhinovírusok többsége az enterovírusoknál hőstabilabb, fertőzőképességüket szobahőmérsékleten akár napokon keresztül megőrzik. Nemionos detergenssekkel és lipidoldószerekkel szemben ellenállóak.

Terjedési mód, epidemiológia

A rhinovírusok a nátha kórokozói, melyek többnyire a hideg időszakban okoznak kisebb, lokális járványokat. A rhinovírus-fertőzés terjedése leginkább a vírust tartalmazó légúti szekrétaumok segítségével valósul meg, azonban számos kísérlet bizonyította, hogy a vírus-transzmisszió direkt kontaktus útján is történhet, ahol a kéznek kulcsszerepe van a fertőzés átadásában. Különösen igaz ez rossz berögződések alkalmazása esetén, így például, ha a beteg a tenyerébe tüszent vagy gyakran nyúl az arcához. Kísérletek igazolták, hogy virucid anyaggal történő kézmosással a fertőzés továbbadása meggátolható. Természetesen, struktúrájukból adódóan – burok nélküli vírusok – a külvilágban hosszú ideig képesek megőrizni infektivitásukat. Használati tárgyakkal és aeroszol útján történő vírus-transzmisszió előfordul ugyan, de nem ez a jellemző, a megelőzésben itt is fontos, hogy lehetőség szerint mellőzzük az arc érintését. A nátha vírusai hatékonyan be tudnak hatolni intranazálisan és a konjunktíván keresztül, ellenben orálisan nem. Míg egyes légúti vírusok, mint például az influenzavírus vagy az RSV a légutak epitélisejtjeinek roncsolását okozzák, a náthát okozó vírusok megbénítják azokat, viszont szerkezetileg épek maradnak. Ennek ellenére a humán rhinovírus (HRV) meg tudja zavarni az epitélisejtek védőgát funkcióját, és egyéb kórokozónak tud utat nyitni. Egyre több tanulmány foglalkozik a rhinovírusok alsó légúti infekciókban betöltött szerepével, és ezek közül több is igazolja, hogy ezek a vírusok is képesek az alsó légutak sejtjeit megfertőzni és gyulladáskeltő reakciókat elindítani. Az eredeti vélekedéssel szemben – mely szerint a HRV-nek leginkább a 33 °C kedvez és 37–39 °C-on csökken a vírusreplikáció – sikerült bizonyítani, hogy 37 °C-on is megfelelő vírustitert lehet elérni az infekció kialakításához. A nátha vírusaihoz köthető megbetegedés- és fertőzésszámok a csecsemők és kisgyermekek körében a legmagasabbak és a kor előrehaladtával csökkennek. Epidemiológiai vizsgálatok azt bizonyították, hogy a HRV által okozott megbetegedésszámban ősz elején és tavasz végén van pozitív kiugrás, illetve a légúti tünete-

ket okozó megbetegedések kórokozói közül a tavasz, a nyár és az ősz domináns vírusai, szemben az influenza-vírussal és az RSV-vel, melyek télen okozzák a legtöbb megbetegedést. E vírusok világszintű elterjedését bizonyítja, hogy trópusi, szubtrópusi és félsivatagi éghajlaton egész évben az összes HRV speciest sikerült kimutatni.

Klinikum

A rhinovírusok által okozott leggyakoribb betegség az általános nátha, melynek tünetei az orrfolyás, tüszögés, torokfájás, de más kevésbé általános tünetek is társulhatnak, például fejfájás, köhögés és rossz közérzet. A nátha általában láztalan lefolyású. A tünetek jellemzően 2 napos inkubációs idő után jelentkeznek és 7–14 napig állnak fenn. Megfigyelések szerint dohányosoknál a tünetek elhúzódnak. A perifériás vér fehérvérsejt-összetétel változásából gyanakodhatunk rhinovírus-fertőzésre, ha a fertőzés első napján emelkedett neutrofil- és csökkent limfocitaszámot tapasztalunk, azonban ezek az eltérések néhány napon belül normalizálódnak. A HRV-fertőzések egyharmada tünetmentes. A molekuláris módszerek fejlődésével azonban világossá vált, hogy a tünetmentes fertőzés meglehetősen általános, különösen gyermekek-nél. A HRV kimutatása tünetmentes egyéneknél elhúzódó, tünetek utáni vírusürítést vagy a tünetek megjelenése előtti inkubációs periódust is tükrözheti. A tünetmentes HRV-hordozás a középkorúak és idősek körében kevésbé jellemző.

Bár a pontos patogenezis nem ismert, a HRV-fertőzés kapcsán a betegek gyakran köhögnek, módosult pulmonáris funkciók tapasztalhatók, akár asztmás rohamok alakulhatnak ki leginkább gyermekekben, és krónikus alapbetegség esetén – cisztás fibrózis, krónikus bronchitis, COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség) – a tünetek súlyosbodhatnak.

Bár kruppot jellemzően a parainfluenzavírusok okoznak, azonban HRV-fertőzött gyerekeknél szintén sikerült megfigyelni, illetve bakteriális társókórokozókval középfülgyulladás is kialakulhat.

Laboratóriumi diagnosztika

Mintavételezés

A diagnosztikai mintát a tünetek jelentkezését követően a lehető leghamarabb célszerű levenni, mivel a vírusedényiség a légutakban az első két napban a legmagasabb. Felső légúti mintavételezés esetén steril vattapálcával vett orr-garatminta vagy orrüregmosó folyadék célravezető a szájgaratból vett mintával szemben. A vattapálcával vett mintát VTM-be (vírus transzport médium) kell belemosni, majd a mintavételi pálcát el kell távolítani a VTM-ből.

Alsó légúti minták közül leginkább a bronchus- és tracheamosolyadékok, illetve BAL (bronchoalveolaris lavage) jöhetnek szóba, alkalmanként tüdőbiopsziáminta lehet indokolt. Abban az esetben, ha a diagnosztika a mintavétel helyétől eltérő helyen történik, a légúti minták hűtése szükséges. Hosszabb ideig tartó tárolás esetén $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, hosszú szállítás esetén szárazjégben helyezhetjük el a mintát.

Diagnosztika

A HRV esetében lehetőség van szerológiai módszerek alkalmazására. A vírus ellen termelt antitesteket vérszérumból vagy akár orrváladékból is ki lehet mutatni vírusneutralizációs próbával, plakkredukciós vizsgálattal, komplementkötési reakcióval vagy ELISA-val. Rutindiagnosztikában azonban ritkán alkalmazzák ezeket a módszereket, ugyanis a specifikus ellenanyagok az akut fertőzést követő 1–3 hét múlva jelennek meg, ráadásul a sok szerotípus miatt kevés diagnosztikai relevanciával rendelkeznek. Ezzel szemben epidemiológiai vizsgálatok és tanulmányok elengedhetetlen módszerei.

Bár manapság nagy érzékenységgű, jól megtervezett molekuláris metodikák állnak rendelkezésre, a rhinovírusok diagnosztikájában nemzetközi „gold standard” módszer a vírusizolálás. Eleinte primer majomveseszöveten végezték, annak ellenére, hogy csak néhány törzshöz használható sikeresen, manapság az LLC-MK2 majomvese-sejtvonal alkalmazható. Nagyobb érzékenységet mutatnak a HEFL (human embryonic lung fibroblast cells), így a WI-38 vagy MRC-5 sejtvonalak, a HEK (human embryonic kidney cells) sejtvonalak, szélesebb körben használatosak a HeLa-származékok. Érdemes megjegyezni, hogy javasolt többféle sejtvonalat használni, továbbá a mintához a leoltás előtt adhatunk interferon ellen termelt ellenanyagot, mely gyerekektől vett minta esetén szignifikánsan növeli a sikeres izolálás valószínűségét. Az izolálás sikerességét a CPE (citopátiás hatás) vizsgálatával ellenőrizhetjük, melyet általában egy héten belül tapasztalhatunk. Jellemzően az oltást követő második, harmadik napon már jelentkezik. Rutindiagnosztikában a legelterjedtebb módszerek a polimeráz láncreakción (PCR) alapuló metodikák. Mivel a rhinovírusok RNS-vírusok, a PCR-reakciót egy reverz transzkripció lépésnek kell megelőznie. Számos hatékony Real Time RT-PCR eljárás létezik a HRV célzott és gyors detektálására légúti mintákból. Jellemzően multiplex rendszerben, más virális légúti kórokozókkal együtt történik a vizsgálat. A rhinovírusokat célzó molekuláris diagnosztikai eljárások fő targetje a vírusgenom 5' nem kódoló régiója. Genotipizáláshoz a VP1 és VP4 gének amplifikálása és szekvenciaelemzése használatos,

illetve fontos kutatási terület szekvenálás szempontjából az RNS-dependens RNáz-t kódoló régió is. 2009 óta az összes ismert humán patogén HRV szerotípus teljes szekvenciáját publikálták, köszönhetően a teljes genom-szekvenálási eljárások (WGS) elterjedésének. Érdemes megjegyezni, hogy néhány esetben keresztreakció tapasztalható az enterovírusokkal a genetikai hasonlóságok miatt.

Megelőzés

Bár erősen kutatott téma, jelenleg sem áll rendelkezésre rhinovírusok ellen hatékony humán vakcina. Akárcsak az enterovírusoknál, itt is nehézséget okoz, hogy a rhinovírusoknak ugyancsak nagyszámú szerotípusa van. Emiatt igencsak felértékelődnek az általános, légúti infekciók elkerülését célzó preventív intézkedések.

Terápia

Rhinovírusok elleni célzott és specifikus terápia nem létezik, viszont számos kutatás biztató eredményeket hozott széles spektrumú antivirális szerek használatát illetően. Ezek közül a leginkább kutatottak a kapszidkötő gyógyszerek, melyek meggátolják a vírus interakcióját a sejt felszíni receptorral. Kísérletek folynak különböző immunmodulátorok felhasználását illetően, azonban ezek alkalmazása humán terápiában még nem kiforrott. Súlyos esetekben a tüneti és szupportív terápiát kell előnyben részesíteni.

IRODALOM

- Casanova V, Sousa FH, Stevens C, Barlow PG. Antiviral therapeutic approaches for human rhinovirus infections. *Future Virol.* 2018;13(7):505-518.
- Do DH, Laus S, Leber A, et al. A one-step, real-time PCR assay for rapid detection of rhinovirus. *J Mol Diagn.* 2010;12(1):102-108.
- Jacobs Samantha E, Lamson Daryl M, George Kirsten St, Walsh Thomas J. Human Rhinoviruses. *Clinical Microbiology Reviews.* Jan 2013, 26 (1) 135-162.
- McLean GR. Developing a vaccine for human rhinoviruses. *J Vaccines Immun.* 2014;2(3):16-20.
- Semler BL, Ertel K J. Picornaviruses: Molecular Biology. In Dr. Brian WJ. Mahy, Dr. Marc HV. van Regenmortel (eds.): *Desk Encyclopedia of General Virology.* San Diego, Academic Press/Elsevier Ltd., 2010.
- Turner Ronald B, Couch Robert B. Rhinoviruses, Knipe, David M, Howley, Peter M. (eds.): *Fields Virology,* (5th ed.), Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Hepatovirus nemzetség

HETTMANN ANDREA

Hepatitis-A-vírus

Bár sárgasággal járó fertőzések megbetegedéseket már az ókori Kínában leírtak, csak jóval később különböztették meg a májgyulladás járványos, fekál-orál úton terjedő formáját a szérumhepatitisként ismert parenterálisan terjedő formájától. Előbbire *MacCallum* 1947-ben javasolta a hepatitis-A elnevezést, míg utóbbit elnevezték hepatitis-B-nek.

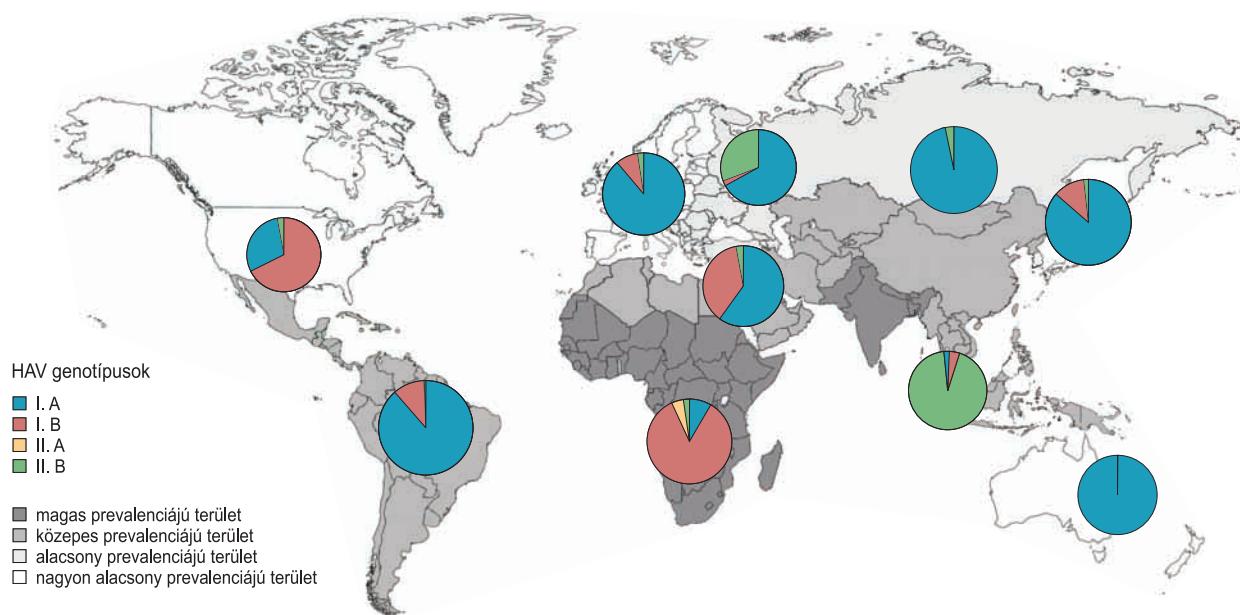
Taxonómia

A virion morfológiája és a genom organizációja alapján a hepatitis-A-vírus a *Picornaviridae* családba került besorolásra, a család *Hepatovirus* genusának egyetlen tagja. Számos tulajdonsága különlegessé teszi a víruscsoporton belül, így a vírus nagyfokú ellenállóképessége a környezeti feltételekkel szemben, a genom kismértékű változékonysága, a virion morfogenezise, valamint az, hogy nem citopatogén vírus, és szövettenyészetekben lassan szaporodik. A genom szekvenenciaanalízise alapján a *Hepatovirus* genuson belül a vírusnak három humán megbetegedést okozó genotípusa ismert, mindegyiknek van A és B szubtípusa. Az egyes genotípusok között a nukleotidrendben minimum 15% az eltérés, míg a szubtípusok esetében ez az érték minimum 7,5%. A genotípusok jellemző eloszlását lásd a 33.1. ábrán. Ha-

zánkban jellemzően az IA és az IB genotípus mutatható ki. A nukleotidszinten található diverzitás ellenére a hepatitis-A-vírusnak csak egy szerotípusa ismert, vagyis bármilyen genotípus ellen a Föld bármely pontján termelt antitestek megfelelő védelmet nyújtanak az újbóli vírusfertőzés ellen. A *Hepatovirus* genus másik három genotípusa majmokat fertőz.

Morfológia és biológia

A környezetbe kikerülő virion kisméretű, burok nélküli, ikozahedrális szimmetriát mutat. A HAV szerkezetének köszönhetően rendkívül ellenálló mind a hő, mind pedig a pH változása szempontjából, lipidburok hiányában alkoholalapú detergenssek hatásának is ellenáll. Fertőzőképességét szobahőn legalább egy hónapig, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt tárolva évekig megőrzi. A genom egyszálú, pozitív irányultságú, lineáris RNS-genom, hossza mintegy 7,5 kb. A genom szerveződését lásd a 33.2. ábrán. A HAV esetében nem találjuk meg a genom 5' végén az eukarióta mRNS-re jellemző, a transláció inicializációjában fontos 7-metil-guanin CAP struktúrát. A genom 5' végén hosszú nem átíródó régió van (NonTranslated Region – NTR), mely kovalensen kapcsolódik egy virális proteinhez, a VPg-hez (a 3B gén terméke). A genom egyetlen nyitott leolvasási keretet (Open Reading Frame – ORF) tartalmaz, egyetlen nagy polipeptidként íródik át. A transláció inicializációját az 5' NTR-szakaszban található, ún. IRES (Internal Ribosomal Entry Site) végzi, ehhez elengedhetetlen – így szigorúan konzervatív – ennek a szakasznak a másodlagos struktúrája. A polipeptid kódoló szakaszt egy rövid 3' NTR-régió követi,

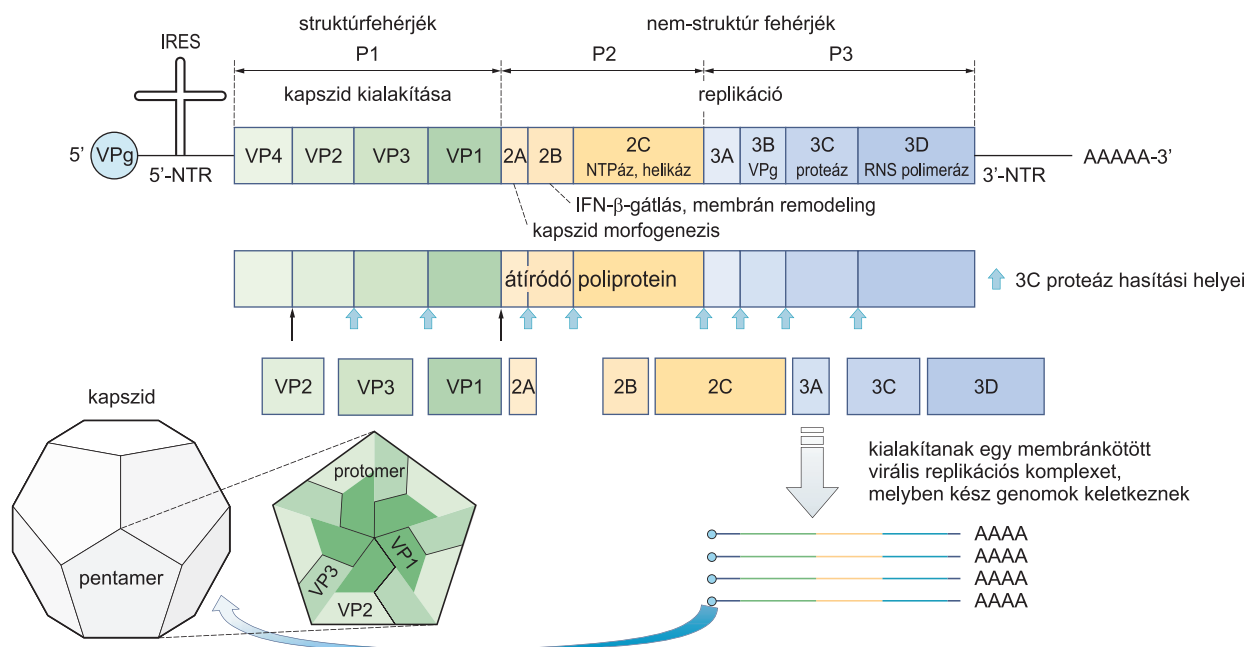


33.1. ábra. Az anti-HAV IgG ellenanyagok prevalenciája, valamint a jellemző HAV-genotípusok eloszlása a Föld egyes régióiban (Kroneman, et al. Euro Surveill 2018 23(37) :pii=1700802 alapján módosításokkal. Az USA-ból származó genotípus-eloszlás adatok csak néhány államban voltak elérhetőek, nem országos eredmények)

a genom az eukarióta mRNS-re jellemző poli-A farokban végződik. A citoplazmában a translációval párhuzamosan történik a poliprotein proteolitikus hasítása. Ez az érési folyamat vezet a vírus strukturális és nem-strukturális proteinjeinek kialakulásához. Az érett vírusfehérjék elnevezése követi a *Picornaviridae* családra jellemző konvenciókat. Ezek az N-terminustól haladva először a virion felépítésében szerepet játszó struktúrproteinek (VP4, VP2, VP3, VP1). Az érett virionban a HAV esetében a VP4 nem mutatható ki, a másik három struktúrproteinből 60–60 alkotja a kapszidot (szerveződésüket lásd a 33.2. ábrán), azonban a kapszid kialakulásához elengedhetetlen mind a VP4, mind a 2A fehérje jelenléte. A neutralizáló ellenanyagok a VP3 és VP1 által alkotott konformációs epitópok ellen termelődnek. A poliprotein hasítása jórészt a 3C kimotripszinszerű proteáz aktivitásának köszönhető, ez a vírus egyetlen proteáz aktivitású fehérjeje. Ugyanakkor megfigyelték, hogy a poliprotein hasításában a virális proteáz mellett egy vagy több celluláris proteáz is közreműködik. A genom többi nem-struktúr proteinje (2B, 2C, 3A, 3B, 3D) a vírus replikációjában játszik szerepet. A fehérjék egy membránkötött replikációs komplexet hoznak létre, a 2B fehérjének fontos szerepe van a gazdasejt membránjának átszervezésében. Az RNS-replikáció citoplazmatikus vezikulumok felszínén történik meg. Ezekben a komplexekben a pozitív irányultságú genomról a vírus RNS-dependens RNS-polimeráza (3D) egy negatív irányultságú másolatot képez, az átmeneti kétszálú termékről párhuzamosan több pozitív polaritású RNS-genom íródik át, melyek majd a kész kapszidokba csomagolódnak.

A HAV replikációja több szempontból is különleges a *Picornaviridae* családon belül. A HAV – ellentétben az enterovírusokkal és a rhinovírusokkal – nem citopatógen vírus, a vírus replikációja a gazdasejt fehérjeszintézisével párhuzamosan zajlik. A HAV IRES kifejezetten kis hatékonysággal képes a transláció irányítására, emellett a HAV-nak a translációs komplexe kialakításához szüksége van az eukarióta sejtekben a transláció inicializálásáért felelős eIF4G iniciációs faktorra. Ezáltal ez a faktor a fertőzött sejtekben továbbra is intakt marad, lehetővé téve a gazdasejt saját fehérjeinek szintézisét. Így a HAV a saját, kisebb hatékonyságú translációjával verseng a gazdasejttel az elérhető tRNS-ekért, ami a *Picornaviridae* családban egyedülként kodonhasználati eltolódást eredményez az eukarióta sejtek által ritkán használt kodonok felé. Mivel azok a tRNS-esek, amelyek ezeket a kodonokat ismerik fel, kisebb számban vannak jelen a gazdasejtben, a ritka kodonok használata hozzájárul a HAV lassabb replikációjához. Ezen kodonok használatának azonban a vírus szempontjából fontos szerepe van: a kapszidot kódoló régióban stratégiai fontosságú ezek elhelyezkedése, itt ugyanis a transláció megakad (kis arányban fordulnak elő a szükséges tRNS-ek, azok transzportja időbe telik), ez az idő szükséges ahhoz, hogy a kapszidproteinek megfelelő térszerkezete kialakuljon (folding). Mivel a felszíni aminosavak 15%-át ritka kodonok határozzák meg, ráadásul ezek vagy a felszíni epitópokban vagy azokhoz közel helyezkednek el, a ritka kodonhasználat hozzájárul a HAV alacsony kapszid, illetve antigén variabilitásához.

A vírus az esetek döntő többségében táplálék- vagy folyadékbevitellel kerül az ember szervezetébe, és elsőd-



33.2. ábra. A HAV-genom szerveződése, legfontosabb fehérjei és azok funkciói

legesen a májsejtekben szaporodik. A virionok a portális keringéssel jutnak el a hepatociták bazolaterális membránjához, a májsejtekbe receptor közvetítette endocitózissal kerülnek be, feltételezett receptoruk a HAVCR1 vagy Tim-1 (HAV Cellular Receptor 1, T-cell Immunoglobulin and Mucin domain 1). A fertőzött sejtől való kijutáshoz az elkészült virionok bimbózással (ezáltal membránnal határolva) multivezikuláris testekbe vagy az extracelluláris térbe kerülnek. Az utóbbi évek kutatásai egyértelművé tették, hogy a szervezetben a hepatitis-A-vírus ún. „kváziburkos” formában mutatható ki. Akut fertőzés során a vérben a virionok gazdasejt eredetű membránnal körülvett formában keringenek. A kváziburkos forma jellemzője, hogy a viriont körülvevő gazdasejt eredetű membránban nincsenek jelen virális proteinek (peplomerek), ami megkülönbözteti őket a valódi burkos vírusokra jellemző lipidburoktól. Ezzel a mechanizmussal a vírus exocitotikus vezikulának álcázva magát kering a vérben, és antigénjei rejtve maradnak a neutralizáló ellenanyagok elől. A HAV-virion ebben a formában is megőrzi infektivitását, a sejtbe való bejutására az a modell a legvalószínűbb, hogy a membránnal határolt vírus endocitotikus vezikulaként kerül a sejt belsejébe, ahol késői endoszómába vagy lizoszómába kerül, a membránburok itt kerül lebontásra, a virion pedig kapcsolatba kerülhet a sejtfelszíni receptorával, és bejuthat a citoplazmába. A neutralizáló ellenanyagok is ilyenkor férhetnek hozzá a HAV-virion felszíni epitópjaihoz és akadályozzák meg a HAV bejutását a májsejtekbe. A HAV-virionok a székletben már kizárólag burok nélküli formában mutathatók ki, a vírusok nagy valószínűség szerint akkor szabadulnak meg a buroktól, amikor a hepatociták apikális membránján át kikerülnek az epcsatornácskába. A HAV (és a hozzá hasonló életciklusú HEV is), úgy tűnik, a szervezetben a burkos vírusok előnyeit élvezik, míg a külvilágba kikerülve a burok nélküli vírusok terjedéskor fölényét használják ki, hiszen ez a forma a lipidburok hiánya miatt sokkal ellenállóbb a környezeti hatásokkal szemben, könnyebben fertőz, és a stabil protein kapszid képes hónapokig megvédeni az egyébként könnyen lebomló, instabil RNS-genomot.

Klinikum

A HAV klinikai manifesztációja a tünetmentes fertőzéstől a fulmináns hepatitiszig terjed. Az esetek 99 százalékában spontán gyógyul, krónikus fertőzés nem alakul ki, a betegség lefolyása többnyire enyhe. A tünetes megbetegedés kialakulásának valószínűsége összefügg a páciens korával. Hat év alatti gyerekeknél a tünetmentes fertőzés aránya 70%, míg felnőttek esetében az arány fordított, 70%-uk tüneteket mutat. Az inkubációs idő 15 és 50 nap közötti, átlagosan 30 nap. Ezen idő alatt a fertőzött személy tünetmentes, bár közben aktív

vírusreplikáció zajlik. A tünetek megjelenése előtt körülbelül egy héttel kezdődik a viraemia, valamint a víruspartikulumok megjelennek a székletben is, a vérhez képest nagyságrendekkel nagyobb mennyiségben. A fertőzött személy tehát már a tünetek megjelenése előtt is fertőz. Akut hepatitis esetén rövid prodromális fázis (megfázásos jellegű tünetek, étvágytalanság, gyengeség, izomfájdalom, láz) után jelennek meg a májspecifikus tünetek: a magas szérumbilirubinszint miatti sárgaság, krónikus viszketés, a bilirubinuria miatti sötét vizelet és sápadt színű széklet. A vírus önmagában nem citopatogén, a májsejtek szétesése immunrendszer által mediált folyamat, melyben részt vesz mind a veleszületett, mind az adaptív immunrendszer. A felsorolt tünetek többnyire 1–6 héten belül fokozatosan megszűnnek, azonban ritkán elhúzódó, 6–12 hónapig tartó hepatitis alakul ki relapsusokkal. Az esetek kis százalékában extrahepatikus tünetek is megjelenhetnek, főleg az elhúzódó megbetegedések esetében. Ezek közül a kiütések és az arthralgia a leggyakoribbak, de előfordul vasculitis, glomerulonephritis, cryoglobulinaemia, myocarditis, valamint neurológiai kórkepek is. A fulmináns hepatitis ritka szövődmény (<1%) HAV-fertőzés esetében, legnagyobb a valószínűsége csecsemőkben, ha nincsenek védelmet nyújtó anyai ellenanyagok; illetve idősebb, egyéb krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél.

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

A kórokozó elsődlegesen fekálorál terjedésű, rendszerint széklettel szennyezett kéz, tárgyak, élelmiszerek, ivó- és fürdővíz közvetítésével terjed. Mivel infektiós dózisa alacsony (10–100 vírus közé tehető), a kontaktussal történő terjedés is nagyon gyakori (családon belül, munkahelyen stb.). A rövid viraemiás időszak alatt a parenterális terjedés is lehetséges. Nehezíti a vérkészítményekkel történő terjedés megakadályozását, hogy a viraemia megelőzi a tünetek megjelenését. Bár ez utóbbi ritka esemény, Magyarországon is voltak már igazoltan transzfúzióhoz köthető megbetegedések.

Párhuzamosan az egészségügyi rendszer fejlődésével, illetve a HAV elleni vakcina megjelenésével, az utóbbi évtizedekben a HAV incidenciája csökkenő tendenciát mutat, azonban a populáció csökkent átfertőzöttsége miatt kialakuló járványoknak köszönhetően egyes években megugorhat az ismert esetek száma. Becslések szerint évi 15 millió HAV-fertőzés történik a világon, ezeknek nagyjából 10%-a jár tünetekkel. A fertőzés előfordulási gyakorisága szorosan korrelál az adott térség szocioökonómiai státuszával. Az anti-HAV IgG jelenléte alapján a Föld egyes térségeit magas, közepes, alacsony és nagyon alacsony prevalenciájú területekre oszthatjuk (lásd 33.1. ábra). A magas prevalenciájú területekre (min.

50%-a a populációnak anti-HAV IgG-pozitív) alacsony szocio-ökonómiai státusz, nem megfelelő ivóvízellátás és rossz higiéniai viszonyok jellemzők. Ezek a területeken a lakosság jellemzően öt éves korra átesik a fertőzésen, felnőttkorra a népesség megfelelő védelemmel rendelkezik, ezért – ellentétben a HEV-vel – nagy járványok nem alakulnak ki. A közepes és alacsony prevalenciájú területeken (anti-HAV IgG prevalencia 15–50%, illetve 15% alatti) a higiéniai viszonyok javulásával párhuzamosan az utóbbi évtizedekben az anti-HAV ellenanyag prevalencia csökkenése volt megfigyelhető, főleg a fiatalabb korosztályokban. Ennek eredményeképpen a populáció felnőttkorban is fogékony marad a HAV-fertőzésre, ami a jobb szocio-ökonómiai viszonyok ellenére a felnőtt korosztályban magasabb incidenciát és nagyobb arányú klinikailag manifesztálódott betegséget eredményez. Magyarország a közepes prevalenciájú országok közé tartozik. Legutóbb 2000-ben volt nálunk szeroepidemiológiai szűrés, az akkori eredmények szerint a 30 év alatti korosztályban csak a vizsgált személyek 10%-a rendelkezett ellenanyaggal a HAV-vírus ellen. Sajnos azóta nem voltak széleskörű vizsgálatok, de feltételezhető, hogy a mai felnőtt populáció nagy része fogékony a fertőzésre. Az alacsony prevalenciájú területeken (anti-HAV IgG prevalencia <15%) a felnőtt populáció ki van téve a HAV-vírussal történő fertőzésnek, ami a veszélyeztetett populációkban (intravénás droghasználók, MSM-populáció) járványokat eredményez. A globalizációval az élelmiszerek is nagy távolságokat tesznek meg a termelés helyétől a fogyasztókig. Ez a HAV nagy ellenállóképessége miatt magában rejti HAV-fertőzés veszélyét az arra fogékony közösségekben. 2014–2015-ben például nagyszámú hepatitis-A-fertőzést azonosítottak több nyugat-európai országban, amelyek importált fagyasztott bogyós gyümölcsök fogyasztásához voltak köthetőek.

Laboratóriumi diagnosztika

A 18/1998-as NM rendelet hatályos változata alapján hepatitis-A-fertőzés esetén bejelentendő a valószínűsíthető és a megerősített eset. Előbbi esetén teljesülnie kell a klinikai kritériumoknak, és mellé valamilyen epidemiológiai kapcsolatnak is fenn kell állnia más fertőzöttekkel vagy fertőzési forrással. Utóbbi azt jelenti, hogy a fertőzést laboratóriumi vizsgálatok is igazolták. A megbetegedések halmozott előfordulása esetén a kormányhivatal elrendelheti a klinikai minták területileg illetékes mikrobiológiai laboratóriumba történő beküldését. A járványügyi tipizáló vizsgálatok a referencialaboratóriumban történnek.

A fertőzés diagnosztizálása leggyakrabban az IgM típusú ellenanyag-kimutatásán alapul. Az anti-HAV IgM akár már a tünetek megjelenésekor, de a tünetek megjelenését követő egy héten belül szinte biztosan kimutat-

ható, és a pozitívitas jellemzően hat hónapig fennmarad. A fertőzés lezajlása után a vérben kimutathatók az anti-HAV IgG ellenanyagok, melyek élethosszig tartó védettséget biztosítanak az újrafertőződés ellen. Laboratóriumi kimutatásuk jelentősége egyrészt abban áll, hogy alkalmas a fertőzés átvészelttségének bizonyítására, így szeroepidemiológiai szűrésekben használható. Másrészt a HAV-oltás után kialakuló anti-HAV IgG ellenanyag-titer vizsgálatával megállapítható, hogy kialakult-e/fennáll-e megfelelő védelem az oltásokat követően.

Az ellenanyag-vizsgálatok mellett lehetőség van direkt vírusnukleinsav kimutatására PCR-reakció segítségével szérumból vagy széketből. Ennek a hepatitis-A esetében a rövid viraemia, a döntő többségében enyhe lefolyás és a krónikus vírushordozás hiánya miatt kisebb a jelentősége, elsősorban akkor szükséges a használata, ha a páciensnek nincsen megfelelő immunválasza (immunszuppresszált betegek, csecsemők), illetve járványügyi vizsgálat esetén. Utóbbi esetben a PCR-termék nukleinsavsorrendjének meghatározásával, amennyiben a szekvenciák egymással megegyeznek, bizonyítható a fertőzések közötti epidemiológiai kapcsolat.

A HAV tenyésztése lehetséges, rendelkezésre állnak megfelelő sejtvonalak (pl. MRC-5 humán diploid sejtek, Vero afrikai zöldmajomvese epithelsejtek), azonban a HAV szövettenyésztésben lassan növekszik, nem ér el magas titert, többféle mutációnak kell bekövetkeznie ahhoz, hogy adaptálódjon a szövettenyésztéshez, ráadásul citopátiás hatás híján a fertőzött sejtek kiválasztása is nehézkes. Ezen tényezők miatt a diagnosztikában nem használják a tenyésztést a hepatitis-A-vírus kimutatására.

Megelőzés és kezelés

A vírus ellenálló a pH- és hőváltozás szempontjából, lipidburok hiányában éternek, kloroformnak is ellenáll. Autoklávozás, sütés, főzés, UV, formalin, hipoklorit azonban inaktíválja. Gyakori alapos szappanos kézmosással és a személyi higiéne általános betartásával csökkenthető a vírussal történő fertőződés esélye. Emellett a megelőzésben fontos néhány általános szabály betartása. Endémiás területre utazóknak ajánlott, hogy csak palackozott ásványvizet igyanak, lehetőleg jégkocka nélkül, az ételeket csak megfelelő hőkezelés után fogyasszák el. Különösen kerüljék a nyers kagylók fogyasztását, mivel ezen állatok életmódjuk miatt nagymértékben feldúsítják szervezetükben a vírus koncentrációját.

A hepatitis-A ellen 1995 óta létezik vakcina, mely inaktivált vírust tartalmaz. Az immunizálás javasolt egyrészt az endémiás területekre utazóknak, másrészt azoknak, akik állapotuk vagy életmódjuk miatt fokozottan ki vannak téve a HAV-fertőzés veszélyének (krónikus májbetegségben szenvedők, egészségügyi dolgozók, ho-

moszexuális férfiak, intravénás droghasználók). Emellett fontos a bizonyított HAV-fertőzöttek kontaktjainak posztexpozíciós profilaxisa, az aktív védőoltás ugyanis még két héttel a fertőzést követően is 95%-ban megakadályozza a betegség kialakulását. A megfelelően alkalmazott oltást követő immunitás időtartamát legalább húsz évre becsülik.

A HAV okozta akut hepatitis kezelése leginkább tüneti, speciális antivirális szerek nem állnak rendelkezésre.

IRODALOM

Feng Z, et al. Naked Viruses That Aren't Always Naked: Quasi-Enveloped Agents of Acute Hepatitis. *Annu Rev Virol.* 2014, 1: 539-560.

Hartard C, et al. Emerging Hepatitis E virus compared with Hepatitis A virus: a new sanitary challenge *Rev Med Virol.* 2019, 29(6)e2078.

Kroneman, et al. Usability of the international HAVNet hepatitis A virus database for geographical annotation, backtracing and outbreak detection. *Euro Surveill.* 2018;23(37):1700802.

Pintó RM, et al. Hepatitis A Virus: State of the Art. *Food Environ Virol.* 2010, 2:127-135.

Stanley LM, et al. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention *J Hepatol.* 2017 68(1): 167-184.

Walker CM. Adaptive Immune Responses in Hepatitis A Virus and Hepatitis E Virus Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9:a033472.

34. POLYOMAVIRIDAE

CSOMA ESZTER

Bevezető

A *Polyomaviridae* családba a humánpatogén polyomavírusok (HPyV) mellett különböző állatfajokat, emlősöket, madarakat, halakat fertőző vírusok is tartoznak. Az elsőként felfedezett polyomavírusról az 1950-es években hamar bizonyították, hogy rágcslókban többféle tumort is képes okozni. Innen ered a vírusok neve: poly=sok, oma=tumor. Ma már pontosan ismerjük a vírusgenomok szekvenciáját, így tudjuk, hogy valamennyi polyomavírus korai antigénjei miatt potenciálisan tumorkeltő. A humánpatogének közül a 2008-ban felfedezett Merkel-sejt polyomavírusról igazolták, hogy tumorvírus. Emellett növekszik a bizonyíték, miszerint a BK-polyomavírus urothelialis tumorok okozója lehet.

Taxonómia, áttekintés

Az első két humánpatogént, a BK- és JC-polyomavírusokat (BKPyV és JCPyV) 1971-ben izolálták klinikai tüneteket mutató betegből klasszikus virológiai módszerekkel. A BK-polyomavírúst egy vesetranszplantált, urether stenosis tünetekkel rendelkező beteg vizeletéből, a JC-polyomavírúst pedig progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) tüneteit mutató beteg agyszövetéből izolálták. A két vírusfaj taxonómiai neve: *humán polyomavírus 1* (=BKPyV) és *humán polyomavírus 2* (=JCPyV). A célzott vírusvadászatnak köszönhetően – melyet a nukleinsav-detektálási és -szekvenálási módszerek fejlődése, elérhetőbbé válása hajtott – a 2000-es évek második felétől jelentősen megnövekedett a víruscsaládon belüli, így a humánpatogén fajok száma is: *humán polyomavírus 3* (KI polyomavírus, KIPyV), *humán polyomavírus 4* (WU polyomavírus, WUPyV), *humán polyomavírus 5* (Merkel-sejt polyomavírus, MCPyV), *humán polyomavírus 6* (HPyV6), *humán polyomavírus 7* (HPyV7), *humán polyomavírus 8* (trichodysplasia spinulosa asszociált polyomavírus, TSPyV), *humán polyomavírus 9* (HPyV9), *humán polyomavírus 10* (MW polyomavírus, MWPyV), *humán polyomavírus 11* (STL polyomavírus, STLPyV), *humán polyomavírus 13* (New Jersey polyomavírus, NJPyV) és *humán polyomavírus 14* (LI polyomavírus, LIPyV). Ezeket a vírusokat nem klaszszikus módszerrel izolálták, a faji leírás a teljes genomok

szekvenciái alapján történt. A Nemzetközi Vírus Taxonómiai Bizottság (ICTV) a fajok zömét, jelenleg 112-t a nagy T-antigén aminosavszekvenciája alapján sorolja a víruscsalád 6 genusába, az *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-*, *Delta*, *Epsilon-* és *Zetapolyomavirus* genusokba. A *humán polyomavírus 12* (HPyV12) taxonómiai besorolása megváltozott, új tudományos eredmények alapján az is kétséges, hogy humán vírus-e. Mindemellett egy újabb, humánpatogénnek feltételezett vírusgenomot is publikáltak *Quebec polyomavirus* (QPyV) néven. A vírusok taxonómiai adatait, a leírás időpontját, a vírus és a név eredetét a 34.1. táblázat foglalja össze.

Morfológia

A polyomavírusok burokkal nem rendelkeznek, a virion átmérője 40-45 nm. A humánpatogén fajok ikozahedrales, 72 kapszomerből felépülő víruskapszidja három fehérjéből áll: VP1, VP2 és VP3 fehérjéből, kivéve a Merkel-sejt polyomavírúst, amely csak VP1 és VP2 fehérjét tartalmaz. A kapszid fő alkotóelemei, a pentamereket formáló VP1, amelyekhez a lényegesen kisebb mennyiségű VP2 és VP3 fehérjék kapcsolódnak a kapszid belsejében. A virion külvilág felőli felszínén kizárólag a VP1 fehérjék találhatók, így amellett, hogy a vírus receptorhoz kötődéséért felelősek, a virion antigenitását is meghatározzák. A humánpatogén polyomavírusok genomja mintegy 5000 bp méretű (4776–5387 bp), duplaszálú, cirkuláris DNS, amely kapszidfehérjékkel és gazdasejt eredetű, hisztonfehérjékkel kapcsolódik. A genom három régióra osztható: a szabályozó, nem kódoló, kontroll régióra (NCCR), a korai, illetve a késői régióra. A polyomavírusok érdekessége, hogy az NCCR, amely a replikációs origó és a transzkripció start kodonok mellett a promótereket és enhanszereket is tartalmazza, kétirányú expressziót tesz lehetővé. A genom korai és késői régiója eltérő irányban expresszálódik: egyik irányban a replikációt, génexpressziót szabályozó, és egyben transzformáló hatású fehérjéket, a kis és nagy T-antigéneket (STAg, LTA) kódoló korai régió, másik irányban pedig a késői, a virion felépítő kapszidfehérjéket (VP1, VP2, VP3), mikroRNS-eket, illetve egyes vírusoknál szabályozó fehérjét (agnoproteint) is kódoló régió. Néhány vírusfaj – így a JCPyV, MCPyV, TSPyV, NJPyV, STLPyV – esetében további fehérjék (alternatív T-antigén, illet-

34.1. táblázat. Humán polyomavírusok

Faj	Első izolátum, általánosan használt név, rövidítés	Publikálás éve	Minta, amiből felfedezték	Név eredete	Felnőtt szeropozitivitás
<i>Humán polyomavírus 1</i>	BK-polyomavírus (BKPyV)	1971	vizelet	B. K. beteg	≥ 80%
<i>Humán polyomavírus 2</i>	JC-polyomavírus(JCPyV)	1971	agyszövet	J. C. beteg	≥ 80%
<i>Humán polyomavírus 3</i>	KI-polyomavírus (KIPyV)	2007	légúti minta	Karolinska Institute	55–91%
<i>Humán polyomavírus 4</i>	WU-polyomavírus (WUPyV)	2007	légúti minta	Washington University	69–98%
<i>Humán polyomavírus 5</i>	Merkel-sejt polyomavírus (MCPyV)	2008	bőr	Merkel-sejt carcinoma (a betegség)	50–95%
<i>Humán polyomavírus 6</i>	humán polyomavírus 6 (HPyV6)	2010	bőr	felfedezés sorrendje	67–98%
<i>Humán polyomavírus 7</i>	humán polyomavírus 7 (HPyV7)	2010	bőr	felfedezés sorrendje	35–86%
<i>Humán polyomavírus 8</i>	Trichodysplasia spinulosa asszociált polyomavírus (TSPyV)	2010	bőr	trichodysplasia spinulosa (a betegség)	70–84%
<i>Humán polyomavírus 9</i>	humán polyomavírus 9 (HPyV9)	2011	vér, vizelet	felfedezés sorrendje	18–70%
<i>Humán polyomavírus 10</i>	Malawi-polyomavírus (MWPyV)	2012	széklet	Malawi (minta származási helye)	42–99%
<i>Humán polyomavírus 11</i>	Saint Louis-polyomavírus (STLPyV)	2013	széklet	Saint Louis (minta származási helye)	68–70%
<i>Humán polyomavírus 13</i>	New Jersey-polyomavírus (NJPyV)	2014	izombiopszia	The International Agency for Research on Cancer, Lyon New Jersey (a minta származási helye)	változó: 5%, 50%
<i>Humán polyomavírus 14</i>	Lyon IARC polyomavírus (LIPyV)	2017	bőr	The International Agency for Research on Cancer, Lyon	5%

ve közepes, úgynevezett middle T-antigén) expressziója is történhet. A polyomavírusok esetében tehát ellentétes irányban mindkét szálról történik transzkripció, amit két, ellentétes irányú promóter tesz lehetővé és celluláris enzim végez.

A vírus biológiai tulajdonságai

A polyomavírusok gazda- és sejtspecifikusak. Ennek egyik meghatározója a vírus által a sejtbe való bejutáshoz használt gazdasejtreceptor. A polyomavírusok gyakran szialavtartalμού gangliozid receptorhoz,

de akár eltérő sejtfelszíni molekulákhoz is kötődnek. A BKPyV és a JCPyV felszíni antigénjének, a VP1-nek a szekvencia varianciái eltérő receptorspecificitást, így sejtropizmust tesznek lehetővé. Sőt, a fő felszíni antigén variabilitása a humorális immunválasz elkerülését is lehetővé teszi. Szintén variábilis régió a transzkripció és a replikáció szabályozásáért felelős NCCR: az archetípushoz képest az úgynevezett átrendeződött (= rearranged NCCR), jelentős szekvenciaeltérést mutató NCCR-variánsok replikációja, illetve ennek következtében klinikai jelentősége is eltér. A T-antigének szekvenciavarianciája is megfigyelhető, aminek szintén klinikai következményei lehetnek, sőt az onkogenézis-

ben is kulcsfontosságúak. A BKPyV és a JCPyV agnoprotein szekvenciái is variábilisek.

A BKPyV VP1 szekvenciái alapján négy fő geno-/szerotípus különíthető el (I- IV), amelyeken belül további szubtipusokat határoztak meg. Ezek egyrészt földrajzi változékonyságot mutatnak, másrészt klinikai relevanciával is bírnak, mivel feltételezhetően eltérő sejtropizmus és patogenitással társulnak. A publikált adatok alapján a leggyakoribb, és az egész világon elterjedt az I-es genotípus, amit a főként Európában és Északkelet-Ázsiában gyakori IV-es követ. A genotípus II és III viszonylag ritka. A JCPyV-nek egy fő szerotípusát írták le, ezen belül azonban 12 szubtypust határoztak meg, melyek földrajzi elkülönülést mutatnak, illetve a biológiai sajátosságok is eltérőek.

A legtöbb új polyomavírus replikációja izolált vírus hiányában még nem tanulmányozott, bár pseudovirionokkal, WUPyV esetében pedig izolált vírussal végzett *in vitro* kísérleti eredményeket már publikáltak. Így a két jól ismert vírus, a BK- és JC-polyomavírus replikációján keresztül mutatjuk be a főbb lépéseket.

A fogékony és permisszív sejtekben az infektív vírus replikációja mehet végbe. Azt, hogy keletkeznek és kiürülnek-e új virionok a gazdasejtből, tehát produktív-e a fertőzés, mind virális, mind celluláris tényezők befolyásolják. A vírus replikációjában kulcsfontosságúak a korai, szabályozó fehérjék és az NCCR-régió. Ugyanakkor kiemelendő, hogy a vírus nem kódol sem transzkripcióhoz, sem DNS-replikációhoz szükséges polimerázt, illetve egyéb, esszenciális fehérjéket sem. Emiatt a polyomavírusok replikációja a sejtmagban zajlik, illetve szükséges, hogy a megfertőzött sejtet S-fázisba hajtsák. Ez utóbbi folyamatban a T-antigének játszanak főszerepet, melyek *in vitro* transzformáló hatása egyértelműen igazolt, illetve a Merkel-sejt polyomavírus emberben is onkogén. A BK- és JC-polyomavírusok a primer fertőzést követően életre szóló latenciát alakítanak ki, illetve a latens fertőzés reaktiválódhat. Ennek pontos mechanizmusa nem teljesen feltárt, a vírus által kódolt microRNS-eknek jelentős szerepe lehet a folyamatokban. Az új polyomavírusokkal kapcsolatban is feltételezhető, hogy latens fertőzést hozhatnak létre, azonban ezt még nem igazolták.

A vírusok replikációja

A BKPyV VP1 receptora általában olyan N-kötésű glikoprotein, melyen a szialsav $\alpha(2,3)$ -kötött, míg JCPyV receptorán a szialsav $\alpha(2,6)$ -kötésű, de ettől eltérő receptorhasználatot is publikáltak. A JC-polyomavírus VP1 szerotonin receptorhoz kötődése (5-HT_{2A}) további sejtek fertőzését is lehetővé teszi, ami a vírus neurotropizmusához jelentősen hozzájárul. A replikáció következő fázisa, a sejtbe való bejutás endocitózissal történik. A

virion ezt követően a mikrotubulus hálózat segítségével először az endoplazmás retikulumba (ER) jut, ami kulcsfontosságú a dekapzidációs folyamatban. A részleges dekapzidáció szükséges ahhoz, hogy a VP2 és VP3 fehérjék nukleáris lokalizációs szignálja a felszínre kerüljön. A részlegesen dekapzidálódott vírus elhagyja az ER-t, majd a magmembránt elérve a virális DNS a magpóruskomplexen keresztül jut be a magba. A polyomavírusok genomja a magban epizómális formában vagy a gazdasejt DNS-ébe integrálódva található. Ez utóbbi az igazoltan tumorkeltő polyomavírusokra, így a Merkel-sejt polyomavírusra is jellemző, illetve a BKPyV esetén is megfigyelték. A virális DNS korai régiójáról megindul a transzkripció, aminek eredménye az LT és ST antigének, a szabályozó szereppel bíró fehérjék, melyek kulcsfontosságúak a vírusreplikáció további lépéseivel, illetve a tumorsejt esetén a tumorkeltéshez. Az LT és ST fehérjék egyik jelentős hatása, hogy a megfertőzött gazdasejt sejtciklusába beavatkozva, a sejtet S-fázisba tolvá teszik lehetővé a vírus további replikációs lépéseit. Erre főképpen azért van szükség, mert a DNS replikációjához ugyan esszenciális a virális LTA_g, ám polimerázt, illetve az egyéb szükséges fehérjéket a vírus nem kódolja, ezeket a gazdasejt szolgáltatja. A genom másolása a kétirányú replikációs origónál kezdődik és mindkét szalon zajlik. A virális replikációs ciklus korai szakasza a DNS-replikációig tart, attól kezdve a késői szakasz zajlik. A késői szakaszban a genom késői régiója expresszálódik, ami a kapszidfehérjék szintézisét eredményezni. A VP1, VP2 és VP3 fehérjék a magba jutva rendeződnek ikozahedrális kapsziddá, amibe az újonnan szintetizált DNS-genom hisztonokkal együtt csomagolódik. Az új polyomavírusok esetén nem, ám a BKPyV és JCPyV DNS késői régiójáról keletkezik az agnoprotein is, amely nem része a virionnak, és sokáig a funkciója is ismeretlen volt. Az újabb kutatások alapján az újonnan keletkező virionok összeépülésében, maturációjában van szerepe, illetve a sejtbe való kijutásukat segíti. Érdekes módon a fehérje ürülhet is a vírussal fertőzött sejtekből, ám ennek hatása, funkciója nem feltárt. A vírusok kijutása főként a sejt lízisével történik, de nem lítikus módon is ürülhetnek.

A terjedés módja, epidemiológia

A legtöbb burok nélküli vírushoz hasonlóan a polyomavírusok is igen ellenállóak a környezeti behatásoknak, illetve bizonyos dezinficienseknek is, ami hozzájárul a vírus terjedéséhez.

Bár az új vírusokról még hiányosak az ismereteink, illetve nincs egész világra kiterjedő, különböző földrajzi régiókból származó adat, a szeroprevalencia vizsgálatok alapján a legtöbb humán polyomavírus széles körben elterjedt (~40–90%). A részletes adatokat a 34.1. táblázat

tartalmazza. Ugyanakkor a pontos terjedési mód, a behatolási kapu, illetve a szervezeten belüli disszemináció még a BKPyV és a JCPyV esetén sem teljesen tisztázott. E két vírus esetében a legvalószínűbb a légutakon keresztüli cseppfertőzés, illetve a szájon át történő fertőzés. Emellett a vertikális terjedés lehetősége is felmerült. Az új vírusokkal kapcsolatban (KIPyV, WUPyV, HPyV9, MWPyV, STLPyV) a DNS prevalencia adatok alapján cseppfertőzés és orális fertőzés (vizelettel, széklettel történő kontamináció) valószínűsíthető, illetve az MCPyV, HPyV6, HPyV7, TSPyV közvetlen bőr a bőrrel kontakus útján (is) terjedhet.

A BKPyV primer infekció zömmel korai gyermekkorban történik, mivel 2 éves korra a gyerekek közel fele átesik a fertőzésen, a 10 éves korcsoportban pedig már a felnőttekével azonos, magas (~90%) szeropozitivitási arány detektálható. A szeropidemiológiai adatok alapján a primer fertőzés szintén nagy arányban gyermekkorban a KIPyV, WUPyV, TSPyV, MWPyV és STLPyV esetén. A JCPyV ettől eltérő, mivel a szeropozitív aránya az életkorral nő, a felnőttek esetén éri el a magas, 50–70%-os értéket. Az eddig publikált adatok alapján szintén életkorral növekvő az MCPyV, HPyV6, HPyV7 és HPyV9 fertőzésen átesettek aránya. Az immunszuppresszált betegek fogékonyabbak a polyomavírus-fertőzésre is, illetve esetükben jelentősen megnő a latens fertőzés reaktivációjának esélye, ha latenciát alakítanak ki. A HPyV12 szeroprevalencia adatok ellentmondóak. Ezek alapján felmerül, hogy jelentős földrajzi különbségek lehetnek a vírusok elterjedésében, esetleg nem is embert fertőző vírusról van szó. Ez utóbbi felvetést erősíti, hogy a HPyV12-vel identikus szekvenciájú vírusgenomot mutattak ki erdei cickányból (*Sorex araneus*, Linnaeus, 1758).

Patogenezis

A primer BKPyV- és JCPyV-fertőzés vélhetően szubklinikai. A reaktiváció az egészséges immunrendszerűekben is megtörténik, azonban klinikai következmények főként az immunszuppresszált betegekre jellemzőek, esetükben súlyos, akár életet veszélyeztető betegség alakulhat ki. További két humánpatogén vírus köthető egyértelműen betegséghez: a TSPyV és az MCPyV. A négy vírus által okozott, ismert betegségek patomechanizmusa eltérő. Az egyik lehetséges mód a (1) vírusok citopátiás hatásának tulajdonítható, amikor az immunrendszer által nem kontrollált, aktív vírusreplikáció következtében a megfertőzött gazdasejtek elpusztulnak. Ebben az esetben jelentős mértékű gyulladás nem figyelhető meg. Jó példa erre a PML (progresszív multifokális leukoencefalopátia) immunhiányos betegeknél. Egy másik lehetőség (2) az immunrendszer regenerálódása utáni

gyulladásos immunválasz (Immune-reconstitution inflammatory syndrome – IRIS), amikor a virális antigénekre adott erős immunválasz tovább súlyosbítja a vírus replikációja miatti klinikai tüneteket. Ez figyelhető meg a csontvelő-transzplantált betegek haemorrhagiás cystitise esetén. A HIV-fertőzött, esetleg AIDS-es betegek PML rosszabbodása is ennek tudható be, amikor az anti-retrovirális terápiának köszönhetően az immunrendszeri funkciók hirtelen javulása áll be. Ennek következtében erős immuntámadás éri a vírusreplikáció helyét, ezt nevezik PML-IRIS-nek. A harmadik lehetőség, hogy (3) a vírusreplikációt, annak citopátiás hatását erős, gyulladásos immunválasz is kíséri. Ez jellemző a polyomavírus-asszociált nephropathiára. Az (4) MCPyV onkogenezisének virális kulcsa a vírusgenom integrációja, illetve a korai régióról expresszáldó, ám a vírus replikációjához szükségéstől rövidebb, szabályozó fehérje (T-antigén).

BK-polyomavírus

A BKPyV vélhetően a légutakon és/vagy szájon át jut be a szervezetbe, majd a légutakban, mandulában történő replikáció után a vérárammal szóródik a szervezetben. Ebben kulcsszerepet játszanak a perifériás vér mononukleáris sejtjei, illetve az endothelsejtek. A vírus a húgyutakban, vesékben alakít ki latenciát. A reaktiváció egészséges személyekben is megtörténhet, a tünetmentesen vírust a vizelettel ürítők aránya 10%. A reaktiváció azonban immunstátusztól függő módon fokozódik: terhesség alatt is gyakoribb, de az erősen immunhiányos betegek (HIV-fertőzöttek, transzplantáltak) akár >50%-a üríti a vírust nagy kópiaszámban (>10⁷ kópia/mL). Vizeletükben a víruspartikulumok mellett megjelennek az úgynevezett decoy sejtek, a vírus erős citopátiás hatását mutató epithelsejtek. Elsősorban vesetranszplantált betegeknél (mintegy harmadukban), de csontvelő-transzplantáltakban is a magas viruriát néhány héten belül viraemia követheti, ami klinikai tünetek megjelenését eredményezheti. Más szervtranszplantált betegek esetén ez jóval ritkábban fordul elő. A patogenezisben kulcsfontosságú a celluláris immunkontroll elvesztése, a folyamatos vírusreplikáció. Kialakulhat tünetmentes haematuria, haemorrhagiás cystitis, ami főként csontvelő-transzplantáltakra jellemző. Erősen immungyenge betegeknél, főként vesetranszplantáltakban urether stenosis, interstitialis nephritis, illetve polyomavírus-asszociált nephropathia (PyVAN) lehet a következmény. Ez utóbbi a vesetranszplantáltak 1–15%-át érinti, ami súlyos esetben akár a szerv elvesztését is eredményezheti. Bár a PyVAN a transzplantációt követő első 6 hónapban a leggyakoribb, akár évekkel később is kialakulhat. Ezért a vesetranszplantáltak, de valamennyi transzplantált beteg folyamatos, reguláris mikrobiológiai vizsgálata erősen javasolt. Számos predisponáló tényezőt írtak

már le a súlyos PyVAN kialakulásával kapcsolatban (e.g. az immunszuppresszió mértéke, magasabb életkor, férfi nem, egyéb alapbetegségek, urether katéter), ám a donor és recipiens szerológiai státusza, a donor magas, a recipiens alacsony anti-BKPyV antitesttitere az, ami mikrobiológiai diagnosztikai szempontból is figyelemreméltó. Emiatt a donor és a recipiens pretranszplantációs mikrobiológiai vizsgálata is szükséges. A PyVAN egyértelmű megerősítése biopsziás minta hisztopatológiai vizsgálatával történik, azonban ennek limitált szenzitivitása irodalmi adatok alapján akár 30%-ában is fals negatív leletet eredményez. Így a transzplantált betegek esetén a későbbiekben részletezett kvantitatív PCR-vizsgálat is ajánlott.

Meg kell említeni, hogy az utóbbi időben növekszik azon publikációk száma, melyek összefüggést találnak a BK-polyomavírus és urothelialis tumorok közt, így feltételezik, hogy a BKPyV humán tumorvírus.

JC-polyomavírus

A JCPyV a szervezetbe való légúti és/vagy orális behatolás, a légutakban, garatmandulában való replikáció után a vérárammal disszeminálódik (a vér sejtjeiben is képes replikálódni). Eljut a vesékbe, azok tubularis epithelsejtjeibe. PML tüneteit mutató betegekben a vírus replikációját oligodendrocytáknak és astrocytáknak igazolták, ritkán gerincvelőben is kimutatták. Latens fertőzést a vesékben, a csontvelőben (CD34+ progenitor sejtekben) és vélhetően a központi idegrendszerben alakít ki. A vírus reaktivációja egészséges immunrendszerűekben is megtörténhet, az ennek következtében jelentkező viruria immunstátusztól független, a populáció mintegy 10–30%-ára jellemző. Betegség, klinikai következmény azonban főként szerzett immunhiányos vagy terápiás következményként immunszuppresszált betegekben jelentkezik, így HIV-fertőzöttekben, AIDS-esekben, malignus haematológiai betegségben szenvedőkben, transzplantált betegekben, sőt az immunmoduláns terápiában részesülőknél, így autoimmun és tumoros betegekben is. A natalizumab terápia különösen növeli a PML kialakulásának kockázatát, de rituximab, efalizumab, dimetil-fumarát és fumársav esetén is ezt figyelték meg. A központi idegrendszerben a lítikus replikáció következménye a myelinhüvely károsodása, kiterjedt demyelinatio. A JCPyV klasszikus progresszív multifokális leukoencephalopathiát, IRIS-PML-t, kisagyi szemcsejtes neuropathiát, encephalopathiát és meningitist okozhat. Klasszikus PML esetén a demyelinatio elsősorban az agy fehérállományát érinti, bár a szürkeállományban és a gerincvelőben is előfordulhat. A tünetek az érintett régiótól függenek. A koordinációs és egyensúly-problémák, végtagbénulás, kognitív zavarok és látásprobléma gyakoriak. MRI-vizsgálattal jól körülhatárolt léziók detek-

tálhatók a beteg központi idegrendszerében. PML-IRIS esetén MRI-vizsgálattal kontrasztanyag-halmozódás figyelhető meg, ami a vér-agy gát sérülésére utal. Emellett gyulladás, immunsejt-beáramlás jellemző. A kisagyi szemcsejtjeit olyan JCPyV-variánsok fertőzik, amelyek VP1 fehérjeje rövidebb vagy egyéb mutációkat hordoz. A PML-esetek mintegy feléhez társul kisagyi szemcsejtes neuropathia. Encephalopathia esetén a szürkeállomány érintett, főként kognitív zavarok és afázia a következménye. Az izolált vírusokban az agnoproteint kódoló DNS egyedi delécióját azonosították. Meningitis tüneteit mutató betegek liquormintájában viszonylag ritkán vizsgálják a JCPyV jelenlétét, ugyanakkor a vírus okozója lehet a tüneteknek.

A PML a legtöbb esetben fatális kimenetű megbetegedés. Diagnosztikájában a klinikai és képalkotó (MRI) vizsgálatok mellett esszenciális a hisztopatológiai diagnózis a vírus kimutatásával együtt. Amennyiben lehetséges, biopsziás mintában kell igazolni a vírusfertőzés okozta elváltozásokat, illetve a vírus jelenlétét. Ha erre nincs mód, akkor a liquormintát kell vizsgálni PCR-módszerrel. A BKPyV-hoz hasonló a JC-polyomavírussal kapcsolatban is feltételezik, hogy esetleg tumorvírusként szerepe lehet egyes malignus elváltozások, így vastagbél- és neurológiai tumorok kialakulásában.

Merkel-sejt polyomavírus

A Merkel-sejt polyomavírus széles körben elterjedt, a primer vírusfertőzés általában kora gyermekkorban, 5 éves korig zajlik. Ezt követően a vírus a legtöbb egészséges ember bőrmintájából kimutatható. A Merkel-sejt carcinoma a bőr ritka, igen agresszív, malignus tumora, amely elsősorban a napfénynek kitett bőrfelületeken jelentkezik. A bőrtumorok kevesebb, mint 1%-át teszi ki, mortalitása magas. A leginkább érintettek az idősek, magas UV-sugárzásnak kitett személyek, immunszuppresszáltak, illetve olyan betegek, akiknél korábban egyéb bőrtumort detektáltak. Prevalenciája és incidenciája alacsony (Európában 0,13–1,6/100 000 fő/év), bár bizonyos földrajzi régiókban, magas UV-sugárzással sújtott térségekben eleve magasabb, illetve növekvő tendenciát mutat: az elmúlt két évtizedben mintegy megháromszorozódott. A carcinogenesisben kulcsfontosságú lehet az MCPyV-fertőzés, míg MCPyV-negatív tumorokban az UV-sugárzás. A tumor gyakoribb világos bőrűekben, idősekben, férfiakban és immunszuppresszáltakban. A 2008-ban leírt Merkel-sejt polyomavírus a daganatok mintegy 70–80%-ában mutatható ki. A vírus a daganatos sejtekben integrálódott formában van jelen, és az oncoproteinek (ST- és LT-fehérjék) folyamatos expressziója jellemzi. Azonban az LTag egy olyan, C-terminális régióján rövidebb verziója jelenik meg a tumorsejtekben, amely a vírus replikációját nem képes elindítani, ugyan-

akkor a tumorképződésben esszenciális. A Merkel-sejt carcinoma diagnosztikája szintén alapvetően szövettani, emellett a virális nukleinsav kimutatásának és az oncoproteinekkal szembeni antitest kimutatásának lehet jelentősége. *In vitro* vizsgálatok alapján a vírus képes a bőr fibroblasztjaiban replikálódni. Feltételezések szerint a bőr egyéb sejtjeiben, a szőrtüszők környékén is replikálódhat; sőt, vérsejtekben és mandulaszöveti mintákban is kimutatták a virális DNS jelenlétét, aminek a vírus terjedésében lehet szerepe.

TS-polyomavírus

A trichodysplasia spinulosa egy igen ritka, immun-suppresszált betegekben megfigyelt bőrbetegség, amelyet a bőr follicularis papulái, tüskeszerű kitüremkedései jellemeznek. Alopecia gyakran kísérő tünet. A TSPyV szintén elterjedt vírus a humán populációban, a fertőzésen átesettek száma az életkorral növekvő. A betegségben a vírus etiológiai ágens, és esettanulmányok alapján feltételezhető, hogy immunsuppresszált betegekben akár a primer fertőzés is eredményezheti a kórképet. A betegséget 1995-ben írták le, és már ekkor feltételezték fertőzőes eredetét, amit a virionszerű képleteket mutató elektronmikroszkópos felvételek is alátámasztottak. A vírust végül 2010-ben írták le. Vírusreplikációt igazoltak folliculáris keratinocitákban, virális DNS-t pedig légúti, vizelet-, széklet-, vér-, sőt liquormintában is detektáltak. A terjedés ezek alapján a bőrkontaktus mellett akár légúti módon is történhet, a vírus ürülhet vizelettel és széklettel, míg a vérsejteknek a szervezetben belüli szóródásban lehet szerepe. Igen valószínű, hogy a vírus latenciát alakít ki, a reaktiváció pedig immunsuppresszáltakban az említett tüneteket, súlyos esetben jelentős torzulást eredményezhet. A diagnosztika klinika tünetek és szövettani vizsgálat alapján történik, ezek mellett a vírus PCR-módszerrel detektálható.

Egyéb, új polyomavírusok

A KI- és WU-polyomavírust is légúti mintákból írták le, és az azóta végzett kutatások során számos különféle mintában detektálták: székletben, vizeletben, vérben, nyirokcsomóban, lépben, liquorban, garat- és orrmandulában. A legintenzívebben légúti mintákat vizsgálták: mindkét vírust elsősorban gyermekek légúti mintáiban detektálták, illetve emellett immunsuppresszáltakban. Sőt, tüdőszövetben már antigént is sikerült kimutatni. Ennek ellenére továbbra sem tisztázott, hogy a KIPyV és a WUPyV okoz-e és milyen klinikai tüneteket. A HPyV6 és HPyV7 bőrmintákból leírt vírus, amelyek DNS-ét később székletben, légúti mintában és vizeletben is detektálták. Egy immunsuppresszált beteg vizsgálatával együtt

járó kiütéséről feltételezték, hogy a HPyV7 lehet a kóroki tényező, ám ez is további vizsgálatokat igényel. A többi új vírust sem tudjuk jelenleg megbetegedéshez kötni, sőt, a korábban leírtaknak megfelelően a HPyV12 esetén az is kétséges, hogy humán vírusról van-e szó.

Laboratóriumi diagnosztika

A laboratóriumi diagnosztika PML, PyVAN, trichodysplasia spinulosa, Merkel-sejt carcinoma patológiai vizsgálatra vett biopsziás, szövettani mintákban a virális antigének immunhisztokémiai kimutatásával lehetséges. A biopsziás mintákból PCR-vizsgálat, DNS-hibridizáció is végezhető. A vizsgálatok specificitása nagyon jó (PML esetén például 100%), azonban a szenzitivitás változó.

A rutin mikrobiológiai laboratóriumi diagnosztika a polyomavírusok direkt, PCR-rel történő kimutatását és a vírus-DNS mennyiségi meghatározását, valamint a szerológiai státusz vizsgálatát, azaz polyomavírus-specifikus antitestek kimutatását jelenti. Ez utóbbi transzplantáció esetén igen fontos, a donor és recipiens BKPyV, esetleg JCPyV szerológia státuszának ismerete elengedhetetlen. A BK- és JC-vírus mellett a vírus-DNS PCR-vizsgálata Merkel-sejt carcinoma és trichodysplasia spinulosa esetén alkalmazott diagnosztikai módszer. A többi, új polyomavírussal kapcsolatban a vizsgálatok jelenleg kutatási céllal zajlanak.

BK-polyomavírus

A transzplantációt követő folyamatos mikrobiológiai vizsgálat és szükség esetén az immunmoduláns terápia változtatása jelentősen csökkentheti a súlyos következmények kialakulását. A mikrobiológiai vizsgálatok nem egységesen szabályozottak, az adott transzplantációs központoktól és mikrobiológiai laboratóriumoktól függenek. Így nem diagnosztikai algoritmust taglalunk, hanem a különböző vizsgálati lehetőségeket. A vizeletmintából vizsgálható a vírus-DNS jelenléte, illetve annak mennyisége, valamint a decoy sejtek jelenléte. PyVAN esetén a PCR negatív prediktív értéke gyakorlatilag 100%. A fent taglalt, gyakori viruria miatt a pozitív prediktív értéke önmagában nem jó. Vírus-DNS mennyiségi meghatározása (úgynevezett viral load) kvantitatív PCR- (qPCR) vizsgálattal történhet. A jelentős viruria ($>10^7$ kópia/mL vizelet), a decoy sejtek jelenléte esetén mindenképpen javasolt a viraemiavizsgálat (amennyiben a vér- és vizeletminta vizsgálata nem eleve párhuzamosan történik). PyVAN vizsgálatok a viraemia pozitív prediktív értéke 30–60%, szenzitivitása 100%, míg specificitása $>80\%$. Nincs egyértelmű küszöbérték, ami biztosan igazolja a nephropathiát, azonban $>10^4$ kópia/mL esetén,

különösen, ha több hétig (>3) tartósan magas a vírus-DNS mennyisége, már igen valószínű. A $\geq 10^3$ kópia/mL plazma esetén pedig mindenképpen szoros nyomon követés javasolt. Csontvelő-transzplantáltak esetén a haemorrhagias cystitis veszélye miatt a viraemiavizsgálat, azaz plazma qPCR végzése javasolt. Az előzőben taglalt magas, tartós vírus-DNS mennyiség pozitív prediktív értéke ebben az esetben is jó.

JC-polyomavírus

A PML diagnózisának korábbi gold standardja, a szövettani vizsgálatok mellett ma már a PCR-vizsgálatokat, illetve természetesen a korszerű képalkotó módszereket is alkalmazzák. Mivel a vírus-DNS igen alacsony kópiaszámban is lehet jelen a liquorban, így a PCR-ek szenzitivitása 70–90%, specificitása azonban akár 100% is lehet tesztől függően. Sajnos a HIV-pozitív személyek esetében a PML-IRIS PCR vizsgálata kevésbé érzékeny módszer.

Megelőzés

Jelenleg nincs humán polyomavírus-vakcina.

Terápia

Célzott, polyomavírus-specifikus antivirális terápia hiányában a fent részletezett, nyomon követéses BKPyV és JCPyV diagnosztika alapján az immunosuppresszív terápia mérséklése, módosítása csökkentheti a súlyos szövődmények kockázatát. Emellett intravénás immunoglobulin terápiát és cidofovirt alkalmazhatnak. Alternatívaként mind PML, mind nephropathia esetén több szert is vizsgáltak in vitro és betegeken is (citarabint, illetve leflunomidot, quinolon antibiotikumot), azonban ezek hatékonysága az elérhető adatok alapján igen kétséges.

IRODALOM

- Atkinson AL, Atwood WJ. Fifty Years of JC Polyomavirus: A Brief Overview and Remaining Questions. *Viruses*. 2020 Sep 1;12(9):969. doi: 10.3390/v12090969. PMID: 32882975; PMCID: PMC7552028.
- Becker JC, et al. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Oct 26;3:17077. doi: 10.1038/nrdp.2017.77. PMID: 29072302; PMCID: PMC6054450.
- Cook L. Polyomaviruses. *Microbiol Spectr*. 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0010-2015. PMID: 27726799.
- Dalianis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology*. 2013 Mar 15;437(2):63-72. doi: 10.1016/j.virol.2012.12.015. Epub 2013 Jan 26. PMID: 23357733.
- DeCaprio JA. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017 Oct 19;372(1732):20160276. doi: 10.1098/rstb.2016.0276. PMID: 28893943; PMCID: PMC5597743.
- Helle F, et al. Biology of the BKPyV: An Update. *Viruses*. 2017 Nov 3;9(11):327. doi: 10.3390/v9110327. PMID: 29099746; PMCID: PMC5707534.
- Hirsch HH, Randhawa PS; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13528. doi: 10.1111/ctr.13528. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30859620.
- Kamma S, et al. Seroprevalence of fourteen human polyomaviruses determined in blood donors. *PLoS One*. 2018 Oct 23;13(10):e0206273. doi: 10.1371/journal.pone.0206273. PMID: 30352098; PMCID: PMC6198985.
- Moens U, et al. and ICTV Report Consortium, 2017, ICTV Virus Taxonomy Profile: Polyomaviridae. *Journal of General Virology*, 98: 1159-1160.
- Šroller V, et al. Seroprevalence rates of HPyV6, HPyV7, TSPyV, HPyV9, MWPyV and KIPyV polyomaviruses among the healthy blood donors. *J Med Virol*. 2016 Jul;88(7):1254-61. doi: 10.1002/jmv.24440. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26630080.

35. POXVIRIDAE

KIS ZOLTÁN, TAKÁCS MÁRIA

A *Poxviridae* család két alcsaládjá közül az embereket és más gerinceseket fertőzni képes vírusok a *Chordopoxvirinae* alcsaládba tartoznak. Az alcsalád 18 genusából négy genus tagjai képesek embereket fertőzni, ezek az *Orthopoxvírus*, a *Parapoxvírus*, a *Yatapoxvírus* és a *Molluscipoxvírus*. Az *Orthopoxvírus* nemzetségének humán szempontból legfontosabb tagjai a variolavírus (a valódi vagy fekete himlő kórokozója), a himlőoltásra használt vakciniavírus, a ritkán zoonózist okozó majomhimlővírus és a tehénhimlővírus. A valódi (fekete) himlő vírus kizárólag emberi kórokozó, a légutakon keresztül vagy kontakt módon terjedt, rettegett járványos emberi megbetegedést (variola verát) okozott. A WHO 1980-ban deklarálta, hogy a valódi himlő vírusát eradikálták. A vírust azóta csak két szigorúan őrzött laboratóriumban lehet tárolni. A valódi himlő vírus őse a tevehimlő vírusa, amely elvesztette a szabályozó régióit. Ennek köszönhető, hogy az emberi fertőzés semmilyen önkorlátozó képességgel nem rendelkezik, szemben az ősével, amely a tevék idült, helyi tünetekkel járó megbetegedését okozza. A tevehimlővírussal, annak ellenére, hogy csak kis mértékben különbözik a valódi himlő vírusától, csak kivételes esetben fertőződik ember. Az *Orthopoxvírus* genus többi tagja közül a majomhimlő-, tehénhimlővírus természetes körülmények között képes embert fertőzni, tehát zoonotikus vírusok. A vakciniavírus eredete nem ismert, valószínűleg közös őse van a tehénhimlővírussal. A *Parapoxvírus* és a *Yatapoxvírus* genusba tartozó poxvírusok zoonotikus vírusok. A *Parapoxvírus* genus három faja képes embert fertőzni: az orfvírus, a pszeudotehénhimlő-vírus és a bovin papularis stomatitis-vírus. A *Yatapoxvírusok* két faja lehet patogén emberre: a tanapoxvírus és a Yaba majom tumor-vírus. A *Molluscipoxvírus* genus egyetlen tagja, a molluscum contagiosum-vírus csak embereket fertőz.

Morfológia

A poxvírusok a legnagyobb méretű emberi és állati vírusok közé tartoznak, már jó minőségű fénymikroszkóppal is vizsgálhatók. Általában 350×270 nm nagyságú ovális vagy téglalast alakjuk van. Nukleokapszidjuk alapján komplex szerkezetű burkos vírusok. A burok szerkezete és biogeneze nem hasonlít egyetlen más víruscsaládéhoz sem.

A poxvírusok lineáris, dupla szálú DNS-genommal rendelkeznek, a genom mérete 130 kbp-tól (parapoxvírusok) 230 kbp-ig (avipoxvírusok) terjed. Az emberi szempontból legfontosabb orthopoxvírus-DNS mérete 170–240 kbp között van. A körülbelül 250 gént kódoló genom központi részén található egy nagyjából 90 kbp nagyon konzervált régió. Az itt található, elsősorban késői kifejeződésű gének változatlan szekvenciája létfontosságú a replikációhoz. A terminális részeken lévő gének variábilisabbak és alkalmasak az egyes poxvírus fajok elkülönítésére. A poxvírusok szaporodása különleges, mert bár DNS-vírusok, mégis a sejt citoplazmájában replikálódnak. Ennek megfelelően a virion az igen korai virális mRNS-szintéziséhez szükséges komplett transzkripció faktor- és enzimmrendszert tartalmazza.

Vírusreplikáció

A *Poxviridae* család tagjai a többi DNS-vírustól eltérően nem a sejtmagban, hanem a citoplazmában replikálódnak. A *Poxvírus* kódolja a genom transzkripciójának mechanizmusát, egy DNS-függő RNS-polimerázt, amely lehetővé teszi a replikációt a citoplazmában. Az első lépés a vírusproteinek kapcsolódása a gazdasejtbe, a sejt felszíni proteinek glikozaminoglikán oldalláncain keresztül. Az IMV-k (intracellular matured virion) sejt-hártyával történő fúzióval vagy invaginációval jutnak be a sejtbe. Az igen korai fehérjék mRNS-molekulái még a burok elvesztését megelőzően elkezdnek termelődni. A burok át kijutnak a citoplazmába, ahol a riboszómák megtermelik azokat a fehérjéket, amik a vírusmag kiszabadulásához és sejten belüli transzportjához szükségesek. A poxvírusok endocitózissal is bejuthatnak a sejtbe. Ez esetben az endoszómában az alacsony pH hatására a virion külső burka lebomlik, majd a belső burok az endoszómamembránnal egyesül, és így kerül a virális genomot tartalmazó, súlyzó alakú vírusmag a citoplazmába. A korai gének átírása már 30 perccel a fertőzés után megkezdődik, még a vírus-DNS kiszabadulása előtt. Ezután kiszabadul a vírus-DNS, és kb. 100 perccel a fertőzés után már a vírus-DNS megsokszorozása történik. A képződő új virális DNS nem csupán egyszerűen az utódvirus alkotója, de funkcionális templátként is szolgál a korai és a késői gének kifejeződéséhez. Ezt bizonyítja, hogy ha a DNS-replikációt megakadályozzuk, akkor nem keletkeznek struktúrafehérjék. A késői

fázisban strukturális fehérjék keletkeznek. A vírus érése a citoplazmában történik. Ezek után az IMV egy mikrotubulusfüggő folyamat során elhagyja a „vírusgyár” területét, és membránokat vesz fel a virális proteintartalmú transz-Golgi- vagy korai endoszomális rendszeren keresztül történő áthaladásakor. A többszörösen burkos vírus plazmamembránnal való fúziója során elveszíti külső, Golgi eredetű membránját. A virionok egy része a membrán külső oldalán, leggyakrabban a mikrovillus tetején, kötötten fordul elő, másik része a környezetbe kerül (external enveloped virion – EEV). A kötött forma felelős szövettenyésztésben a vírus közvetlen sejtről sejtre való terjedéséért, a plakkformálásért, míg az EEV a távolabbi sejtek fertőzéséért. Az egész replikáció 48 órán belül lezajlik.

A Poxviridae családba tartozó fontosabb vírusok tulajdonságai

Valódi (fekete) himlő vírus (variola vírus, *Poxvirus variolae*)

A valódi (vagy fekete) himlő (*variola vera*) az emberiség egyik legrettegettebb, magas halálozási arányú, járványos formában terjedő megbetegedése volt. Kórokozója, a *Poxvirus variolae* csak embereket fertőz. Terjedése a légutakon keresztül vagy a légúti váladékokkal szennyeződött közös használati eszközökkel, illetve hólyagbennéssel kontakt módon történt. A legkorábbi bizonyítottan himlős betegségekre egyiptomi múmiák szolgáltattak bizonyítékot, legismertebb V. Ramszesz fáraó múmiája (i. e. 1157). Himlőjárvány feltételezhetően sok helyen előfordult az ókorban, pl. Athénben, Kínában, Japánban. A himlőkiütéseket egy arab orvos különböztette meg először a kanyarós kiütésektől a X. században (*Abu Bakr Muhammad Ibn Zakariija ar-Razi*, az Európában *Rhazes* néven ismert bagdadi orvos: *Könyv a himlőről és a kanyaróról*). A középkorban a himlő a világ legpusztítóbb betegsége volt, de becslések szerint még a XVII. és a XVIII. században is évente mintegy 400 ezer ember halálát okozta. A WHO 1948-ban indította el eradikációs programját. Az utolsó európai járvány 1972-ben Jugoszláviában, a mai Koszovó területén fordult elő (175 eset, ebből 35 halálos). Innen azonban számos szomszédos országba elhurcolták a fertőzést. Az első beteg ugyanis, aki Mekkából hozott szent víztől fertőződött, kiütés nélküli klinikai formában hunyt el. Ez volt az oka, hogy csak a járvány 2. hullámát sikerült diagnosztizálni. Az utolsó természetes fertőzés 1977 októberében Szomáliában történt, az utolsó fertőzés pedig egy laboratóriumi baleset volt 1978-ban Birminghamban. A

WHO 1980. május 8-án jelentette be hivatalosan a Föld mentességét a valódi himlőtől.

A vírus fertőzés után a légutak nyirokszöveiteiben szaporodik, viraemiával a RES-be jut, itt szaporodik, majd másodlagos viraemiával eljut a belső szervekbe (máj, lép, tüdő), a bőrbe és nyálkahártyákba szóródik, ott szaporodik.

A klinikai tünetek súlyossága és a mortalitás alapján két fajtáját különböztetjük meg a betegségnek: az enyhébb lefolyású variola minort (1–5%-os halálozás) és a variola majort (5–50%-os halálozás). Az inkubációs idő többnyire 10–14 nap, de 7–17 napos lappangási idő is ismert. Az első tünetek aspecifikusak: láz, hidegrázás, hányinger, has- és hátfájás. A kiütések a tünetek kezdete utáni harmadik napon jelentkeznek. Először a szájban, majd az arcon, a felső és alsó végtagokon, legvégül a törzsön. A kiütések mindenütt egyforma stádiumban vannak. A kezdetben makulopapulózus kiütés egy-két nap alatt vesiculákká alakul, melyekbe fehérvérsejtek lépnek be. Sokszor bakteriális felülfertőződés is megfigyelhető. A tünetek megjelenésétől számítva a 8–9. napon a hólyag leszárad, pörkösödik, ami maradandó hegek képződéséhez vezet. A fertőzőképesség a kiütés megjelenésétől a pörkök leválásáig (3 hét) tart. Az expozíció után négy napon belül adott védőoltás enyhíti a lefolyást.

Vacciniavírus

A variola vera megelőzése aktív immunizálással lehetséges. Magyarországon 1876-tól 1980-ig oltották az 1, 6 és 12 éves gyermekeket vacciniavírussal, melynek pontos eredete nem ismert. Maga az oltás csak 3–5 évig ad védelmet, 10 év után fertőzés esetén csak a letalitásban van különbség. Az 1942-es angliai járványban a megfertőződtek közül az oltatlanok 48,4%-a, míg a 10 évnél régebben oltottak 13,5%-a halt meg himlőben.

Az oltás skarifikációval történt: a vacciniavírust tüvel juttatták a felkar bőrének felszínes rétegeibe.

A vaccinia skarifikációt követően 3–4 nap múlva papula képződik, ami kb. 3 hét alatt maradandó heget hagyva maga után leszárad. A vacciniavírussal való oltás nem volt veszélytelen. Az oltás után 1 millió oltottra 1 haláleset és 20–30 súlyos szövődmény esett. Ezek: eczema vaccinatum, vaccinia progressiva és postvaccinációs encephalitis.

A majomhimlő vírusa

A majomhimlő vírusa a közép- és nyugat-afrikai esőerdőkben endémiás. Sokféle állatot képes fertőzni, ki-mutatták például afrikai rágcsálókban és más emlősökben is. A vírus fertőzött állatról átkerülhet emberre is a

fertőzött állat harapásával vagy közeli kontaktus útján. A vírus képes emberről emberre is terjedni. Az emberi megbetegedéseket a 70-es évektől tudjuk diagnosztizálni. Az egyik jelentősebb emberi járvány az USA-ban 2003. május–júniusban történt, ahol a kiindulópont afrikai rágcsálótól fertőződött prérikutya volt. A járvány során 93 ember fertőződött: mindegyikük közvetlen vagy közeli kontaktusba került a fertőzött prérikutyákkal. Nigériában 2017 óta több száz majomhimlős megbetegedés történt. Majomhimlővel fertőzött egyének a vírust 11 afrikai és néhány Afrikán kívüli országba hurcolták be, például 2018-ban Izraelbe, 2019-ben Szingapúrba, több alkalommal pedig az Egyesült Királyságba. 2022-ben Portugáliában homoszexuális férfiak között alakult ki jelentős járvány. A nemi úton terjedő MSM járvány más országokra is áterjedt.

A megbetegedés klinikai formája nagyon hasonló a valódi himlőhöz. Majomhimlő-fertőzés esetén a nyaki és ágyéki nyirokcsomók megnagyobbodnak, továbbá bevézések fordulhatnak elő a májon és a lépen is. A mortalitás akár 10%-os is lehet.

A tehénhimlő vírusa

Edward Jenner megfigyelte, hogy a fejőnők arcán soha nem volt heg, hiszen előzőleg fertőződtek a tehénhimlő-vírussal, ami így megvédte őket. Így kísérletképpen tehénhimlő-vírussal oltott be 1796-ban egy gyermeket. Az oltás sikeres volt, a gyermek nem kapta el a későbbiekben a fekete himlőt. A tehénhimlővírúshoz hasonló vacciniavírus eredete kétséges, egyesek a valódi himlő, mások a tehénhimlő egy válfajának gondolják.

A tehénhimlő Európában honos, természetes gazdája a szarvasmarha, rezervoárjai rágcsálók. Az emberi fertőzés direkt kontaktus útján következhet be, régebben a tehén tőgyétől, ma ritkán macskáktól, rágcsálóktól fertőzhető az egyén.

A vírus által okozott elváltozás elsősorban a kézen jelentkezik (a fejőnők kézzel érintkeztek a tehén tőgyével), és a vacciniavírusnál leírtakhoz hasonló elváltozásokat okoz. A vacciniához hasonlóan magától gyógyul.

Parapoxvírus okozta fertőzések

Az orf-vírus elsősorban a bárányok és kecskék betegsége, de nemcsak az emberekben, hanem sokféle állatban is képes elváltozást okozni. Főleg tavaszi–ősz szezonális mutatót mutat.

Leginkább a kézen és az arcon jelennek meg a léziók. Az orf-vírus okozta elváltozás a fertőzést követő 3–14 nap múlva alakul ki, átmérője 1–3 cm. A lézió először makulopapulózus (centrálisan vörös, körülötte fehér gyűrű, majd vörös udvar), később vaszkularizált fekélyes nodulussá alakul centrális umbilikációval, nekrozissal. Az

elváltozás körül a bőr gyulladt, a lézió fájdalmas, a környéki nyirokcsomók duzzadtak, enyhe láz előfordulhat. Körülbelül 7–10 hét alatt heg nélkül gyógyul. A pszeudotehénhimlő-vírus okozta úgynevezett tehenészcsomó a fertőzés után 5–7 nappal jelentkezik, félgömb alakú, cseresznyepiros papula, ami rugalmas, lila, sima nodulussá nő. Teljes kialakulásakor 2 cm átmérőjű, fájdalommentes, de viszkető. Erősen vaszkularizált, de nem ulceratív. A lézió kb. 5 hét alatt szívódik fel teljesen, heg nélkül gyógyul.

A pszeudotehénhimlő-vírus a tehénhimlőhöz hasonló elváltozást idéz elő a tehenekben, de az ezzel történő vakcináció nem védte ki a valódi himlő okozta megbetegedést. Ennek oka, hogy a két vírus nem egy genusba tartozik, köztük a keresztimmunitás csak minimális.

Yatapoxvírusok okozta fertőzések

A *Yatapoxvirus* genusba sorolt tanapoxvírus okozta emberi fertőzések elsősorban a trópusi Afrika folyóparti részénél fordulnak elő.

A fertőzés jellegzetes bőrmegvastagodással és a keratinocytás sejtréteg degenerációjával jár. Intradermális és subcutan inokuláció esetén tumorszerű elváltozást okoz, amely később elgennyesedhet. Kezdetben rovarcsípésre hasonlít, kis nodulus centrális abrázió nélkül. A második hét végére papulává és kb. 15 mm-es nagyságúra nő. A környéki nyirokcsomók megnagyobbodnak. A 3. hétre a nodulus kifekélyesedik, végül 5–6 hét alatt varral gyógyul.

Molluscum contagiosum vírus

A molluscum contagiosum vírus kizárólag emberi kórokozó, világszerte elterjedt. Direkt kontaktussal a bőr mikrosérülésein keresztül vagy szexuális érintkezéssel terjed. 14–50 nap inkubációs periódus után jelennek meg a gyöngyszemszerű, 2–5 mm átmérőjű kemény csomók, hólyagok. A testen bárhol előfordulhat. A betegség enyhe lefolyású, azonban immunhiányos betegekben súlyosabb állapot alakulhat ki. Kezelés nélkül a gyógyulási idő fél évtől másfél évig terjed. A csomók szükség esetén sebészi úton eltávolíthatók. Gyakori az uszodai fertőzés, ezért az általa okozott bőrbetegséget uszodacsomónak is nevezik.

A poxvírusok laboratóriumi diagnosztikája

A poxvírusok diagnosztikájában szinte minden, a virológia egyéb területén ma használatos módszert lehet használni (molekuláris és szerológiai módszerek). Ezek közül kiemelkedik gyorsdiagnosztikus módszerként az elsőként választandó PCR. Régebben a valódi himlő dif-

ferenciáldiagnosztikájában használatos volt a hólyagbennek elektronmikroszkópos vizsgálata is. A poxvírusok könnyen tenyésztethők a hólyagból vett minta primer szövetkultúrára és embrionált tyúktojásba történő oltásával. Elektronmikroszkópos képük alapján a poxvírus genusok egymástól elkülöníthetőek, de az orthopoxvírus fajokat egymástól már nem lehet megkülönböztetni. A valódi himlő megbetegedés gyanúja esetén a vizsgálati anyagot BSL-4 laboratóriumi biztonsági körülmények között kell kezelni. A BSL-4 feltételeknek megfelelően inaktivált mintából a PCR már a szokásos laboratóriumi körülmények között is elvégezhető. Megerősítése teljes genom szekvenálási módszerekkel történik.

Poxvírusok felhasználása vakcinavektorként DNS-vakcinákhoz

Attenuált poxvírusok felhasználásával intenzív kutatások folynak vektorvakcinák előállítására. Ilyen attenuált poxvírusok például az MVA (Modified Vaccinia virus Ankara). Korábban a MERS-vírus elleni vakcinákkal próbálkoztak, jelenleg kísérletek folynak a SARS-CoV-2

DNS-vakcina előállítására. A poxvírusokból készült vektorvakcinák előnye, hogy nagyméretű exogén DNS inzertálható a genomjukba. A vakcinák termostabilak, könnyű a gyártásuk és a szállításuk, és alacsony a költségük. Ezek ellen a vektorvakcinák ellen alacsony az anti-vektor immunitás a népességben, így hatékonyak lehetnek.

IRODALOM

- Condit RC, Moyer RW. Poxvirus replication. In: Topley WWC, Wilson GS. (Eds): *Microbiology and Microbial Infections*. 10th Ed. London, 2006, Edward Arnold Publishers.
- Fields Virology, 6th Edition. Edited by David M. Knipe and Peter M. Howley. Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- <https://www.cdc.gov/poxvirus/>
- Nitsche A, Stern D, Ellerbrok H, et al. Detection of Infectious Poxvirus Particles. *Emerg Inf Dis*. 2006, 12, 1139-1141.
- Smith GL. Poxviruses. In: Topley WWC, Wilson GS. (Eds): *Microbiology and Microbial Infections*. 10th Ed. London, 2006, Edward Arnold Publishers.

36. PNEUMOVIRIDAE

KUTI DÁVID

Bevezetés

A *Pneumoviridae* víruscsalád tagjai viszonylag nagyméretű, 150–200 nm átmérőjű, burkos, negatív egyszálú RNS-genommal rendelkező vírusok. Alakjukat tekintve szabálytalan alakúak (pleiomorf), a virionok gömb és filamentózus formát is felvehetnek, az örökítőanyagot tartalmazó ribonukleoprotein (RNP) helikális szimmetriájú. A molekuláris technikák fejlődésének köszönhetően 2016-ban ennek a víruscsoportnak is megtörtént a taxonómiai revíziója, melynek kapcsán a korábbi *Paramyxoviridae* alcsaládból autonóm családdá léptették elő. Ezen vírusok transzmissziójában – legfrissebb tudásunk szerint – vektorok nem játszanak szerepet, elsődlegesen cseppfertőzéssel és kontaktus útján terjednek. Legfontosabb humán egészségügyi vonatkozású képviselőik a humán metapneumovírus (hMPV) és a humán légúti óriássejtes vírus (hRSV), mely a gyerekek körében gyakran okoz fatális kimenetelű légzőszervi megbetegedést.

Taxonómia

A család tagjai két nemzetségbe sorolhatók. Az *Orthopneumovirus genus* képviselői emlősöket fertőznek, míg a *Metapneumovirus genus* tagjai specifikusan emlősöket vagy madarakat képesek megbetegíteni. Az *Orthopneumovirus genusba* három, míg a *Metapneumovirus genusba* két species tartozik a Nemzetközi Vírustaxonómiai Bizottság (International Committee on Taxonomy of Viruses) besorolása szerint. A legújabb taxonómiai revízió alapját az L-proteint kódoló szekvenciák filogenetikai analízise képezi, mely szerint a *Pneumoviridae* a *Monoegavirales* rend egy különálló családjá. Ezt a megközelítést a mátrixproteinek kódoló M2 gén konzerváltsága is alátámasztja. Az M2-1 fehérje kizárólag a *Pneumoviridae* család tagjaira jellemző. A *Metapneumovirus genus* humán megbetegedések szempontjából kiemelt jelentőségű tagja a hMPV (humán metapneumovírus), mely további négy alcsoportba sorolható, ezek az A1, A2, B1 és B2. Az *Orthopneumovirus genus* rágcsálók, szarvasmarhákat és embereket megbetegíteni képes vírusokat foglal magába. A humán virológia szempontjából leginkább hangsúlyos képviselője a humán orthopneumovírus, vagy közismertebb nevén hRSV (humán légúti

óriássejtes vírus – Human Respiratory Syncytial Virus), mely a hMPV-hez hasonlóan ugyancsak A1, A2, B1 és B2 alcsoportokba sorolható.

Morfológia

A *Pneumoviridae* család tagjai elektronmikroszkópos képük alapján alakjuk és méretük tekintetében is igen nagy változékonyságot mutatnak. Szabálytalan (pleiomorf) alakú, negatív egyszálú RNS örökítőanyaggal rendelkező, burkos vírusok, helikális nukleokapszid szimmetriával. A virionok gömb és fonalas alakúak is lehetnek. Átmérőjük gömb forma esetén 80–140 nm, filamentózus forma esetén hosszuk elérheti a 600 nm-t is. A virionokat körülvevő lipidburok a gazdasejt sejtmembránjából származik, melyet a bimbózással kiszabaduló vírusok visznek magukkal. A lipidburkot tüskeszerű (spike-like) virális transzmembránfehérjék tagolják. Ezek a glikoprotein nyúlványok hRSV esetében 10–14 nm, míg hMPV esetében 13–17 nm hosszúak. A lipidburok alatt található az úgynevezett mátrix protein (M), amely alatt, egy újabb, kizárólag a *Pneumoviridae* víruscsaládra jellemző, második nem glikozilált fehérjeréteg (M2-1) található. A virionok negatív irányítottágú, egyszálú, nem szegmentált RNS-genommal rendelkeznek, mely a hRSV esetében 15,191–15,277, míg a hMPV esetében valamivel rövidebb, 13,280–13,406 nukleotid hosszúságú. A pneumovírusok genetikai állománya 9–11 fehérjét kódol. A virális örökítő anyaghoz kapcsolódó ribonukleoprotein (RNP) foglalja magába az RNS stabilizálására szolgáló nukleoprotein (N) fehérjét, a fosztoproteint (P) mint polimeráz kofaktort és az enzimatis aktivitással rendelkező nagy polimeráz fehérjét (L). A sikeres vírus-replikáció végbemeneteléhez feltétlenül szükséges a P- és L-fehérjék jelenléte. A lipidburok alatt található a két, nem glikozilált, egymástól elkülönülő fehérjeréteg, az M és M2-1 mátrix. Az M2-2 fehérje az M2 lókus egy belső, M2-1 fehérjével átlapoló leolvasási keretben (ORF) van kódolva. Ennek a fehérjének a virionbeli funkciója egyelőre nem tisztázott, azonban a sejten belül az RNS-szintézis átállításában játszik szerepet. A lipidburokban három glikozilált transzmembrán fehérje található, a fúziós fehérje (F), mely a vírus sejtbé való bejutását mediálja, a G-fehérje, mely a gazdasejt felszínéhez történő adszorpcióban játszik szerepet és a glikozilált és gliko-

zilálatlan formában is jelen lévő SH-fehérje (small hydrophobic protein), mely ioncsatornákat képes nyitni, azonban pontos funkciója ismeretlen. A nonstrukturális fehérjék (NS1 és NS2) csak az *Orthopneumovirus* genus tagjaiban található meg. A *Pneumoviridae* család tagjai nem rendelkeznek neuraminidázzal, és hemagglutinint is csak az MPV (murine pneumonia virus) esetben írtak le (36.1. ábra).

Biológiai tulajdonságok

Mivel a víruscsalád tagjai burkos vírusok, a környezeti behatásokkal szemben kevésbé ellenállóak. Érzékenyek a hőre, lipidoldószerekre, ionos és nem ionos detergenserekre, a formaldehidre és egyébek mellett az oxidálószerekre. Antigénizolálás szempontjából fontos megemlíteni, hogy rendkívül rosszul tűrik a minta fagyasztást követő olvasztását, így, ha cél a vírus propagálása, lehetőség szerint a mintavételt követő legrövidebb időn belül meg kell kísérelni az izolálást. Az izolátumok fagyasztását kis volumenű tárolási egységekben érdemes megvalósítani az újrafagyasztás elkerülése érdekében.

Bár a pneumovírusokat kizárólag emlősökben és madarakban azonosították, laboratóriumi körülmények között számos szövettípust sikeresen meg tudnak fertőzni. A fertőzés sikeressége leginkább a szincíciumképződésből induló apoptózisból állapítható meg, azonban előfordulhat mérsékelt vagy elhúzódó *in vitro* fertőzés is. A hRSV esetében számos emlős megfertőzhető kísérleti úton intranazálisan, így például a gyapotpatkány, egér, tengerimalac, hörcsög, vadászgörény, selyemmajom, bányász. A csimpánz egyedülálló hasonlóságot mutat az emberrel abban, hogy kontakt úton meg tud fertőződni és a gyenge hRSV-fertőzés tüneteit produkálja. A legszélesebb körben alkalmazott laboratóriumi állatok a beltenyészett egerek (például Balb/c) vagy a gyapotpatkány. A rágcsálók esetében a vírusreplikáció a 4. napon tetőzik, azonban a hRSV-fertőzés egyértelmű tüneteit nem vagy csak nagy dózisu inokulum esetén mutatják.

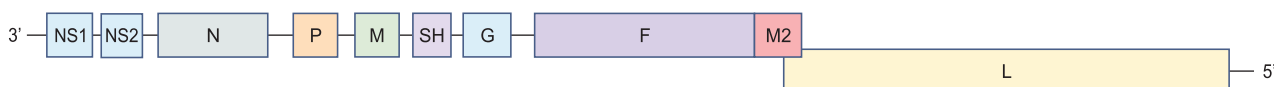
Sikeres laboratóriumi intranazális fertőzést a hMPV esetében tengerimalacon, egéren, vadászgörényen, gyapotpatkányon és néhány nem-emberszabású főemlősön sikerült elvégezni. Szélesebb körben Balb/c egereket alkalmaznak, a vírusreplikáció az 5. napon tetőzik, és jelentős infektiós vírusrészletesség tapasztalható még a 12. napon is. A kísérleti állatok esetében jelentős pulmonáris elváltozásokat és a vírusfertőzésre jellemző tüneteket írtak le. A nem-emberszabású főemlősök esetében a vírusreplikáció az 5. vagy 6. napon tetőzik és jellemzően a 10. napra megszűnik. Fogságban tartott főemlősök esetében magas szeroprevalenciát tapasztaltak, ami arra utalhat, hogy a vírust közvetlenül gondozójuktól kapták el, és állatról állatra történő terjedés is megvalósulhatott. A hMPV nem képes szárnyasokat megfertőzni.

A pneumovírusok replikációja a citoplazmában történik. Először a vírus G-fehérjéje segítségével adszorbeálódik a gazdasejt felszínéhez. A felületi kapcsolódásban az F-fehérje is részt vesz, ugyanis a G-fehérjétől kísérleti úton megfosztott vírus, bár csökkent mértékben, *in vivo* fertőzőképes maradt. A kapcsolódást követően a vírus burka és a sejtmembrán fuzionál. A fúzió általában semleges pH-n végbe megy, de néhány hMPV törzs esetében alacsonyabb pH preferált. A negatív polaritású RNS-t a vírus saját RNS-dependens RNS-polimerázával (L) írja át mRNS-sé. Az összeszerelődést követően a vírus bimbózással (budding) jut ki a gazdasejtből, melynek során a sejt membránjának egy részletét is magával viszi.

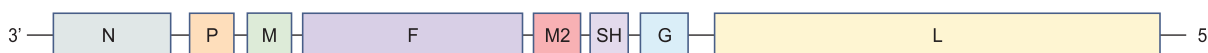
Terjedési mód, epidemiológia

Mind a hRSV, mind a hMPV szezonális intenzitást mutat. Jellemzően a hidegebb évszakokban okoznak megbetegedéseket ősztől tavaszig. Számos tanulmány azt mutatja, hogy a 10 év alatti gyermekek esetében közel 100% a hMPV-szeroprevalencia. Az USA-ban végzett járványügyi kutatások eredményeként sikerült igazolni, hogy a súlyos, fiatal korban elszenvedett alsó légúti infekciók egyik fő kórokozója. A hMPV ugyancsak komoly

orthopneumovirus – humán légúti óriássejtes vírus (hRSV) A2 (15,222 nukleotid)



metapneumovirus – humán metapneumovirus (hMPV) A1 (13,330 nukleotid)



36.1. ábra. A hRSV és a hMPV genetikai állományának sematikus szerkezete

problémákat okozhat 65 év felettiekben és immunszuppresszáltakban.

A hRSV-t ugyancsak globális elterjedés jellemzi, és komoly járványok kialakítására képes, bár a járványok lefutása nagyban függ a geográfiai viszonyoktól. Melegebb éghajlaton általában elnyújtottabb, de kevésbé kiugró esetszámmal járó járványgörbe jellemző. A nemzetközi járványügyi megfigyelések alapján a más légúti kórokozók – influenzavírus, parainfluenzavírus – által okozott járványok elősegíthetik vagy követhetik a hRSV járványt, azonban az sem ritka, hogy ezek a kórokozók együtt cirkulálnak. A becslések szerint a csecsemők 50%-a fertőződik a vírussal az RSV kitétségének első évében, és a fertőzöttek 40%-ánál alsó légúti megbetegedést eredményez. Vélhetően hároméves korára minden gyermek átesik RSV-fertőzésen. Sajnos hosszú távú védelem nem alakul ki, az újr fertőződés általános, és gyakran azonos szubtypus okozza. A hRSV-nek nagy szerepe van nosocomialis járványok kialakításában is, különös tekintettel az újszülötrészlegekre. A hMPV-hez hasonlóan ugyancsak komoly veszélyt jelent az immunszuppresszív kezelésben részesülőkre.

Terjedésük elsősorban vírustartalmú aeroszol és szoros kontaktus útján valósul meg.

Klinikum

Bár a *Pneumoviridae* víruscsalád két, humán megbetegedések tekintetében legjelentősebb tagja – a hMPV és hRSV – hasonló populációt érint, az általuk kialakított eltérő súlyosságú kórkép miatt érdemes külön tárgyalni őket. Ugyan a vírust vérből nem sikerült izolálni, és a fehérjéi sem mutathatóak ki a keringésben, azonban RSV-fertőzött csecsemőknél gyakran detektálható a vírus RNS-e vérből PCR-rel. Hasonló módon hMPV esetében is előfordulhat, hogy magas vírusterhelés mellett immunszuppresszált betegek savójában virális örökítőanyag mutatható ki.

Hasonló módon hMPV esetében is előfordulhat, hogy magas vírusterhelés mellett immunszuppresszált betegek savójában virális örökítőanyag detektálható.

A lappangási idő hMPV esetében 3–5 nap. A fertőzés jellemzően tünetmentes vagy enyhe légúti tünetekkel jelentkezik, melyek közül a leggyakoribb a láz, köhögés, torokfájás. Veszélyeztetett személyekben súlyos szövődmények, így akár bronchiolitis vagy pneumonia is kialakulhat, bár kisebb valószínűséggel, mint hRSV esetén. A humán metapneumovírus, mint a légúti vírusok zöme, tompítja a fertőzést követő immunválaszt, bár ennek pontos mechanizmusa a mai napig nem tisztázott. Néhány kutatás azt bizonyítja, hogy a hMPV be tud avatkozni az I. típusú interferon (IFN) válaszbba, viszont a kutatásokban nincs egybehangzó adat arra

vonatkozóan, hogy melyik virális fehérje segítségével történik mindez. A tanulmányokban felmerül a G, SH, M2-2 és P-fehérjék szerepe is. A fertőzött szervezetben neutralizáló ellenanyagok keletkeznek. Egérmodellel azt tapasztalták, hogy ezek az ellenanyagok 5–7 nap után mutathatók ki, és szintjük az elsődleges fertőzést követő 4–6. héten tetőzik. Ez az ellenanyagválasz az egereket meg tudta védeni a további infekciótól. Ezzel szemben makákókon végzett challenge kísérletek alkalmával, a fertőzést követő 12. héten az emelkedett ellenanyagszint ellenére vírusreplikáció volt tapasztalható, illetve 8 hónappal a primer fertőzés után már semmilyen védelem nem volt. Úgy tűnik, hogy főemlősökben és emberekben az ellenanyagszint folyamatosan csökken, ezzel lehetővé téve az újr fertőződést.

A hRSV esetében 3–8 nap lappangási idő után jelentkezhetnek a tünetek. A vírussal való fertőződés kapcsán leginkább az újszülöttek és csecsemők szorulnak kórházi ellátásra, azonban fokozott kockázati kategóriába tartoznak a krónikus betegséggel rendelkező felnőttek és a 65 év felettiek is. A fertőzés súlyossága – akárcsak más légúti vírusok esetében is – összefüggésben van a vírusterheléssel. A vírus a légutak epitéliumán terjed leginkább sejtek közötti transzferrel. Minél lejjebb kerül, annál nagyobb valószínűséggel okoz súlyos, akár fatális kimenetelű bronchiolitist vagy pneumoniát. Az elsődleges RSV-fertőzés majdnem minden esetben tünetekkel jár, de az esetek egy részében gyenge, megfázásszerű tünetek kísérik, azonban előfordulhatnak akár életveszélyes, alsó légúti érintettségű esetek is. Csecsemőknél hRSV-fertőzésre utaló jellegzetes jel lehet az apnoe, a hospitalizált csecsemők 20%-ánál tapasztaltak ilyen jellegű légzéskimaradást. A fertőzés nyomán neutrofilia és eozinofília is kialakulhat, utóbbi gyakori kísérője a súlyos, kórházi ellátást igénylő eseteknek. Az RSV-fertőzés során kialakuló eozinofil infiltráció elsődleges oka a kettes típusú T-helper sejtek által (Th2) termelt IL-5 és eotaxin (CCL-11) citokinek fokozott expressziója, melyet a vírus G-fehérjéje indukál. Azt feltételezték, hogy az eozinofília – különösen a korábban sikertelenül alkalmazott, formalinnal inaktivált RSV-vakcina esetében – az elsődleges faktora annak, hogy a fertőzés súlyos szövődmények kialakuljanak. Az eozinofil infiltrációt ugyancsak összefüggésbe hozták a Th2 mediált allergiás asztmával, ugyanakkor a legújabb tanulmányok megkérdőjelezzik az eozinofil granulociták szerepét a vírus patogenezisében, különös tekintettel arra, hogy az eredeti boncolási jegyzőkönyvek változó mértékű eozinofil infiltrációról számolnak be, illetve a neutrofilekről nem tesznek említést, így vélhetően téves következtetéseket vontak le. Súlyos hRSV-fertőzés eozinofília nélkül is kialakulhat, ezt a megfigyelést eozinofil-deficiens egerek segítségével meg is erősítették, melyeknél azonos kórkép alakult ki, mint a kontrollcsoportban, bár az IL-5-szint emelkedett. Úgy

tűnik, hogy a fertőzés súlyossága leginkább a Th2 alcsoport aktiválódásától függ, és az eozinofília az immunrendszer RSV-re adott fokozott Th2 aktiválódásának indikátora lehet, önmagában patológiai relevanciát nem hordoz. A hRSV a többi légúti vírushoz képest kevésbé citopatogén, ezért vélhetően az RSV-fertőzés kapcsán a légutakban bekövetkező károsodások leginkább az immunválaszhoz, mintsem a vírusreplikációhoz köthetők.

Laboratóriumi diagnosztika

A *Pneumoviridae* család tagjait tartalmazó minták zöme a légúti surveillance keretében kerül beküldésre. Magyarországon a 2018/2019-es légúti szezon óta, célzottan a hRSV nyomkövetését ellátó járványügyi és mikrobiológiai felügyelőrendszer is működik az influenza figyelőszolgálattal paralel módon. Amennyiben a vírus izolálása is cél, a legalkalmasabb minták a nazális vagy nasopharyngeális mosófolyadék és a tracheaváladék, de alkalmasak lehetnek az orr- és garattörletminták, illetve a BAL (bronchoalveoláris lavage). Az RSV esetében külön figyelmet érdemelnek az ágy melletti diagnosztikai eljárások (point-of-care – POC), ugyanis az újszülöttek, különösen a koraszülöttek esetében a gyors diagnózis felállítása életmentő lehet. Ezen vizsgálatok szenzitivitása és specificitása az elmúlt években sokat javult. Az első generációs POC-tesztek leginkább kromogén immunoassay vizsgálatok, melyeknek három csoportja van: az immunkromatográfia (ICR), az Enzyme Immunosorbentassay (EIA) és az optikai immunoassay (OIA). A legtöbb ilyen vizsgálat az F- és a nukleokapszid fehérjéket célozza. Ezeknél a metodikáknál feltétlenül szükséges a vizuális értékelés és az eredmény mérlegelése. A második generációs POC-tesztek a reakció kiértékeléséhez egy gyártó által szabadalmaztatott mérő és detektáló rendszert is alkalmaznak, így az eredmény kiértékelése objektívebb. Az antigén direkt kimutatására használatos a direkt immunfluoreszcencia (DFA), mely a mintából származó fertőzött sejtek fluoreszcens jelöléssel ellátott specifikus ellenanyaggal történő reakcióján alapul. Az értékelés nagy rutint igényel, és viszonylag magas a módszer speciális eszköz- és időigénye, így a rutin diagnosztikában leginkább a polimeráz-láncreakción alapuló módszerek (RT-PCR) használatosak. Ezen módszerek segítségével nagyon kis kópiaszámú virális örökítőanyag is detektálható, ráadásul multiplex rendszerben is használható, így egymás mellett több kórokozó is kimutatható. Hátrányt jelent ezeknél a metodikáknál a szintén viszonylag magas időigény (3–4 óra nukleinsav-tisztítással együtt) és a speciális eszközigény, továbbá magasán kvalifikált személyzetet igényel a módszer kivitelezése.

Szerológiai módszerek is rendelkezésre állnak, így használatos az indirekt immunfluoreszcencia, a vírus-

neutralizáció és az ELISA, melyeket praktikusán savpárból kell elvégezni (a második savót a fertőzést követő 2–4. héten kell begyűjteni), azonban ezek a mérések retrospektív eredményt adnak arra vonatkozóan, hogy a beteg átesett-e a fertőzésen. A négyszeres vagy annál nagyobb titeremelkedés indikatív a fertőzésre.

Mindkét vírus esetében lehetőség van vírusizolálásra. hRSV esetében nagyon fontos, hogy a mintavétel követően mihamarabb a laboratóriumba érkezzon a minta, ugyanis nagyon hamar képes elveszteni infektivitását, és jelentősen csökken az esély a sikeres izolálásra. Mindkét vírus esetében szövettenyészetben történik a vírus propagálása. Bár mindkét vírust sikeresen izolálták Vero-sejtvonalon, azonban a laboratóriumi tapasztalat azt mutatja, hogy a hRSV esetében a HEP-2 (immortalizált gégekarcinóma sejtvonal), míg a hMPV esetén az LLC-MK2 (majomveseszövet) bizonyult a leghatékonyabbnak. hMPV esetében, az influenzavírus izolálásához hasonlóan, 1–4 µg/ml tripszint kell adni a tápfolyadékhoz az F-protein hasítása érdekében. Kielégítő vírushozamot hRSV esetében 2–5 nap alatt érhetünk el, míg a hMPV sikeres izolálásához akár 17 nap is szükséges lehet. Mindkét vírus esetében a replikációt fénymikroszkóp segítségével megfigyelhető citopatogén hatás jelzi, mely az RSV esetében óriássejtek (szincíciumok) képződése révén, míg a hMPV-vel fertőzött szövet esetében lekerekedett, granulált sejtek formájában tapasztalható.

Megelőzés

A *Pneumoviridae* család tagjaival szemben is – akárcsak a többi légúti vírus kapcsán – igen fontos az aspecifikus védekezés és az általános higiénés alapvetések. A gyakori szappanos kézmosás, a kontaktus mérséklése a fertőzött vagy potenciálisan fertőző egyénnel, az arc érintésének kerülése jelentősen csökkenteni tudja a fertőződés esélyét. A nozokomiális járványok mérséklésében jelentős szerepet játszanak az egyszerűhasználatos egészségügyi eszközök.

A megnyugtató megoldást a kérdésre a hatékony védőoltás jelentené, de sajnos napjainkban sem áll rendelkezésre biztonságos vakcina. Az 1960-as években súlyos kudarccal végződő formalinnal inaktivált (FI-RSV) vakcinakísérlet során az oltott csoport tagjai súlyosabb tüneteket mutattak, mint az oltatlanok, ketten meg is haltak. Az oltás következtében keletkeztek ugyan ellenanyagok, azonban ezek nem neutralizáltak. Később állatkísérletekkel igazolták, hogy az oltás következményeként aránytalanul magas Th2 stimulációt okozott a természetes RSV-fertőzéshez képest. Számos egyéb típusú (alegység, attenuált) vakcinakísérletet végeztek a '60-as és '70-es években, azonban a várt áttörés

elmaradt. Egy friss tanulmány szerint a reverz genetika eszköztára és a rekombináns kiméra vakcinák jelenthetik a megoldást mind a hRSV, mind a hMPV okozta problémára.

Passzív immunoprofilaxis hRSV ellen indokolt esetben bevethető.

Terápia

Specifikus terápia sem a hMPV, sem a hRSV esetében nem áll rendelkezésre. Bár a nukleozid-analóg ribavirin esetében tapasztalható antivirális hatás mindkét vírus esetében, mégis az AAP (American Academy of Pediatrics) ajánlása szerint csak kivételes esetekben érdemes használni (pl. immunhiányos gyermekeknél), így leginkább szupportív terápiát alkalmaznak.

IRODALOM

- David M Knipe and Peter M Howley. *Fields Virology*, 6th Edition, Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2017.
- Ogonczyk Makowska D, Hamelin MÈ, Boivin G. Engineering of Live Chimeric Vaccines against Human Metapneumovirus. *Pathogens.* 2020.
- Rima B, Collins P, Easton A, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. *J Gen Virol.* 2017;98(12):2912-2913.
- Schildgen V, van den Hoogen B, Fouchier R, et al. Human Metapneumovirus: lessons learned over the first decade. *Clin Microbiol Rev.* 2011.

37. REOVIRIDAE

BÁNYAI KRISZTIÁN

A *Reoviridae* családba 15 vírusnemzetség tartozik. E vírusok közös jellemzője, hogy szegmentált, duplaszálú RNS-genomjuk van, a genomsegmentek száma nemzetségtől függően 9–12. A genomsegmentek hossza 0,7–5,8 kbp, a teljes genom mérettartománya 18 és 29 kbp közé esik. Az egyes genomsegmenteken kódolt fehérjék száma általában egy, ritkábban kettő vagy három. A fehérjét kódoló régiók 5' és 3' végeit nem kódoló szakaszok (untranslated region – UTR) határolják. Ezekre az UTR-szakaszokra jellemző, hogy többnyire rövidek (néhányszor 10 bp hosszúságúak), és primer szerkezetük adott vírusspecienzen belül az egyes segmentekre jellemző megőrzött állapotot mutat.

A *Reoviridae* család vírusai 60–95 nm átmérőjű virionnal jellemezhetőek; a virion 1–3 fehérjerétegből áll. A szerkezeti fehérjék száma, valamint a virion méretét és szerkezetét formáló koncentrikus rétegek száma genusonként eltér. A legbelső fehérjeréteg a nukleokapszid, ennek strukturáltsága alapján történt a nemzetségek alcsaládokba sorolása is. A sima felszínű kapsziddal rendelkező vírusok a *Sedoreovirinae*, az 5 fogású szimmetriatengely mentén felületi kiemelkedéseket, tüskéket hordozó vírusok a *Spinareovirinae* alcsaládba sorolandók. Az érett víruspartikulumot nem veszi körbe lipidburok. A virion szerkezetében felismerhető az ikozaéderes szimmetria.

A *Reoviridae* család tagjai emberben változatos kórképekből ismertek és terjedésük módjában is különböznek. A *Rotavirus* genusba tartozó vírusok jellemzően emésztőszervi problémákat okoznak és feko-orális úton terjednek. Az *Orthoreovirus* nemzetségbe tartozó emlős reovírusok enyhe felső légúti és bélrendszeri, esetenként idegrendszeri megbetegedést okoznak, széklettel és légúti váladékkal terjednek. Vérszívó ízeltlábúak terjesztik az *Orbivirus*, *Coltivirus* és *Seadornavirus* nemzetség emberre is veszélyes vírusait. Az orbivírusok (pl. Kemero-vírus, Lipovnik-vírus) és a seadornavírusok (pl. Banana-vírus) egyes képviselőit idegrendszeri kórképekkel hozzák összefüggésbe. A coltivirusokat leuko- és trombocitopéniával kísért többfázisú lázas megbetegedésből (Colorado kullancsláz vírus), illetve idegrendszeri betegségekből (Eyach-vírus) ismerjük.

A könyvfejezet a *Rotavirus* nemzetséget tárgyalja részletesen; a *Reoviridae* család többi, humánegészségügyi szempontból releváns tagjának (úm. coltivirusok, orbivírusok, orthoreovírusok és seadornavírusok) részletes ismertetése az *Irodalom*ban felsorolt szak-/tan-könyvekben érhető el.

Rotavírusok

Felfedezés, taxonómia

A rotavírusok felfedezése az 1960-as évekre tehető; laboratóriumi állatok (rágcsálók és majmok), valamint háziállatok bélsármintáiban azonosított reovírusszerű ágensek a későbbiekben a rotavírusok első képviselőinek bizonyultak. A rotavírus-fertőzés humánegészségügyi vonatkozásai az 1970-es években kezdtek kirajzolódni.

A *Rotavirus* nemzetséget a *Sedoreovirinae* alcsaládba sorolják. A jelenlegi taxonómia 9 specieszt különít el a genuszon belül (*Rotavirus A* – *Rotavirus D*, *Rotavirus F* – *Rotavirus J*; az újabb taxonómiai ajánlásoknak megfelelően a *Rotavirus E* kikerült a felsorolásból). Az elkülönítés antigénszerkezeti sajátosságok, RNS-profilmintázatok és genetikai tulajdonságok alapján történik. Újabbán elfogadottá vált a VP6 fehérje szekvenciája alapján történő vírusazonosítás.

A vírusfajon belül a rotavírusok vírusneutralizációs vizsgálatokkal szerotípusokba sorolhatók. A vírus két szerotípus-specifikus antigént hordoz; a G szerotípust a VP7, a P szerotípust a VP4 határozza meg. A szegmentált genomnak köszönhetően a két szerotípus-specifikus antigén könnyen cserélődik (reassortáció), melynek eredményeként új antigénkombinációk jönnek létre. Mára a szerotipizálást felváltotta a genotípus alapú törzsmeghatározás, aminek gyakorlati szempontból az alábbi okai vannak: a rotavírusok egyáltalán nem vagy csak nehezen adaptálhatóak szövettenyészetekhez, amelyen a vírusneutralizációs tesztet el lehet végezni; a típus-specifikus immunsavó-panelek nem állnak rendelkezésre minden laboratórium számára; az elérhető adatok alapján a szerotípus-specifititás jól korrelál a meghatározó gének (azaz VP7 és VP4) genetikai sajátosságaival; és végül, a nukleinsav-szekvenciák eltéréseit azonosító módszerek (pl. multiplex genotipizáló RT-PCR, DNS szekvenálás) könnyen adaptálható és mára univerzálisan elérhető módszerre váltak.

A rotavírus G és P szero-/genotípusainak gazdaszervezetek szerinti eloszlása fajra jellemző mintázatot mutat. Emberben a *Rotavirus A* fajon belül legalább 14 G és 17 P genotípust különítünk el, melyek több mint 80 különböző kombinációban fordulnak elő. Ezek közül hat (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] és G12P[8]) felel a súlyos rotavírus-fertőzések ~90%-áért.

Morfológia, genomszerkezet

A virion három koncentrikus fehérjerétegből áll, lipidburok nincs. A rotavírus magját (core) három fehérje (VP1, VP2, VP3) és a virális genom alkotja. A core körül két további fehérjeréteg szerveződik; a belső rétegben egy (VP6), a külső, felszíni rétegben két (VP4 és VP7) fehérjével. A virion felszíni tüskéit a VP4 alkotja. A tüskeszerű képletekkel együtt a virion átmérője 100 nm körüli. A VP6 elrendeződése elektronmikroszkópos felvételen küllős kerékre emlékeztető megjelenést kölcsönöz a virionnak; innen ered a vírus elnevezése is (*latin rota* = kerék).

A rotavírus genom 11 duplafonalú RNS-szegmensből áll. Az egyik típus törzsnél (SA11 majom eredetű rotavírus) a teljes genom mérete 18 555 bázispár, a genom-szegmensek mérete pedig 667 bp és 3302 bp közé esik. A pozitív polaritású szál 5' végén 7-metil-guanozin sapka található ($m^7GpppG^{(m)}GC$). Az 5' és 3' végi nukleotidszekvenciák vírus-species-specifikusak: pl. a *Rotavirus A* törzseknél 5'-GGC(U/A)₂U(A/U)₄ és (A/U)U(G/A)UG(A/G)CC-3'. Az UTR-szakaszok hossza 9 bp (VP4 gén, 5' vég) és 182 bp (NSP4 gén, 3' vég) közötti. Az UTR-szekvenciák befolyásolják a virális transzkripciót, replikációt, gén-expressziót és meghatározzák a génszegmensek utódvírusba történő elosztását. A rotavírus genom GC-szegény (AU tartalom: 58–67%). A genom tipikusan 6 szerkezeti (VP1-VP4, VP6, VP7) és 5 vagy 6 nem-szerkezeti fehérjét (NSP1-NSP6) kódol, bár egyes rotavírusok genomja ennél több fehérjét is kifejezhet. Az egyes genomszegmensek egyetlen fehérjét kódolnak; az egyik ismert kivétel a *Rotavirus A* törzsek legkisebb genomszegmense, amelyről két fehérje transzlálódik (NSP5 és NSP6).

Biológiai tulajdonságok

A rotavírusok életciklusát csak a *Rotavirus A* egyes törzsei esetében sikerült behatóan tanulmányozni. A replikációs ciklus időtartama nagyjából 12–15 óra. A vírus sejtfelszínhez kapcsolódása a VP4 fehérjén keresztül történik. Egyes törzsek ehhez az *N*-acetyl-neuraminsavat (szialsav) használják, mások különböző integrineket. A sejtbe jutás történhet endocitózissal vagy közvetlen penetrációval. Mindkét esetben a virion elveszíti VP7 és VP4 fehérjékből álló külső fehérjeréteget, és ezáltal aktiválódik a vírus transzkripciós gépezete, amely mRNS-eket juttat a citoplazmába. A vírus mRNS-nek két feladata van: virális fehérjék képződnek róla, és templátként szolgál a replikációhoz (azaz a komplementer negatív RNS-szál képződéshez). Az utódvírusok összeszerelése az ún. viroplazmában történik, amelynek legnagyobb tömegét az NSP2 és NSP5 fehérjék alkotják. Első lépésként a 11 mRNS-szál egymással és a VP1 és VP3 fehérjékkel, ezt követően a VP2-vel formál egységet. A VP2 fehérjé-

vel történő kapcsolódás elindítja a negatív RNS-szál képződést, és kialakul a vírus magja (core). Ezt követi a VP6 fehérjékből álló középső réteg formálódása, majd az így kialakult struktúra kötődése az endoplazmatikus retikulumhoz (ER), ahol a membránba ágyazott NSP4 fehérjék receptor feladatot látnak el. Az érés során a kétrétegű víruspartikulumok átmeneti (ER eredetű) lipidburokba ágyazódnak, majd a VP6 réteg felszínét külső fehérjeréteggént a VP7 és a VP4 foglalja el. A komplett virionok sejtlízis vagy exocitózis révén hagyják el a sejtet.

Terjedési mód, epidemiológia

Megbetegedést emberben elsősorban a *Rotavirus A*, kisebb részben a *Rotavirus C* törzsek okoznak; ezek a vírusok globálisan előfordulnak (37.1. táblázat). A humán *Rotavirus B* törzsek első képviselői Kínában zajló járványos megbetegedésekből váltak ismertté az 1980-as években, de újabban Dél- és Délkelet-Ázsia más országaiból is előkerültek szórványos megbetegedésekből. Egy szerológiailag meg nem határozott, ún. ADRV-N-szerű rotavírust járványos és szórványos esetekből egyaránt ismerünk kelet- és dél-ázsiai országokból. Ezt a vírust ma a vírustaxonómusok a *Rotavirus H* fajba sorolják.

A *Rotavirus A* törzsek okozta fertőzésekkel szembeni oltási programmal nem rendelkező országokban minden megszületett gyermek átesik legalább egy rotavírus-fertőzésen 5 éves kora előtt. A 3 hónapnál fiatalabb csecsemőknél az anyai ellenanyagok jelenlétének köszönhetően általában enyhébb lefolyású fertőzést lehet megfigyelni. A 4–23 hónap között gyermekek vannak leginkább kitéve a súlyos lefolyású fertőzés kockázatának. Ebben az életkorban gyakoriak az ismétlődő rotavírus-fertőzések; egy latin-amerikai vizsgálatban a születésük után két évig megfigyelt gyermekek 42%-a három vagy annál több rotavírus-fertőzést is elszenvedtek. Az ismételt fertőzések azonban enyhébb lefolyásúak. Hasonlóképp, felnőttek rotavírus-fertőzései is általában enyhe lefolyásúak; ez alól kivételt jelent(het) az időskori fertőződés.

A rotavírusok okozta megbetegedés – a jelentős fokú kiszáradás és annak következményei miatt – súlyosabb lefolyású lehet más enterális kórokozó által okozott betegségeknel. Így azok körében, akiknél a fertőző gastroenteritisz súlyosabb formában jelentkezik, a rotavírusok kimutatási aránya magasabb. Ez az arány 8–10%-os, ha súlyosságtól függetlenül, az összes gastroenteritisz esetet nézzük, de elérheti a 35–40%-ot a kórházi ápolást igénylő gastroenteritiszes betegek körében. Habár a rotavírus okozta fertőzés és súlyos hasmenés világszerte előfordul, az évenkénti 200 000, rotavírusnak felrótt halálest 90%-át a fejlődő országokból jelentik, ahol a rehidráció terápiához való hozzáférés ma sem mindenütt megoldott.

37.1. táblázat. A humán rotavírus-fertőzések főbb epidemiológiai jellemzői

Jellemzők	Rotavírusfajok			
	A	B	C	H
Kormegoszlás	főleg <5 évesek	főleg felnőttek	minden korcsoport	főleg felnőttek
Szeroprevalencia	majdnem 100%	?	50–60%	?
Jellemző járványügyi megjelenés	endémiás járványkitörések félig zárt közösségekben, kórházakban	járványkitörések és újabb szórványos esetek	járványkitörések és szórványos esetek	járványkitörések és szórványos esetek
Földrajzi elterjedtség	világszerte	Kelet- és Dél-Ázsia	világszerte	Kelet- és Dél-Ázsia
Szezonális	igen (trópusi területeken azonban nem kifejezett)	?	?	?
Jellemző átviteli mód	feko-orális út – közvetlen kontaktus (légúti terjedés?)	víz	közvetlen kontaktus, élelmiszer	?
Antigéndiverzitás emberben	14 G és 17 P típus	1 G és 1 P típus	1 G és 1 P típus	1 G és 1 P típus
Zoonózis	igen	?	igen	?

? = nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat

A rotavírus-gasztroenteritisz a legtöbb fejlett országban markáns szezonálisitást mutat téli járványcúcsokkal. A fejlődő országokban a szezonálisitást kevésbé kifejezett, ami feltételezhetően a vírusnak való expozíció eltérő mintázatát, intenzitását jelzi. A rotavírus terjedése feko-orális úton történik, melyben elsődleges közvetítő szerepe a személyes kontaktusnak és a közös használatban levő tárgyaknak van. Az élelmiszer és víz eredetű fertőzések nagyságrendje nem ismert, de valószínűleg nem jelentős. Bár a rotavírusok gazdaspecifikus kórokozók, időnként állatról emberre való terjedés (zoonózis) is előfordul, amelyben ragályfogó tárgyak és a közvetlen kontaktus is szerepet játszhatnak. Az állati eredetű (pl. sertés, szarvasmarha, kutya, macska, nyúl, denevér) rotavírusok emberi előfordulása szórványos, azonban az állati rotavírusok felszíni antigénjeit kódoló gének huzamosabb ideig fennmaradhatnak az emberi közösségekben. A mára globálisan elterjedté vált G9P[8] és G12P[8] törzsek G (VP7) antigénjei erre szolgáltatnak jó példát.

A rotavírus-partikulum jól ellenáll a fizikai hatásoknak, így tárgyak felszínére jutva hetekig, hónapokig megőrizheti fertőzőképességét. Ez részben oka lehet a gyakori és sokszor elhúzódó kórházi járványoknak is.

Patogenezis

A rotavírus a bélbolyhok enterocitáit és enteroendokrin sejtjeit fertőzi, a kriptasejteket megkíméli. A rotavírus-

fertőzés okozta hasmenés malabszorpciós és szekréción mechanizmusokat is magában foglal. A malabszorpciós háttérben a felszívóhám pusztulása, a tápanyag felszívódásáért felelős enzimek szintjének csökkenése és az enterocitákat összetartó szoros sejtkapcsolódások (tight junction) szerkezeti változása áll. A szekretoros komponens a sejten belüli Ca^{2+} -koncentráció emelkedésén alapul, amely fontos komponense a Cl^{-} -szekréciónak. A csökkent Na^{+} -felszívódás – részben a $Na^{+}H^{+}$ -ioncsatorna gátlása révén – szintén hozzájárul a hasmenés kialakulásához. Az enterocitákban és enteroendokrin sejtekben zajló rotavírus-replikáció stimulálja a szerotoninfelszabadulást az enterokromaffin sejtekből és aktiválja az agy hányingerért és hányásért felelős régióit. A fenti mechanizmusok egy részének háttérben igazoltan az egyik virális fehérje, az NSP4 áll.

A fertőzött gyermekek nagy részénél rövid ideig tartó viraemiás állapot alakul ki, ami által a rotavírus-részecskék a bélen kívüli szövetekbe is eljutnak. A szisztémás fertőzés klinikai következményei nem világosak, de részben magyarázhatják a feltételezett kapcsolatot a központi idegrendszeri tünetekkel, meningitisszel és biliáris aréziával.

Klinikum

A rotavírus-fertőzések többsége tünetek nélkül zajlik. Immunkompetens egyéneknél a hasmenéssel, hányással és lázzal járó betegség a fertőzést követő 48–72 órán

belül alakul ki és 5–7 napig tart. A napi székletürítések száma átlagosan 7–10 körüli, a hányásoké 3–4. Immunhiányos állapotokban a betegség hónapokig elhúzódhat. A folyadékvesztés gyors és olykor irreverzibilis dehidrációt idézhet elő, ami hipovolémiás sokkhoz, kómához és végül halálhoz vezethet. Számos klinikai megfigyelés társítja a rotavírus-fertőzést extraintesztinális manifesztációkkal (pl. légúti és idegrendszeri tünetekkel). Ismeretesek a bélbetüremkedéssel (invagináció) és Kawasaki-betegséggel kapcsolatos esetleírások is, ami miatt mindkét kórkép kitüntetett szerepet kapott a rotavírus elleni vakcináció lehetséges mellékhatásainak surveillance-ében.

Az immunválasz jellemzői

Szövettenyésztésben és kísérleti állatokban az interferonválaszt szabályozó mechanizmusok és az interferon által stimulált gének indukciója bizonyítottan szerepet játszik a rotavírus-fertőzés modulációjában, de ezek jelentősége az ember rotavírus-fertőzéseiben jelenleg nem tisztázottak.

A primer fertőzést kísérő szerzett immunitásnak első sorban az újrafertőződés során kialakuló klinikai tünetek megelőzésében van szerepe. A védettség a mukozális immunitás elemeivel (pl. a rotavírusspecifikus intesztinális IgA-koncentrációja, az enterális rotavírus-reaktív antitest szecernáló sejtek száma) mutat korrelációt. A rotavírusspecifikus B-sejtek szerepe az újrafertőződéstől való védelem biztosítása, míg a CD8 T-sejteké a fertőzés időtartamának csökkentése. A CD4 T-sejtek feladata a CD8 T-sejtes és B-sejtes immunválasz támogatása, ugyanakkor CD4 T-sejtek részt vesznek az aktív védelemben is, többek között interferon- γ termelés révén.

A vírust semlegesítő ellenanyagok a VP7 és VP4 antigénnel szemben alakulnak ki. A primer fertőzés során kialakuló immunválasz döntően szerotípus-specifikus (homotípusos), míg az ezt követő fertőzések szerotípus-tól független, keresztvédelmet nyújtó (heterotípusos) ellenanyagokat is indukálnak. Összességében, a klinikai immunitás szempontjából hangsúlyozni érdemes, hogy a fertőzést kísérő súlyos tünetek kialakulásával szemben csak a 2–3. epizód után alakul ki hatékony védelem.

A passzív immunitás szerepe sem elhanyagolandó. Az anyai eredetű ellenanyagok 3–4 hónapos korig védelmet nyújtanak a rotavírus okozta betegség kivédésében, a rotavírus-fertőzés ugyanis ebben a korban jellemzően inapparens formában zajlik.

Laboratóriumi diagnosztika

Klinikai megjelenés alapján nem lehet a rotavírus-fertőzést más vírus etiológiájú gastroenterális fertőzéstől elkülöníteni. Egyértelműen csak laboratóriumi vizsgálattal alátámasztva mondható ki a végső diagnózis.

A rotavírus-fertőzés laboratóriumi diagnosztikája a vírus közvetlen kimutatásán alapszik, amit nagyban segít az, hogy a fertőzött egyén székletének minden egyes grammja (millilitere) akár 10^{10} vírust is tartalmazhat. A székletpreparátum elektronmikroszkópos diagnosztikája a rotavírus-partikulumok jellegzetes morfológiáján alapszik. Ez a módszer segítette a humán rotavírusok felfedezésében és szolgált módszertani „gold-standard”-ként a következő évtizedekben. Manapság azonban a rutindiagnosztikában az antigén- és nukleinsav-kimutatói módszerek használatosak. A kereskedelmi enzim-immunoassay kitek 90% feletti érzékenységet és fajlagosságot mutatnak, és ezek a leggyakrabban használt módszerek a klinikai és közegészségügyi laboratóriumokban világszerte. Egyéb, antigénkimutatáson alapuló tesztek (pl. latex-agglutináció, „lateral flow assay”) a betegágy mellett is elvégezhetőek. A valós idejű RT-PCR-ek és egyes többszörösen multiplexelt nukleinsav alapú kimutatói módszerek mára számos jól felszerelt klinikai mikrobiológiai és járványügyi laboratóriumban elérhetővé váltak. Azonban meg kell jegyezni, hogy a vizsgálati eredmények szerint a rotavírus-antigén kimutatói módszerek eredményei jobban korrelálnak a betegséggel. Ezzel szemben a PCR alapú technikák – érzékenységükönél fogva – a tünetmentes hordozók azonosításában hasznosak.

Megelőzés

A rotavírus-fertőzés megelőzésének fő iránya 2006 óta a vakcinával végzett prevenció. A jelenleg használt vakcinák mindegyike élő attenuált vírustörzs(ek)et tartalmaz, melyeket tipikusan 2 vagy 3 dózisban adnak be csecsemőkorbán. A világ legtöbb országában (köztük Magyarországon is) két, azonos hatékonyságú vakcina érhető el. 2020-ra több, mint 100 országban a rotavírus-vakcinát már bevezették a gyermekkori rutin oltási programba. Az egyik széles körben használt vakcina pentavalens, azaz öt humán szerotípust tartalmaz (G1, G2, G3, G4 és P[8]). Ennek kifejlesztését úgy oldották meg, hogy az ember számára eredendően attenuált, szarvasmarhából izolált rotavírus törzs 11 génszégmense közül a felszíni antigéneket (VP4 és VP7) kódoló génszégmenseket humán rotavírus törzsek megfelelő génszégmenseivel helyettesítették. A másik vakcina monovalens, amit egy eredetileg virulens humán G1P[8] szerotípusú törzs szövettenyésztésen történő attenuálásával állítottak elő. Kínában, Vietnámban és Indiában lokálisan kifejlesztett monovalens, illetve polivalens oltóanyagok is elérhetőek.

A vakcinák hatékonysága valamelyest eltér a fejlett (85–98%) és a fejlődő (50–64%) országokban. Utóbbi területeken az alultápláltsággal, az egyidejűleg zajló enterális fertőzésekkel és egyéb betegségekkel legalább részben magyarázni lehet a kedvezőtlenebb hatékonysági adatokat.

Kezelés

Mint a gasztróenteritist okozó vírusok esetében általában, a csökkentett ozmolalitású (50–60 mmol/L Na⁺) orális rehidráció folyadékok jelentik a rotavírus okozta kiszáradás kezelésének első vonalát. Azonban intravénás rehidrációra lehet szükség számos esetben (profúz hányás, súlyosbodó kiszáradás, súlyos acidózis, hipovolémiás sokk, ileusz), amikor az orális rehidráció folyadék nem alkalmazható.

Klinikai adatok szerint egyes probiotikumokkal (pl. *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii*) elérhető a hasmenés időtartamának csökkentése, és kiegészítő kezelésként adható a rehidrációs terápia mellett.

Bélmozgást gátló szerek, antiszekretoros gyógyszerek, antiemetikumok adása – különösen gyermekkori rotavírus-fertőzésben – nem ajánlott.

Az anyatejes táplálás folytatását javasolják csecsemők esetében. A beteg táplálása mindenképp indokolt, azonban az esetenként fellépő laktóztolerancia miatt mellőzni kell a laktóztartalmú élelmiszerek adását.

Egyes adatok szerint immunkárosodott, illetve -hiányos állapotokban immunsavó orális alkalmazása gyorsíthatja a gyógyulást és a vírusürítés megszűnését.

IRODALOM

- Bányai K. Reoviridae. In: Takács Mária, Kárpáti Judit (szerk.) Klinikai és járványügyi virológia. Budapest, Magyarország : Vox Medica Kiadói Kft. (2011) 872 p. pp. 467-473.
- Bányai K. Reoviridae család. In: Pál Tibor (szerk.) Az orvosi mikrobiológia tankönyve. Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2012) 544 p. pp. 193-196.
- Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. Lancet 392 : 10142 pp. 175-186. (2018)
- Dóró R, Farkas SL, Martella V, Bányai K. Zoonotic transmission of rotavirus: surveillance and control. Expert Review of Anti-infective Therapy 13 : 11 pp. 1337-1350. (2015)
- Leshem E, Lopman B, Glass R, Gentsch J, Bányai K, Parashar U, Patel M. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infectious Diseases 14 pp. 847-856. (2014)

38. RETROVIRIDAE

MEZEI MÁRIA, GYŐRI ZOLTÁN

A retrovírusok nevüket a bennük struktúr komponensként jelen lévő reverz transzkriptáz enzimről kapták, amely képes egyszálú RNS-templárról kétszálú DNS-másolatot szintetizálni. A *Retroviridae* családon belül két alcsalád (*Orthoretrovirinae*, *Spumaretrovirinae*), valamint 7 genus (*Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gamma-retrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus*, *Spumavirus*) különíthető el.

Két nemzetség tagjainak van szerepe humán megbetegedésekben: a *Lentivirus* genusba tartozó *humán immundeficiencia vírusnak* (HIV) és a *Deltaretrovirus* genusba tartozó *humán T-lymhotrop vírusnak* (HTLV).

Humán immundeficiencia vírus

MEZEI MÁRIA

Taxonómia

A lentivírusokra az általuk okozott betegség hosszú lapangási ideje jellemző, valamint az, hogy egy életre szóló fertőzést okoznak, az egyszer már megfertőzött gazdaszervezetből nem eliminálódnak. A genusba a HIV-en kívül más emlős állatfajokat megbetegítő vírusok tar-

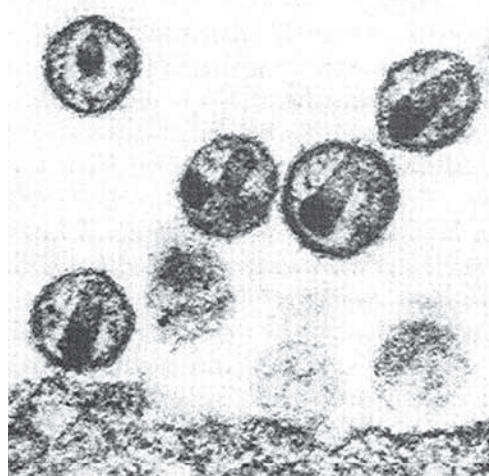
38.1. táblázat. A HIV-genom által kódolt fehérjék

Gén	Fehérje	
	Mérete	Neve és funkciója
struktúrgének		
gag	p24	kapszid (CA) fehérje, struktúrkomponens
	p17	mátrix (MA) fehérje, provirális DNS nukleáris importja
	p7	nukleokapszid (NC) fehérje, a reverz transzkripció segítése
	p6	p6, a Vpr regulátor fehérje kötése a virionban
pol	p66/p51	reverz transzkriptáz (RT), virális RNS átírása DNS-sé
	p32	integráz (IN), virális DNS integrációja a sejt DNS-be
	p10	proteáz (PR), prekursor proteinek hasítása
env	gp120	felsőzíni glikoprotein (SU), kötődés a CD4 receptorhoz és koreceptorokhoz
	gp41	transzmembrán glikoprotein (TM), a vírusburok fúziója a sejtmembránnal
regulátorgének		
tat	p14	tat (transzaktivátor), transzkripció transzaktiválása
rev	p19	rev (regulator of expression of viral proteins), vírus-mRNS-ek transzportja
nef	p27	nef (numerous effector functions), CD4 lebontása és MHC-I gátlása
vif	p23	vif (viral infectivity factor), a reverz transzkripció segítése, APOBEC3G-dependens celluláris hipermutáció folyamatának gátlása
vpr	p15	vpr (viral protein R), provirális DNS nukleáris importja, sejtciklus gátlása
vpu	p16	vpu (viral protein U), gp160-CD4 szétválása, virionok kiszabadulása a HIV-1 genomban
vpx	p14	vpx (viral protein X), a vírusreplikáció segítése a dendritikus sejtekben és makrofágokban a HIV-2- és SIV-genomban

toznak, melyek gyulladáshoz, neurodegeneratív kórképet vagy immundeficienciát okoznak. Többségük a HIV-nek távoli rokona és emberre nem terjed át. A humán immundeficiencia vírusnak két típusa van: a HIV-1 és HIV-2, mindkét típus majmokban került át az emberre. A HIV-1 a csimpánz közép-afrikai alfajában (*Pan troglodytes*) található SIV_{cpz}-vírusból származik, a HIV-2 őse pedig a kormos mangabé (*Cercocebus atys*) vírusa a SIV_{sm}. A SIV direkt kontakt útján terjedhetett át a majomról emberre, mivel Afrikában a kisebb majmokat szívesen tartják háziállatként, illetve a majmokat húsként vadásszák, a vadászat során szerzett sebzések pedig lehetőséget adnak a fertőző vérrrel való érintkezésre. A vírus a bőr sérülésein és a nyálkahártyákon keresztül juthat be az emberi szervezetbe.

Morfológia

A HIV-virion egy kettős lipidréteggel körülvett, kb. 100 nm átmérőjű, gömb alakú partikula. A lentivírusokra jellemző kúp alakú kapszidban helyezkedik el a vírusgenom, amely pozitív egyszálú RNS két kópiája, melyek hidrogénkötések által dimer struktúrát alkotnak. A genomialis RNS-hez a nukleokapszid protein (p7, NC), ill. a reverz transzkriptáz (p66/p51, RT) és az integráz (p32, IN) enzim asszociálódik. A virion harmadik enzime, a proteáz (p10, PR) az RNS-nukleokapszid komplexen kívül található. A belső magban helyezkedik el továbbá három regulátor fehérje, a Nef (p27), Vif (p23) és a Vpr (p15), míg a HIV-2-re jellemző Vpx valószínűleg a komplexen kívül lokalizálódik (38.1. ábra).



38.1.a ábra. A HIV elektronmikroszkópos képe (forrás könyv: Levy, JA. HIV and the pathogenesis of AIDS. American Society for Microbiology, Washington 1998)

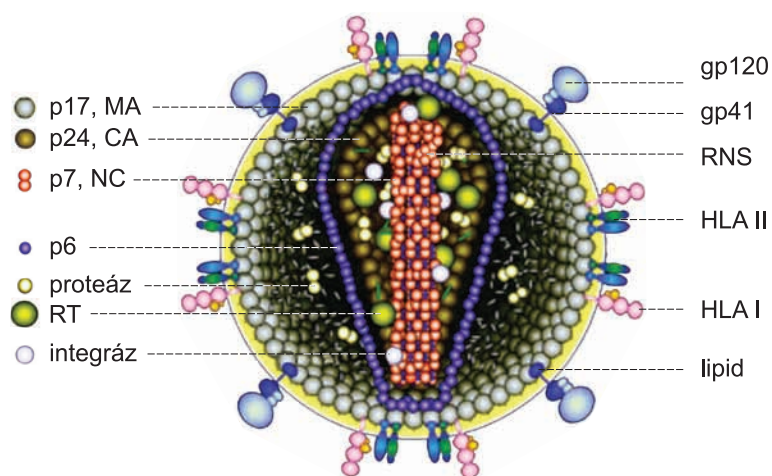
A HIV fő struktúrkomponense a belső magot körülvevő kapszid (p24, CA) protein. A kapszid és a külső burok között találjuk a mátrix (p17, MA) fehérjét, mely létfontosságú a vírus integritásában. A virion lipidmembránjába glikoproteinek (gp160) illeszkednek, melyek egy felszíni (SU) és egy transzmembrán (TM) komponensből épülnek fel. A felszíni glikoprotein a HIV-1 esetében 120 kDa (gp120), a HIV-2 esetében 130 kDa (gp130), ugyancsak különbség van a két főtípus transzmembrán glikoproteinjének molekulatömegében is: HIV-1-nél ez 41 kDa (gp41), HIV-2-nél 36 kDa (gp36). A felszíni glikoprotein tartalmazza a celluláris receptorok kötőhelyeit, valamint a fő neutralizáló doméneket.

A vírus fertőzőképességét tekintve lényeges, hogy a SU és a TM komponens között nincs kovalens kötés, emiatt a vírus könnyen sérül, a gazdasejt receptorához (főleg CD4-molekulához) kapcsolódni képes gp120 könnyen leválik, és a vírus elveszíti fertőzőképességét. Ezzel magyarázható, hogy a fertőzések jelentős része nem szabad vírus által, hanem vírus- vagy provírus tartalmú sejt szervezetbe jutásával történik.

A vírus felszínén sejtmembrán eredetű fehérjék is megtalálhatók a gazdasejtből való lefűződés következtében, mint a HLA fehérjék, valamint citoskeletáris fehérjék (aktin, cofilin, ezrin).

Genom, fehérjék

A HIV genom 9800 bázisból álló egyszálú RNS. A provirális genom két végén regulátor szekvenciák (LTR) találhatóak, melyek redundáns (R) és egyedi (U, unique)



38.1.b ábra. A HIV-virion felépítése (forrás: Drs. Louis E. Henderson and Larry Arthur. NIH 1994 - NIH - National Institutes of Allergy and Infectious Disease (NIAID) image. Source files (Molecular and Cell Biology Department website, University of Cape Town) <http://www.mcb.uct.ac.za/cann/335/HIVimmature.jpg> <http://www.mcb.uct.ac.za/cann/335/HIVmature.jpg>)

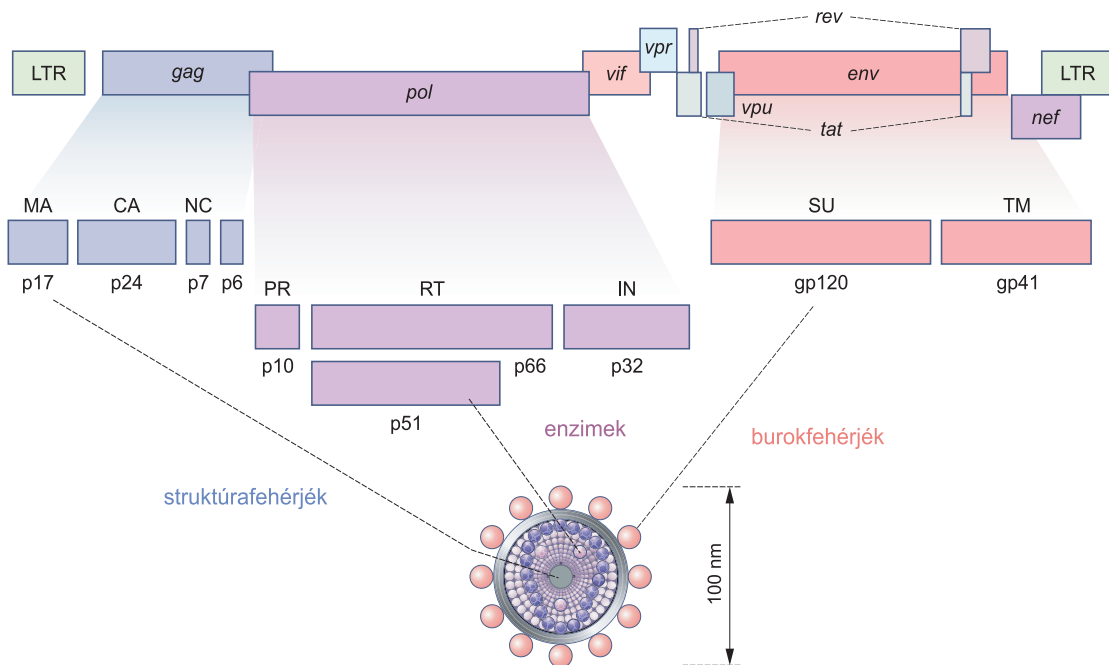
régiókból állnak, fehérjét nem kódolnak, a vírus replikációs ciklusában a transzkripció szabályozásában játszanak szerepet. A HIV az egyszerű retrovírusokra jellemző három struktúrgénen (*gag*, *pol*, *env*) kívül legalább hat szabályozó fehérjét kódoló gént (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *vpx*) is tartalmaz (38.2. ábra) (lásd 38.1. táblázat). A gének nagyrészt átfednek (overlapping), ill. egyes gének a genom több pontján lokalizálódnak (osztott gének). A *strukturális gének* közül a *gag* (group-specific antigen gene) kódolja a p6 (proline rich), p7 (NC), p17 (MA) és a p24 (CA) vírusfehérjéket. A *pol* (polymerase) gén termékei enzimek: reverz transzkriptáz (RT), integráz (IN), proteáz (PR), míg a vírusburok glikoproteinjeit, a felszíni gp120-at (HIV-1), ill. gp130-at (HIV-2) és a transzmembrán gp41-et (HIV-1), ill. a gp36-ot (HIV-2) az *env* (envelope) gén kódolja.

A *regulátor gének* csoportjába tartozik a *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *vpx*. A *vpu* kizárólag a HIV-1-re, a *vpx* pedig csak a HIV-2-re jellemző, e gének azonban nem egymás megfelelői. A *tat* és a *rev* termékei létfontosságúak a víruszaporodás szempontjából, ezek *esszenciális gének*. A *nef*, *vif*, *vpu*, *vpr*, *vpx járulékos géneknek* tekinthetők, mivel a róluk átíródó fehérjék csak a replikáció mértékét befolyásolják. A fehérjék időbeli megjelenésének alapján *korai géneknek* tekinthetők a *tat*, *rev*, *nef* gének, mivel az általuk kódolt proteinek már a struktúrfelhárjék szintézisét megelőzően jelen vannak a célsejtben, míg a *késői gének* közé soroljuk a *vif*, *vpu*, *vpx* géneket, melyek termékei a struktúrfelhárjékkal egy időben jelennek meg.

A vírus biológiai tulajdonságai

Replikációs stratégia, tropizmus, replikációs kinetika, citopátiás hatás

A HIV célsejtjei a CD4 receptorral rendelkező T-limfociták, monociták, dendritikus sejtek és mikroglia sejtek. A vírus a felszíni (gp120) burokproteinje révén kapcsolódik a gazdasejt CD4 receptorához, azonban a hatékony vírusfertőzéshez kemokin koreceptorok, mint a CCR5, CXCR4 jelenlétére is szükség van (38.3. ábra). A vírus sejtropizmustól függően a sejtbe jutás során a fő CD4 receptor mellett eltérő kemokin receptorokat használ koreceptoroként. A fertőzés kezdeti szakaszára jellemző, elsősorban makrofágokat fertőző *makrofágtrop (M-trop) törzsek* a CCR5 β -kemokin receptort (*R5-vírus*), a fertőzés későbbi szakaszára jellemző T-limfocitákat fertőző *T-limfotrop (T-trop) törzsek* pedig a CXCR4 α -kemokin receptort használják koreceptoroként (*X4-vírus*). A koreceptorok használatában mutatkozó eltérést a gp120 antigén szerkezete határozza meg, és ez a tulajdonság két másik fontos tulajdonsággal hozható összefüggésbe. In vitro T-sejt kultúrákban az X4 vírustörzsek gyorsan szaporodva magas titert érnek el (ún. rapid/high) sokmagvú óriássejtek kialakulását, azaz *szincíciumképzést*, majd lízist okoznak (syncytium-inducing izolátum – SI) a sejtekben. Az R5 vírustörzsek lassan szaporodva, alacsony titert érnek el (ún. slow/low) és nincs citopátiás hatásuk (non-syncytium-inducing izolátum – NSI) az in vitro sejt kultúrákban (38.4. ábra).



38.2. ábra. A HIV-genom

rix fehérjét és Vpr regulátor fehérjét tartalmaz. Utóbbi kettő a komplex maghártyán való átjutását teszi lehetővé.

Amennyiben a virális DNS elérte a sejtmagot, két dolog történhet: vagy integrálódik a sejt DNS-ébe, vagy cirkularizálódik. Bár mindkét forma stabil, feltételezik, hogy csak az integrálódott DNS képes replikálódni a sejt osztódásakor, tehát a cirkuláris forma ilyenkor elvesz. Az *integrációt* az integráz enzim végzi, melyhez nem szükséges a maghártya eltűnése, vagyis a vírus nem osztódó sejtekben is képes szaporodni. Az enzim mind a virális, mind a celluláris DNS-re nézve rendelkezik aktív hellyel.

Az integráz először két nukleotidot (TT) hasít le mindkét virális DNS szál 3' végéből, majd a 3' OH csoportokat a celluláris DNS-szállakon kialakuló 5'-foszfát végekhez kapcsolja (nukleofil támadás, lánc transzfer). Az így kialakuló „köztes” DNS-forma celluláris repair enzimek működése révén nyeri el végső alakját. Az integráció a gazdasejt DNS-ébe nem specifikus helyen történik, így a celluláris genom több pontján is bekövetkezhet.

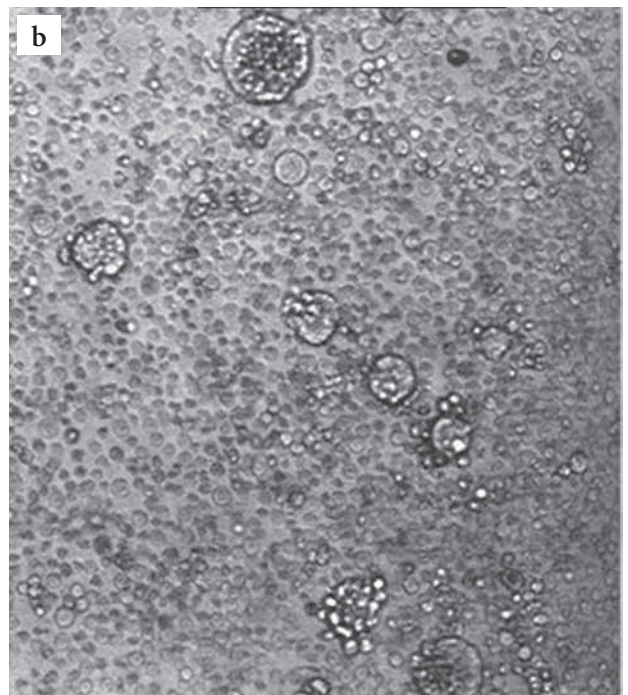
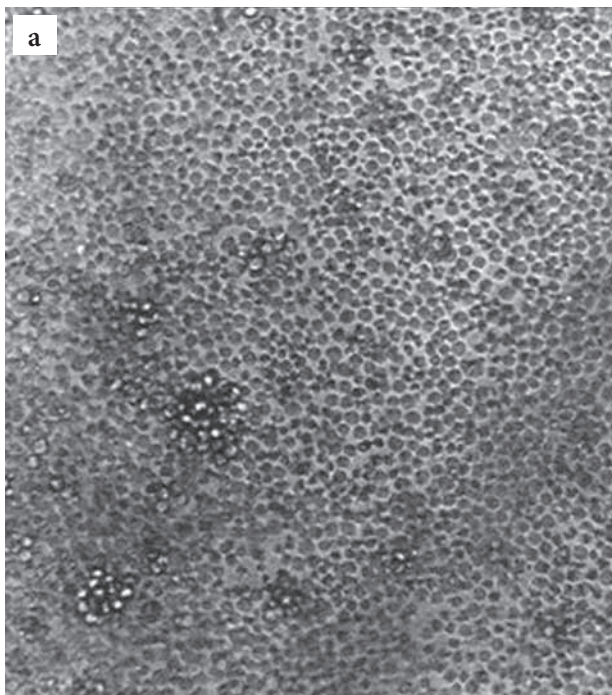
A sejtbe integrálódott provírus hosszú ideig inaktívan lehet jelen, mígnem valamilyen tényező hatására aktiválódik, és megkezdődik a virális RNS szintézise a celluláris RNS polimeráz II által. A latensen jelenlevő HIV-et aktiválhatják a szervezetben lévő virális kofaktorok, egyes citokinek (pl. IL-1, TNF- α), ill. a vírus saját aktivátora, a *tat* regulátor génről átíródó Tat transzaktivátor protein.

A *provirális DNS transzkripciója* során az eredeti vírusgenommal megegyező hosszúságú mRNS keletkezik, melyből splicing-gal (átszabással) alakulnak ki a vírus

egyes fehérjei. A kétszeresen vágott fragmentumok a korai, míg az egyszeresen vágott fragmentumok és a vágatlan RNS a késői fehérjék translációjához szolgálnak mRNS-ként. A *korai transláció* során szintetizálódik a Tat, Rev, Nef protein kétszeresen hasított mRNS-ből. A Tat a transzkripció, a Rev pedig a transláció szabályozásában kulcsfontosságú. A *késői transláció* termékei közül a Vif, Vpu, Vpr, Vpx regulátor proteinek és az Env prekursor glikoprotein egyszeresen hasított mRNS-ből íródik át, míg a hasítatlan mRNS egyrészt a Gag és Gag-Pol fehérjét kódolja, másrészt ez a vágatlan RNS fogja alkotni az új virionok genomális RNS-ét.

A keletkezett vírusfehérjék és a vírus-RNS a sejtmagból a citoplazmába kerül, ahol megkezdődik az *új virionok összeépülése*. Legelőször az éretlen nukleokapszid alakul ki, mely a sejtmembrán belső feléhez vándorol. A *lefűződés* és a *vírus érése* (maturáció) során a kitüremkedett sejtthártyában megjelennek az Env glikoproteinek, és a virális proteáz elkezd a Gag prekursor proteinek hasítását. Az Env prekuzort viszont celluláris proteázok hasítják. A replikációs ciklus legvégén a vírus kiszabadul a gazdasejtből (38.3. ábra).

A replikációs ciklus szabályozásában lényeges szerepük van a vírus regulátor génjei által kódolt fehérjéknek, de a víruszaporodást celluláris transzkripciósfaktorok (pl. NF κ B), citokinek (pl. IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , TNF- β , IFN- α) és a különböző társfertőző vírusok (pl. adenovírusok, herpeszvírusok, hepatitis-B-vírus, papovavírusok és HTLV-1) is befolyásolják. A teljes replikációs ciklus időtartama 24 óra.



38.4. ábra. A HIV citopátiás hatása (forrás: Levy, JA. a NSI vírus, b. SI vírus HIV and the pathogenesis of AIDS. American Society for Microbiology, Washington 1998)

A HIV érzékeny nátrium-hipokloritra, 75%-os etanolra és UV-fényre. A HIV-fertőzött vér inaktiválható több mint 1 perces inkubációval nátrium-hipokloritban vagy 75%-os alkoholban. Az UV-fény a szabad vírust 10 percig történő sugárzás után inaktiválja, a HIV-fertőzött vér inaktiválásához viszont több mint egy óra szükséges.

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

Terjedés módja

A HIV-1 és a HIV-2 is közvetlenül emberről emberre terjed. Vektorok fertőzésben való szerepe kizárható, szúnyogok és más vérszívó rovarok nem terjesztik a fertőzést.

A fertőzés sajátos terjedési módja a *vírus felszíni glikoproteinjének szerkezetével* hozható összefüggésbe. Mivel a gp120 könnyen leválik a vírus felszínéről elveszítve fertőzőképességét, a fertőzések csaknem többsége nem szabad vírus által, hanem vírus vagy provírus tartalmú sejt szerkezetbe jutásával történik. Ezzel magyarázható, hogy az emberi testnedvek és váladékok közül csak a *vér, az ondó, a hüvelyváladék és az anyatej* játszik szerepet a fertőzés átvitelében. A *könnny, nyál, légúti váladékok, vizelet, széklet fertőzésben való szerepe* annak ellenére *kizárható*, hogy bennük kis mennyiségben szabad virionok kimutathatók. *Tehát nem terjed a HIV cseppfertőzéssel, enterális úton, továbbá mindennapos direkt vagy indirekt kontaktus révén sem.*

A HIV három fő úton terjed: *nemi érintkezés útján* (ondó, ill. hüvelyváladék közvetítésével), *egyik ember vérének a másikba való átkerülése révén* (transzfúzió, szervátültetés alkalmával, különböző vérkészítmények adagolásával, intravénás kábítószeresítés során használt közös tűvel, egészségügyi dolgozók bőrön áthatoló sérülésekor) és *anyáról gyermekekre* (méhlepényen át, szülés során, anyatejjel).

Epidemiológia

A HIV egyik jellemző tulajdonsága a nagy genetikai variabilitás, melynek oka a vírus gyors életciklusa, magas mutációs rátája, ill. rekombinációs hajlama.

A magas mutációs ráta a reverz transzkriptáz pontatlanságából fakad, ill. abból, hogy a vírus nem rendelkezik hibajavító mechanizmussal. Ezért minden integrálódó provírus átlagosan 1–10 nukleotidban különbözik a sejtet fertőző virális genomtól. A vírus életciklusa igen rövid. Egy fertőzés alatt több ezer vírusgeneráció válhatja egymást, tehát a vírus egy betegen belül is jelentős evolúciós változásokon mehet keresztül. A vírusok heterogenitását a rekombináció tovább növeli.

A variabilitás legkifejezettebb a vírus felszíni glikoproteinjét kódoló *env* gén régiójában. A felszíni gliko-

protein (gp120) aminosavszekvenciája alapján a HIV-1 vírustörzsek négy csoportba sorolhatók: *M* (Major), *O* (Outlier) és *N* (non-M, non-O) és *P* csoport (38.2. táblázat).

Az *O*, *N* és *P* csoportba csak néhány kameruni izolátum tartozik, az *M* csoport vírusizolátumai viszont széles körben elterjedtek, és ezek felelősek a világméretű járvány előidézéséért. A csoporton belül *10 fő altípus* (*A* [A1-A6] *B*, *C*, *D*, *F* [F1, F2], *G*, *H*, *J*, *K*, *L*) különíthető el. Az egyes szubtipusok aminosav-összetétele az *env* régióban 20–30%-ban, a *gag* régióban 15–22%-ban különbözik, míg ugyanazon szubtipuson belül ez a különbség az *env* régiót tekintve 5–12%, a *gag* régióra nézve pedig 3–10% lehet. Az eltérő altípusú vírustörzsek könnyen rekombináldhatnak egymással, ezért folyamatosan új altípusok jöhetnek létre, amelyek új lokális járvány kiindulópontjává válhatnak. A járvány kezdete óta *106 mozaik genommal rendelkező rekombináns vírus* (Circulating Recombinant Forms – CRFs) alakult ki, az *M* csoporton belül a fő altípusok rekombinációja révén. A rekombináns formák (CRFs) elnevezése a szülői genetikai szubtipus betűjével történik (pl. CRF01_AE), amennyiben kettőnél több szubtipus rekombinációjával jön létre az új forma, a *cpx* (complex) rövidítést használjuk (pl. CRF04_cpx) (38.2. táblázat).

A globális terjedés góca Afrika volt, Kongóból (Kinsasa) származik az a vérszérum, amelyben először mutatták ki egyértelműen a HIV-1 jelenlétét. Afrikában a legnagyobb a vírus diverzitása, itt az összes fő altípus és rekombinációs forma megtalálható. Viszonylag nagy a diverzitás Ázsia területén is, míg egyes területeken bizonyos szubtipusok dominanciája figyelhető meg. A világméretű járvány kialakításáért elsődlegesen az *A* és *C* altípusok felelősek, őket a *B* altípus és a rekombináns CRF01_AE és CRF02_AG követi (38.2. táblázat, 38.5. ábra).

A HIV-2 világjárványt nem okozott, főleg Nyugat-Afrikában terjedt el. Lassúbb szaporodása, kisebb fertőzőképessége és gyengébb patogenitása miatt sokkal kevésbé terjedt szét, mint a HIV-1. HIV-2-fertőzés esetén a betegek csupán 15–20%-ánál alakul ki AIDS, a többségük tünetmentesen hordozza a vírust, alacsony kópiaszámmal.

Kilenc szubtipusa (A-I) különíthető el, melyek közül az *A* és *B* altípusok a leggyakoribbak. Egy rekombináns formáját izolálták, a HIV-2 CRF_01 AB-t, amely főként Nyugat-Afrikában és Japánban fordul elő (38.2. táblázat).

Magyarország HIV-fertőzés szempontjából még mindig az alacsonyan fertőzött országok közé tartozik. 2020. december 31-ig összesen 4293 HIV-pozitív személyt diagnosztizáltak, 1107 betegnél alakult ki AIDS, közülük 432 hunyt el. A betegek többsége *homoszexuális érintkezés* révén fertőződött meg. Hazai transzfúziós fertőzés

38.2. táblázat. A HIV altípusainak globális eloszlása

Típus	Csoport	Szubtípus	Fő elterjedési terület
HIV-1	M	A (A1, A2, A3, A4, A5, A6)	Közép-Afrika, Kelet-Európa, Ázsia
		B	Amerika, Európa, Ausztrália, Ázsia
		C	Brazília, Dél- és Kelet-Afrika, India, Kína
		D	Közép-Afrika
		F (F1, F2)	Dél-Amerika, Románia, Afrika
		G	Oroszország, Közép-Afrika
		H	Közép-Afrika
		J	Zaire
		K	Kamerun, Kongó
		L	Kongó
		CRFs (106) CRF01_AE CRF02_AG	Közép-Afrika Ázsia Nyugat-Afrika
	O	Kamerun	
	N	Kamerun	
P	Kamerun		
HIV-2	A	Nyugat-Afrika, Európa, India	
	B	Nyugat-Afrika, Európa, Közel-Kelet	
	C	Nyugat-Afrika	
	D		
	E		
	F		
	G		
	H		
	I		
	CRF01_AB	Nyugat-Afrika, Japán	

vagy vércsízítménnyel történő átvitel 1986 óta már nem észlelhető, és csak elvétve fordul elő anyáról magzatra való transzmisszió. Napjainkig 33 intravénás kábítószer-élvezőt szűrtek ki, ami azt mutatja, hogy a drog még nem számottevő rizikótényező nálunk.

Hazánkban a megbetegedések többségét a HIV-1 okozza, HIV-2-fertőzés ritkán fordul elő.

A HIV-1 altípusok tekintetében a B altípus dominanciája jellemző, a gyakran előforduló altípusok az F, A és C, a rekombináns formák közül pedig a CRF01_AE és CRF02_AG a leggyakoribbak.

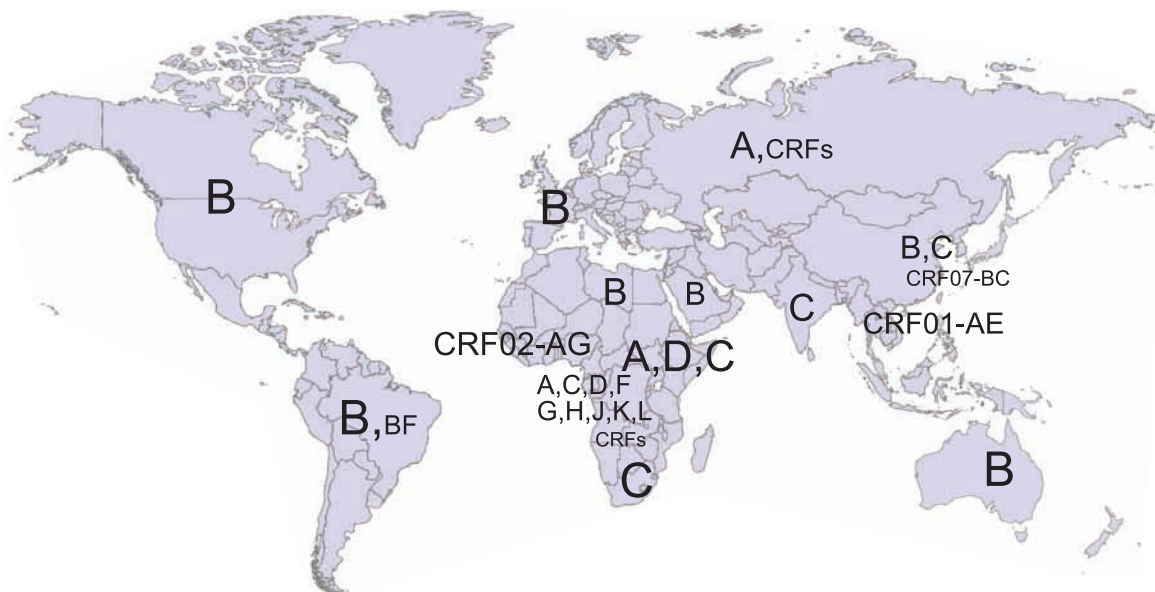
Klinikum

A HIV-fertőzés döntően az immunrendszer krónikus aktivációja, illetve a CD4+ T-limfociták pusztulásának következtében okoz betegséget. A vírus azonban számos egyéb sejt, illetve szerv károsodását is okozza.

A HIV-1-fertőzés természetes lefolyása 3 fázisra osztható (38.6. ábra).

Akut (korai) HIV-fertőzés

A fertőzést követően a specifikus immunválasz kialakulásáig tartó mononucleosisszerű tünetekkel járó átmeneti állapot az esetek 50–70 százalékában jellemző. Láz, gyengeség, általános nyirokcsomó-megnagyobbodás, izom-ízületi fájdalom, maculopapulosus bőrkiütés a leggyakoribb tünetek. Szájüregi candidiasis, hányás, hasmenés is kísérheti. Immunválasz hiányában a vírus gyorsan terjed a nyirokszövetekben, a plazmában mérhető vírus-RNS kópiaszám HIV-1 esetében több millió kópia/ml is lehet. A CD4-sejtszám jelentősen csökkenhet, elsősorban a bélcsatornához kapcsolódó nyirokszövetekben. Néhány héten belül bekövetkezik a szerokonverzió, a tünetek megszűnnek, a víruskópiaszám csökken és a CD4-sejtszám emelkedik. Az ellenanyagok azonban nem ké-



38.5. ábra. A HIV altípusok földrajzi elterjedése

pesek a vírust neutralizálni, az akut fertőzés leküzdése döntően a celluláris immunválasznak köszönhető.

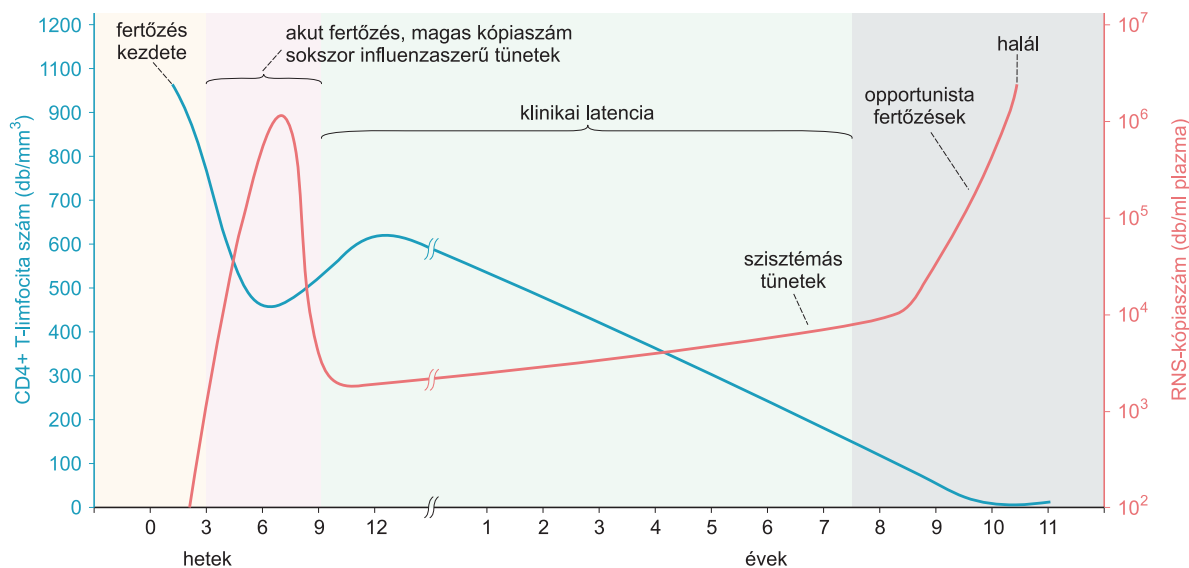
Krónikus (tünetmentes) HIV-fertőzés

Ebben a 3–10 évig tartó időszakban nincs semmilyen tünet. A plazmában általában alacsony a vírusszám, a nyirokszövetekben azonban folyamatos a vírusreplikáció. A CD4+ T-limfociták száma osztódási képességük csökkenése és a programozott sejthalál (apoptózis) felgyorsulása következtében folyamatosan csökken. Döntő lehet az immunválasz csökkenése az antigénprezentáció szempontjából fontos folliculáris dendritikus sejtek pusztulása következtében. Ebben a stádiumban a plazmában mérhető, viszonylag állandó vírus-RNS kópia-szám értéke egyénenként változó. Minél magasabb a

vírusszám, annál gyorsabban alakul ki a tünetes állapot. Néhány személynél kezelés nélkül is évtizedekig tarthat a tünetmentes állapot (*long-term nonprogressor*), náluk gyakran mutatható ki a rendkívül erős celluláris immunválaszt biztosító HLA-B 27, illetve HLA-B 57 genotípus.

Tünetes HIV-betegség, AIDS-stádium

Antiretrovirális terápia hiányában a folyamatos vírusreplikáció a nyirokszövetek súlyos károsodásához vezet, a tünetmentes időszakban is folyamatosan csökkenő CD4-sejtszám kritikus érték alá süllyed. Kezdeti tünet lehet a nyirokcsomók megnagyobbodása, testsúlycsökkenés, herpes zoster, hajás sejtes leukoplákia vagy candida-fertőzés a szájüregben. Nagyon sokféle megbetegedés támaszthatja alá a szerzett immunhiányos



38.6. ábra. A HIV-fertőzés lefolyása (forrás: <https://hu.wikipedia.org/wiki/HIV>)

tünetcsoport (AIDS) diagnózisának megállapítását. Az életet veszélyeztető opportunista gombás (légcső-, nyelőcső-candidiasis; coccidioidomycosis; cryptococcosis; histoplasmosis; *Pneumocystis jirovecii* okozta tüdőgyulladás), parazitás (cryptosporidiosis okozta hasmenés; isosporiasis; *Toxoplasma*-agyvelőgyulladás), bakteriális (disszeminált *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis* fertőzés; visszatérő bakteriális fertőzések, bakteriális szepszis) és vírus (CMV; JC-vírus fertőzés okozta progresszív multifokális leukoencefalopátia) fertőzések alakulhatnak ki. Opportunista tumorok fejlődhetnek ki (EBV asszociált limfómák, Kaposi-szarkóma, HPV okozta méhnyakrák, illetve végbéltáji tumorok). AIDS demencia komplex alakulhat ki a HIV-fertőzés közvetlen idegrendszeri megnyilvánulásaként. A betegség természetes lefolyásában még a szövődmények legsikeresebb kezelése mellett is a várható túlélés fél–két év.

Laboratóriumi diagnosztika

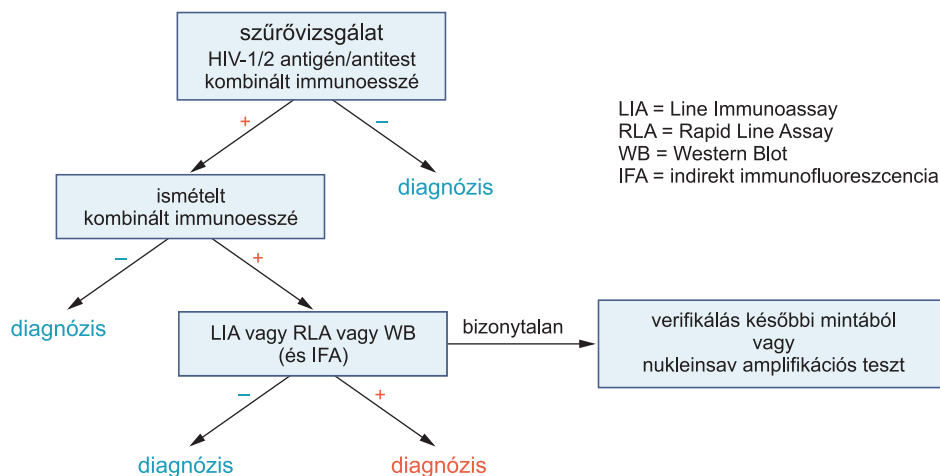
A HIV-fertőzés laboratóriumi diagnosztikája elsősorban szerológiai és nukleinsav-amplifikációs módszerekkel történhet. Az első lépés a szűrővizsgálat. Reaktív eredmény esetén a szűrőlaboratórium erre kijelölt verifikáló laboratóriumba küldi a mintát megerősítő vizsgálatra, és újabb mintát kér a beküldőtől. A HIV-fertőzés végső megállapításához a két egymástól függetlenül vett minta pozitív megerősítő eredménye szükséges (38.7. ábra).

Szerológiai módszerek

Az elsőként végzett szűrővizsgálathoz olyan CE jelölésű kombinált immunoesszé használata javasolt, amely a HIV-specifikus IgM és IgG típusú ellenanyagok mellett a p24 antigén egyidejű kimutatására is alkalmas. A tesztekben elhelyezett nagy tisztaságú szintetikus, illetve rekombináns HIV-fehérjék lehetővé teszik a HIV-1 valamennyi csoportja, valamint a HIV-2 ellen termelődő ellenanyagok

kimutatását. A beépített HIV-1 p24 antigénspecifikus monoklonális ellenanyag pedig alkalmas a vírus detektálására az ellenanyagok megjelenése előtt. A ma használatos laboratóriumi szűrőtesztek szendvics elven működnek. A hagyományos enzim immunoesszé mellett egyre jobban terjednek a kemilumineszcens reakciót felhasználó tesztek. A kombinált immunoesszé 50% valószínűséggel már a fertőzést követő 15–20. napon reaktív eredményt ad, de a negatív eredmény valószínűsége csak 42 nap után lesz 99%. A kombinált, más néven 4. vagy 5. generációs tesztek esetében ezért a klinikus szempontjából 6 hét az ablakperiódus. A p24 antigénteszt önmagában csak korlátozottan használható, mivel az ellenanyagok megjelenése után ez a fehérje immunkomplex formájában már nem mutatható ki. A 3. generációs, csak az ellenanyagok kimutatására alkalmas tesztek használata laboratóriumi vizsgálathoz nem javasolt. Ezeknél a teszteknel a gyorsesztekhez hasonlóan 12 hét ablakperiódussal kell számolnunk. A szűrővizsgálat negatív eredménye esetén további vizsgálat csak akkor szükséges, ha az ablakperióduson belüli HIV-expozíció feltételezhető.

A szűrés során reaktívnek talált minták további vizsgálata HIV-verifikáló laboratóriumban történik. Általános elv, hogy a szűrővizsgálatot megisméltik egy- vagy több magas érzékenységű, az eredeti szűrőtesztől eltérő kombinált teszttel. Ezek negatív eredménye esetén kiadható a negatív minősítés. Az ismételten reaktív minták további megerősítő vizsgálatára alkalmas a Line immunoassay, az immunokromatográfiás gyorsesztek elvén működő Rapid line assay, illetve az indirekt immunofluoreszcencia. A hagyományos Western blot ma már számos hátránya miatt kevésbé használatos. Ezekkel a módszerekkel többféle, különböző HIV-antigénnel szemben jelenlévő IgG típusú ellenanyag mutatható ki és a HIV-1/HIV-2-fertőzés is elkülöníthető egymástól. A szűrőteszttel reaktív, de megerősítés során negatív vagy kétes eredményt adó mintákból vírusnukleinsav-kimutatás végezhető (38.7. ábra).



38.7. ábra. A HIV-verifikálás algoritmus

Vírusnukleinsav-kimutatás

A vírus-RNS vagy provirális DNS kimutatására alkalmas nukleinsav-tesztek az erősen konzervatív *gag*, *pol* vagy *LTR szekvenciák* amplifikálását teszik lehetővé. Ezeket általában nem használják a rutin diagnosztikában, mivel gyakrabban adhatnak álpozitív eredményt, mint az immunoesszé. Álnegatív is lehet az eredmény alacsony víruskópiaszám, ritkább HIV-1 altípus, illetve HIV-2-fertőzés esetén. *Nukleinsav-amplifikációs teszt* használata indokolt akut HIV-fertőzés igazolására a szerológiai ablakperiódusban, amikor hagyományos megerősítő módszerekkel negatív vagy nem eldönthető (indeterminate) eredményt kapunk. HIV-pozitív anyától született, 18 hónapnál fiatalabb gyermek esetében a placentán átjutott ellenanyagok jelenléte miatt csak vírusnukleinsav-vizsgálat végezhető. A véradás során levett vérek szerológiai szűrésének kiegészítéseként végzett nukleinsav-amplifikációs vizsgálattal pedig átlagosan 11 napra csökkenthető az ablakperiódus.

A HIV-1 RNS mennyiségi meghatározására alkalmas *víruskópiaszám-tesztek* elsősorban a diagnosztizált HIV-pozitív személyek kezelésének monitorozásához használhatók, de kiegészítő vizsgálatként végezhető korai HIV-fertőzés igazolására is. Ilyen esetben figyelembe kell venni, hogy az alacsony, 1000/ml alatti kópiaszám önmagában álpozitív eredményt is jelenthet. A jelenleg használt tesztek a reverz transzkripció polimeráz láncreakció (RT-PCR), illetve a hődenaturációt nem igénylő izotermikus amplifikáció (nucleic acid sequence-based amplification – NASBA, transcription-mediated amplification – TMA) elvén működnek és valós idejű detektálást tesznek lehetővé. Alkalmasak a HIV-1 M, N és O csoportjába tartozó vírusok meghatározására.

HIV-gyógyszerrezisztencia vizsgálat

A kombinált antiretrovirális terápia alkalmazásának elterjedésével egyre fontosabbá váltak azok az eljárások, amelyek segítségével kimutatható a betegek szervezetében a gyógyszerrezisztens HIV törzsek jelenléte. A genotípus alapú rezisztenciavizsgálat során az első lépésben a betegek plazmájából izolált RNS-ről, RT-PCR segítségével történik az integráz, a proteáz és a reverz transzkriptáz mutációkat tartalmazó régiójának amplifikálása. A PCR termékek közvetlen szekvenálása után, a kapott szekvenciákban a mutációk a Stanfordin Egyetem HIV-gyógyszerrezisztencia adatbázis programjának segítségével elemezhetőek (<http://hivdb.stanford.edu>), mivel ismerjük azokat a leggyakoribb mutációkat, amelyek az egyes gyógyszerek iránt rezisztenssé teszik a HIV-1 törzseket.

Megelőzés

Jelenleg a prevenció az egyetlen módja annak, hogy kontroll alatt tarthassuk a HIV terjedését. Ez elsősorban monogám párkapcsolat kialakítását, óvszerhasználatot, a partnerek HIV-szűrését, valamint az intravénás kábítószer használatának, ill. használata esetén a közös fecskendő alkalmazásának elkerülését jelenti.

A vírusátvitel megelőzésének legfontosabb eleme maga a *kezelés*. Amennyiben a kezelt HIV-pozitív személynél nem detektálható a vírus, akkor a fertőzés átvitelének valószínűsége nagyon csekély.

A HIV-negatív személy viszont az óvszerhasználat mellett ma már védekezhet az ún. *preexpoziációs profilaxis (PrEP)* segítségével is. Preexpoziációs profilaxis céljára az orvos olyan antiretrovirális gyógyszert írhat fel, amivel hatékonyan lehet megakadályozni a nemi úton, illetve intravénás szerhasználattal történő HIV-átvitelt. A gyógyszer azonban nem véd meg a vele szemben rezisztens vírusoktól és egyéb nemi úton terjedő fertőzéstől sem.

Posztexpoziációs profilaxisra az egészségügyi dolgozók fertőzött vérrrel és véres váladékkal szennyezett tű és éles eszközzel (pl. szike) okozta sérülése esetén lehet szükség, ilyenkor antiretrovirális gyógyszerek profilaktikus adását az expozíciót követő 2–4 órán belül, de legkésőbb 24–48 órán belül el kell kezdeni.

A gyógyszeres profilaxisnak fontos szerepe van *HIV-fertőzött anya* esetén, amennyiben a terhesség második felében kezelik, a vírusátvitel jelentősen csökkenthető. A profilaxis kiterjeszhető az újszülöttre is, különösen akkor, ha az anya kezelése csak később kezdődött el vagy valószínűsíthető, hogy a szülés előtt rövid idővel fertőződött.

A HIV nagyfokú mutációs hajlama, főleg az immunológiai szempontból legfontosabb virális antigén nagyfokú változékonysága miatt eddig még nem sikerült hatékony vakcinát kifejleszteni.

Terápia

A kezdetben gyógyíthatatlan, halálos betegség kimenele az 1995-ben bevezetett ún. *kombinált antiretrovirális terápia* (combined antiretroviral treatment – cART) hatására teljesen megváltozott. A mai gyógyszerekkel a vírus szaporodása tartósan gátolható olyan mértékben, hogy a vírus mennyisége a vérplazmában nem éri el a kimutathatósági határértéket (20–50 kópia/ml). A mostani ajánlások alapján a HIV-vel élők kezelését a diagnózis felállítása után azonnal célszerű elkezdni. Ha a kezelés a fertőzés korai stádiumában megkezdődik, a páciens az előírásoknak megfelelően szedi a gyógyszereket, valamint rendszeresen jár ellenőrző vizsgálatokra, a fertőzéssel akár ugyanolyan hosszú életet élhet, mintha egészséges lenne. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a

HIV-fertőzést ma sem lehet véglegesen meggyógyítani, ugyanis az antiretrovirális szerek az aktív vírus ciklusának valamely mozzanatát gátolják, ezáltal a vírusreprodukciónak fékezik, de mivel a HIV-fertőzés korai időszakában a hosszú élettartamú memóriasejtek is fertőződnek, a *vírus teljes eradikációja nem lehetséges*.

A kezelés virológiai célja a plazma vírustartalmának detektálható szint alá csökkentése és ott tartása minél hosszabb ideig, ennek eredményeképpen lényegesen lassul a betegség progressziója, a rezisztencia kialakulása, valamint lényegesen csökken a fertőzés átvitele is.

A klinikumban jelenleg alkalmazott antiretrovirális gyógyszerek támadáspontjuk alapján négy csoportba sorolhatók: a *vírus sejtbe jutását gátló inhibitorok, integ-*

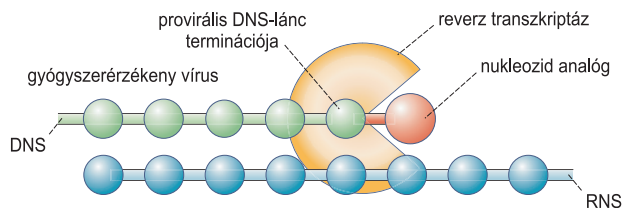
ráz inhibitorok, reverz transzkriptáz inhibitorok, proteáz inhibitorok (38.3. táblázat).

A vírus reverz transzkriptáz enzimét gátló szerek a leggyakrabban és legrégebben használt antiretrovirális gyógyszerek, nálunk 1987-ben kerültek alkalmazásra. Hatásmechanizmusuk alapján két csoportjuk különíthető el: a *nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI)* és a *nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI)*.

Az *NRTI hatásmechanizmusa*: a sejtben a celluláris enzimek foszforilálása után válnak hatásossá, majd trifoszfát formában a reverz transzkriptáz enzim katalitikus részéhez kötődnek. Beépülnek a szintetizálódó provirális DNS-be, és láncterminációt okoznak, mivel nem rendelkeznek olyan kötőhellyel, mely a DNS-lánc továb-

38.3. táblázat. Antiretrovirális gyógyszerek

Antiretrovirális gyógyszerek	Hatóanyagnév	Hatásmechanizmus
Nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI)	lamivudin (3TC)	a virális reverz transzkriptáz enzim kompetitív gátlása, a DNS-lánc terminációja
	abacavir (ABC)	
	zidovudin (AZT)	
	stavudin (D4T)	
	didanosin (DDI)	
	emtricitabin (FTC)	
	tenofovir (TDF)	
Nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI)	efavirenz (EFV)	a reverz transzkriptáz enzim aktív helye melletti zsebbe kötődnek, ezáltal az enzim katalitikus régiójában konformációváltozást okoznak, így blokkolják annak működését
	etravirin (ETR)	
	nevirapin (NVP)	
	rilpivirin (RPV)	
	doravirin (DOR)	
Proteáz inhibitorok (PI)	atazanavir/r (ATV/r)	a proteáz enzim aktív helyéhez kötődve gátolják működését, megakadályozzák a gag-pol polyprotein hasítását, azaz az érett virionok kialakulását
	darunavir/r (DRV/r)	
	fosamprenavir/r (FPV/r)	
	indinavir/r (IDV/r)	
	lopinavir/r (LPV/r)	
	nelfinavir (NFV)	
	saquinavir/r (SQV/r)	
	tipranavir/r (TPV/r)	
Integráz inhibitorok (INI)	dolutegravir (DTG)	a virális integráz száltranszfer funkciójának gátlása
	elvitegravir (EVG)	
	raltegravir (RAL)	
	bictegravir (BIC)	
	cabotegravir (CAB)	
Entry inhibitor (EI)	maraviroc	CCR5 kemokin receptorhoz kötődve meggátolja a vírus sejtbe jutását
Fúziós inhibitor (FI)	enfuvirtid	a vírus gp41 régiójához kötődik, megakadályozza annak konformációváltozását, így nem tud létrejönni a sejt-fúzió



38.8. ábra. Az NRTI hatásmechanizmusa (forrás: Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):1023-35. doi: 10.1056/NEJMra025195. PMID: 14999114.)

bi polimerizációját lehetővé tenné. Ezek a vegyületek ugyanis a DNS-szintézis természetes szubsztrátjának, a dNTP-nek az analógjai, azzal a különbséggel, hogy a 3' végükről hiányzik a szabad hidroxilcsoport (38.8. ábra).

Az NNRTI hatásmechanizmusa: ezek a hatóanyagok nem igényelnek metabolikus aktiválást, nagy affinitással kötődnek a virális reverz transzkriptáz aktív helye melletti zsebbe, a kötődés révén olyan szerkezeti változásokat okoznak, melyek működésképtelenné teszik az enzimet. Hátrányuk, hogy genetikai gátjuk alacsony, egyetlen mutáció hatására az egész csoporttal szemben rezisztencia alakulhat ki (38.9. ábra).

A proteáz inhibitorok (PI) a következő antiretrovirális gyógyszerek, amelyek Magyarországon 1996-ban kerültek bevezetésre. A virális proteáz a keletkező HIV-virion precursor gag-pol poliproteinjét hasítja virális enzimekre és struktúrfehérjékre, ezt követően válik a vírus fertőzőképessé. A proteáz inhibitorok olyan proteinek, melyek a virális proteáz enzim aktív helyéhez kötődve gátolják annak működését, az így keletkezett HIV-virionok nem tudnak újabb sejteket megfertőzni. A ritonavir kis mennyiségben (100–400 mg) jelentősen javítja a proteáz inhibitorok farmakokinetikáját, ezért általában kombinációban kerül alkalmazásra („boosted” PI, illetve PI/r rövidítéssel jelöljük a kombinációt, lásd 38.3. táblázat).

kalmazásra („boosted” PI, illetve PI/r rövidítéssel jelöljük a kombinációt, lásd 38.3. táblázat).

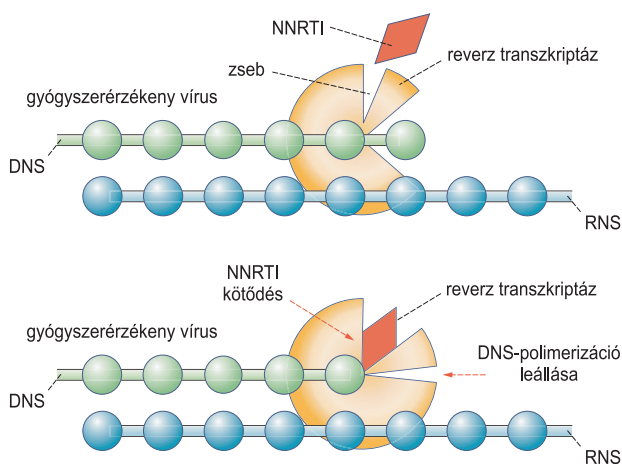
Az integráz inhibitorok (INI) az enzim aktív helyéhez kötődnek, így a provirális DNS nem tud a gazdasejt genomjába integrálódni. Az integráz száltranszfer funkcióját gátolják.

A legújabb hatásmechanizmusú vegyületek a **vírus sejtbe jutását gátló vegyületek:** az egyik egy **fúziós inhibitor**, amely a vírus gp41 régiójához kötődve blokkolja azt, a másik pedig egy **CCR5 koreceptor antagonist**. A fertőzés korai szakaszában hatásos az R5-vírusokkal szemben, a fertőzés későbbi szakaszában megjelenő X4-vírusokkal szemben hatástalan, ezért a kezelés megkezdése előtt vírustropizmus-vizsgálat végzése szükséges, amely a vírus gp120 V3 hipervariabilis régióját kódoló gén régió szekvenálásán alapszik, ugyanis a vírus citopátiás hatását és koreceptor használatát a V3 régió aminosavszekvenciája határozza meg.

Egyik antiretrovirális gyógyszer sem képes önmagában teljesen és tartósan gátolni a HIV replikációját, ezért a klinikai gyakorlatban **háromas kombinációban** alkalmazzák őket. A kombinált kezelés hazai gyakorlata általában **2 NRTI+1 INI, 2 NRTI +1 NNRTI vagy 2 NRTI + 1 PI vagy PI/r**.

A HIV nagyfokú mutabilitásának következménye a gátlószerekkel szembeni rezisztencia kialakulása. A kezelés hatékonyságát a gyógyszerrezisztens törzsek megjelenésén kívül a keresztrezisztencia és a gyógyszerrezisztens vírustörzsek átadása is nehezíti.

Európában a kezeletlen HIV-pozitív személyek 8,4%-a eleve gyógyszerrezisztens vírussal fertőződik, ezért a hatékony terápia érdekében, a kezelés megkezdése előtt szükséges a gyógyszerrezisztencia-vizsgálat elvégzése. A kezelt betegeknél pedig ismétlődő sikertelen kombinált terápia előfordulásánál, valamint terhesség esetén feltétlenül ajánlott a rezisztenciavizsgálat.



38.9. ábra. Az NNRTI hatásmechanizmusa (forrás: Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):1023-35. doi: 10.1056/NEJMra025195. PMID: 14999114.)

IRODALOM

- Áy Éva, Viktor Müller, Mária Mezei et al. Transmitted drug resistance in newly diagnosed and treatment-naïve HIV type-1 infected patients in Hungary. J Glob Antimicrob Resist. Elsevier Ltd. 2020.
- D. Tóth Ferenc. A human immunodeficiency virus. HIV fertőzés AIDS. Melánia Kiadói Kft., Budapest 2002.
- HIV Database Los Alamos: <http://hiv-web.lanl.gov>
- Levy JA. HIV and the pathogenesis of AIDS American Society for Microbiology, Washington 1998.
- Richman Douglas D, Whitley Richard J. and Hayden Fredrick G. Clinical Virology, Washington, ASM Press 2017.
- Turner BG, Summers MF. Structural Biology of HIV. J Mol Biol. Academic Press 1999;285:1-32.

Humán T-lymphotrop vírus

GYÓRI ZOLTÁN

Taxonómia

A humán T-lymphotrop vírus (eredeti néven humán T-sejtes limfóma-leukémia vírus) a *Retroviridae* család *Deltaretrovirus* nemzetségébe tartozik. Négy típusa (HTLV-1-4) közül az elsőként (1980) felfedezett HTLV-1 okoz világszerte emberi megbetegedéseket. Az eredetileg hajás sejtes leukémiában szenvedő betegből (1982) izolált HTLV-2 szerepe betegség kialakulásában nem egyértelműen bizonyítható. A másik két típust (HTLV-3 és HTLV-4) eddig csak Közép-Afrikában mutatták ki néhány izolált esetben. *Robert Gallo*, a HTLV-1 és HTLV-2 felfedezője szorgalmazza a vírus eredeti nevének (humán T-sejtes leukémia vírus) visszaállítását.

Morfológia

A virion mintegy 100 nm átmérőjű. A centrálisan elhelyezkedő ikozaéderes szerkezetű vírusmagban található két példányban az egyszálú RNS-genom, valamint a vírus replikációjához szükséges enzimek (reverz transzkriptáz, integráz, proteáz). Ezt a belső magot kapszid (CA) fehérjék építik fel és mátrix (MA) fehérjék veszik körül. Legkívül található a sejtmembrán eredetű lipidburok (envelope), amely a vírus felszíni glikoproteinjeit tartalmazza.

A vírus biológiai tulajdonságai

A humán T-lymphotrop vírusok számos sejtípust képesek megfertőzni, azonban a HTLV-1 fő célpontjai a CD4+ T-limfociták, míg a HTLV-2 esetében a CD8+ T-sejtek. A virális RNS-genomról reverz transzkripció során képződő kétszálú DNS beépül a gazdasejt genomjába. Erről a provirális DNS-ről a sejt génátírási mechanizmusainak felhasználásával történik a vírus megsokszorozódása.

A HTLV az összetett retrovírusok közé tartozik, a vírusgenomról szerkezeti fehérjéken kívül szabályozó és járulékos fehérjék is átíródnak. A retrovírusokra jellemző három fő gén a mátrix, kapszid, nukleokapszid fehérjéket kódoló *gag*, a reverz transzkriptáz, proteáz, integráz enzimeket kódoló *pol*, valamint a vírus felszíni glikoproteinjeit kódoló *env*. A pX régióról átíródó szabályozó fehérjék közül a Tax és a HBZ játszik kulcsszerepet a HTLV-1 fertőzött sejtek malignus transzformációjában. A Tax protein erőteljesen aktiválja a vírusreplikációt, illetve több útvonalon keresztül sejtosztódást sti-

mulál, de ennek csak a fertőzés korai stádiumában lehet jelentősége. A citotoxikus T-limfociták elsősorban a Tax proteint hordozó sejteket ismerik fel és pusztítják el. Ezzel magyarázható, hogy az ATL-sejtek többségében a *tax* gén deléció vagy metiláció következtében inaktív, vírusreplikáció in vivo csak nagyon kis mértékben történik. Ezzel szemben a gyenge immunogenitású HBZ fehérje az összes ATL-sejtben folyamatosan termelődik. A HBZ fehérje fenntartja a T-sejtek proliferációját, transzgen egerekben pedig T-sejtes limfómák és gyulladásszerű betegségek kialakulásához vezet. A HTLV-1 a krónikus fertőzés során döntően provírus formájában tud terjedni a fertőzött sejtek osztódásával (klonális proliferáció). A vírusgenom nagymértékű stabilitása is azzal magyarázható, hogy a fertőzés kezdeti időszakát követően már a gyakori hibával másoló reverz transzkriptáz enzim nem játszik szerepet a vírus szaporodásában.

A terjedés módja, a vírus epidemiológiája

Szabad vírus általában nem mutatható ki a fertőzött személyeknél. A vírus elsősorban fertőzött T-limfociták közvetítésével terjed a sejtek közötti direkt kontaktus során virológiai szinapsziszokon keresztül.

A vírus átjuthat anyáról gyermekre vertikálisan a terhesség során vagy anyatejes táplálással. Endémiás területeken az anyatejes táplálás játssza a legfontosabb szerepet a fertőzés generációkon keresztül történő fenntartásában. A vírus terjedhet vérrel, vérvérszűrővel vagy transzplantáció útján is. A HTLV-2-fertőzés elterjedésében az intravénás kábítószer-használat a legjelentősebb. A HTLV-fertőzés nemi úton is átvihető. Nem endémiás területen a fertőzés fő rizikófaktora a szexuális kapcsolat intravénás droghasználóval.

Epidemiológia

Az ember és a majmok összes T-lymphotrop vírusának (PTLV) közös őse Afrikából származhatott. Az ember T-lymphotrop vírusai valószínűleg az afrikai és ázsiai majmok hasonló vírusainak (STLV) zoonotikus átvitelével jöttek létre. Ez a folyamat több alkalommal, földrajzilag és időben is elkülönülve következett be és napjainkban is tart. Az egymástól független, majomról emberre történő vírusátvitel megfelelnek a vírus altípusainak, amelyeket genotípusoknak is szokás nevezni.

Ezt támasztja alá, hogy az eddig ismert HTLV típusok (1-4) nagyobb hasonlóságot mutatnak a földrajzi eredet szempontjából nekik megfelelő majomvírussal (STLV 1-3), mint egymással, és csaknem valamennyi altípusnak megfelelő majomvírust ismerünk. A provirális DNS-szekvencia alapján a HTLV-1 esetében 7 altípus (A-G), a HTLV-2 esetében pedig 4 altípus (A-D) különíthető el.

Legkorábban, több mint 50 000 éve alakulhatott ki a többi típustól legnagyobb mértékben eltérő ausztráliai-melanéziai HTLV-1 C altípus. Ez az legősibb genotípus az Indonézia területéről kiinduló migráció révén jutott el a távoli szigetekre. A HTLV-1 C altípuson belül megkülönböztethető törzsek már az emberben mint gazdaszervezetben végbemenő hosszú evolúció következményei. A HTLV-1 fertőzöttek aránya az ausztrál őslakók egyes közösségeiben eléri a 33%-ot.

A többi HTLV-1 altípus jóval később, körülbelül 10 000–27 300 évvel ezelőtt alakulhatott ki. Közülük a kozmopolita (A) és a közép-afrikai (B) a legelterjedtebb, a többi (D, E, F, G) csak sporadikusan fordul elő Közép-Afrikában. A kozmopolita A altípus nagyrészt a *Kolumbusz* utáni időkben megerősödő rabszolga-kereskedelem, illetve migráció során jutott el Amerikába, valamint Japánba, és idővel elterjedt az egész világon. Egyes dél-amerikai indián közösségekben azonban a HTLV-1 A ázsiai mongolid változataival rokon vírusok izolálhatók. Az A altípus további alcsoportokra bontható. Ezek a mindenhol előforduló transzkontinentális (A-TC) alcsoport, a japán Wajin populációban gyakori (A-Jpn) alcsoport, a nyugat-afrikai, illetve karibi (A-WA) alcsoport, az észak-afrikai (A-NA) alcsoport, a szenegáli (A-Sen) alcsoport és a valószínűleg Nyugat-Afrikából származó perui feketékből izolált (A-Per) alcsoport.

Az A altípus zoonotikus eredete nem ismert, mivel megfelelő majomvírust máig nem találtak.

Világszerte 5–10 millióra becsülik a HTLV-1-fertőzöttek számát. Nagy részük elmaradott térségekben él. A HTLV-1-fertőzés endémiás Dél-Japánban, Irán egyes vidékein, a Karib-térségben, Dél- és Közép-Amerikában, Afrika egyes szubszaharai országaiban, Melanéziában és Ausztráliában az őslakók közösségeiben. Az endémiás területeken élő populációkban gyakori két HLA allél előfordulása (A26 és A36), ami kapcsolatba hozható az immunrendszer vírussal szembeni csökkent védekező-képességével.

A HTLV-2 eredete kérdéses. Ősi, amerikai zoonotikus eredetre utalhat, hogy a HTLV-2-fertőzés Észak-, Közép- és Dél-Amerikában számos indiánpopulációban endémiás, és néhány újvilági majomból hasonló vírust izoláltak.

Afrikában azonban pigmeus törzseknél megtalálták a vírus három altípusát, és feltehető, hogy innen jutott el Ázsián keresztül Amerikába több mint 10 000 évvel ezelőtt az indiánok őseinek vándorlásával. A HTLV-2-fertőzés napjainkban gyakorivá vált az intravénás kábítószer-használók egyes közösségeiben, és szexuális partnereiken keresztül terjed az átlag populációban.

Klinikum

A gerincesek daganatkeltő retrovírusainak megismerését követően jelentős kutatások irányultak hasonló emberi tumorvírusok megtalálására.

A HTLV-1 a jelenleg ismert egyetlen emberben tumort okozó retrovírus, melyet elsőként 1980-ban izoláltak T-sejtes leukémia/limfóma betegségben szenvedő páciensből. A HTLV-1-fertőzött személyek nagy része egész életén át tünetmentes marad, míg 5–10% esetében alakul ki valamilyen betegség. A két legsúlyosabb megbetegedés a felnőttkori T-sejtes leukémia-limfóma (ATL) és a HTLV-1-hez társult mielopátia (HAM), amelyet trópusi spasztikus paraparezisnek (TSP) is neveznek.

Az ATL a HTLV-1 provírust hordozó CD4+ T-sejtek klonális proliferációjának következménye, amely az esetek többségében a bőrben kifejlődő agresszív, rosszindulatú limfómák képében jelentkezik. Különböző klinikai formái ismeretesek. Az akut, gyors lefolyású formára agresszív bőrelváltozások, hiperkalcémia, litikus csontléziók, tüdőinfiltrátumok jellemzőek. A limfómás forma a nyirokcsomók, máj és lép megnagyobbodásával és bőrelváltozásokkal jár. A jobb prognózisú krónikus lefolyás esetén több éves túlélés is lehetséges. A HTLV-1-fertőzött személyeknél 2–4% esetében alakul ki a betegség, melynek kockázata egész életen át fennáll. Az ATL kifejlődése leginkább az anyáról magzatra történő átvitelrel kapcsolatos, ritkábban alakul ki felnőttkori fertőzésnél.

A HTLV-1-hez társult mielopátia/trópusi spasztikus paraparezis (HAM/TSP) kialakulásának valószínűsége 1–3%, fő rizikófaktora a vér útján történő fertőződés és a magas provírusszám. A neurológiai károsodás a túl erős citotoxikus T-limfocita válasz hatására kialakuló krónikus gyulladással magyarázható. A megbetegedés elsősorban a gerincvelő alsó szakaszát érinti, ezért leggyakrabban az alsó végtagok gyengesége, görcsös bénulása alakul ki fokozott reflexek és érzészavarok kíséretében.

A HTLV-1-fertőzés szerepet játszhat egyéb gyulladásos betegségek, uveitis, krónikus ízületi gyulladás, Sjögren-szindróma, izomgyulladás, krónikus gyulladásos tüdőmegbetegedés kialakulásában is. Nem bizonyítható, hogy a patogenitás szempontjából különbség lenne az egyes genotípusok között, de a legtöbb ATL-, illetve TSP/HAM-esetet az 1A genotípussal hozzák összefüggésbe. Az 1C genotípus kevésbé tűnik onkogénnek, viszont a magas halálozású, krónikus gyulladásos tüdőmegbetegedések kialakulásában játszik szerepet az ausztrál őslakóknál.

A HTLV-2-fertőzés kapcsolatba hozható a magasabb limfocita- és vérlemezkesszámmal.

A HTLV-2 szerepe leukémia kialakulásában nem igazolható. A vírushordozók között gyakrabban fordul elő húgyúti fertőzés, illetve tüdőgyulladás, és összességében magasabb a halálozás a szeronegativakhoz képest.

Laboratóriumi diagnosztika

A HTLV-1/2-fertőzés megállapítása általában a vírus-specifikus ellenanyagok kimutatásán alapul. Szűrővizsgálatra a 3. generációs, kettős antigén szendvics elven működő enzim immunoassay vagy kemilumineszcens immunoassay a legalkalmasabb. Ezek a tesztek rekombináns vírusfehérjéket tartalmaznak, és egyaránt alkalmasak az IgM és IgG típusú ellenanyagok kimutatására. Japánban elterjedt a részecske agglutinációs tesztek használata is. A 3. generációs szűrőteszteknek nagyon magas az érzékenysége, azonban nem endémiás területen gyakori lehet az álpozitív eredmény.

A reaktív eredmény megerősítése, valamint a HTLV-1- és HTLV-2-fertőzés elkülönítése a Gag és Env antigénekre specifikus ellenanyagok kimutatására alkalmas Western blot vagy Line immunoassay módszerrel végezhető. A Western blot lemez sejttenyészetből származó valódi vírusfehérjéket tartalmaz, ezért jelen lehetnek rajta olyan, sejt eredetű fehérjék is, amelyek nem specifikus kötődés miatt kétes eredményt adhatnak. Megbízhatóbb a Line immunoassay használata, mivel ez a teszt rekombináns, illetve szintetikus fehérjéket tartalmaz antigénként. A HTLV-1- és -2-fertőzés elkülönítése azáltal lehetséges, hogy a mindkét vírusra jellemző (nem típus-specifikus) antigének mellett HTLV-1 és HTLV-2 specifikus antigéneket is tartalmaz a teszt. Kétes eredményt bármelyik megerősítő teszt adhat, ezekben az esetekben a vírus kimutatása szükséges.

A polimeráz láncreakció vizsgálat érzékenysége alacsonyabb, mint a szerológia módszereké, elvégzése első sorban kétes szerológiai eredmény esetén indokolt. A HTLV-fertőzés nem jár viraemiával, ezért a vírus-RNS meghatározása, illetve vírusantigén kimutatása nem lehetséges. A provírus kimutatására DNS PCR végezhető a *tax* gén HTLV-1 és -2 esetében egyaránt konzervált régiójának amplifikálásával. A HTLV-1 és HTLV-2 elkülönítése egy második PCR segítségével történhet típus-specifikus primerekkel. A provírus mennyiségi meghatározására valós idejű PCR végezhető. Ennek az a jelentősége, hogy a provirális DNS nagyobb mennyisége növeli az ATL vagy TSP kialakulásának valószínűségét.

Megelőzés

Endémiás területen a véradók szűrésével, valamint fertőzött anya esetében a szoptatás elkerülésével jelentősen csökkenthető a vírus terjedése. A nemi úton történő fertőzés kockázata esetén a HIV-prevencióra vonatkozó ajánlások érvényesek.

Rekombináns HTLV-1 felszíni antigéneket tartalmazó vakcinával állatkísérletekben sikerült neutralizáló ellenanyagok termelését kiváltani és megakadályozni a vírusfertőzést.

Terápia

A fertőzés kezelésére nincs specifikus antivirális szer. A HIV elleni készítmények *in vitro* hatékonyak lehetnek, de a valóságban nincs számottevő vírusreplikáció, és a kialakult malignus folyamatok a vírus gátlásával már nem fordíthatók vissza.

IRODALOM

- Afonso PV, Cassar O, Gessain A. Molecular epidemiology, genetic variability and evolution of HTLV-1 with special emphasis on African genotypes. *Retrovirology* 2019, 16:39.
- Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, et al. Epidemiology, treatment and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, 2010, 23: 577-589.
- Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*. 2007, 7: 270-80.
- Matsuoka M, Mesnard JM. HTLV-1 bZIP factor: the key viral gene for pathogenesis. *Retrovirology*, 2020, 17:2.
- Sonoda S, Li HC, Tajima K. Ethnoepidemiology of HTLV-1 related diseases: ethnic determinants of HTLV-1 susceptibility and its worldwide dispersal. *Cancer Science*, 2011, 102: 295-301.
- Tagaya Y, Matsuoka M, and Gallo R. 40 years of the human T-cell leukemia virus: past, present, and future. *F1000Research* 2019, 8(F1000 Faculty Rev):228.

39. RHABDOVIRIDAE

NAGY ORSOLYA

A *Mononegavirales* rend *Rhabdoviridae* családjába hús nemzetség és egy, a nemzetségekre nem besorolt vírus, a Muossa-vírus tartozik. Jellemzően lövedék vagy pálca alakú (erre utal a nevében a görög *rhabdos* szó), 100–460 nm x 45–100 nm nagyságú, burkos vírusok. Genomjuk megközelítőleg 10–16 000 bázispár méretű, negatív polaritású RNS, néhány faj genomja szegmentált. A családba sorolt 144 vírus gazdaspektruma nagy ökológiai diverzitást mutat: vannak köztük növényeket és gerinces állatokat (halakat, hüllőket, madarakat, emlősöket) fertőző fajok, illetve némelyikük ízeltlábú vektorokból is kimutatható. A humánpatogén fajok a *Vesiculovirus* és a *Lyssavirus* nemzetséghez tartoznak (39.1. ábra).

Lyssavirus nemzetség

Az L gén filogenetikai hasonlósága alapján a *Lyssavirus* genushoz sorolt 16 vírus emlősök veszettségét, a központi idegrendszer akut és halálos kimenetelű gyulladást okozza. A *Chiroptera* rendbe sorolható denevérek a lyssavírusok elsődleges gazdaállatai, de rajtuk kívül a *Carnivora* rendhez tartozó húsevők is felelősek a veszettség transzmissziójának fenntartásáért. Zoonóziként veszett állatról emberre is képesek terjedni, és humán veszettséget okozni. Az Antarktisz és néhány sziget (pl. Hawaii, Új-Zéland) kivételével világszerte előfordulnak különböző lyssavírusok.

A nemzetségre is jellemző a rhabdovírusok lövedék alakja, méretük 60–110 nm x 130–250 nm, a helikális



39.1. ábra. Vesiculovirus elektronmikroszkópos képe – megfigyelhető a rhabdovírusokra jellemző lövedék alak (forrás: cdc.gov)

nukleokapszidot gazdasejt eredetű lipidmembrán borítja, melynek felszínén a gazdasejt receptorához való kapcsolódásban fontos 8 nm hosszúságú glikoprotein tüskék találhatóak. A negatív szálú RNS-genom 5 fontos strukturális fehérjét (3'-N-P-M-G-L-5') kódol, melyeket rövid, nem kódoló szakaszok választanak el, illetve a negatív szálú genom mindkét végén található egy nem transzlálódó szakasz is.

A nukleoprotein (N) fehérje a ribonukleoprotein (RNP) fő alkotórésze, mind a humorális, mind a celluláris immunválasz kiváltásában szerepet játszik. A foszoprotein (P) az N mellett a RNP másik összetevője, a virális polimeráz kofaktora. A mátrix protein (M) a RNP-t szorosan feltekeredett állapotban tartja, felelős a virion lövedék alakjának kialakításáért, illetve szerepet játszik a vírus gazdasejtből történő kiszabadulása során a bimbózásban is. Az L (large) fehérje RNS polimeráz aktivitású. A glikoprotein (G) a sejtmembrán felszínén elhelyezkedő glikoprotein tüskéként a vírus gazdasejtből történő bejutásában kulcsfontosságú: a gazdasejt receptorához kapcsolódva endocitózist, majd vírus-gazdasejt

39.1. táblázat. Lyssavírusok és filogenetikai csoportosításuk

Lyssavirus	Filocsoport
Aravan lyssavirus	1
Ausztráliai denevér lyssavirus	1
Bokeloh denevér lyssavirus	1
Duvenhage lyssavirus	1
Európai denevér lyssavirus 1	1
Európai denevér lyssavirus 2	1
Gannoruwa denevér lyssavirus	1
Ikoma lyssavirus	3
Irkut lyssavirus	1
Khujand lyssavirus	1
Lagos denevér lyssavirus	2
Lleida denevér lyssavirus	3
Mokola lyssavirus	2
Rabies lyssavirus	1
Shimoni denevér lyssavirus	2
Nyugat-kaukázusi denevér lyssavirus	3

membrán fúziót indít meg. Neutralizáló ellenanyagok termelését indukálja.

A lyssavírusok antigén tulajdonságaik és filogenetikai különbségeik alapján 3 filocsoportba oszthatóak (39.1. táblázat). A RNP antigénjei a különböző filocsoportok esetén is keresztreakciót adnak a tesztek során, ellenben a neutralizáló ellenanyagok indukálásért felelős G fehérje antigénjeivel, aminek következtében az elérhető veszettség-oltóanyagok csak az 1. filocsoportba tartozó vírusok ellen nyújtanak védeltséget.

Bár a 16 lyssavírus antigenitásában és gazdaspektrumában eltér, de az általuk okozott fertőzés patomechanizmusa megegyezik a rabiesvírus által kiváltottakkal.

Rabies lyssavírus

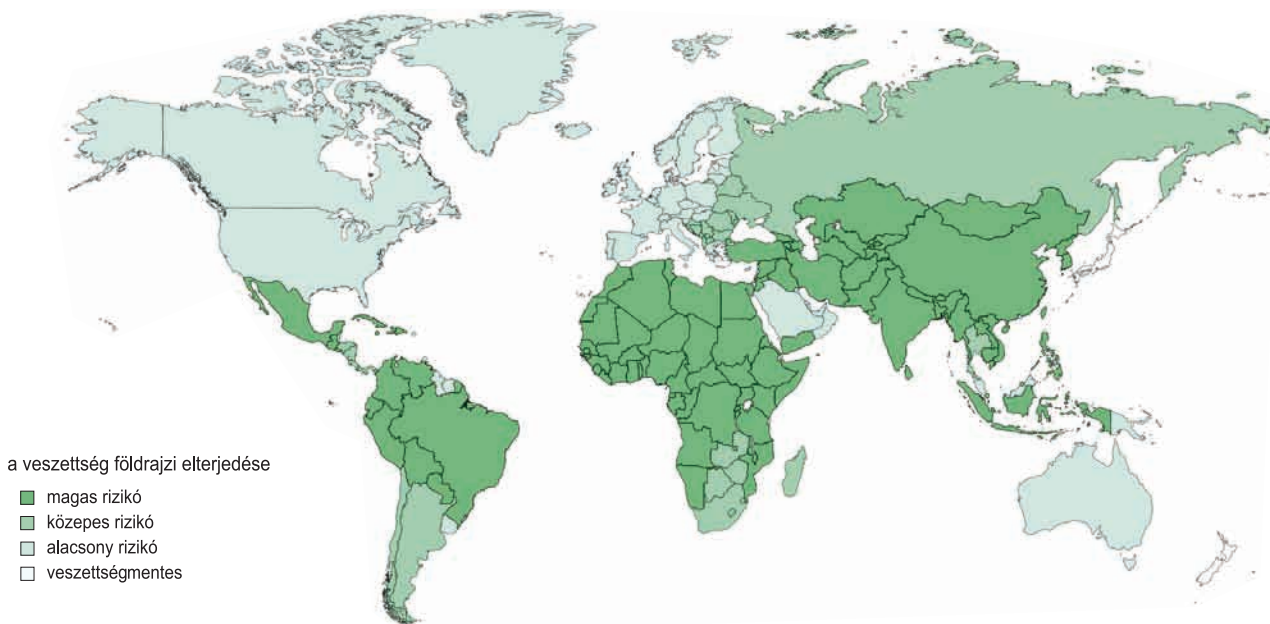
A *Lyssavirus* genus prototípusa, a klasszikus veszettség vírusaként is emlegetett kórokozó terjesztéséért húsevő emlősök: Európában főleg a rókák és más kutyafélék, ritkábban macskák, míg Amerikában a mosómedvék, borzok, denevérek, egyéb területeken pedig mongúzok, illetve Namíbiában többek között a növényevő kuduk is felelősek. Alacsony vagy mérsékelt rizikójú fajok közé tartoznak a főemlősök, patások, erszényesek, rovarvők és rágcsálók. Emberi veszettség mégis leggyakrabban (>99%) kutyaharapás következtében alakul ki. Már az i. e. IV. században leírták a veszettség előfordulását, és bár védőoltás az 1800-as évek végétől rendelkezésre áll, még napjainkban is több tízezer halálesetet okoz évente, melyek 95%-a Ázsia és Afrika szegényebb területein következik be; a legnagyobb kockázatnak kitett populáció a 15 év alatti gyerekek (39.2. ábra).

A vírus terjedése

A veszettség zoonózis, legfőképpen fertőzött állat harapásával/karmolásával terjed, ritkán fertőzött állat hőkezeletlen tejének fogyasztásával. Megfelelő vírusedényesség esetén aeroszol formájában nyálkahártyán keresztül is előfordulhat átvitel. Emberről emberre terjedés veszett ember nyálával történt expozíció, illetve fertőzött donortól származó szerv átültetése során lehetséges (főként corneatranszplantáció kapcsán leírt esetek fordultak elő), illetve anyáról magzatra is terjedhet a fertőzés (legalább 1 esetet említ az irodalom). Fontos megjegyezni, hogy a rókák évenkénti kétszeri immunizálására kihegyezett csalétek is gyengített élő vírust tartalmaz, melynek sérült bőrrel történő érintése vagy nyálkahártyára kerülése expozíciónak tekintendő.

A vírus a behatolás helyén a perifériális neuronokat, ritkán az izomsejteket fertőzi, melyekbe receptormediált endocitózissal jut be, receptoraként többek között a nikotin-acetilolin receptor (nAChR), a neuronális sejtheadhéziós molekula (NCAM), illetve a tumornekrózis faktor szupercsalád 16. tagja (TNFRSF16 vagy más néven p75NTR, neurotrophin receptor) azonosítható.

A sejtbe bejutva a vírus az endoszómális vezikulumokban mikrotubulusok segítségével az axonok mentén retrográd transzporttal halad a központi idegrendszer felé (centripetális terjedés), melynek sebessége megközelítőleg 12–24 mm/nap, de számos tényező befolyásolhatja. Az agyba jutva a vírus korlátlan replikációba kezd, majd centrifugális terjedéssel a neuronok mentén a perifériára, elsőként a nyálmirigyekbe kerül, ahonnan szakaszosan ürül a nyállal, és további fogékony gazda-



39.2. ábra. A veszettség földrajzi elterjedése

szervezetet fertőzhet. A neuronsejtekben az endoszóma vezikulumból kiszabaduló vírus replikációja a citoplazmában zajlik, majd a felhalmozódó virális fehérjék zárványtestekbe (ún. Negri-testekbe) tömörülnek, melyek az RNS-szintézis másodlagos helyszínei. A Negri-testek agyszövetből történő kimutatása korábban a post mortem veszettség diagnosztika alapja volt, de napjainkra érzékenyebb módszerek váltották fel.

Tünetek

Az átlagos inkubációs idő 20–90 nap, amit több tényező is befolyásol: az expozíció helye (a központi idegrendszertől nagyobb távolságra lévő anatómiai területről a vírus hosszabb idő alatt jut el az agyba), a bejutott vírus mennyisége és a fertőzött immunstátusza.

Elsőként az expozíció környékén fájdalom, viszketés, zsibbadás jelentkezik, amit a hátsó gyökér érző idegdúcaiban zajló vírusreplikáció okoz. Ezután egy rövid prodrómális szakasz következik lázzal, rossz közérzettel, nyugtalansággal, étvágytalansággal.

Az akut neurológiai tünetek 80%-ban klasszikus (dühögő/encephalitikus) rabies képében, míg 20%-ban néma (paralytikus) formában zajlanak.

- *Klasszikus veszettségre* jellemző:
 - tiszta tudatú és hiperexcitábilis periódusok váltakozása,
 - hiperexcitábilis periódusban hallucinációk, agresszivitás, szorongás,
 - vegetatív zavarok (fokozott nyáleválasztás, könnyezés, izzadás, kitágult pupillák),
 - fokozott görcskészség testszerte,
 - különböző agyideg-érintettség tünetei: kancsalság, rekedt hang,
 - magas láz.
- *Néma veszettségre* jellemző:
 - sérült végtagról induló petyhüdt bénulás, felszálló terjedés a többi végtagra,
 - légzőizmok bénulása,
 - a beteg mentális státusza kezdetben ép, majd zavartság, aluszékonyság léphet fel,
 - a kórkép könnyen összekeverhető Guillain–Barré-szindrómával.

Mindkét klinikai forma végkimenetele kóma, majd halál, mely átlagosan 7–14 nappal a neurológiai tünetek megjelenése után következik be. A veszettség halálozási aránya csaknem 100%.

Jellegzetes tünet a hidrofóbia és az aerofóbia (rettegés és a garatizmok görcse víz, illetve légmozgás hatására), melyek megjelenése biztos klinikai diagnózisa a veszettségnek.

Mintavétel, laboratóriumi diagnosztika

A veszettség *ante mortem* laboratóriumi diagnosztikus lehetőségei limitáltak, és csak a neurológiai tünetek megjelenése után érdemes elvégezni. Tünetek megjelenése előtt mikrobiológiai módszerekkel gyakorlatilag nem mutatható ki a fertőzés.

Tekintettel arra, hogy a vírus az immunsejtektől védve, intraaxonális transzporttal terjed, a neutralizáló ellenanyagok csak viszonylag későn jelennek meg, a diagnosztika elsősorban direkt víruskimutatáson alapul:

- konvencionális vagy valós idejű RT-PCR módszerrel vírusnukleinsav-kimutatás elvégezhető nyálból, liquorból, vizeletből,
- vírusantigén- (nukleoprotein) kimutatás végezhető fluoreszcens monoklonális ellenanyagok felhasználásával (Fluorescence Antibody Test – FAT) vagy immunhisztokémiai módszerrel hajszálbiopsziából (a korábban ajánlott corneakaparek vizsgálata napjainkban háttérbe szorult),
- vírusizolálás nyálmintából végezhető (mivel a vírus-ürítés a nyálban nem folyamatos, ezért gyűjtött nyálminta vizsgálata javasolt).

Víruskimutatás mellett a specifikus ellenanyagok detektálása vérsavból, illetve liquorból a tünetek megjelenése után vírusneutralizációs módszerekkel megkísérélhető. Fontos megjegyezni, hogy az *ante mortem* diagnosztikus vizsgálatok negatív eredménye nem zárja ki a veszettség-fertőzést.

A *post mortem* mikrobiológiai módszerek alkalmazásak a veszettség megbízható diagnosztikájára, alapjuk a vírusantigén-kimutatás agybiopsziás mintából fluoreszcens monoklonális ellenanyagokkal (FAT) vagy immunhisztokémiai módszerrel. Újabban nagy jelentőségük van a molekuláris módszereknek (RT-PCR) is post mortem agybiopsziás minták vizsgálata során. Emellett a kérdéses mintával egéroltas végezhető, ami után az egerekben kialakuló veszettség megbetegedés igazolja a fertőzést.

A mintákat lehetőség szerint a mintavétel után azonnal, de maximum 1 napon belül a humán veszettség-vírusfertőzés diagnosztikájára kijelölt Nemzeti Népegészségügyi Központ Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriumába kell juttatni és addig hűtve (+4 °C-on) szükséges tárolni. Amennyiben nem oldható meg a minták 1 napon belüli laboratóriumba juttatása, azokat fagyasztva (-20 °C-on) kell tárolni és szállítani. A lyssavírusok 3. szintű veszélyességi besorolás alá esnek, csak megfelelően képzett és veszettség immunizálásban részesült laboratóriumi dolgozók 3. szintű biztonsági laboratóriumban (BSL-3) végezhetik a minták feldolgozást.

sát és vizsgálatát. A mintaküldés előtt a laboratóriumot értesíteni kell és a mintákat a veszélyességi besorolásuknak megfelelő csomagolásban kell küldeni.

Megelőzés

A veszettség megelőzése három szinten valósul meg:

- Magyarországon 1992 óta folyamatos a róka éves immunizációja tavasszal és ősszel a szilvaticus veszettség felszámolása céljából, gyengített élő vírust tartalmazó csalétek kihelyezésével az ország déli és keleti határa mentén. Ezen időszak alatt a környező településeken ebzárlatot és legeltetési tilalmat szükséges elrendelni az élő vírust tartalmazó csalétek okozta veszély miatt. A program sikerességének köszönhetően a vadon élő állatokban előforduló veszettség esetszáma jelentősen csökkent, utoljára 2017-ben mutattak ki állati veszettséget Borsod-Abaúj-Zemplén megyében.
- Itthon a kutyák számára 1934 óta kötelező a veszettség elleni immunizálás, melyet évente szükséges elvégezni inaktívált vírus tartalmú oltóanyaggal. Macskák és egyéb háziállatok számára az oltás ajánlott, elérhető.
- Az emberi veszettség megelőzése inaktívált vírus tartalmú oltóanyaggal lehetséges. Pasteur munkásságának hála a veszettség-vakcina 1885 óta elérhető, ez azonban élő vírust tartalmazott, és nyúl idegszövetének felhasználásával állították elő. A kezdeti oltóanyag sok veszéllyel és mellékhatással járt, így jelenleg a WHO ajánlásának megfelelően idegszöveten termelt vakcina nem, csak csirkeembrión vagy más, nem idegszövet eredetű sejtvonalon termelt és inaktívált vírust tartalmazó oltóanyag használható humán immunizálásra. Preexpozíciós profilaxis (PrEP) foglalkozásuknál fogva veszettség kockázatának kitett személyek (állatorvosok, ebrendészeti dolgozók, laboratóriumi dolgozók, vadászok, erdészek stb.) és hosszabb időre veszettség tekintetében magas rizikójúnak számító területre utazóknak ajánlott. Az alapimmunizálás 3 védőoltásból áll: 0., 7., majd 21. vagy 28. napon kell felnőtteknek a deltaizomba, csecsemőknek a combizomba beadni (lehetséges alternatíva az intradermális oltás), ezt követően 1 év múlva, majd 5 évenként ismételt oltás szükséges a védettség fenntartásához.

Project zero by 30: a kezdeményezés, mely a „One-Health” szemlélet alapján az állati és a humán egészségügyi szektorok – az Egészségügyi Világszervezet (WHO), a Nemzetközi Állategészségügyi Hivatal (OIE), az Élelmiszezésügyi és Mezőgazdasági Világszervezet

(FAO) és a Global Alliance for Rabies Control (GARC) – együttműködésével jött létre, célja, hogy nullára csökkentsék a kutyaharapás által okozott emberi veszettség megbetegedések számát a világon 2030-ig. Céljukat a mindenki számára elérhető és elegendő mennyiségben rendelkezésre álló vakcina és immunoglobulin készítmények biztosításával, valamint az endémiás területeken a kutyák széleskörű oltásával tervezik megvalósítani.

Terápia

A tünetes veszettség halálozási aránya közel 100%, hatékony antivirális szer nem áll rendelkezésre. A veszettség-expozíciót követően a tünetek kialakulását postexpozíciós oltási sorozat (PEP) beadásával lehet megakadályozni, mely az egyetlen hatékony módja a veszettség-fertőzés gyógyításának. A védőoltási sorozatot immunstátuszról, életkortól függetlenül mindenkinek szükséges beadni, ha a veszettség-fertőzés gyanúja fennáll.

- Ha a sérült korábban nem vagy 5 évnél régebben részesült veszettségoltásban, vagy nem kapta meg a teljes oltási sorozatot, számára 4 adag oltóanyagot kell beadni: az első alkalommal 2 dózist 2 különböző helyre (jobb és bal kar, csecsemőknél jobb és bal comb), majd 1-1 dózist az első oltást követő 7. és 21. napon.
- Fokozott fertőzési veszélynek kitett (fejsérülés, több helyen mélyreható sérülés, illetve ha 2 hét vagy annál hosszabb idő telt el a sérülés és az oltás megkezdése között) vagy csökkent védekezési képességű személyeket 6 dózis oltásban kell részesíteni: az első alkalommal 2 dózis beadása szükséges két különböző területre (jobb és bal kar, csecsemőknél jobb és bal comb), majd a további adagok a 3., 7., 14. és 28. napon esedékesek.
- Öt éven belül teljes oltási sorozatban részesült személyeknek 2 dózis beadása szükséges a 0., majd a 3. napon.

Rabies immunoglobulin (RIG): a WHO ajánlása alapján immunszupprimált vagy súlyos sérülés miatt fokozott fertőzési veszélynek kitett személyek részére ajánlott. Mind fajspecifikus (HRIG), mind lóban termeltetett (ERIG) anti-rabies immunoglobulin eredményesen és a tisztítási eljárásoknak köszönhetően megbízhatóan használható. A seb környékére beinjektírozott immunoglobulin hatékonyan inaktíválja a vírust. A maximum beadható dózis a WHO útmutatása szerint 20 IU/kg HRIG, illetve 40 IU/kg ERIG. A seb környékének infiltrálása után megmaradt mennyiség távolabbi területen izomba beadható. RIG alkalmazását az 1. PEP-dózis beadása után mihamarabb, de legfeljebb a 7. napig kell megkezdeni.

Sebellátás: a bejutott vírusedényiséget hatékonyan csökkenti a sebek szakszerű megtisztítása, fertőtlenítése és sebészeti ellátása. A sérülést követően a sebet szappanos vízzel alaposan ki kell mosni és jó alapú fertőtlenítőszerrel fertőtleníteni kell. A sebészeti ellátás során az esetleges idegentesteket el kell távolítani és a sebet lehetőség szerint csak később szabad összevarrni. A beteget a veszettségoltáson kívül tetanusz profilaxisban is részesíteni kell.

Milwaukee-protokoll: 2004-ben egy 15 éves lány felépült denevérharapást követően kialakult tünetes veszettségből anélkül, hogy akár preexpozíciós, akár postexpozíciós oltásban részesült volna. Kórházi kezelése az Egyesült Államokban, Milwaukee-ban történt, az alkalmazott terápiás módszer innen kapta a nevét. A beteget mesteres kómában tartották, hogy a természetes immun-

válasz kialakulásáig minimalizálják az agyi károsodást. Ketamin, midazolam, ribavirin és amantadine terápiában részesült, továbbá transzfúziót kapott, hogy a központi idegrendszer oxigenizációját javítsák. Védőoltást nem kapott sem a terápia részeként, sem előtte. Nyolc nappal a kezelés megkezdése után a liquorban jelentősen emelkedett a veszettség-ellenes antitestek szintje. 76 nap után további rehabilitációra az otthonába bocsájtott beteg később jogosítványt és diplomát szerzett. A protokoll többször módosítva a későbbiekben is alkalmazták veszettség kezelésére, de csak kevés esetben értek el sikereket vele. Napjainkig összesen 25 dokumentált veszettség-túlélőt tartanak számon, nagyrésztük részesült néhány dózis pre- vagy postexpozíciós oltásban a tünetes veszettség kifejlődése előtt. A legtöbb túlélő súlyos idegrendszeri maradványtünetekkel gyógyult (39.2. táblázat).

39.2. táblázat. A veszettség elleni védőoltások indikációja

Az expozíciót okozó állapot egészségi állapota		Az expozíció módja	Teendők	
			az állattal	az exponált személlyel
Laboratóriumi vizsgálattal igazoltan veszett állat		sérülés, benyálazás történt	–	teljes oltási sorozat
		az állat tejének az állat megbetegedése előtti 5. naptól kezdődően nyersen, hígítatlanul való fogyasztása	–	teljes oltási sorozat
Az állat nem figyelhető meg	veszettségre gyanús	sérülés, benyálazás történt	–	teljes oltási sorozat
	veszettségre nem gyanús	sérülés, benyálazás történt	–	ha az oltási sorozat megkezdését követően az állat megfigyelhetővé válik és egészséges, az oltásokat abba kell hagyni
Elhullott, elpusztított állat	veszettségre gyanús	sérülés, benyálazás történt	hatósági állatorvos értesítése a veszettségre irányuló vizsgálat elvégzése céljából	teljes oltási sorozat
	veszettségre nem gyanús		ha a veszettség gyanúja nem zárható ki, teljes oltási sorozatot kell alkalmazni	
Élő állat	veszettségre gyanús	sérülés, benyálazás történt	hatósági állatorvos értesítése az állat megfigyelés alá helyezése céljából	ha a veszettség gyanúja nem zárható ki, teljes oltási sorozatot kell alkalmazni
	egészséges, veszettségre nem gyanús	sérülés, benyálazás történt	hatósági állatorvos értesítése az állat megfigyelés alá helyezése céljából	ha az állat a megfigyelési idő alatt gyanússá válik vagy elhullik, teljes oltási sorozatot kell alkalmazni
–	–	inokulált állati csaletekekkel történő érintkezés sérült bőrrel/nyálkahártyával	–	teljes oltási sorozat

Forrás: a Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levele a 2020. évi védőoltásokról

IRODALOM

DOI:10.1016/j.virusres.2005.03.009

DOI:10.20506/rst.37.2.2809

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272756/9789241513838-eng.pdf?ua=1>

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387040-7.00011-1>

<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.91>

https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdoviridae

<https://www.cdc.gov/rabies/index.html>

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>

40. TOGAVIRIDAE

NAGY ORSOLYA

A *Togaviridae* családhoz jelenleg egyetlen nemzetség, az *Alphavirus* nemzetség tartozik. Korábban a *Rubivirus* genusba tartozó rubeolavírus ennek a családnak a tagja volt, de 2018-ban az ICTV átsorolta a *Matonaviridae* családba. Az *Alphavirus* nemzetséghez 31 burkos, pozitív szálú RNS-vírus sorolható, melyek filogenetikailag 8 csoportra oszthatóak. A genus humánpatogén tagjai zoonotikus arbovírusok, állati rezervoárról ízeltlábú vektorok közvetítésével fertőzik az embert. Az Antarktisz kivételével az összes kontinensen előfordulnak különböző alphavírusok. Számos óvilági faj, mint a Ross–River-, a Chikungunya-, az O'nyong-nyong- vagy a Sindbis-vírus arthralgia szindrómát (ízületi fájdalom és gyulladás) és kiütést, míg az újlilági venezuelai lóencephalitis- (VEE), keleti lóencephalitis- (EEE) és nyugati lóencephalitis- (WEE) vírusok agyvelőgyulladást okoznak (40.1. táblázat). A genus tagjaira jellemző a nagyfokú szerológiai keresztreaktivitás, amely számos kihívást okozhat a mikrobiológiai diagnosztika során.

A nemzetséghez tartozó vírusok 70 nm átmérőjű, ikozahedrális szimmetriájú részecskék, lipidburkuk fel-

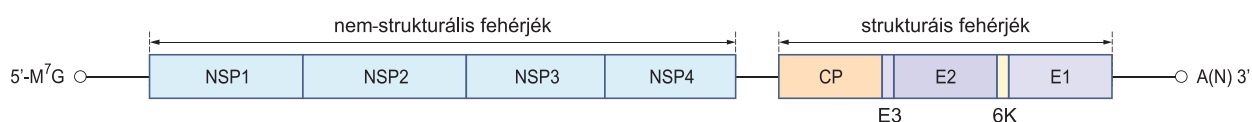
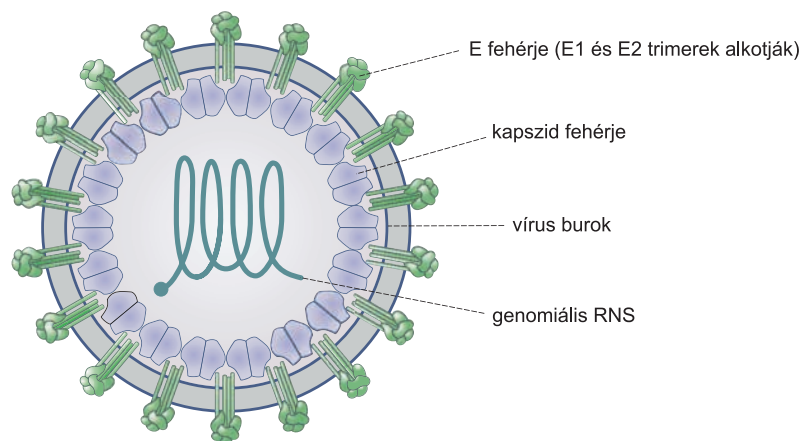
színén E1 és E2 fehérjék trimereiből álló 80 darab glikoprotein tüske található.

A 11 000–12 000 bázispár hosszú pozitív szálú RNS-genom két nyílt leolvasási keretet (ORF) kódol, a vírus-replikációt szabályzó nem-strukturális fehérjék (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4) a genom 5' végén, míg a strukturális proteinek (CP, E1, E2, E3, 6K) a 3' végi régióján kódoltak. A replikáció a citoplazmában zajlik, az érett virionok a sejtmembránon keresztül bimbózással hagyják el a sejtet (40.1. ábra).

A strukturális vírusfehérjék közös poliproteinként szintetizálódnak, majd a szerin-proteáz aktivitású kapszidfehérje (CP) azonnal a citoplazmában leválik. Az E1 és E2 proteinek alkotják a virion membránjának felszínén található 80 glikoprotein tüskét. Az E1 protein felelős a vírusmembrán és a gazdasejt endoszóma membrán fúziójáért a vírus gazdasejtbe történő bejutása során, míg az E2 fehérje a receptor-mediált endocitózis alatt a receptorhoz való kapcsolódást segíti. Az E3 a glikoprotein tüskék funkcióját szabályozza. A kis mennyiségben beépülő 6K fehérje a vírusszerkezet stabilitásához nélkülöz-

40.1. táblázat. Orvosi szempontból fontos alphavírusok

Vírus	Tünetek	Antigén komplex	Szúnyog vektor	Gazdaszervezet	Földrajzi elterjedés
Keleti lóencephalitis	encephalitis	EEE komplex	<i>Culex</i> , <i>Aedes</i> , <i>Coquillettidia</i>	madarak	Amerika
Nyugati lóencephalitis	encephalitis	WEE komplex	<i>Culex</i> , <i>Aedes</i> , <i>Coquillettidia</i>	madarak	Amerika
Venezuelai lóencephalitis	encephalitis	VEE komplex	<i>Culex</i> , <i>Aedes</i> , <i>Coquillettidia</i>	rágcsálók, lovak	Amerika
Chikungunya	láz, kiütés, ízületi fájdalom	SF komplex	<i>Aedes</i>	főemlősök, emberek	Amerika, Afrika, India, Délkelet-Ázsia
Mayaro	láz, kiütés, ízületi fájdalom	SF komplex	<i>Hemagogus</i>	főemlősök, emberek	Dél- és Közép-Amerika
O'nyong-nyong	láz, kiütés, ízületi fájdalom	SF komplex	<i>Anopheles</i>	főemlősök	Afrika
Ross–River	láz, kiütés, ízületi fájdalom	SF komplex	<i>Culex</i> , <i>Aedes</i>	emlősök, emberek	Ausztrália, Csendes-óceáni térség
Sindbis	láz, kiütés, ízületi fájdalom	WEE komplex	<i>Culex</i> , <i>Aedes</i>	madarak	Észak-Európa, Afrika, Ázsia, Ausztrália
Semliki–Forest (SF)	láz, ritkán encephalitis	SF komplex	<i>Aedes</i>	madarak	Afrika



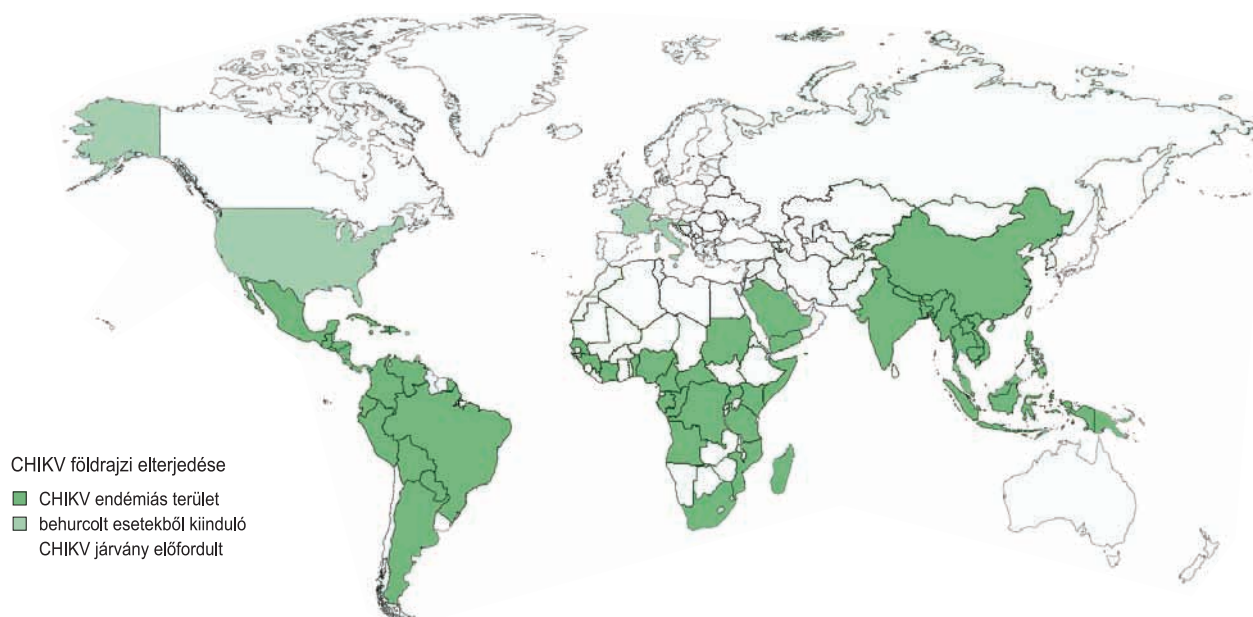
40.1. ábra. Az alphavírusok szerkezete (forrás: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4657/htm>)

lözhetetlen. Az E2 fehérje epitópjai neutralizáló hatású antitestek termelődését, míg az E1 protein konzervatív régiókban gazdag antigénszerkezete keresztreagáló ellenanyagok képződését indukálja.

Chikungunya-vírus

Az 1952-ben Afrikában történt felfedezése és az 1953-ban Tanzániában történt első izolálása óta a vírus meghódította az afrikai, illetve az ázsiai kontinentet, az indiai és a csendes-óceáni szigetvilág térségét, majd végül az amerikai kontinentet is. A 2005-ben a Réunion szigetén

zajló járvány során a vírus mutálódott: az A226V mutáció sikeres adaptációt tett lehetővé az *Aedes albopictus* szúnyoghoz, a szigeten előforduló fontos kompetens vektorához. Ugyanezt a mutációt hordozó variáns 2007-ben Észak-Olaszországban okozott megbetegedéseket. Európában máshol is többször alakultak ki importált esetekből kiinduló kisebb-nagyobb Chikungunya-járványok, legutóbb 2017-ben Franciaországban és Olaszországban. 2013-ban a Chikungunya-vírus ázsiai genotípusa megjelent az Újvilágban: a Karibi-térségből elterjedve endémiássá vált a legtöbb dél- és közép-amerikai országban, majd autochton megbetegedéseket okozott az Egyesült Államokban is (40.2. ábra).



40.2. ábra. Chikungunya-vírus földrajzi elterjedése

A vírus terjedése

A Chikungunya-vírus átvitelében, hasonlóan más trópusi arbovírus-fertőzésekhez (Zika-, dengue-, sárgaláz-vírus), az *Aedes* szúnyogok vesznek részt, elsődleges vektora az *Aedes aegypti*, de Európában előfordultak *Aedes albopictus* közvetítette fertőzések is (lásd 20.2. a, b ábra). Szilvaticus körülmények között majmok között cirkulál, de urbánus transzmisszió során vektor közvetítésével sikeresen terjed emberről emberre is (lásd 20.1. ábra). További, ritka fertőződési útvonalak: transzfúzióval, transzplantáció során, illetve vertikálisan anyáról magzatra.

Tünetek

A Chikungunya-fertőzöttek körülbelül 75%-ánál jelentkeznek tünetek: 3–7 nap lappangási idő után hirtelen kezdetű magas (>39 °C) láz, fejfájás, hányinger, kötőhártya-belövelltség, izom-ízületi fájdalom és maculopapuláris kiütések alakulhatnak ki. Az ízületi érintettség jelentős fájdalommal, duzzanattal és mozgáskorlátozottsággal jár. A panaszok átlagosan 7–10 nap alatt szűnnek, de a megbetegedettek egy részében krónikus, akár hónapokig–évekig tartó ízületi fájdalom maradhat vissza. Ritka, de súlyos szövődményként szívizomgyulladás, szemproblémák (uveitis, retinitis), hepatitis, veseérintettség, illetve központi idegrendszeri kórképek (Guillain-Barré-szindróma, myelitis, meningoencephalitis) jelentkezhetnek. Az idegrendszeri tünetek egy része közvetlen víruskárosító hatás következménye, mely a bevezető tünetek utáni 1–2 hétben jelentkezik leginkább idősebb vagy immunhiányos betegeknél. A neurológiai kórképek másik része nem közvetlenül a vírus sejtpusztító hatása miatt, hanem autoimmun hátterű folyamatok következtében alakul ki, gyakran fiatal, egyébként egészséges betegek esetén, jellemzően a fertőzést követő 6–8. héten. A Chikungunya-vírusfertőzés ritkán okoz halálozást (0,4%), jellemzően csak az egy évnél fiatalabb vagy az idős és komorbid pácienseknél. Vérkép és kémiai laboratóriumi tesztek során thrombocytopenia, lymphopenia, májenzim-emelkedés figyelhető meg.

Mintavétel, laboratóriumi diagnosztika

A laboratóriumi diagnosztika a fertőzés korai szakaszában és két héttel később vett savópár szerológiai vizsgálatán, illetve akut szakaszban vett vérsavó és alvadásgátolt teljes vérminta molekuláris analízisén alapul. A mintákat a mintavétel után 1–3 napon belül hűtve (+4 °C-on), illetve hosszabb tárolási vagy szállítási idő esetén fagyasztva (-20 °C-on) a humán Chikungunya-vírusfertőzés diagnosztikájára kijelölt Nemzeti Népegészségügyi

Központ Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriumába kell küldeni.

Szerológiai módszerekkel (ELISA vagy indirekt immunfluoreszcencia) az IgM ellenanyagok a tünetek kezdete után a 3–5. naptól hónapokig kimutathatók, míg az IgG antitestek az 5–7. naptól évekig, élethosszig mérhetőek. Szükség esetén megerősítés céljából vírusneutralizációs próba végezhető, mely segít az alphavírusokra jellemző szerológiai keresztreakciók kizárásában is. A vizsgálatot nukleinsav-amplifikációs technikával (NAT) vérsavóból az 1. héten, míg alvadásgátolt teljes vérmintából a 0–10. napon érdemes elvégezni. Viruria kevésbé jellemző Chikungunya-vírusfertőzésben.

Differenciáldiagnosztikai szempontból mikrobiológiai vizsgálatokkal szükséges elkülöníteni többek között a dengue-, Zika- és Mayaro-vírusoktól, mivel e vírusfertőzések klinikai lefolyása hasonló, és földrajzi elterjedtségük is átfedést mutat.

A laboratóriumi esetdefiníció alapján a Chikungunya-vírusfertőzés *megerősíthető*, amennyiben az alábbi feltételek egyike teljesül:

- Chikungunya-vírus nukleinsav kimutatása klinikai mintából,
- Chikungunya-vírus antigén kimutatása klinikai mintából,
- Chikungunya-vírus izolálása klinikai mintából,
- Chikungunya-vírussal szemben termelődött specifikus IgM típusú ellenanyagok kimutatása vérmintából és megerősítése vírusneutralizációval,
- Chikungunya-vírus specifikus ellenanyagok négy-szeres titeremelkedése vagy szerokonverzió savópár vizsgálatával.

A *valószínűsíthető* eset laboratóriumi kritériuma:

- Chikungunya-vírussal szemben termelődött specifikus IgM típusú ellenanyagok kimutatása vérmintából.

Megelőzés

A Chikungunya-fertőzés megelőzése, hasonlóan a többi arbovíruséhoz, a szúnyogcsípések elleni védekezésen alapul: szúnyogriasztó, szúnyogháló, végtagokat is fedő ruházat használata, továbbá a szúnyoglárvák keltetőhelyeül szolgáló pangó vizek felszámolása és rendszeres szúnyoggyérítés. Transzfúzióval vagy transzplantációval történő átvitel megakadályozása érdekében véradásból és szervdonációból az endémiás területen járt utazókat 28 napra ki kell zárni.

Terápia

Specifikus vírusellenes terápia vagy vakcina nem áll rendelkezésre, a kezelés szupportív.

Sindbis-vírus

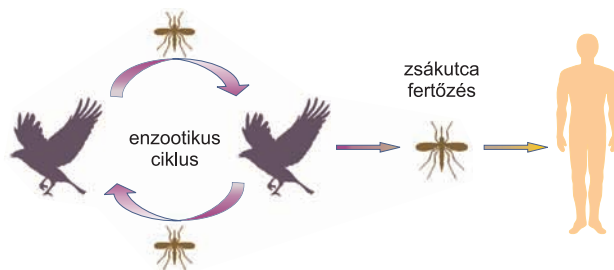
A Sindbis-vírust (SINV) először 1952-ben izolálták *Culex* szúnyogokból Egyiptomban a Nílus-delta területén. Az első humán megbetegedéseket Ugandából jelentették 1961-ben. Ma Európa, Ázsia, Ausztrália és Óceánia térségében is megtalálható ízeltlábú vektorokban és gerinces gazdaszervezetekben egyaránt, elterjedésének elősegítésében nagy szerepet tulajdonítanak a vándormadaraknak. Járványok mégis leginkább Észak-Európában és Dél-Afrikában fordulnak elő, ritkán Ausztráliában, Kínában is történnek emberi megbetegedések (40.3. ábra).

A vírus terjedése

A Sindbis-vírus madarak között cirkulál ornitofil *Culex* szúnyogok közvetítésével. Emberek véletlenszerűen fertőződnek úgynevezett híd-vektorok (olyan szúnyogfajok, melyek embert és madarakat is csípnek, SINV esetében feltételezhető, hogy a *Culex* mellett az *Aedes* fajok is szerepet játszanak a humán fertőzések átvitelében) csípésével. Emberekben csak rövid és alacsony fokú viraemia alakul ki, így emberről emberre a vírus nem vihető át szúnyogok által (zsákutca-fertőzés) (40.4. ábra).

Tünetek

A becslések alapján a Sindbis-vírusfertőzések mintegy 20%-ában jelentkeznek csak tünetek, átlagosan 2–18 nap lappangási idő elteltével. Hirtelen kezdődő láz, fejfájás, fáradtság és rossz közérzet után maculopapuláris kiüté-



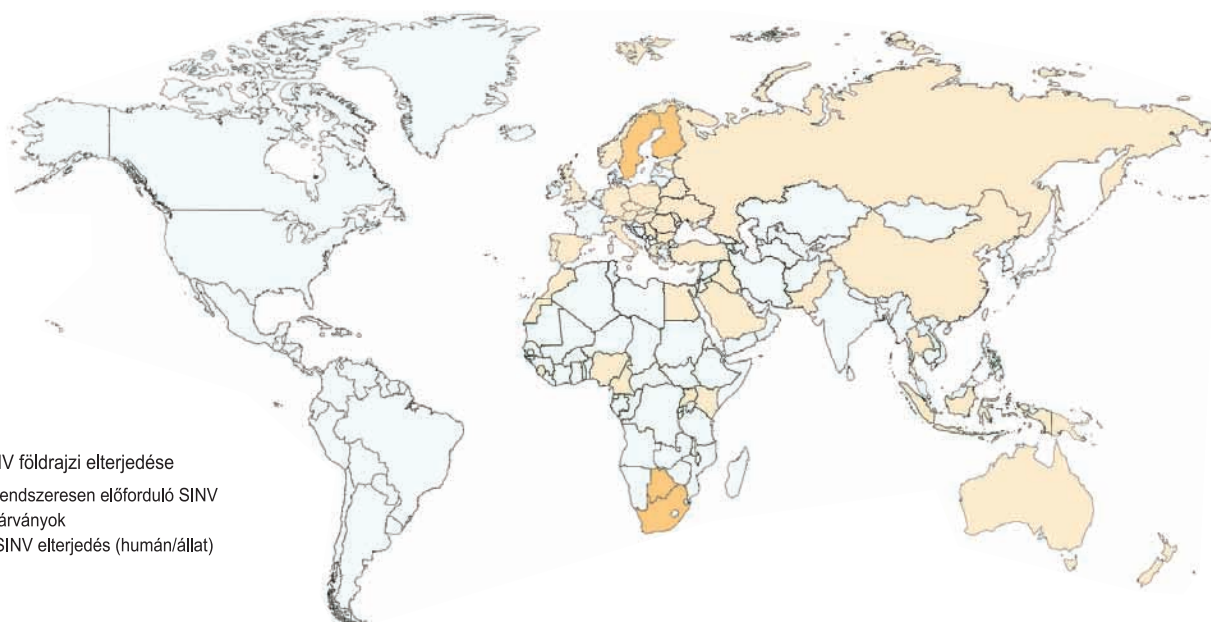
40.4. ábra. A Sindbis-vírus transzmissziós ciklusa

sek, izom- és ízületi fájdalom, ízületi gyulladás jellemzik a tipikus klinikai képet. A panaszok 1–3 héten belül szűnnek, de az ízületi érintettség a betegek egy részében hónapokig, esetleg évekig is eltarthat. A SINV által okozott megbetegedés Finnországban Pogosta-kór, Svédországban Ockelbo-betegség, Oroszországban karéliei láz néven terjedt el.

Mintavétel, laboratóriumi diagnosztika

A laboratóriumi diagnosztika a savópár (a fertőzés akut szakaszában, majd két héttel később vett vérminták) szerológiai vizsgálatán alapul. A mintákat a mintavétel után 1–3 napon belül hűtve (+4 °C-on), illetve hosszabb tárolási vagy szállítási idő esetén fagyasztva (-20 °C-on) szükséges küldeni.

Szerológiai módszerekkel (ELISA vagy indirekt immunfluoreszcencia) az IgM ellenanyagok a tünetek kezdete után az 5–7. naptól hónapokig detektálhatók, míg az IgG antitestek a 11–12. naptól évekig, élethosszig mérhetőek. A viraemia SINV-fertőzésben rövid és a többi ízületi gyulladást okozó alphavíruséhoz (pl. Chikun-



40.3. ábra. Sindbis-vírus földrajzi elterjedése

gunya) képest kifejezetten alacsony, így a molekuláris vizsgálat jelentősége másodlagos a mikrobiológiai diagnosztika során, esetleg a fertőzés korai szakaszában vett vérmintából érdemes elvégezni.

Akut fertőzés IgM és emelkedő titerű IgG ellenanyagok kimutatása, továbbá vírusnukleinsav detektálása esetén véleményezhető.

Megelőzés

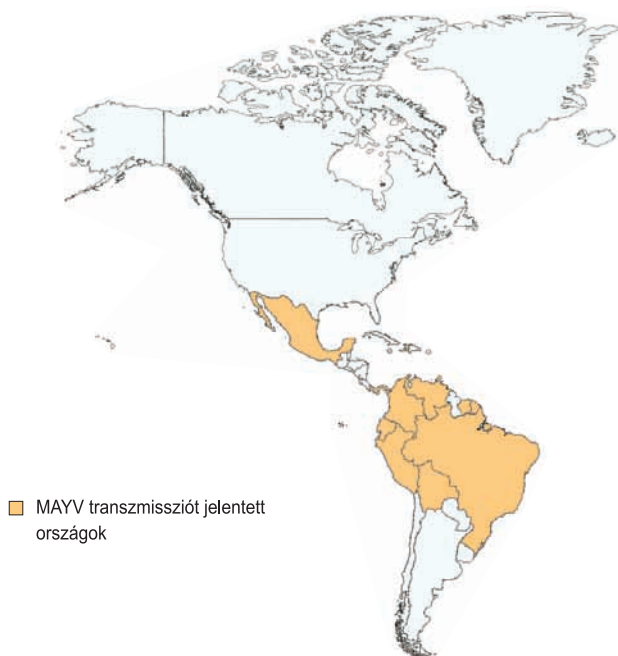
Vektorkontroll: szúnyogriasztó, szúnyogháló, vétagokat is fedő ruházat használata, továbbá a szúnyoglárvák letétőhelyeül szolgáló pangó vizek felszámolása és rendszeres szúnyoggyérítés.

Terápia

Specifikus vírusellenes terápia vagy vakcina nem áll rendelkezésre, a kezelés szupportív.

Mayaro-vírus

A Mayaro-vírust (MAYV) először 1954-ben izolálták Trinidad és Tobago területén, de már az 1904–1914 között Panama és Kolumbia területéről gyűjtött vérsavókból is kimutatták a Mayaro-specifikus ellenanyagok jelenlétét retrospektív szeroepidemiológiai vizsgálatok. Napjainkban Közép-Amerika egyes országai és Dél-Amerikában az Amazonas-medence környéke tekinthető endémiásnak („jungle-flu”). Megbetegedések elsősorban nem a városokban, hanem az őserdő területén, az



40.5. ábra. A Mayaro-vírus földrajzi elterjedése

ott élők, dolgozók között alakulnak ki. Importált esetek előfordultak az USA-ban, Franciaországban, Németországban és Hollandiában (40.5. ábra).

A vírus terjedése

A Mayaro-vírus szilvaticus területeken gerinces állatok között cirkulál (feltételezett gazdaállatai különböző majmok) *Haemagogus* szúnyogok közvetítésével. Rurális területeken időnként több embert érintő megbetegedések alakulnak ki, és néhány fertőzésről beszámoltak városi környezetben is, a vírus emberről emberre történő transzmissziójában más szúnyogfajoknak is szerepe lehet (kísérletek igazolták többek között az *Aedes* fajok kompetenciáját is a fertőzés átvitelében).

Tünetek

A Mayaro-fertőzések általában enyhe megbetegedést okoznak, melyek 7–12 napos inkubáció után jelentkeznek kezdetben magas lázzal, fejfájással, izomfájdalmakkal, majd tipikus tünetként ízületi fájdalom és gyulladás alakul ki maculopapuláris jellegű kiütésekkel. A láz kétfázisos lefolyású, néhány napos lázmentes időszak után ismét emelkedik a fertőzöttek testhőmérséklete, ami segíthet elkülöníteni a többi alphavírus-fertőzéstől. A betegek egy része 1–2 héten belül önmagától gyógyul, azonban ritkán beszámoltak neurológiai komplikációkról, szívizomgyulladásról, továbbá vérzéses szövődmények mellett halál is előfordult. A megbetegedettek több, mint felében krónikus, akár hónapokig–évekig tartó ízületi fájdalom maradhat vissza. Vérékép laboratóriumi vizsgálata során thrombocytopenia, leukopenia figyelhető meg.

Mintavétel, laboratóriumi diagnosztika

A laboratóriumi diagnosztika elsősorban a fertőzés korai szakaszában és két héttel később vett savópár szerológiai vizsgálatán alapul.

Szerológiai módszerekkel (ELISA vagy indirekt immunfluoreszcencia) az IgM ellenanyagok a tünetek kezdete utáni 3. naptól hónapokig kimutathatók, míg az IgG antitestek az 5–7. naptól évekig, élethosszig mérhetőek. Megerősítés céljából vírusneutralizációs próba végezhető, mely segít az alphavírusokra jellemző szerológiai keresztreakciók kizárásában is (Chikungunya-vírussal a legtöbb szerológiai tesztben erős keresztreaktivitás tapasztalható). Tekintettel arra, hogy a viraemia rövid ideig tart és alacsony szintű, NAT-vizsgálatot vérsavóból, alvadásgátolt teljes vérmintából korai mintavétel (maximum a tünetek kezdete utáni 5. napig) érdemes végezni. A mintákat a mintavétel után 1–3 napon belül hűtve (+4 °C-on), illetve hosszabb tárolási vagy szállítási idő ese-

tén fagyasztva (-20 °C-on) szükséges küldeni. Differenciáldiagnosztikai szempontból virológiai vizsgálatokkal szükséges elkülöníteni többek között a Chikungunya, dengue-, Zika-vírusoktól, mely vírusokkal klinikai lefolyása és földrajzi elterjedése is átfedést mutat. A Mayo-vírusfertőzések egy része klinikai tünetek alapján, megfelelő vírusdiagnosztikai vizsgálatok nélkül dengue-, Zika- vagy Chikungunya-fertőzésként kerül azonosításra napjainkban is.

Megelőzés

Hasonlóan a többi arbovírushoz, a Mayo-fertőzés megelőzése a szúnyogcsípések elleni védekezésen alapul, fontos a megfelelő hosszú szárú védőöltözet és repellensek használata a fertőzött területeken. Transzfúzióval vagy transzplantációval történő átvitel megakadályozása érdekében véradásból és szervdonációból az endémiás területen járt utazókat 28 napra ki kell zárni.

Terápia

Specifikus vírusellenes terápia vagy vakcina nem áll rendelkezésre, a kezelés szupportív.

Venezuelai lóencephalitis vírus (venezuelan equine encephalitis virus - VEEV), keleti lóencephalitis vírus (eastern equine encephalitis virus - EEEV) és nyugati lóencephalitis vírus (western equine encephalitis virus - WEEV)

Az 1930-as évek során korábban nem azonosított vírusokat izoláltak lovakból az USA különböző területein, illetve Venezuelában fertőzött gyermekből, melyeket antigénszerkezetük, földrajzi elterjedésük és az okozott kórképek alapján keleti, nyugati és venezuelai lóencephalitisre osztottak.

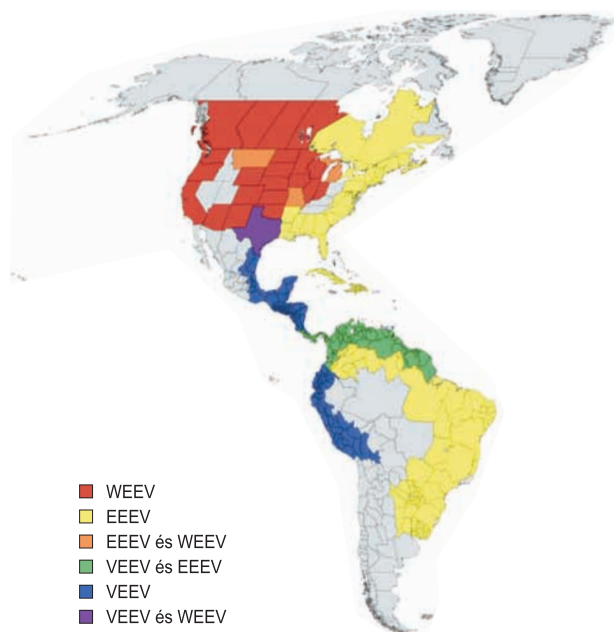
Transzmisszió

A keleti és nyugati lóencephalitis vírus az amerikai kontinensen madarak között cirkulál és véletlenszerűen emberre, illetve lovakra terjedhet, minek következtében súlyos központi idegrendszeri kórkép alakulhat ki mindkét fajban (40.6. ábra). Átvitelükért ízeltlábú vektorok felelősek (*Culex*, *Aedes*, *Coquillettidia* fajok). Az ember és a lovak zsákutca-fertőzésnek tekinthetők, bennük nem alakul ki megfelelő szintű viraemia a fertőzés továbbadásához.

A venezuelai lóencephalitis enzootikus ciklusa során a vírus ID és IE szubtypusai különböző rágcsálók között cirkulálnak szúnyogok csípésével (főleg *Culex* fajok). Epizootikus ciklus során jellemzően az IAB és IC antigén altípusok vektorok közvetítésével lovakat fertőzhetnek és betegíthetnek meg. A lovakban az epizootikus vírus altípusok képesek olyan mértékben felszaporodni, hogy más lovakat vagy akár az embert is fertőzzék szúnyogok csípésével (*Aedes* és *Ochlerodatus* fajok főleg). Emberről emberre történő terjedés nem jellemző, de az emberben mért vírusszintek alapján nem zárható ki előfordulása. A VEEV aeroszolok útján is jól terjed, emiatt számos laboratóriumi fertőzést is okozott, és biológiai fegyverként is használható.

Tünetek

EEEV esetében 4–10 nap, WEEV esetében 2–7 nap, VEEV esetében 2–10 nap után általános tünetek jelentkeznek: láz, fejfájás, rossz közérzet, fáradékonyság, izomfájdalom, hányinger, hányás. A betegek egy jó része 1–2 héten belül gyógyul. EEEV-fertőzésben gyakrabban és súlyosabb lefolyással alakulnak ki központi idegrendszeri kórképek: meningitis, encephalitis, encephalomyelitis formájában, mikor görcsök, személyiségváltozás, aluszékonyság, fokális neurológiai tünetek, majd kóma jelentkezhet. Mind közül az EEEV halálozási aránya a legmagasabb: 30% körüli. WEEV és VEEV leggyakrabban csak a bevezető tünetekkel járó, enyhe lefolyású kórképet alakít ki egészséges immunrendszerű felnőttekben. Gyerekek, idősek, immunszupprimáltak körében gyakoribb a súlyosabb neurológiai érintettséggel járó megbetege-



40.6. ábra. A VEEV, WEEV és EEEV földrajzi elterjedése

dés, WEEV 3–7%-ban, VEEV <1%-ban vezet halálhoz. Az encephalitisből felgyógyult EEEV-fertőzöttek jelentősebb, a WEEV és VEEV betegek kisebb hányadában tartós idegrendszeri károsodás marad vissza. Várandós VEEV-fertőzése spontán vetélést vagy magzati fejlődési rendellenességet okozhat. Mindhárom lóencephalitis-vírusfertőzés okozhat aszimptomatikus fertőzést is.

Laboratóriumi diagnosztika

Szerológiai módszerekkel az IgM ellenanyagok a tünetek kezdete körül már detektálhatóak vérsavóból, illetve neurológiai tünetek megjelenése esetén liquorból is. Az akut és konvaleszcens szakaszban vett savópár vizsgálata során mért legalább négyszeres IgG titeremelkedés diagnosztikus értékű, de az alphavírusokra jellemző szerológiai keresztreakciók kizárása céljából szükséges lehet megerősítése vírusneutralizációs próbával. Vírusizolálás és vírusnukleinsav-kimutatás korai vérsavó- és liquor-mintákból sikeresen kivitelezhető. Post mortem humán és állati agymintákból vírusantigén-kimutatás végezhető immunhisztokémiai módszerekkel.

Megelőzés

Vektorok csípése elleni védekezésen alapul, védőoltás jelenleg emberek számára széles körben nem elérhető. Lovak számára létezik inaktivált vírus tartalmú kombinált WEEV- és EEEV-vakcina, illetve egy inaktivált VEEV tartalmú oltóanyag is.

Terápia

Specifikus antivirális terápia nem áll rendelkezésre, csak szupportív kezelés.

IRODALOM

- DOI 10.1038/s41426-018-0163-5
 DOI:10.1002/rmv.1876
<https://doi.org/10.1002/rmv.1876>
<https://www.ecdc.europa.eu/en/sindbis-fever/facts>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC114586/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762864/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764542/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2814892/pdf/nihms142354.pdf>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3134406/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635493/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5330729/>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764514601644?via%3Dihub>
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/chikungunya>
 Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological Alert: Mayaro fever. 1 May 2019, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2019.

41. HEPATITIS-D-VÍRUS

DENCs ÁGNES

A hepatitis-D-vírus (HDV) antigénjét, a delta antigént az 1970-es évek közepén, HBV-hordozók vérében fedezte fel egy olasz orvos. Először a HBV egyik fehérjéjének gondolták, de csimpánzokkal folytatott kísérletek során hamarosan bebizonyosodott, hogy egy teljesen új humán kórokozóról van szó. Kiderült, hogy a HDV egy defektív vírus, amely kizárólag egy helper vírus, a hepatitis-B-vírus segítségével képes szaporodni a gazdaszervezetben. A HDV burka HBsAg-t tartalmaz, így fertőzőképes HDV-virionok kizárólag HBV jelenlétében jönnek létre. A HDV világszerte jelen van a HBV-hordozók egy részében, és gyakran ez a vírus tehető felelőssé a legsúlyosabb lefolyású akut és krónikus vírushepatitisekért.

Taxonómia

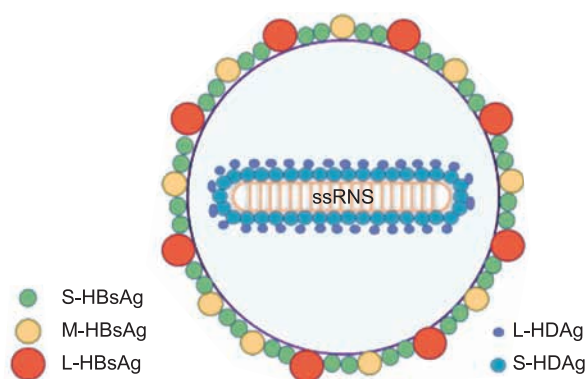
A hepatitis-D-vírus jelenleg besorolatlan, egy teljesen különálló csoport, a *Deltavirus* nemzetség egyetlen tagja. Nemrégiben madarakban és hüllőkben azonosítottak hasonló fertőző ágenseket, amelyek 32, illetve 55% hasonlóságot mutatnak aminosav szinten a humán HDV-vel, azonban besorolásukat az ICTV még nem véglegesítette. A deltavírusok a növényi viroidokkal és a celluláris cirkuláris RNS-ekkel mutatnak hasonlóságot.

Morfológia

A HDV virionjai gömbszerűek, átmérőjük kb. 36 nm. A 70–220 db delta antigénből (HDAg) felépülő kapszid és a belsejében található virális RNS egy ribonukleoprotein komplexet alkot. A kapszidot lipoprotein burok veszi körül, amelyben a HBsAg körülbelül 100 kópiája található meg. A burokban HBsAg L, M és S változata is kimutatható lehet, azonban csak azok a virionok fertőzőképesek, amelyek az L változatot (és ezáltal a célsejtekhez való kapcsolódáshoz szükséges pre-S1 domént) is tartalmazzák. A HDV genomja egyszálú, cirkuláris, kb. 1700 bázis hosszúságú, negatív polaritású RNS, amivel a HDV a legkisebb ismert humán kórokozónak számít (41.1. ábra).

Biológiai tulajdonságok

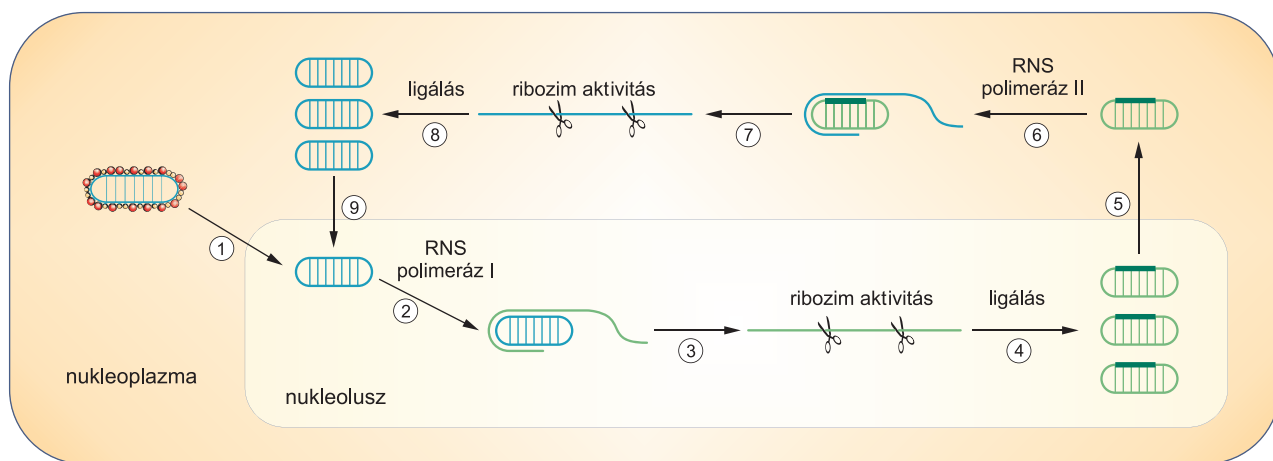
A genom önmagára visszahajlik, és egy pálcikaszerű struktúrát hoz létre, aminek stabilitását az adja, hogy az



41.1. ábra. A fertőzőképes HDV-virion szerkezete (forrás: Animal Models of Chronic Hepatitis Delta Virus Infection Host–Virus Immunologic Interactions, Rafael Aldabe, Lester Suárez-Amarán, Carla Usai and Gloria González-Aseguinolaza, Pathogens 4, #1 (2015), pp. 46-65, doi: 10.3390/pathogens4010046)

egymásra hajló szakaszok 74%-ban komplementerek. A fertőzött sejtekben a genom mellett kisebb mennyiségben kimutatható a vele komplementer szekvencia is, az úgynevezett antigenom, ami szintén cirkuláris. A HDV genomja egyetlen fehérjét kódol, a delta antigént (HDAG), amelynek S és L izoformája létezik. Az S-HDAG 195 aminosav hosszúságú, az L-HDAG 19 aminosavval hosszabb és keletkezéséhez a HDV mRNS poszttranszkripció szerkesztése szükséges. Ennek során egy UAG stop kodon triptofánt kódoló UGG-vé alakul. Az így keletkező L-HDAG C-terminálisa a HBV felszíni antigének megkötéséért és ezáltal a fertőzőképes vírusrészecskék létrejöttéért felelős (41.1. ábra).

A HDV *in vivo* kizárólag hepatocytákat fertőz, egyetlen rezervoárja az ember. Célsejtbe való bejutása a HBV-hez hasonlóan történik. Más RNS-vírusokkal ellentétben a HDV nem kódol saját RNS-polimerázt, hanem a gazdaséjt DNS-függő RNS-polimeráz enzimeit veszi rá, hogy DNS-templát helyett RNS-ről készítsen másolatokat. A genom replikációja a HBV-től függetlenül, a sejtmagban történik. A replikáció kettős gördülő kör mechanizmussal zajlik, aminek során mind a genom, mind pedig az antigenom templátként szolgál több genom egység hosszúságú RNS konkatamerek szintéziséhez. Ezeket a genom és az antigenom által kódolt ribozimek darabolják fel egységekre. Az egységek ligálással cirkulárisá alakulnak, majd a cirkuláris genomi RNS-ek a HDAG-kel ribonukleoproteineket alkotnak. A komplexek a sejtmagból kijutva megkapják a HBsAg tartalmú



41.2. ábra. A HDV replikációs ciklusa. A genom a nukleoluszba kerül (1), ahol a gazdasejt RNS-polimeráz I enzime gördülő kör mechanizmussal lineáris antigenomi RNS konkatamereket készít (2). A ribozimek a konkatamereket antigenom monomerekre darabolják fel (3), ezután a monomerek cirkularizálódnak (4) és kijutnak a nukleoplazmába (5). Az RNS polimeráz II enzim az antigenomokat templátként használva gördülő kör mechanizmussal lineáris genomi RNS konkatamereket készít (6). Ezeket szintén ribozimek darabolják genom monomerekre (7). Ezután következik a genomi RNS-ek ligálása (8). Az újonnan szintetizált HDV genomok visszakerülhetnek a nukleoluszba egy újabb replikációs ciklusra (9) (forrás: Turon-Lagot V, Saviano A, Schuster C, Baumert TF, Verrier ER. Targeting the Host for New Therapeutic Perspectives in Hepatitis D. J Clin Med. 2020, 9, 222.)

burkot, végül a sejtet szekrécióval hagyják el. Az antigenomok további genomok szintéziséhez szolgálnak templátként (41.2. ábra).

Ez a folyamat rendkívül hatékony, egyetlen fertőzött sejt többmillió viriont is termelhet. A HDV a HBV-től függetlenül is képes a genom replikációjára és a kapszid létrehozására, azonban a sejtől való kijutásra és újabb sejt megfertőzésére már nem. Egy 2020-as közlemény szerint *in vitro* más burkos vírusok (pl. HCV) is helperként szolgálhatnak a HDV számára, *in vivo* azonban ez még nem bizonyított.

A terjedés módja, epidemiológia

Korábbi becslések szerint 15–20 millió HDV-hordozó él jelenleg a világon, ami a HBV-hordozók 5–8%-ának felel meg. A WHO 2017-es jelentése azonban felhívja a figyelmet, hogy sok országban nem tesztelik a HBV-hordozókat HDV-fertőzésre, így feltehetően alulbecsültek ezek az értékek. Több újabb metaanalízis jóval magasabbra teszi a HDV-hordozók számát: ezek alapján akár 40–60 millióan is lehetnek világszerte.

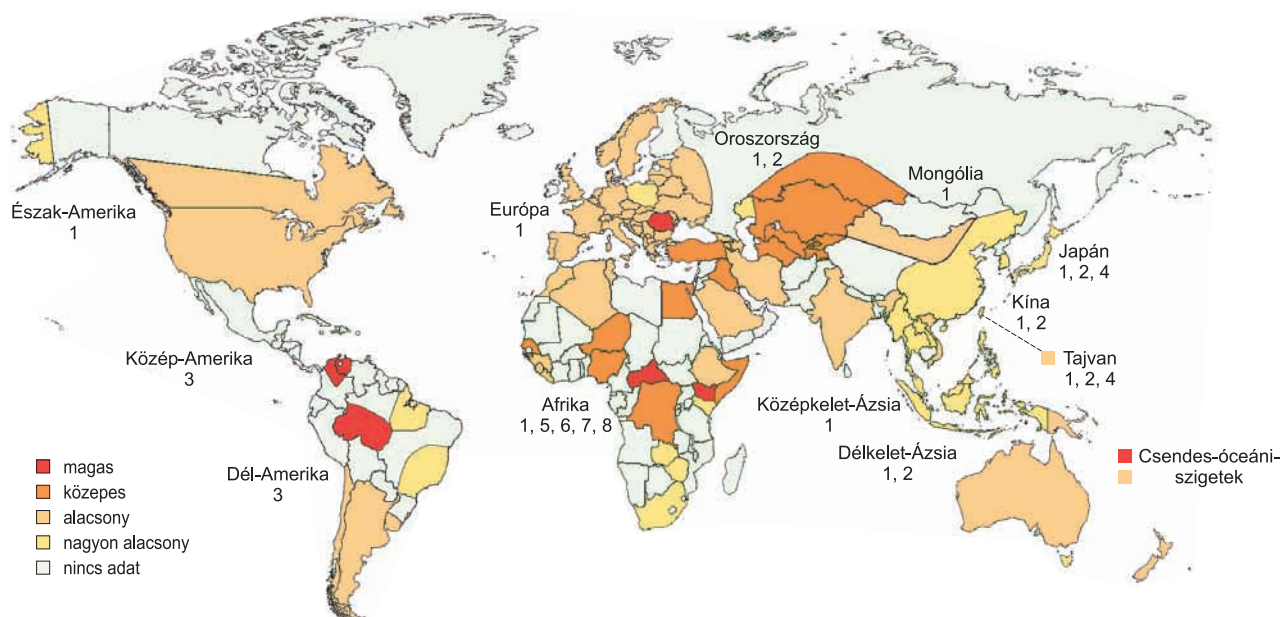
A HDV prevalenciája a mediterrán térségben, Kelet-Európában, a Közel-Keleten, Ázsia középső és északi részén, Afrika középső és keleti területein, az Amazonas vidékén és egyes csendes-óceáni szigeteken a legmagasabb (41.3. ábra). Elsősorban vérrel, valamint nemi úton terjed, a perinatális átvitel ritka. Alacsony prevalenciájú területeken a fertőzések elsősorban intravénás drog-

használattal függnek össze, de a magas rizikójú szexuális tevékenységek és a HIV-koinfekció is jelentős kockázati tényezők. A HBV elleni védőoltás bevezetésével az 1990-es évektől jelentősen csökkenni kezdett a HDV szeroprevalenciája a fejlett országokban, azonban az elmúlt évtizedben az endémiás területekről zajló migráció miatt Európában több országban megfordult ez a trend.

A HDV genomjára nagy változékonyság jellemző, a vírushordozókban kvázispeciesként van jelen. Nyolc genotípusát különítik el, amelyek között 40%-os szekvenciaeltérés is lehetséges. Közülük az 1-es genotípus világszerte elterjedt, a többi azonban csak bizonyos földrajzi területeken jellemző. A 2-es és 4-es genotípusok a Távoll-Keleten jellemzőek, míg a 3-as kizárólag Dél-Amerikában fordul elő. A többi genotípust Nyugat- és Közép-Afrikában mutatták ki. Az 1-es és 4-es genotípus között rekombinációt is megfigyeltek.

Kórlefolrás

A HDV-fertőzés két módon történhet a beteg korábbi HBV-státuszától függően: koinfekció vagy szuperinfekció által. Amennyiben egy HBV-negatív személy egyszerre fertőződik meg HBV-vel és HDV-vel (koinfekció), akut B és akut D hepatitis is lezajlik. Ennek megfelelően a transzaminázok emelkedése két fázisban jelentkezik, az első jellemzően a HBV, a második a HDV következménye. A tünetek enyhétől a súlyoson át a fulmináns hepatitisig terjednek. Ez utóbbi tízszer gyakoribb HDV-



41.3. ábra. A hepatitis-D-vírus prevalenciája és domináns genotípusai (forrás: Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(7):a021576. Published 2015 Jul 1. doi: 10.1101/cshperspect.a021576)

fertőzés esetén, mint más vírushepatitisekben. A HBV-monoinfekcióhoz hasonlóan az immunkompetens felnőttek nagy része eliminálja mindkét fertőzést, a betegek csak kis százaléka válik krónikus hordozóvá.

Egy krónikus HBV-hordozó beteg HDV-fertőzése (szuperinfekció) során rövid lappangási időt követően általában súlyos akut májgyulladás következik be, és ez akár fulmináns hepatitishez is vezethet. Korábban tünetmentes HBV-hordozóknál a felülfertőződés a májkárosodás felgyorsulásával jár, krónikus hepatitisben szenvedő betegekben pedig dekompenzációt okozhat. A már fennálló krónikus HBsAg hordozás talaján a HDV-fertőzés 90%-ban krónikussá válik (41.4. ábra).

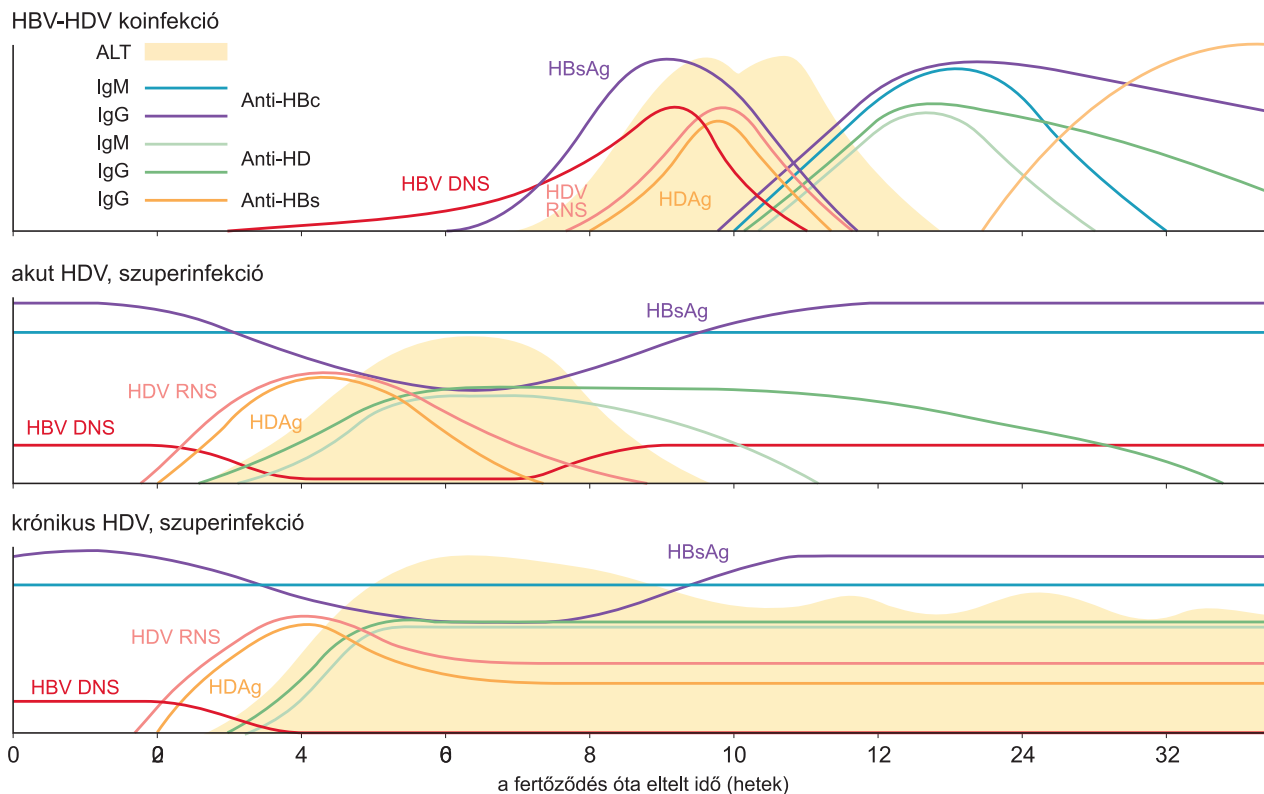
A krónikus HDV klinikailag nem különböztethető meg más vírushepatitisektől. Lehet tünetmentes, járhat nem specifikus tünetekkel, mint a fáradtság vagy étvágytalanság, egészen a cirrhosisig. Általában jellemző a májenzimek folyamatosan emelkedett szintje, valamint a magas szintű viraemia. A HDV kópiaszáma nem korrelál a betegség súlyosságával, viszont a HBsAg-titerrel igen. A HDAg mindkét izoformája gátolja a HBV replikációját (amennyiben jelen van, a hepatitis-C-vírusét is), domináns felette, így krónikus HDV-hordozókban a HBV kópiaszáma – HBeAg-pozitivitás mellett is – többnyire alacsony. Eközben azonban a HBsAg termelődése folyamatos marad, hogy a HDV-partikulumok köré felépülő burkokhoz elegendő álljon rendelkezésre. A HBV alacsony kópiaszáma miatt feltételezik, hogy ilyenkor a májkárosodást inkább a HDV okozza.

A HDV erősen patogén vírus, minden életkorban súlyos, gyors progressziójú hepatitiszt okoz. A HBV-monoinfekcióhoz képest a HDV-t is hordozó betegekben a cirrhosis kockázata nagyjából háromszoros. A HDV-hordozó betegekben cirrhosis kialakulása átlagosan 5 év után, hepatocelluláris carcinomáé (HCC) 10 év után várható. A cirrhosis kialakulása után a betegek jó életminőségben élhetnek néhány évig, esetleg egy évtizedig is, ezután azonban transzplantáció nélkül a dekompenzáció és a HCC gyakran a betegek halálához vezet.

Diagnosztika

Az anti-HDV IgM és IgG ellenanyagok koinfekció esetén kb. 10, szuperinfekció esetén 4 héttel a fertőződés után jelennek meg, és mind akut, mind pedig krónikus fertőzés során kimutathatóak. Nincs neutralizáló hatásuk, mivel a vírus belsejében levő kapszid ellen termelődnek. Az aHBs ellenanyagok azonban immunitást biztosítanak nemcsak a HBV-vel, hanem a HDV-vel szemben is.

Az európai, így a hazai irányelvek is ajánlják minden HBV-pozitív beteg HDV irányú vizsgálatát. Első szűrővizsgálatként többnyire anti-HDV totál ellenanyag (IgM és IgG) kimutatást végeznek, amivel azonban a friss fertőzések nem mutathatók ki. Szerológiai módszerrel a jelenleg zajló és gyógyult fertőzések sem különíthetők el, mivel gyógyulás után az ellenanyagok hosszan detektálhatóak maradnak. Az anti-HDV IgM nem csak akut fertőzéskor jelenik meg, hanem krónikus infekció során is



41.4. ábra. A hepatitis-D vírus fertőzés markerei koinfekció, valamint akután lezajló, illetve krónikussá váló szuperinfekció esetén (forrás: Fields Virology, 6th Edition Edited by David M. Knipe and Peter M. Howley. Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 2456 pp.)

detektálható, így nem alkalmas a kettő elkülönítésére. Az éppen zajló fertőzés bizonyítása, valamint friss fertőzés kimutatása az első néhány hétben direkt víruskimutatással lehetséges. Erre reverz transzkripcióval összekötött polimeráz láncreakció (RT-PCR) alkalmas. A vírus-RNS és az anti-HDV ellenanyag együttes vizsgálata pedig segít elkülöníteni a jelenleg zajló fertőzést a gyógyulttól. HDVAg-kimutatás is végezhető, de kevésbé érzékeny, mint a PCR.

Magyarországon *hepatitis infectiosa* gyanúja esetén az anti-HDV-kimutatást bármely erre jogosult klinikai mikrobiológiai laboratórium elvégezheti, de sikertelen azonosítás esetén tovább kell küldeni a mintát a járványügyi feladat ellátására kijelölt mikrobiológiai laboratóriumnak vagy a referencialaboratóriumnak, ahol a szerológia mellett nukleinsav-kimutatásra is van lehetőség.

Megelőzés

Mivel a fertőzőképes virionok létrejöttéhez a HBV jelenléte szükséges, a HBV elleni védőoltás a HDV-fertőzéssel szemben is védelmet biztosít. Jelenleg nincs tervben olyan vakcina, amely HBV-hordozókban előzné meg a HDV-szuperinfekciót, mivel a modellállatokban végzett ilyen irányú kísérletek nem zártak biztató eredménnyel.

Terápia

Akut D-hepatitis esetén általános szupportív terápiát alkalmaznak, illetve amennyiben májelégtelenség alakul ki, transzplantáció válik szükségessé. Krónikus D-vírus-hepatitis kezelésére jelenleg csak IFN, illetve PEG-IFN α terápia áll rendelkezésre, ami HBV-titertől függetlenül indokolt. Amennyiben HBV-DNS is kimutatható, az IFN mellett nukleoz(t)id analógok adása is javasolt. Sajnos a HDV-hordozók mindössze 30%-a reagál az IFN kezelésre, és ritkán érhető el a vírus eliminációja, viszont a terápia a súlyos mellékhatásai miatt nehezen tolerálható. A kezelés sikeréhez olyan antivirális szerre lenne szükség, ami egyszerre gátolja mindkét vírust, azonban a HBV ellen hatékony nukleoz(t)id analógok hatástalanok a HDV-vel szemben, mivel nem gátolják a HBsAg-termelést. A HDV csak egyetlen antigént expresszál, ezért kevés célpontot biztosít esetleges direkt hatású antivirális szerek számára.

Jelenleg több szerrel is folynak klinikai vizsgálatok monoterápiában, illetve kombinációban. Az interferon-lambda jó alternatíva lehet az IFN α -val szemben, mivel jobban tolerálható. A bulevirtid egy a HBsAg preS1 régiójából származó 47 aminosav hosszúságú peptidet tartalmaz, és a HBV és a HDV célsejtekbe való bejutását

is gátolja kompetíció révén. A lonafarnib az L-HDag posztranzlációs módosítását akadályozza meg. Ígéretesek még a természetes és módosított oligonukleotid analógok (nucleic acid polymers – NAPs), amelyek szekvenciafüggetlen módon – inkább hosszuktól és hidrofobicitásuktól függően – gátolják a HBV és a HDV bejutását a májsejtekbe, valamint a HBsAg szekrécióját is

IRODALOM

Chen H, Shen D, Ji D, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2019;68: 512-521.

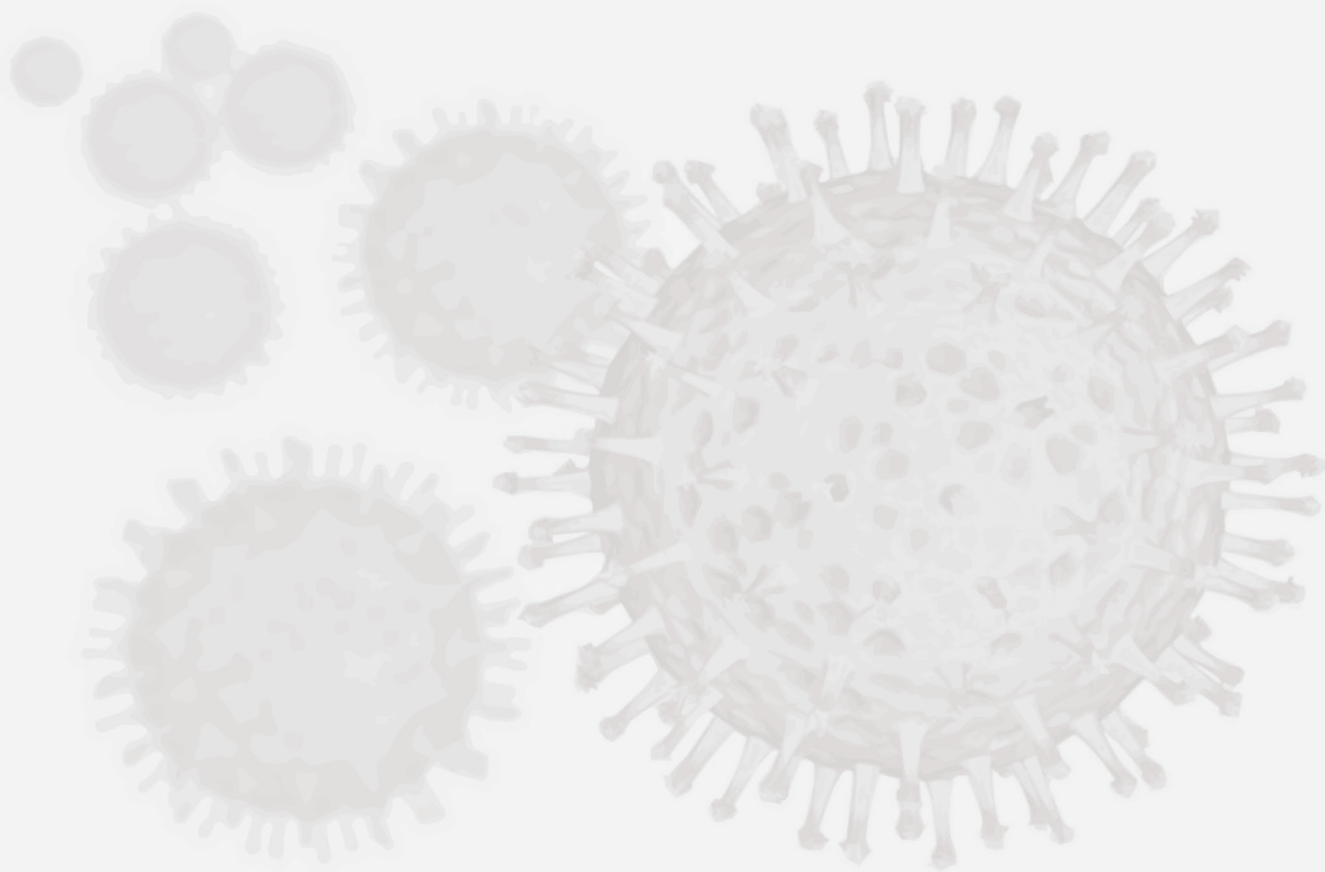
Fields Virology, 6th Edition Edited by David M. Knipe and Peter M. Howley. Philadelphia, PA, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 2456 pp.

Horváth G, Gerlei Zs, Gervain J, et al. (2019) Diagnosis and antiviral therapy of hepatitis B and D – Hungarian Consensus Guideline: Effective from 20 September 2019 until withdrawal. *Gastroenterológiai és Hepatológiai Szemle = Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 5 (4). pp. 31-43. ISSN 2415-9107.

Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(7): a021576. Published 2015 Jul 1. doi:10.1101/cshperspect.a021576

Turon-Lagot V, Saviano A, Schuster C, et al. Targeting the Host for New Therapeutic Perspectives in Hepatitis D. *Journal of Clinical Medicine*, 2020; 9(1):222.

A VIRÁLIS KÓRKÉPEK DIAGNOSZTIKÁJA



42. A LÉGUTAK VIRÁLIS MEGBETEGEDÉSEINEK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA

JANKOVICS ISTVÁN

Bevezető

A légúti megbetegedést okozó vírusok a csecsemőkortól kezdve az időskorig hatással vannak ránk, nagyon változatos kórképeket, a közönséges náthától a súlyos tüdőgyulladásig terjedő megbetegedéseket okozva. A kórokozók többféle víruscsaláddhoz tartoznak, és bár ezekkel a különböző vírusokkal való fertőzés számos jellemzője közös, általában mindegyik csoport egyedi tulajdonságokkal rendelkezik.

Általában minden évben szezonálisan kialakuló járványügyi aktivitások keretében praktikusán minden csecsemő és gyermek legalább kettő, minden felnőtt legalább egy, vírus által okozott, heveny felső légúti fertőzést akvirál. Ezek jelentős része enyhe vagy közepes súlyos tünetekkel zajlik, de nem elhanyagolható a súlyos, esetleg halállal végződő fertőzések aránya sem.

A légúti fertőzések legfontosabb (de nem kizárólagos) terjedési módja a cseppfertőzés, a köhögéssel, tüsszენტéssel képződő aeroszol. A viszonylag nagyarányú halálozás egyik oka lehet, hogy a populációban összességükben nem jelentéktelen azoknak az egyéneknek a száma, akik enyhe, közepes vagy súlyos immunhiányos állapottal rendelkeznek (például időskor, alultápláltság, krónikus légzőszervi betegségek, diabetes, alkoholizmus stb.), és ez az állapot a légúti betegségek lefolyását súlyosbíthatja. A másik ok az, hogy a légúti kórokozók többségével szemben nem rendelkezünk hatékony prevencióval (oltóanyag) vagy antivirális szerrel. A harmadik ok a felső légutakban kolonizált baktériumok és vírusok között kialakuló kooperáció. Negyedik ok, mely a COVID-19 pandémia kapcsán megerősítést nyert, az újonnan megjelenő zoonotikus kórokozók felbukkanása a klímaváltozás és globalizáció következtében.

A differenciáldiagnosztika témakörét két oldalról kívánjuk megközelíteni. Egyik oldal a klinikum, vagyis azok a klinikai képek, amelyekkel a gyakorló orvos találkozik. Annak hangsúlyozására, hogy ezt a témakört virológiai szempontból kívánjuk tárgyalni, a fejezet második részében a légúti fertőzésekben szerepet játszó vírusok rövid, lényegre törő összefoglalójával kívánunk gyors eligazodást nyújtani, főleg a gyakorló orvosok napi munkáját segítve.

Alapvető fogalmak

A terjedés

A légúti fertőzések kialakulásához az infektív partikulának el kell érnie légúti nyálkahártya fogékony sejtjeit, ami gyakorlatilag két módon történhet: (1) ha a vírusrészecskéket belelegezzük, (2) vagy az adott kórokozóval kontaminálódott kezünkkel közvetlenül az orr vagy a szem nyálkahártyájára juttatjuk. A fertőzött, vírusűrítő személyek köhögéssel vagy tüsszენტéssel, de akár normális ki-be légzés során a vírust a környezetbe juttatják. A köhögés és tüsszენტés során elszabaduló vírus gyakran nagy cseppekben van jelen, amelyek kis távolságon belül kiesnek a levegőből. Ha a kilégzéssel a szervezetből kikerülő vírus egy olyan felületre kerül, ahol nem találkozik inaktíváló anyaggal, hosszú ideig megőrizheti infektivitását, és ha valaki megérinti a fertőzött felületet, majd ezt követően megérinti az orrát, a szemét vagy a száját, a fertőzés létrejöhet. A vírus a levegőben kisméretű (<5 µm) cseppek formájában terjed, amelyek hosszú ideig lebeghetnek a levegőben és belelegezhetőek a légutakba. A különböző részecskeméretű és a közvetlen érintkezés, valamint a levegőben történő terjedés szerepe a fertőzés kialakulásában nagymértékben különbözhet egyes légúti víruscsoportok között. Az influenzavírusok érintkezéssel és légi úton terjednek, de a koronavírus-2 (SARS-CoV-2) súlyos akut légzőszervi szindróma átvitelének módja még mindig vita tárgyát képezi, ugyanis az oro-fecalis terjedési út is számításba jön (lásd vírus-RNS-szint a szennyvízben). Egyes vírusok érzékenyebbek a környezeti hatásokra, mint például a respiratorikus syncytium vírus (RSV), a korai gyermekkor legfontosabb légúti vírusa. Az RSV nem marad fertőzőképes túl sokáig élettelen felületeken, míg a koronavírusok sokkal stabilabbak a környezetben. A fertőzések elleni védekezési és megelőzési stratégiák ezen jellemzők alapján készülnek. A köhögési etikett, a kézhygiénia és a felületi fertőtlenítés hatékony védekezési intézkedések a közvetlen érintkezéssel és nagy cseppekkel terjedő vírus ellen. A kisméretű (<5 µm) cseppek formájában terjedő kórokozók fertőzésének megakadályozása

speciális intézkedések, például P2/N95 maszkok vagy légzőkészülékek alkalmazását és speciális épületgépészeti légkezelést igényel.

Kórélettani háttér

A légzőhám különböző sejtekből áll. Ezek lehetnek csillós és nem csillós hámsejtek; kehelysejtek, amelyek a légutak felszínét védő mukózus folyadékot, nyákot termelnek, valamint az ún. Clara-sejtek, melyek proteázokat termelnek. A nyák- és a fehérjebontó enzimek fontos elsődleges gátat képeznek a vírusokkal szemben. Különböző légúti fertőzést okozó vírusok hatásosan képesek kapcsolatot kialakítani és így megfertőzni a légutak csillós vagy nem csillós hámsejtjeit: a tüdő alveolusokat bélelő pneumocitáit és az alveoláris makrofágokat. Például a madárinfluenza-vírusok a csillós hámsejteket fertőzik, míg a humán influenzavírusok a nem csillós hámsejteket. A specifikus gazdasejt-molekulák jelenléte, amelyek a vírus kötődésének és belépésének receptorai, a sejtek megfertőződésének fő meghatározói. A humán angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE2) a SARS-CoV, a SARS-CoV-2, valamint az emberi koronavírus NL63 receptora. A közel-keleti légúti szindróma (MERS) koronavírus receptora a humán dipeptidil-peptidáz 4 (DPP4), a humán 229E koronavírus pedig aminopeptidáz N-t használ receptorként. Valamennyi influenzavírus szialsavat használ receptorként. Megjegyzendő azonban, hogy a humán influenzavírusok olyan szialsavakat kötnek meg, ahol $\alpha 2,6$ -kapcsolt oligoszacharid található, míg a madárinfluenza-vírusok $\alpha 2,3$ -kötéseket helyezik előtérbe. A potenciális vírusreceptort expresszáló sejtek jelenléte a légutakban kritikus fontosságú a vírusfertőzés elindításában, és a fertőzés klinikai megjelenése attól függ, hogy ezek a sejtek hol találhatóak a légutakban. Például, ha a specifikus vírusreceptort hordozó sejtek csak a felső légutakban vannak jelen, akkor a fertőzés valószínűleg a rhinitisre (orrfolyás és fülledtség jellemzi) vagy torokgyulladásra (torokfájás) korlátozódik. Ezzel szemben, ha a vírusreceptor az alsó légutak sejtjein található (pl. a tüdőben található légúti hörgőkön túl $\alpha 2,3$ -kapcsolt szialsavakat expresszáló hámsejtekben), akkor a fertőző vírus (pl. madárinfluenza A [H5N1]) alsó légúti fertőzést (tüdőgyulladás) okoz. A receptorhoz történő sikeres kapcsolódást követően a vírus belép a gazdasejtbe, és kezdetét veszi a replikáció, mely következménye vírusfertőzéstől függő klinikai kép.

Amikor a gazdasejtek érzékelik a vírusok „idegen” genetikai anyagát és fehérjéit, akkor I. típusú interferonokat (IFN) és a gyulladást elősegítő citokineket expresszálnak a fertőzés lokalizálására. Sok légúti fertőzést okozó vírus azonban képes gátolni az IFN aktiválását és/vagy a jelátvitelt, és gátolni az apoptózist. Ez megakadályozza a gazdaszervezetet a vírusfertőzött sejtek haté-

kony eliminálásában. Az ezzel párhuzamosan kialakuló szabályozatlan citokintermelés („citokinvihar”) tovább rontja a gazdaszervezet vírus ellenes lehetőségeit.

A légúti fertőzés

A légúti vírus gazdaszervezetbe történő bejutása és a klinikai tünetek megjelenése között eltelt időt *lappangási (inkubációs) időnek* nevezzük. A lappangási idő mellett meg kell említeni az ún. *latenciaidőt*. Ez a megfertőződés időpontjától a fertőzőképesség megjelenéséig eltelt idő (általában valamivel rövidebb, mint az inkubációs idő). A lappangási idő és a latenciaidő fontos szerepet játszik a járványfelderítés, a kontaktkutatás szempontjából.

Az influenza lappangási ideje rövid, jellemzően 1–2 nap, míg a SARS-CoV-2 esetében 4,5–5,8 nap. A légúti hámsejtek produktív vírusfertőzése olyan klinikai tüneteket és jeleket eredményez, amelyek attól függenek, hogy a légutak melyik része fertőzött. Az orr-, orr-garat- és oropharyngealis nyálkahártya fertőzése orrfolyást, köhögést, tüszentést és torokfájást okoz, míg a tracheobronchitis vagy a „croup” jellegzetes ugató köhögéssel jár. A bronchitis a hörgők gyulladására utal, és tünete a köhögés. A bronchiolitis, amely a kisebb disztális légutakat érinti, a csecsemők RSV-fertőzésére jellemző, és zihálással jár. Tüdőgyulladás akkor fordul elő, ha a fertőzés és a gyulladás az alveolusokat és a tüdőparenchymát érinti, és köhögéssel, valamint légszomjjal jár. A rhinovírus-, az adenovírus- és az emberi koronavírus-fertőzések általában a felső légutakra korlátozódnak. A parainfluenza-vírusok croupot, az RSV bronchiolitist és influenzát, a SARS, MERS és SARS-CoV-2 pedig tüdőgyulladást okozhatnak. Néha a légúti vírusfertőzéseket másodlagos bakteriális fertőzés súlyosbítja, különösen a középfülben (középfülgyulladás) vagy a tüdőben (tüdőgyulladás). A legjobb példa erre a *Streptococcus pneumoniae* vagy *Staphylococcus aureus* által okozott másodlagos bakteriális fertőzés az influenza-vírusfertőzés után. Az 1918-as és 2009-es influenzajárványok során a halálesetek nagy része másodlagos bakteriális tüdőgyulladásból származott.

Az immunválasz a légzőszervi vírusokra

Az immunrendszer sejt-közvetített („celluláris”) és humorális (ellenanyagok) válaszokkal reagál a vírusfertőzésre. Ezeket a válaszokat a veleszületett immunrendszer indítja el, amely felismeri a kórokozókat, és elősegíti a gyulladással kapcsolatos citokinek és kemokinek termelését. Ezt követi az adaptív immunrendszer válasza, amely T-sejtekből áll, amelyek közvetlenül képesek elpusztítani a vírusfertőzött sejteket; és B-sejtekből, amelyek kórokozóspezifikus ellenanyagokat termelnek a szérumban és a nyálkahártya felületein. A veleszületett válaszok akkor aktiválódnak, amikor a makrofágok a fertőzés következtében kialakuló molekuláris mintázatokkal (damage-

associated molecular patterns = DAMP) találkoznak, például a pusztuló sejtekből felszabaduló intracelluláris anyagokkal vagy szöveti sérülés által felszabaduló fehérjékkel, a kórokozókval kapcsolatos molekuláris mintákkal (PAMP-k), amelyek lehetnek például vírus-RNS-ek vagy foszfolipidek. A kezdeti fertőzés és a pneumociták (az alveolusok felszíni hámsejtjei) lízise során felszabaduló DAMP-k és PAMP-k több veleszületett immunutat aktiválnak a Toll-like receptorokon (TLR), az ún. NLRP3 intracelluláris receptoron és/vagy gyulladáshoz vezető aktiváción keresztül, vagy a citoplazmatikus DNS-érzékelők, például a RIG-I-MAVS és cGAS-STING jelátviteli utakon. Ez megnöveli a citokinek termelését, amelyek aktiválják a vírusellenes génexpressziót a szomszédos sejtekben. Emellett további veleszületett és adaptív immunsejteket toboroznak, amelyek különböző szerepet játszanak a vírusellenes immunitásban, a szövetek helyreállításában és a homeosztázisban. A veleszületett immunválasz diszregulációja hozzájárul a súlyos influenza A/H5N1 és SARS-CoV-2 fertőzésben tapasztalt citokinviharhoz.

A vírus által kódolt peptidok stimulálják a naiv CD8⁺ és CD4⁺ T-sejtek aktiválását, proliferációját és differenciálódását. A vírus hatékony eliminálásában fontos szerepet játszanak a CD8⁺ effektor T-sejt-közvetített reakciók. A szérumban immunoglobulin G (IgG) a legfontosabb ellenanyag, amely részt vesz az alsó légúti vírusok elleni védelemben, míg a nyálkahártya-IgA fontos szerepet játszik a felső légutak immunitásában. Bár a celluláris és humorális válaszok hozzájárulnak az elsődleges fertőzés megszüntetéséhez, a neutralizáló ellenanyagok kritikus szerepet játszanak az újrafertőzés elleni védelemben. Az immunológiai memóriát a T- és B-sejtek tartják fenn.

A T- és B-sejtek túlzott antigénstimulálása ún. nem reagáló állapotot válthat ki, amelyet a T- vagy B-sejtek „kimerülésének” neveznek. Ezt számos krónikus vírusfertőzésben észlelték, és gyakran limfopéniával társul. Ilyen limfopéniát és a T-sejtek kimerülését figyelték meg a SARS-CoV-2 és a H1N1 influenza okozta vírusos járványok során.

Felső légúti infekciók

Közönséges nátha (szinonimák: „common cold”, „grippe”, rhinitis, rhinopharyngitis acuta)

Kórokozók: az esetek majdnem felét (közel 40%) a rhinovírusok okozzák. Ezt követően a gyakorisági sorrendet tekintve az RSV, parainfluenza-, corona-, metapneumo- és adenovírusok következnek.

Patogenezis: a patológiai elváltozásokat az orr és garat nyálkahártyájának vérbősége, oedemája, továbbá kez-

detben serosus, majd purulens váladékszokréciónja jellemzi.

Epidemiológia: az egész világon elterjedt, mindenütt jelentős szezonalitást mutat. Az északi féltekén a mérsékelt égvön szeptemberben kezdődik a „hurutos szezon”, januárban, februárban tetőzik, és április végén éri el azt az alacsony szintet, amely már egész nyáron megmarad. **Klinikum:** a rhinitis vagy rhinopharyngitis acuta az orr, illetve a garat nyálkahártyájának különböző vírusok által okozott heveny gyulladása. Az egyik leggyakoribb emberi betegség.

Meg kell említeni, hogy a rhinovírusok antigéntípusa összességében több mint százféle lehet, így a betegség ismétlődésének a kockázata akár ugyanabban a szezonban is igen nagy. A következő tényezők növelhetik a betegség kialakulásának esélyét:

- Kor: leginkább a csecsemőket és a kisgyermeket fenyegeti a megfázás veszélye, különösen akkor, ha sok időt töltenek közösségekben.
- Gyengült immunrendszer: növekszik a kockázat, ha valakinek krónikus betegsége van, vagy más módon legyengült az immunrendszere.
- Évszak: mind a gyermekek, mind a felnőttek nagyobb valószínűséggel fertőződnek ősszel és télen, de a betegség bármikor akvirálható.
- Dohányzás: nagyobb a valószínűsége a betegség kialakulásának akkor, ha az egyén dohányzik.

A lappangási idő 1–3 nap. Olykor borzongással, a garatban kaparó érzéssel kezdődik, majd megindul az orr váladékozása. A váladék előbb híg, majd a 2–3. napon gennyessé válik (ez nem mindig a bakteriális felülfertőzés jele!). A nyálkahártya-duzzanat és a váladék miatt az orrlégzés akadályozott, ami a csecsemők szopási nehézségét okozhatja. Láz kezdetben általában nincs, de csecsemőknek, kisdedeknek hőemelkedése, láza lehet. Rendszerint „száraz” köhögés is észlelhető. A betegség néhány nap alatt spontán gyógyul, szövődmények kialakulásával számolni kell. A legfontosabb szövődmények:

Akut középfülgyulladás akkor fordul elő, amikor baktériumok vagy vírusok lépnek be a dobhártya mögötti térbe. A tipikus jelek és tünetek közé tartozik a fülfájás vagy a kezdeti gyógyulást követő láz visszatérése. **Asztma** esetében figyelni kell a tünetek súlyosbodására, azonban a ziháló légzés akkor is kialakulhat, ha az egyénnek nincs asztmája. Ha asztmája van, az a megfázást súlyosbíthatja. **Akut sinusitis** felnőtteknél és gyermekeknél is kialakulhat.

Ezeket a szövődményeket, fertőzéseket orvosnak kell kezelnie.

Diagnózis: el kell különíteni az egyre gyakoribb allergiás rhinitistől. Az esetek 0,2–2 százalékában szövődményként heveny bakteriális rhinosinusitis alakul ki, melyre a láz és a laboratóriumi leletekben az akutfázisreakciók hívják fel a figyelmet.

Járványügyi mikrobiológiai diagnosztika: differenciál-diagnosztikai szempontból többféle gyorsdiagnosztikai kit (point of care test = POCT) alkalmazható. Ezek a vírusantigén kimutatásán alapszanak, az eredmény általában 10–20 perc alatt rendelkezésre áll. A gyors detektálás mellett a hátránya: nem kvantitatív, az érzékenység általában nem jól meghatározott.

A pontos diagnózis multiplex PCR módszerrel állítható fel, többféle validált kit érhető el.

Febris pharyngoconjunctivalis

Kórokozók: adenovírusok (leggyakrabban a 3. és 7. típus) által okozott, klinikailag viszonylag jól meghatározott betegség.

Epidemiológia: általában zárt közösségekben (nyári gyermektáborokban, kollégiumokban, laktanyákban) olykor járványszerűen jelentkezik. Más légúti vírusbetegségekkel ellentétben inkább nyáron fordul elő. Mivel a beteg anamnézisében gyakorta uszodahasználat szerepel, felmerült az uszodavíz közvetítő szerepe és a conjunctivalis behatolás lehetősége.

Klinikum: a kezdet többnyire hirtelen, 5–9 napos lapangási idő után nem túl nagy láz jelentkezik, ami 3–6 napig tart. A beteg a torokban kaparó érzésről panaszkodhat, a garat lobos, a nyiroktüszők duzzadtak lehetnek, de nem gennyednek el. A nyaki nyirokmirigyek megduzzadnak, kissé fájdalmasak lehetnek. Nátha is jelentkezhet. A fertőzöttek harmadában-felében conjunctivitis jelentkezik, a bulbaris és a palpebralis conjunctiva egyaránt lobos, nemritkán follicularis hyperplasia, serosus exsudatio észlelhető. A cornea megkímélte, tartós szemkárosodás nincs.

A betegség általában 10 nap alatt spontán gyógyul.

Diagnózis: az anamnesztikus és járványügyi adatok iránymutatóak, a pontos diagnózishoz elengedhetetlen a kórokozó izolálása.

Járványügyi mikrobiológiai diagnosztika: az adenovírusok kimutatására többféle gyorsdiagnosztikai kit (POCT) alkalmazható. Ezek a vírusantigén kimutatásán alapszanak, az eredmény általában 10–20 perc alatt rendelkezésre áll. A gyors detektálás mellett a hátránya: nem kvantitatív, ugyanakkor az érzékenység általában megfelelő a differenciáldiagnosztika szempontjából.

A pontos diagnózis PCR módszerrel állítható fel, és járványügyi szempontból fontos a vírus szövettenyésztésen történő izolálása.

Otitis media

Kórokozók: az akut otitis media (AOM) leggyakoribb kórokozói (az esetek több, mint 50 százalékában) vírusok, gyakorisági sorrendben az RSV, az influenza-, a parainfluenza- és az adenovírusok. A vírusokkal társulva és

önállóan is fontos szerepet játszanak a gennykeltő baktériumok. Vezető patogén a *S. pneumoniae* (30–50%), további kórokozó a *H. influenzae* és az *M. catarrhalis* (30–30%). Újabban egyre több adat van az *S. pyogenes* és az *M. pneumoniae* növekvő jelentőségéről.

Patogenezis: a legtöbb esetben egy felső légúti vírusos infekció előzi meg az AOM-t. A középfül belső felszínét a garatnyálkahártyához hasonló, azzal az Eustach-kürtön (*tubán*) át összefüggő, csillószőrös epithelsejtek, nyákelválasztó kehelysejtek és immunglobulint szecernáló sejtek rétege borítja. A kórokozók csaknem mindig a tubán át kerülnek a garatból a középfülbe, így annak normális funkciója (gátolja a garat secretum bejutását a dobüregbe, elősegíti a dobüregi secretum ürülését a garat felé, levegőt juttat a dobüregbe) védelmet nyújt a középfül infekcióival szemben. Amennyiben a garat gyulladása áttérjed a tuba nyálkahártyájára, e funkciók sérülnek, a tuba lumene szűkül, elzáródhat, a levegő felszívódik, az erekből savó szivárog a középfülbe, a dobüregi secretum pang, s mindez kedvez a garatból ascendáló kórokozók megtelepedésének. A tuba rövidege is magyarázza, hogy csecsemő- és kisdedkorban gyakoribb a garatban kolonizált baktériumok megtelepedése.

Epidemiológia: az otitis media nagyon gyakori gyermekkori fertőző betegség. Egyes adatok szerint a 3 éven aluli gyermekek kétharmadának volt legalább egy otitises epizódja, egyharmadának pedig több is. A betegség előfordulása az életkor növekedésével csökken.

Klinikum: a betegség általános *tünetei:* láz, étvágytalanság, nyugtalanság, irritabilitás. Jellemző tünet a fül-fájdalom, a nagyothallás, a fülfoltyás. Csecsemőknél és kisdedeknél gyakori, hogy fülfájdalmat nem jeleznek, és csak a mással nem magyarázható láz és/vagy a spontán dobhártya-perforáció következtében létrejövő fülfoltyás az első tünet.

Diagnózis: otoscopos vizsgálat minden esetben kötelező. A dobhártya vérbősége önmagában nem igazol akut otitist; e szempontból a dobüregi folyadék kimutatása a döntő. E célra szolgál a pneumatikus otoscopia is, amelynek során a dobhártya mobilitásának csökkenéséből lehet következtetni a dobüregi folyadékra. Nem szükséges minden esetben a kórokozó kimutatása, azaz a dobüregi váladékból a kórokozó kitenyésztése. Érdemes azonban erre törekedni minden rosszul gyógyuló, elhúzódó vagy éppen kiújuló középfülgyulladásban, mert csak ezen az úton várható a végleges gyógyulás.

Megelőzés: az influenzavírusok ellen, valamint az *S. pneumoniae* és a *H. influenzae* ellen alkalmazhatók vakcinák.

Járványügyi mikrobiológiai diagnosztika: az RSV, az influenza-A és -B-vírusok, valamint az adenovírusok kimutatása többféle gyorsdiagnosztikai kit (POCT) segítségével történhet. Ezek a vírusantigén kimutatásán alapszanak, az eredmény általában 10–20 perc alatt ren-

delkezésre áll. A gyors detektálás mellett a hátránya: nem kvantitatív, ugyanakkor az érzékenység általában megfelelő a differenciáldiagnosztika szempontjából.

A pontos diagnózis PCR módszerrel állítható fel, és járványügyi szempontból fontos a vírus szövettenyésztés történő izolálása.

A virális diagnosztikát fontos kiegészíteni bakteriológiai vizsgálattal, esetleg citokin- (IL6-) szint méréssel.

Sinusitis

Kórokozók: a sinusitis a legtöbb esetben vírusfertőzés következménye, és gyakran társul más betegségekkel (rhinitis, rhinopharyngitis). Ebből adódóan a leggyakoribb kórokozók a rhinovírusok. Gyakorisági sorrendet tekintve a rhinovírusok után az RSV, a parainfluenza-, a corona-, a metapneumo- és az adenovírusok következnek. Bakteriális sinusitis viszonylag ritkán fordul elő, az esetek 0,5–2 százalékában jelentkezik. Vezető bakteriális patogének: az *S. pneumoniae*, a *H. influenzae*, az *M. catarrhalis*, az *S. pyogenes*, valamint a felnőttek krónikus folyamata esetében az *S. aureus*. A viszonylag ritka bakteriális etiológia ellenére érdemes bakteriális tenyésztést végezni ilyen körkép esetén, a szövödmények csökkentése érdekében.

Patogenezis: legkönnyebben és leggyakrabban a maxillaris sinusok, legkevésbé a frontális sinusok gyulladása fordul elő. A gyulladás létrejöttében a hajlamosító tényezőkön kívül szerepe van a lokális nyálkahártya-immunválasznak, valamint a környezeti tényezőknek.

Epidemiológia: az őszi–téli időszakban fordul elő gyakrabban. A kisdedkor után lehet számítani az esetek gyakoribbá válására. Az akut formák 6–8 éves kor körül, a krónikus formák a felnőttkorban gyakoribbak.

Klinikum: az úgynevezett catarrhalis sinusitis, amely a felső légúti vírusfertőzések állandó kísérője, következményeiben enyhébben zajlik, mint a bakteriális forma. Az utóbbi magas lázzal, gyakran éjszaka jelentkező köhögéssel jár.

Diagnózis: a mikrobiológiai mintavételhez megfelelő eszköz szükséges. A középső orrkagyló feletti területről vett minta, mely ép körülmények között steril, diagnosztikus segítséget jelent. Szakrendelésen levett sinus punktatum mikrobiológiai vizsgálata, tenyésztése szintén segíti a pontos diagnózist.

Járványügyi mikrobiológiai diagnosztika: az RSV, influenza-A és -B-vírusok, SARS-CoV-2, valamint az adenovírusok kimutatása többféle gyorsdiagnosztikai kit (POCT) segítségével történik. Ezek a vírusantigén kimutatásán alapszanak, az eredmény általában 10–20 perc alatt rendelkezésre áll. A gyors detektálás mellett a hátránya: nem kvantitatív, ugyanakkor az érzékenység általában megfelelő a differenciáldiagnosztika szempontjából.

A pontos diagnózis PCR módszerrel állítható fel.

A virális diagnosztikát fontos kiegészíteni bakteriológiai vizsgálattal, esetleg citokin- (IL6-) szint méréssel.

Laryngitis szindrómák – croup

Laryngitis acuta infectiosa (nem diphtheriás, hanem vírusos croup)

Kórokozók: leggyakoribb kórokozói az RSV, a parainfluenza- és az influenzavírusok, ritkábban az *M. pneumoniae*. Járványos formáját leggyakrabban a parainfluenza-vírusok okozzák, de az influenza-A (H3N2) altípusával is gyakran közölnek halmozódásokat. A baktériumok kórokozó szerepe másodlagos, viszont a kórfolyamatot súlyosbíthatják.

Patogenezis: a gége fertőző betegségei leggyakrabban a felső légutak hasonló betegségéhez (rhinopharyngitis) csatlakoznak. A kórokozók a gége nyálkahártyáján hasonló patológiai elváltozásokat okoznak, mint a felső légutakban. A gégében azonban a nyálkahártya-duzzanat és váladékképződés főleg a subglotticus térben beszűkíti, sőt teljesen el is zárhatja a levegő útját, inspiratorikus dyspnoét vagy fulladást okozva.

Epidemiológia: jellegzetes szezonális betegség. Az RSV, a parainfluenza-vírus és az influenzavírus aktivitásokkal egy időben jelentkeznek.

Klinikum: a felső légúti tünetek után 1–3 nappal fokozatosan alakulnak ki, és a gége különböző részeinek érintettségétől függenek, ezért a kezdeti stádiumban elkerülhetik a vizsgáló orvos figyelmét. Az esetek többségében köhögés, esetleg rekedtség jelzi a hangszalagok nyálkahártyájának megbetegedését. A betegséget többnyire enyhe láz kíséri, és néhány nap alatt meggyógyul. A 6 hónapos és 3 éves kor között jelentkező *laryngitis subglottica* tünetei azonban ijesztően súlyosabbak lehetnek.

Külön kell említeni a laryngo-tracheobronchitis acuta kórképet, mely akkor jön létre, ha a laryngitis acuta kórokozói az alsó légutakra is áttérjednek. A gyakoribb, enyhe esetekben a mellkas felett hallható szörccsözejek megjelenése hívja fel a figyelmet az infekció terjedésére. Súlyosabb esetekben, amikor a gyulladás eléri a kisebb hörgőket, az inspiratorikus dyspnoéhoz expiratorikus is csatlakozik. A vírus okozta betegség – ha nem társul hozzá bakteriális szuperinfekció miatt pneumonia, otitis vagy sinusitis – többnyire egy hét alatt tüneti terápia mellett meggyógyul.

Legsúlyosabb formája a betegségnek a szerencsére ritka laryngo-tracheobronchitis maligna sicca, amelynek pontos etiológiája, patomechanizmusa máig sem tisztázott. Egyesek parainfluenzavírus-fertőzésnek, mások a betegségben gyakorta kimutatható *S. aureus*nak vagy *H. influenzae*nek tulajdonítanak etiológiai szerepet.

Diagnózis: a kezdeti stádiumban, különösen, ha enyhe tünetekkel indul, gondos odafigyelést igényel. A tünetek kialakulásakor már egyértelmű a diagnózis.

Járványügyi mikrobiológiai diagnosztika: az RSV, influenza-A- és -B-vírusok, valamint az adenovírusok kimutatására többféle gyorsdiagnosztikai kité (POCT) elérhető. Ezek a vírusantigén kimutatásán alapszanak, az eredmény általában 10–20 perc alatt rendelkezésre áll. A gyors detektálás mellett a hátránya: nem kvantitatív, ugyanakkor az érzékenység általában megfelelő a differenciáldiagnosztika szempontjából.

A pontos diagnózis PCR módszerrel állítható fel, és járványügyi szempontból fontos a vírus szövettenyésztés történő izolálása.

A virális diagnosztikát fontos kiegészíteni bakteriológiai vizsgálattal.

Alsó légúti infekciók

Bronchitis acuta

Kórokozók: az esetek több mint felében az influenza- és az adenovírusok okozzák a súlyosabb megjelenési formákat. Az RSV, a corona-, a parainfluenza-, a rhino- és a Coxsackie-vírusok játszanak még fontos szerepet a kórkép kialakulásában.

A bakteriális kórokozók közül az *S. pneumoniae*, a *H. influenzae* és az *S. aureus* jelentőségét kell hangsúlyozni. Felnőttek esetében a 10 napon túl elhúzódó bronchitis acuta esetén gondolni kell az *M. pneumoniae*, a *C. pneumoniae*, valamint a *B. pertussis* infekció lehetőségére.

Epidemiológia: fontos figyelembe venni, hogy a családi környezetben az *M. pneumoniae*, szociális otthonokban az *S. pneumoniae*, a *H. influenzae* és az *S. aureus*, valamint a *C. pneumoniae* fertőzések okozzák leggyakrabban a betegséget. Az életkor előrehaladtával változik a kórokozóspektrum, s a különböző alapbetegségek és rizikófaktorok bizonyos kórokozókra predisponálnak.

Patogenezis: a kórokozó a légutakon át jut be a szervezetbe, a fertőzés többnyire enyhe felső légúti betegségben szenvedő nagyobb gyermektől vagy felnőttől ered. A kórokozók a bronchiolusok epithelsejtjeiben szaporodva, azok oedemáját, nyálkatermeléssel és sejtörmelékkel azok obstructióját okozzák. Bár ez az obstructio a ki- és belélegzés egyaránt nehezíti, anatómiai okok miatt előbb a kilégzés válik nehezítetté, ami az alveolusokban levegő-visszatartáshoz, emphysemához vezet. A teljes obstructio viszont a tüdőben atelectasiát okozhat. A patológiai folyamat a gázcsere nehezíti, és ez hypoxiához és hypercapniához vezethet.

Klinikum: a vezető tünet a száraz köhögés, amelyhez rendszerint (főleg kezdetben) nem társul magas láz (az

influenza kivétel lehet!). Később az esetek 40–50 százalékában kialakuló köpet mucoid jellegű.

Diagnózis: a mikrobiológiai diagnózis elengedhetetlen. Profilaktikusan nem adható antibiotikum. A bakteriális etiológiát valószínűsítik a több mint 10 napig fennálló klinikai tünetek.

Járványügyi mikrobiológiai diagnosztika: az RSV-, influenza-A- és -B-vírusok, SARS-CoV-2-, valamint az adenovírusok kimutatására többféle gyorsdiagnosztikai kité (POCT) elérhető az ágy mellett a diagnosztika segítségével. Ezek a vírusantigén kimutatásán alapszanak, az eredmény általában 10–20 perc alatt rendelkezésre áll. A gyors detektálás mellett a hátránya: nem kvantitatív, ugyanakkor az érzékenység általában megfelelő a differenciáldiagnosztika szempontjából.

A pontos diagnózis PCR módszerrel állítható fel, és járványügyi szempontból fontos a vírus szövettenyésztés történő izolálása.

A virális diagnosztikát fontos kiegészíteni bakteriológiai vizsgálattal, esetleg citokin- (IL6-) szint méréssel.

Bronchiolitis

Kórokozó: a betegséget a „respiratory syncytial virus” (RSV; a magyar szakirodalom mint „légúti óriássejtes vírust” is említi) okozza.

Epidemiológia: jellegzetesen csecsemő- vagy kisdedkori, esetenként súlyos légzési nehezítettséggel járó betegség, amelyet leggyakrabban az RSV, de ritkán más kórokozók is okozhatnak.

Etiológia: kórokozója az esetek több mint felében az RSV, további kórokozói a parainfluenza-vírusok, az adenovírusok és más légúti vírusok, valamint a mycoplasmák lehetnek. Adenovírus lehet okozója az úgynevezett Swyer-James-szindrómának (elhúzódó bronchiolitis obliterans egyoldali tüdőemphysemával). A baktériumoknak nincs etiológiai szerepük a kórképben.

Patogenezis: a kórokozó a légutakon át jut be a szervezetbe, s a fertőzés többnyire enyhe felső légúti betegségben szenvedő nagyobb gyermektől vagy felnőttől ered. A kórokozók a bronchiolusok epithelsejtjeiben szaporodva azok oedemáját, nyálkatermeléssel és sejtörmelékkel azok obstructióját okozzák.

Újszülött- és csecsemőkorban az RSV a leggyakoribb légúti vírus kórokozó, 2 éves kor alatt bronchiolitist és mellkasi sípolással, zihálással járó állapotot (wheezinget) okoz. Az RSV felnőttekben is fontos légúti patogén, a monocita-aktiváció révén gyulladást, illetve az asthmás tünetek exacerbációját okozhatja. Megfigyelték, hogy ha az RSV-infekcióban az IL-12 termelés dominál (Th1 típusú válasz), akkor gyorsan regenerálódik a szervezet, míg azokban az egyedekben, ahol főleg IL-10 termelődik (Th2 típusú válasz), recidiváló, mellkasi sípolással járó

állapot alakul ki. Az immungenetikai vizsgálatok megerősítették, hogy a természetes immunválasz egyes jelítviteli útvonalát érintő genetikai mutációk fontos szerepet játszanak a predisponáló tényezők között.

Klinikum: a vezető klinikai tünetek a magas láz és „ziháló” nehézlégzés.

Diagnózis: a légúti mintákból történő vírusantigén detektálása rutinszerűn immunfluoreszcenciás módszerrel történhet. A vírus PCR-technikával történő diagnosztizálása nagyon érzékeny módszer, általában a fúziós fehérjét kódoló régióra tervezett primereket használnak. A vírus izolálása többféle szövettenyésztésben is sikeresen megvalósítható, a leggyakrabban használt a Hep-2 szövettenyésztés.

A szerológiai diagnózis biztonsággal csak savópár (első savó a betegség akut szakaszából, a második savó 14–21 nappal később) vizsgálatával végezhető. Egyetlen savó vizsgálatával csak fiatal, öt év alatti gyermekek esetében érdemes kísérletezni és specifikus IgM-szintet mérni.

Járványügyi mikrobiológiai diagnosztika: az RSV, influenza-A- és -B-vírusok, SARS-CoV-2-, valamint az adenovírusok kimutatására többféle gyorsdiagnosztikai kit (POCT) elérhető az ágymelletti diagnosztika segítségével. Ezek a vírusantigén kimutatásán alapszanak, az eredmény általában 10–20 perc alatt rendelkezésre áll. A gyors detektálás mellett a hátránya: nem kvantitatív, ugyanakkor az érzékenység általában megfelelő a differenciáldiagnosztika szempontjából.

A pontos diagnózis PCR módszerrel állítható fel, és járványügyi szempontból fontos a vírus szövettenyésztésben történő izolálása.

A virális diagnosztikát fontos kiegészíteni bakteriológiai vizsgálattal, esetleg citokin- (IL6-) szint méréssel.

Pneumonia (virális pneumoniák)

Kórokozók: a leggyakoribb kórokozók az RSV, az adenovírus, a parainfluenza-vírus és az influenza-A, -B-vírusok. *Kevésbé gyakori* virális kórokozók a herpeszvírusok, a rhinovírusok, a rubeola-, az echo- és a Coxsackie-vírusok.

Virális pneumonia előfordul néhány olyan vírusos megbetegedés súlyos komplikációjaként, amelynél a normális lefolyású esetben a tüdő nem érintett.

HCMV-pneumonia leukémiás, lymphomás és transzplantált betegeknél jelentkezhet szövődmenyként. Primer HCMV-pneumonia újszülöttekben és immunszupprimált betegeknél alakulhat ki.

A COVID19-pandémia megjelenésével, Magyarországon 2020 februárja óta, a SARS-CoV-2 vírussal bővült a virális kórokozók száma.

A varicella esetében a bőrléziók tüdőre terjedésével alakulhat ki szövődmenyes pneumonia.

Epidemiológia: Incidencia:

- A vírusos eredetű tüdőgyulladások a populáció 0,1 százalékát érintik minden évben (bár ezt nehéz pontosan meghatározni, mert a pneumonia nem bejelentendő betegség).
- Az öt éven aluli gyerekek között több mint négyszer gyakrabban fordul elő, mint a teljes populációban; az RSV pedig a leggyakoribb kórokozó ebben a korcsoportban.

Predisponáló tényezők:

- A kor és az immunológiai státusz jelentősen befolyásolja a betegség súlyosságát.
- Az incidencia legmagasabb azoknál az egyéneknél, akiknél a sejtes immunválasz nem megfelelően működik.
- Nagy fogékonyak a hosszú ideig kórházi kezelésre szoruló betegek, a transzplantáltak, a nagyon fiatal és az idős egyének.

Terjedés: inhalációval terjed, a köhögés, tüszentés közben keletkezett 2 mikronnál kisebb cseppek a legfontosabb terjesztői a kórokozóknak. A kéztől kézre történő terjedés is előfordul.

Szezonalitás: a fertőzés a téli időszakban és kora tavasszal a leggyakoribb.

Patogenezis: elsődlegesen a felső légutak nyálkahártyája fertőződik. A mélyebb légutak a fertőzött mukózus váladékkal kontaminálódnak, vagy hematogén úton, illetve a nyirokrendszeren keresztül fertőzik a tüdő szövetét.

Klinikum: általános kép: felső légúti tünetekkel kezdődik. Ezt fejfájás, láz, hidegrázás, levertség, izomfájdalom és száraz köhögés követi. A mellkasi röntgenvizsgálat kétoldali intersticiális gyulladást mutat.

Az egyes kórokozókra jellemző klinikai kép:

- Influenza-pneumonia. Általában (interpandémiás időszakban) idősekben és kortól függetlenül a krónikus betegeknél alakul ki. Hirtelen kezdet, magas láz, száraz köhögés és végtagfájdalom jellemzi.
- RSV-pneumonia: súlyos lefolyású az 5 év alatti gyerekeknél, de hasonlóan súlyos lehet a 65 év feletti populációban. A vezető klinikai tünetek a magas láz és a „ziháló” nehézlégzés.
- Adenovírus-pneumonia: katonai közösségekben és gyerekek között gyakori. Szövődmenyként brochiec-tasia alakulhat ki, gyakran fatális kimenetellel. A klinikai kép alapján nem lehet a bakteriális tüdőgyulladásoktól elkülöníteni.
- Kanyaró-pneumonia: a hat év alatti gyerekek kanyarófertőzése esetén a megbetegedések 7–50 százalékában alakul ki, általában a kiütések megjelenését követő öt napon belül.

SARS-CoV-2-pneumonia: az átlagos lappangási idő 5,2 (min: 2 – max: 14) nap, amely alatt a beteg már üríti a vírust. A gyakrabban észlelt tünetek a láz, izomfájdalom, hidegrázás és fáradtság, majd száraz köhögés és nehézlégzés, átlagosan 3–7 nap a COVID-19-cel való érintkezés után. Az egyéb légúti tünetek, mint az orrdugulás, az orrfolyás és a torokfájás, kevésbé gyakoriak. Hasmenés az esetek 10–25%-ában fordulhat elő; hányás, hasmenés vagy hasi fájdalom az esetek 25%-ában detektálható. A szívizom érintettsége, máj- és vesekárosodás, valamint másodlagos bakteriális fertőzés is megfigyelhető. Köhögés és nehézlégzés néhány nappal az enyhe légúti tünetek megjelenése után jelentkeznek. A leggyakrabban megfigyelt klinikai kép a láz (88,7%), a köhögés (57,6%), a nehézlégzés (45,6%) és az alacsonyabb gyakoriságú torokfájás (11,0%), myalgia vagy fáradtság (29,4%), intenzív köpetürítés (28,5%), fejfájás (8,0%) és hasmenés (6,1%). A jellemző általános laboratóriumi eredmények a következők: limfopenia (43,1%), leukopenia (18,7%), leukocitózis (16,8%), magas C-reaktív fehérje (CRP) (58,3%), magas vörösvértest-süllyedés (41,8%), magas laktát-dehidrogenáz (57,0%), magas AST (24,1%), magas kreatinin (4,5%) és csökkent albumin (75,8%).

Diagnózis: az adott vírus irányába történő célzott mikrobiológiai laboratóriumi diagnózis elengedhetetlen, a klinikai kép alapján a kóroki tényező nem azonosítható.

Differenciáldiagnosztikai szempontból el kell különíteni a baktériumok és a gombák okozta tüdőgyulladástól.

A bakteriális pneumóniák leggyakoribb kórokozói: (otthon szerzett pneumóniák): *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Legionella spp.*,

S. aureus, *M. catarrhalis*, *M. tuberculosis*, Gram-negatív pálcák. Gombák okozta pneumóniák: *P. carinii*.

Járványügyi mikrobiológiai diagnosztika: az RSV, influenza-A- és -B-vírusok, SARS CoV-2, valamint az adenovírusok kimutatására többféle gyorsdiagnosztikai kit (POCT) elérhető az ágymelletti diagnosztika segítségével. Ezek a vírusantigén kimutatásán alapszanak, az eredmény általában 10–20 perc alatt rendelkezésre áll. A gyors detektálás mellett a hátránya: nem kvantitatív, ugyanakkor az érzékenység általában megfelelő a differenciáldiagnosztika szempontjából.

A pontos diagnózis PCR módszerrel állítható fel, és járványügyi szempontból fontos a vírus szövettenyésztésen történő izolálása.

A virális diagnosztikát fontos kiegészíteni bakteriológiai vizsgálattal, esetleg citokin- (IL6-) szint méréssel.

IRODALOM

- Levinson W: Medical Microbiology and Immunology. 9th ed. New York, 2004, McGraw-Hill.
- Szalka A, Tímár L, Ludwig E, Mészner Zs. Infektológia. Budapest, 2005, Medicina Kiadó.
- Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London, 2005, Oxford UP.
- Virella G. Microbiology and Infectious Diseases. 3rd ed. London, 2004, Williams and Wilkins.
- Zhang N, Wang L, Deng X, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. J Med Virol. 2020 Apr;92(4):408-417. doi: 10.1002/jmv.25674. Epub 2020 Feb 4. PMID: 31944312; PMCID: PMC7166954.

43. A VIRÁLIS GASTROENTERITISEK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA

REUTER GÁBOR

Bevezetés

A hányással, hasmenéssel járó fertőző eredetű gastroenteritisek továbbra is jelentős morbiditással és mortalitással járó kórképek világszerte, bár az elmúlt 20 évben – elsősorban a higiénés viszonyok javulása, az egészséges ivóvíz szélesebb elérhetősége, a rehidrációs kezelések alkalmazása és a rotavírus-immunizáció lehetősége miatt – számottevő javulás is megfigyelhető. A gyomor-béltraktust érintő fertőzések minden életkorban előfordulnak, érintik a csecsemőket, kisgyermeket és a felnőtteket is. A gastroenteritis a gastroenterális traktus, a gyomor és a belek gyulladását, nem-specifikus reakcióját jelenti, amelynek a tényleges kóroktól és a betegség patofiziológiájától függően különböző típusai lehetnek. Gastroenteritist gyakorlatilag a mikroorganizmusok minden típusa (vírusok, baktériumok, paraziták és gombák) okozhat (43.1. táblázat), de nem fertőző eredetűek is lehetnek. Utóbbi esetben toxinok, diétás okok, gyógyszerek mellékhatásai és különböző rendszerbetegségek lehetnek a hátterében. Valójában a gastroenteritis egy soketiológiájú szindróma, amelynek a klinikai megjelenése széles variációt mutat. A különböző mikroorganizmusok által okozott gastroenteritiseket klasszikusan két nagy csoportra osztjuk: a gyulladós és a nem gyulladós gastroenteritisekre. Leegyszerűsítve, a gyulladós eredetű gastroenteritiseket elsősorban baktériumok okozzák, míg a nem gyulladós gastroenteritisek leggyakoribb kórokozói a vírusok. Utóbbiak kilencszer gyakrabban fordulnak elő, mint a gyulladós klinikai szindrómák. A gastroenteritis szindrómában a virális kórokozók felismerése és differenciáldiagnosztikája ma is állandó kihívást jelent mind a gyógyító orvosok, mind az epidemiológusok és a mikrobiológus szakemberek számára.

Definíciók

Fontos, hogy a gastroenteritisekkel kapcsolatban néhány alapfogalmat tisztázzunk, melyek megkönnyítik a különböző hasmenéses megbetegedések osztályozását.

Hasmenés: az egyén szokásos székelésétől gyakoribb, illetve 3 vagy több laza konzisztenciájú széklet 24 óra alatt, mely felveszi a széklettartály alakját (a széklet konzisztenciáját osztályozó Bristol Stool Chart alapján a 6-7-es típusba tartozó széklet).

Heveny hasmenés (akut gastroenteritis): <14 napnál rövidebb időtartamú hasmenéses epizód.

Perzisztáló hasmenés: 2 és 4 hét közötti időtartamú hasmenés.

Idült hasmenés (krónikus gastroenteritis): >4 hétnél hosszabb időtartamú hasmenés.

Fertőző gastroenteritis: heveny, perzisztáló vagy krónikus hasmenés, amely mellett az alábbi tünetek közül még legalább egy jelen van: hányás, hasi fájdalom, testhőmérséklet emelkedése, és bizonyítható vagy nagy valószínűséggel feltételezhető (például tömeges megbetegedés) a fertőzéses eredet.

Nozokomiális hasmenés: 3 vagy ennél több napos kórházi tartózkodás után kezdődő vagy a kórházból való távozást követő 3 napon belül jelentkező gastroenteritis.

Gastroenteritist okozó vírusok

1970 előtt az emberi gastroenteritisek etiológiája >80%-ban ismeretlen eredetű volt. A virális gastroenteritisek első klasszikus humán kórokozóját az 1970-es évek elején fedezték fel ismeretlen eredetű, nem bakteriális gastroenteritisekből származó székletmintákból elektronmikroszkópos módszerekkel. A leíró módszernek azért is van itt jelentősége, mert ezek a vírusok a neveiket az elektronmikroszkópos felvételeken látható felszíni morfológiájukról, alakjukról kapták. Az öt legfontosabb, elsődlegesen virális gastroenteritist okozó vírus a „kerékküllőről” (rotavírus, felfedezés 1973), a kehelyről/kupáról (calicivírusok: norovírus, felfedezés 1972; és sapovírus, felfedezés 1976), a csillagról (astrovírus, felfedezés: 1975) kapták a neveiket. A humán adenovírusokat bár már 1953-ban felfedezték, de az enterális adenovírusok felfedezése csak később történt meg. A gastroenteritist okozó ma ismert legfontosabb virális kórokozók felfedezése után relatíve hosszú idő – több 10 év – telt el, amíg valódi jelentőségük az emberi gastroenteritisek körében

feltárára került. És csak napjainkban került szélesebb körben elfogadásra, hogy az emberi gastroenteritisek számszerű többségét nem baktériumok, hanem vírusok okozzák. A gastroenteritist igazoltan okozó öt vírus négy különböző víruscsaládba tartozik. A rotavírusok a *Reoviridae*, a norovírusok és a sapovírusok a *Caliciviridae*, az astrovírusok az *Astroviridae* és az enterális adenovírusok az *Adenoviridae* víruscsalád tagjai (lásd 43.1. táblázat). Feltételezhetően vannak a gastroenteritis tüneteivel járó egyéb vírusok okozta fertőzések is. Több már korábban ismert, illetve az utóbbi időben felfedezett vírusról lehet feltételezni, hogy szerepet játszhatnak gastroenteritisekben. Ezek az Aichi-vírus (*Picornaviridae* család, *Kobuvirus* nemzetség), a humán parechovírusok egy része (*Picornaviridae* család, *Parechovirus* nemzetség), a salivírusok (*Picornaviridae* család, *Salivirus* nemzetség) és a cosavírusok (*Cosavirus* nemzetség, *Picornaviridae*

család). Vannak olyan virális ágensek (például torovírus, picobirnavírus stb.) is, amelyekről korábban úgy tartották, hogy gastroenteritist okozhatnak emberben, de szerepük nem került mind a mai napig megerősítésre. Bár az elsődlegesen gastroenteritist okozó vírusok eltérő felépítésűek, különböző víruscsaládba tartoznak, feltehetően részleteiben eltérő patomechanizmussal váltanak ki megbetegedést, az általuk okozott betegség klinikai megjelenése mégis hasonló. Ez azt is jelenti, hogy a klinikai kép alapján a betegséget okozó vírusra egyértelműen nem lehet következtetni. Bonyolítja a képet, hogy nem ritka az egyidejű társfertőzés, amikor a gastroenteritis betegség hátterében egyszerre egynél több virális kórokozó is fellelhető. Ne felejtsük el arról sem, hogy más vírusok (például influenza, CMV, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 stb.) által okozott fertőzések is járhatnak a gastroenteritis melléktüneteivel az egyéb-

43.1. táblázat. A legfontosabb hasmenést okozó mikroorganizmusok felsorolása a teljesség igénye nélkül

Baktériumok	Vírusok (víruscsalád)	Férgek	Protozoonok	Gombák
<i>Campylobacter jejuni</i>	rotavírusok (<i>Reoviridae</i>)	<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Candida species</i>
<i>Salmonella species</i>	norovírusok (<i>Caliciviridae</i>)	<i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	enterális adenovírusok: F40, F41 stb. típusok (<i>Adenoviridae</i>)	<i>Anisakis species</i>	<i>Cryptosporidium parvum</i>	<i>Aspergillus species</i>
<i>Shigella species</i>	astrovírusok (<i>Astroviridae</i>)	<i>Ancylostoma duodenale</i>	<i>Isospora belli</i>	<i>Mucor circinelloides</i>
<i>Escherichia coli</i>	sapovírusok (<i>Caliciviridae</i>)	<i>Necator americanus</i>	<i>Balantidium coli</i>	stb.
<i>Clostridoides difficile</i>	Aichi-vírus (<i>Picornaviridae</i>)	<i>Trichuris trichiura</i>	<i>Microsporidiosis</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	humán parechovírusok (<i>Picornaviridae</i>)	<i>Diphyllobothrium latum</i>	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	salivírus (<i>Picornaviridae</i>)	<i>Hymenolepis nana</i>	<i>Blastocystis hominis</i>	
<i>Bacillus cereus</i>	cosavírusok (<i>Picornaviridae</i>)	<i>Fasciola buski</i>	stb.	
<i>Clostridoides perfringens</i>	stb.	stb.		
<i>Helicobacter pylori</i>				
<i>Vibrio species</i> (<i>parahaemoliticus, cholerae</i>)				
<i>Aeromonas hydrophilia</i>				
<i>Plesiomonas shigelloides</i>				
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>				
<i>Mycobacterium Avium Complex</i>				
stb.				

ként egészséges, illetve immunhiányos alapbetegséggel küzdők körében. Az egyes gastroenteritist okozó vírusok részletes tulajdonságainak leírása a könyv „Részletes virológia” részében található meg.

Epidemiológia

Röviden összefoglalva, az elmúlt 50 év molekuláris epidemiológiai kutatásai azt bizonyítják, hogy a hányással-hasmenéssel járó fertőző, heveny gastroenteritisek többségét vírusok okozzák. A szeroepidemiológiai adatok azt mutatják, hogy mind az öt elsődlegesen gastroenteritist okozó vírus esetében 3–5 éves életkorra a populáció döntő többsége, nem ritkán 100%-a esetében kimutathatók már ellenanyagok, igazolva a kórokozókkal való korai és gyakori találkozást. A norovírusok a leggyakoribb kórokozók; a járványos gastroenteritisek akár 90%-át, az összes heveny gastroenteritis eset akár 50%-át okozhatják, melyet a hazai adatok is alátámasztanak. Feltehetően évente néhány százezer norovírus-fertőzés történhet hazánkban is – életkortól függetlenül –, de természetesen a megbetegedéseknek csak egy része viszi el a beteget az orvoshoz. A norovírusok különösen fontos szereplők az élelmiszerekkel terjedő fertőzésekben is. Becslések szerint évente körülbelül 70 000 és 200 000 közötti számú személy hal meg norovírus-fertőzés következtében a világon. A rotavírus-vakcina és -vakcináció bevezetése előtt a rotavírus volt a leggyakoribb és legsúlyosabb gastroenteritist okozó ágens az 5 éven aluli gyermekkorosztályban. A kórházban kezelt összes fertőző gastroenteritisek körében a rotavírus-etiológia 15–35%. Hazánkban a becslések szerint kb. 5000 rotavírus-fertőzéssel összefüggő kórházi kezelésre kerül sor évente a 4 év alatti korosztályban. A direkt (kórházi ellátás) és indirekt (szülők munkából való kiesése, utazás az orvoshoz, több pelenka stb.) költségek nagysága bizonyítják a rotavírus-oltóanyag költséghatékonyságát. Becslések szerint a rotavírusoltás bevezetése előtt évente kb. 440 000–600 000 gyermek halt meg a világon a rotavírus-fertőzésben 5 éves életkor előtt. Az enterális adenovírusok, az astrovírusok és a sapovírusok okozta gastroenteritisek elsősorban az 5 éven aluli gyermekeket érintik (43.2. táblázat), és a jelen tudásunk szerint összességében – a szezonális különbségeket is figyelembe véve – az esetek 4–10%-áért lehetnek felelősek.

Klinikum

A virális gastroenteritisek kórokozói esetén a klinikai kép a tünetmentes fertőzéstől a súlyos dehidrációval járó megbetegedésekig, de akár a halálos kimenetelű fertőzésekig is terjedhet. Jelen tudásunk szerint a rotavírus

okozta fertőzés vezet leggyakrabban súlyos kimenetelhez, amelyet sorrendben a norovírusok követnek. Tulajdonképpen mind az öt virális gastroenteritist okozó legfontosabb víruscsoport (rotavírus, norovírus, astrovírus, enterális adenovírus és sapovírus) esetén lehet az elmúlt évtizedekben összegyűlt populációs adatok alapján például átlagos inkubációs időt, klinikai tünetek gyakoriságát, lefolyási időt megadni, és ezek alapján a vírusok okozta megbetegedések jellemzői között kisebb-nagyobb különbségeket találni. Valójában azonban a klinikai gyakorlatban az adatok szórása miatt ezeket nehéz alkalmazni egy adott beteg betegsége esetén. Ezért a következőkben csak általában jellemezzük a virális eredetű gastroenteritisek klinikumát, a lényeges eltérések kiemelésével. Tünetekkel járó fertőzés esetén az inkubációs idő átlagosan 24–72 óra (norovírusnál a legrövidebb, enterális adenovírusnál a leghosszabb; sorrendben: norovírus < sapovírus < rotavírus < astrovírus < enterális adenovírus). A megbetegedés az esetek többségében alapbetegségben nem szenvedő személyek esetén 2–5 napon belül magától gyógyul. Immunhiányos állapotokban azonban a betegség hetekig, esetleg hónapokig is elhúzódhat. A virális gastroenteritisek klasszikusan 4 vezető tünettől jellemezhetők. Ezek a hányás, a hasmenés, a hasi fájdalom vagy görcs, illetve a teshőmérséklet emelkedése (elsősorban hőemelkedés és csak ritkán láz). Fontos, hogy nem minden esetben jelentkezik mind a négy tünet egy adott betegnél. Például norovírus-fertőzés esetén dominál a hányás gyermekek körében, akár hasmenés nélkül, illetve felnőtteknél a hasmenés, hányás nélkül. A négy alaptünet mellett társünetként jelentkezhet hányinger, étvágytalanság, elesettség, émelygés, gyengeség és fejfájás, norovírus esetén kollapszus. Meg kell jegyezni, hogy enterális adenovírus-fertőzés esetén a gastroenterális tünetek mellett egyidejűleg légúti tünetek is jelen lehetnek (ne felejtjük el, hogy számos humán adenovírus légúti kórokozó is). Segíti a differenciáldiagnosztikát, ha a beteg anamnézise és fizikai vizsgálata körültekintően és mindenre kiterjedően történik meg (lásd a Laboratóriumi diagnosztika részt alább). Virális gastroenteritis esetén a széklet gyakori, nagy mennyiségű és vizes, szinte visszatarthatatlanul „kifolyik/kirobban” a végbélnyíláson át. Fontos – és ebben különbözik a bakteriális eredetű fertőzésektől –, hogy a széklet vért, gennyet virális gastroenteritis esetén nem tartalmaz (kivételek lehetnek a néhány napos újszülöttek, akiknek az érzékeny bélfelszíne még virális gastroenteritis-fertőzés esetén is sérülhet). A virális gastroenteritisek legsúlyosabb komplikációja a dehidráció. Az elvesztett folyadék és elektrolit mennyiségének függvényében enyhe, közepesúlyos és súlyos dehidrációról beszélhetünk. Az állapot további súlyosbodásával hypovolémiás shock, acidózis, kóma alakul ki, majd bekövetkezhet a halál. A megbetegedés súlyossága számos faktortól függ. Például a kórokozó pa-

43.2. táblázat. A gastroenteritist okozó vírusok legfontosabb epidemiológiai és klinikai jellemzői

Gastroenteritist okozó vírusok	Legfontosabb epidemiológiai és klinikai jellemzők	Vizsgálati minta	Javasolt vizsgálati módszerek (és azok sorrendje) a jelen gyakorlatban
Rotavírusok (A>B>C csoportok)	<ul style="list-style-type: none"> az 5 éven aluli gyermekek körében a hasmenések leggyakoribb és legsúlyosabb oka a kórházi kezelést igénylő hasmenések egyharmadában kóroki tényező téli-tavaszi (decembertől májusig) esethalmozódás minden évben közösségi járványok gyakori kórokozója további fontos rizikócsoportok: idősek, immunkárosodottak, a fertőzött gyermekkel szoros kapcsolatban élő szülők és felnőttek a fertőzés gyakorisága és súlyos kimenetele vakcinával csökkenthető 	széklet	<ul style="list-style-type: none"> klinikai virológia: immunkromatográfia járványügyi virológia: (1) immunkromatográfia (2) RT-PCR és szekvenálás
Norovírusok	<ul style="list-style-type: none"> a gastroenteritis-járványok leggyakoribb oka a kórházi (nozokomiális) gastroenteritis-járványok leggyakoribb oka az endémiás gastroenteritisek leggyakoribb oka egész évben jelen van, de erős téli-tavaszi esethalmozódás tapasztalható minden évben minden életkor egyformán érintett újszülöttek és idősek körében a megbetegedés súlyos, életveszélyes lehet 	széklet	<ul style="list-style-type: none"> klinikai virológia: ELISA, (immunkromatográfia), de az érzékenységük alacsony járványügyi virológia: (1) ELISA (2) RT-PCR és szekvenálás
Sapovírusok	<ul style="list-style-type: none"> a megbetegedés elsősorban az 5 éven aluli gyermekek és az idősek körében jelentkezik 	széklet	<ul style="list-style-type: none"> klinikai virológia: jelenleg nincs megfelelően alkalmazható módszer járványügyi virológia: RT-PCR és szekvenálás
Astrovírusok	<ul style="list-style-type: none"> a megbetegedés elsősorban a 3 éven aluli gyermekeket, időseket és az immunkárosodottakat érinti járványosan is előfordul 	széklet	<ul style="list-style-type: none"> klinikai virológia: jelenleg nincs megfelelően alkalmazható módszer járványügyi virológia: RT-PCR és szekvenálás
Enterális adenovírusok (40 és 41 típusok)	<ul style="list-style-type: none"> a megbetegedés súlyos lefolyású egész évben előfordul 	széklet	<ul style="list-style-type: none"> klinikai virológia: immunkromatográfia járványügyi virológia: (1) immunkromatográfia (2) PCR és szekvenálás

togenitásától (nem csak az öt vírus között van különbség, de még ezen belül az egyes típusok és szubtypusok között is!), a gazdaszervezet geno- és fenotípusától, az életkortól, a társ- és alapbetegségektől, valamint a beteg immunstátuszától, de a környezeti hőmérséklettől is. Itt is fel kell hívni a figyelmet, hogy a virális gastroenteritisek esetén magas (akár 10–25%) az egyidejű társfertőzések aránya, amikor egynél több virális kór-

okozó van jelen a beteg székletében. Feltehetően ilyenkor mindegyik szerepet játszhat a megbetegedésben. Enterális adenovírus-fertőzést az esetek egy részében appendicitisként diagnosztizálhatnak félre, és ugyancsak elsősorban erre a vírusfertőzésre jellemző, hogy súlyos komplikációként – a megnagyobbodott bélfali nyirokcsomók okozta rezisztencia miatt – bélbetüremkedés (invagináció) alakulhat ki.

Az extraintestinális megbetegedések összefüggései virális gastroenteritisek esetén – mint komplikációk – nem teljesen feltártak. Úgy néz ki, hogy rotavírus és norovírus genomiális nukleinsav az esetek egy részében kimutatható a betegek szérumból (talán a vírusgenom bélfalon keresztüli passzív átjutása következtében), rotavírus esetén pedig ritkán a liquorból is hasmenéses betegség esetén. Ez azonban jelenleg még nem bizonyítja a vírus és az esetleges extraintestinális manifestáció közötti oki kapcsolatot.

Speciális, új klinikai terület viszont az egyes neuroinvazív astrovírusok okozta extraintestinális, központi idegrendszeri fertőzések, elsősorban immunhiányos állapotokban (a részleteket lásd az *Astroviridae* c. fejezetben).

Rizikócsoportok

A virális gastroenteritisek esetében is, mint majd minden fertőző betegség esetében, vannak rizikócsoportok, amelyeknek a körében a fertőzések gyakrabban fordulnak elő, illetve súlyosabb a lefolyásuk. Röviden összefoglalva életkor tekintetében az újszülöttek, csecsemők és kisgyermek, valamint az idősek tartoznak a kockázati csoportba. Vannak felismert és potenciálisan további, még nem felismert gazdaszervezeti genetikai faktorok, melyek befolyásolhatják az adott gastroenteritist okozó vírussal szembeni érzékenységet. A norovírusok esetében például a bélhámsejtek felszínén megtalálható különböző szénhidrát-csoportot tartalmazó szöveti-vércsoport antigéneknek (HBGA, Lewis, ABO stb.) van szerepe. Ismerünk egy rezisztenciagént is, amely jelentősen csökkenti a gazdaszervezet fogékonyságát a norovírus-fertőzés iránt. A háttérben egy homozigóta nukleotid pontmutáció áll, amely a vércsoport-antigének szénhidrátkomponenseit kialakító fukosyltransferáz 2 (FUT2) nevű enzimfehérje génjében található. Veleszületett és szerzett immunhiányos állapotok és más alapbetegségek (hypo- és achlorhydria, mucositis, a bélmotilitási problémák, malnutrició, protonpumpa-gátló kezelés, H₂-receptor blokkoló adása stb.) is rizikótényezők. Különösen igaz ez csontvelőtranszplantáltak esetében vagy súlyos kombinált immunhiányos állapotban (SCID) szenvedő gyermekeknél, de bármilyen transzplantált vagy immunhiányos (pl. HIV-fertőzött, szisztémás szteroidkezelés stb.) személynek fokozott kitétsége van a gyakoribb és elhúzódó, akár súlyos, életveszélyes megbetegedésre. A mikrobiota kutatások indulása óta előtérben van a gastroenteritist okozó vírusoknak a bél aktuális bakteriális/mikrobiális egyedi közösségével való aktív kapcsolata, kommunikációja, esetleg ko-patogeneze mint súlyosbító körülmény, de adott körülmények között akár védőfaktoroként is. Természetesen egyéb epi-

demiológiai, társadalmi és közegészségügyi faktorok, mint a szociális és higiénés körülmények (pl. környezet, víz, ételmeiszer, kézhigiéné), a szoptatás és annak hossza, a rotavírus-vakcináció elérhetősége és lefedettsége alapvetően befolyásolják az egyén és az adott populáció kockázatának mértékét.

Laboratóriumi diagnosztika

A virális gastroenteritisek laboratóriumi diagnosztikája korántsem teljesen megoldott. A legnagyobb probléma az, hogy nem áll minden virális kórokozó esetén rendelkezésre olyan egyszerű, érzékeny, gyors és egyben olcsó diagnosztikai teszt, amelyek a betegágy mellett dolgozó orvos számára a diagnózist, illetve az epidemiológus részére a megbetegedés kiterjedtségének felmérését, illetve forrásának azonosítását biztosíthatná. A virális gastroenteritisek laboratóriumi diagnosztikájában közös, hogy mindegyik esetben a vizsgálati anyag a széklet, és az is közös, hogy a székletben vagy a virális antigént, vagy a virális nukleinsav jelenlétét keressük. Hogy a fentiek ismeretében kitől és mikor szükséges mintát venni és virológiai vizsgálatot végezni, az már mélyebb szakmai megfontolásokat igényel. Az első és legfontosabb és általában igaz hasmenéses megbetegedés esetén, hogy nem kell minden hasmenésben szenvedő beteg esetében laboratóriumi vizsgálatot végezni. Ugyanakkor mindenképpen szükséges a mikrobiológiai székletvizsgálat (1) nagyszámú beteggel járó esethalmozódás/járvány, (2) súlyos, kórházi kezelést igénylő megbetegedés, (3) véres, gyulladáshoz vezető székürítés és (4) elhúzódó hasmenés esetén. Ahhoz, hogy megalapozott klinikai diagnózisa építve lehessen megalapozott mikrobiológiai vizsgálatot végezni, az alábbi pontokban összefoglalt szempontokat kell mérlegelni gastroenteritises beteg esetén.

Anamnézis:

- a fő- és melléktünetek leírása, az állapot súlyosságának meghatározása;
- a lappangási idő meghatározása (a kórokozók lappangási idejének ismerete);
- a hasmenés leírása (gyakoriság, konzisztencia, térfogat, vér/genny/nyálka jelenléte);
- a hasmenéses betegség időbeli lefolyása (heveny – perzisztáló – krónikus);
- a fertőzés forrásának keresése (beteg a családban, beteg a munkahelyen, közvetlen kontaktus, szennyezett ételmeiszer vagy víz stb.);
- szórványos vagy járványos fertőzés eldöntése (járványügyi bejelentés és teendők);
- kockázati tényezők feltérképezése (életkor, alapbetegség, előzetes antibiotikumos kezelés, immunhiányos alapbetegség, kockázatos ételmeiszerek vagy

víz fogyasztása, utazás, szezonális, előzetes kórházi kezelés, állatkapcsolat, szexuális szokások, oltási anamnézis stb.).

Fizikális vizsgálat:

- a dehidráció súlyosságának megítélése (nyálkahártyák szárazsága, bőrfelszínnek csökkent turgora és ráncossága, sírás közbeni könnytelenség, a szem beesettsége, erős szomjúságérzés, csökkent mennyiségű és sötét színű vizelet, tachycardia, tudatállapot, újszülöttek kutacsának besüppedt állapota stb.);
- testhőmérséklet-mérés, hasi vizsgálat, rektális vizsgálat véres széklet esetén.

Ezeknek az ismereteknek birtokában lehet eldönteni, hogy a betegünknek (1) milyen típusú gastroenteritise lehet (klinikai diagnózis), hogy (2) szüksége van-e kezelésre és milyenre, és hogy (3) kell-e mikrobiológiai vizsgálat, és ha igen, milyen. Mivel a jelen fejezet a virális eredetű gastroenteritisek differenciáldiagnosztikájára fókuszál, ezért a potenciálisan nem fertőző és nem virális (baktérium, protozoon, féreg és gomba) eredetű gastroenteritisekre most nem térhetünk ki. A potenciálisan virális eredetű gastroenteritisek (amelyek az összes fertőző eredetű gastroenteritisek 90%-át jelentik!) javasolt laboratóriumi diagnosztikai sémáját a 43.1. ábra foglalja össze. A jelen összefoglalás kizárólag gyakorlati szempontú, így nem tér ki elméleti diagnosztikai lehetőségekre az egyes kórokozók esetében, amelyek a nemzetközi, így a hazai gyakorlatban egyébként sem használatosak (például elektronmikroszkópos vizsgálat, tenyésztés, szerológia), és csak azokat az antigénkimutatási vizsgálatokat soroljuk fel, amelyeket az adott kórokozónál napjainkban a leggyakrabban és a legszélesebb körben alkalmaznak.

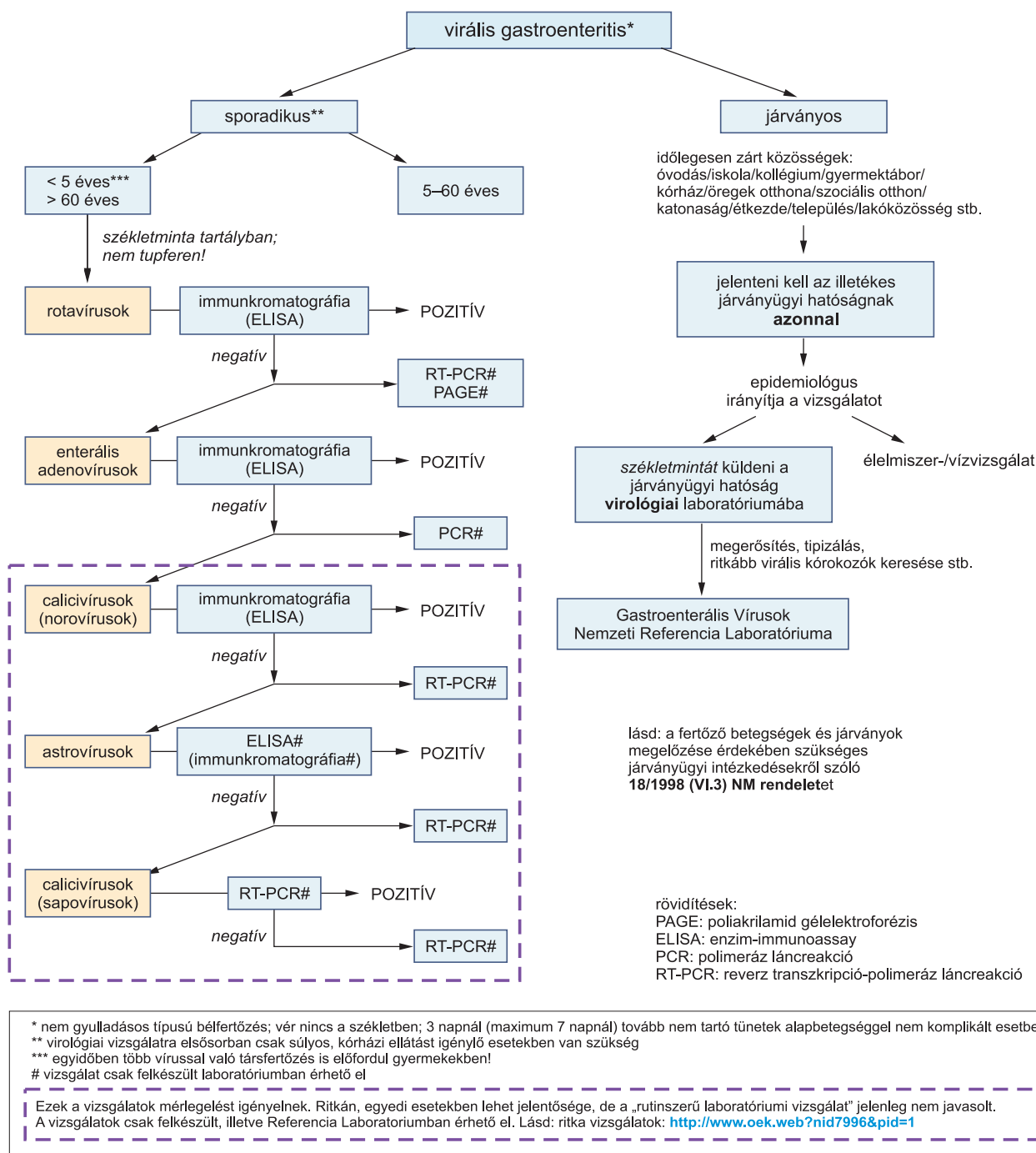
Amint az a 43.1. ábrán látható, fontos elkülöníteni a sporadikus és a tömeges (járványos) virális gastroenteritiseket. Járványos gastroenteritis esetén a bejelentés után az illetékes járványügyi hatóság hivatalból is vizsgálatokat végez, amelyet a járványügyi hatóság epidemiológusa irányít. Az ő feladata (többek között) a járvány kóroka-nak/kórokainak kideríttetése, az exponált és megbetegedett populáció nagyságának meghatározása, a lehetséges közös fertőző forrás azonosítása és a szükséges járványügyi megelőző teendők elrendelése. A járványügyi laboratóriumi vizsgálatok kiterjednek a bakteriológiai és virológiai vizsgálatokra is, a feltételezett és leggyakoribb kórokozók mellett ritka, adott esetben speciális kórokozók keresésére a klinikai mellett járványügyi mikrobiológiai módszerek igénybe vételével is. Ehhez szükség esetén a járványügyi hatóság saját laboratóriuma mellett különböző referencialaboratóriumok munkáját is kérheti. Virális gastroenteritisek esetén a Gastroenterális Vírusok Nemzeti Referencialaboratóriuma az illetékes,

amely segíthet a kórokozó szerepének megerősítésében, tipizálásában, ritka virális kórokozók keresésében. Ez utóbbira jó példa hazánkból a salivírus okozta gastroenteritisjárvány első leírása a világon 2016-ban.

Látszólag járványhoz nem tartozó sporadikus gastroenteritis esetén a klinikai gyakorlatban virológiai vizsgálatra elsősorban az 5 éven aluli és a 60 éven felüli korosztályban lehet szükség (43.1. ábra). Ezekben a korosztályokban fordul elő gyakrabban a súlyos, kórházi kezelést igénylő fertőzés, különösen a rotavírus miatt. Figyelembe véve a diagnosztikai módszerek jelenleg elérhető tárházát, érzékenységeit, költségeit, a gyakorlatban a rotavírusok és az enterális adenovírusok antigénjeinek székletről való kimutatását javasolt elsőként elvégezni immunkromatográfiás módszerrel. Ez akár a betegágy mellett is elvégezhető, mely 15–20 perc alatt eredményre vezethet, és a teszteredmény segítheti a klinikust a teendőkben. Fel kell azonban hívni a figyelmet, hogy mint minden tesztípus, ez a teszt is a fals-negatív eredmény mellett fals-pozitív eredményre is vezethet. Például a székletről való kimutatás (mikroszkópos és makroszkópos mennyiségű is) befolyásolhatja az eredményt, hamisan fals-pozitív eredményt mutatva. Ezt a vizsgálatot végzőnek az eredmény értékelésénél figyelembe kell venni. (Véres széklet észlelése esetében egyébként is kezdeményezni kell a bakteriológiai és parazitológiai vizsgálatokat is a beteg mintájából, akkor is, ha esetleg ilyen kérés eredetileg nem érkezett.) A molekuláris, nukleinsav alapú rotavírus és enterális adenovírus vizsgálatok jelenleg nem részei a rutin klinikai virológiai diagnosztikai vizsgálatoknak, csak felkészült, illetve referencialaboratóriumban érhető el (előzetes konzultáció után, szakmailag kellően megalapozott esetben). Sajnos, a további virális gastroenteritist okozó vírusok (norovírusok, astrovírusok és a sapovírusok) esetében nincs olyan kereskedelmi forgalomban elérhető teszt, amelyet a rutin klinikai virológiai diagnosztikai munkában szakmailag jó szívvel ajánlhatnánk. Az antigénkimutatási módszerek érzékenysége a norovírus és astrovírus esetében még nem megfelelő, sapovírus esetében pedig még nincs is ilyen teszt a piacon. Norovírus esetén a virális antigén kimutatása székletről ELISA módszerrel alkalmazható az első vonalbeli járványügyi munkában, előfordul a klinikai gyakorlatban is, de mind a negatív, mind a pozitív eredmény további megerősítésre szorulna. A nukleinsav-kimutatási módszerek (PCR, RT-PCR, valós idejű [RT]-PCR) érzékenysége az antigénkimutatási módszerekhez képest nagyságrendekkel jobb, de ezek csak felkészült laboratóriumokban érhetőek el, és segítséget csak az eredmény megfelelő mélységű szakmai interpretációjával együtt adna. Járványügyi munkában viszont jól használhatók, a PCR-termékek nukleotid sorrendjének meghatározásával (szekvenálás) pedig tipizálásra is alkalmasak. A szekvenálás és filogenetikai elemzés informatív értékű az epidemiológiai vizs-

gálatokban, és alkalmas arra, hogy segítségével a járvány eredete, illetve egyes járványok közötti összefüggés meg-
léte vagy hiánya bizonyításra kerüljön. A konvencionális PCR, RT-PCR, valamint a valós idejű (RT)-PCR módsze-
rek mellett megjelentek a virális gastroenteritiseket oko-
zó négy legfontosabb vírus egyidejű vizsgálatát lehetővé
tevő multiplex (RT)-PCR alapú módszerek is. Ezek kö-
zött vannak olyanok is, amelyek szindrómaspecifikusan
nem csak virális, de egyidejűleg bakteriális és parazitás
eredetű bélfertőzések nukleinsav alapú kimutatására is
alkalmasak, így akár 1,5 óra alatt 20–25 gastroenteritist

okozó kórokozó vizsgálatára is képesek, rendkívül egy-
szerű, felhasználóbarát módon, az érzékenységi határok
figyelembevételével. Ez a módszer egyszerűen rávilágít
az egyidejű társfertőzésekre is. (Valójában már csak meg-
alapozott, költséghatékony szakmai indikáció és jelenleg
még „rengeteg” pénz szükséges egy-egy ilyen vizsgálat
elvégzéséhez.) A virális metagenomikai és új generációs
szekvenálási módszereket pedig azért érdemes megemlí-
teni, mert ez a módszercsoport az eddig még nem ismert
mikrobák, így potenciálisan új, enterális virális kóroko-
zók felfedezésére is alkalmas a székletmintából.



43.1. ábra. A virális gastroenteritisek legfontosabb kórokozóinak javasolt mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálati sémája és szempontjai (a szerző ábrája)

Tekintettel arra, hogy a heveny hasmenés idején ürülnek a legnagyobb számban a gastroenteritist okozó vírusok a székletben, ezért a betegség első 48 órájában gyűjtött 4–5 ml székletmintából várható leginkább pozitív eredmény. A vírusok már – alacsony számban – órákkal a klinikai tünetek kezdete előtt megjelenhetnek a székletben és a klinikai tünetek elmúltát követően – dinamikusan és folyamatosan csökkenő mennyiségben – még 2–4 héttel később is jelen lehetnek. Itt kell megjegyezni, hogy értelmetlen monitorizálni a vírusürítést a székletben, ezért ún. „felszabadító” járványügyi, illetve ismételt klinikai virológiai vizsgálatra nincs szükség virális gastroenteritis esetében! Külön említést igényel az immunhiányos betegek elhúzódó hasmenése, ahol a gastroenteritist okozó vírusok akár hónapokon keresztül is ürülhetnek a székletben. Ismeretlen eredetű, feltehetően virális gastroenteritis járvány gyanúja esetén – a járványban megbetegedettek számától függetlenül – az optimális mintaszám 5–6 székletminta/járvány. Ennél kevesebb feldolgozott minta csak valószínűsíti az etiológiát, 5–6 székletmintánál több vizsgálata viszont már bizonyítottan nem növeli a kórokozó eredményes kimutatását (csak a költségeket). A székletmintának szabályos széklettartályban mielőbb, de lehetőleg 24 órán belül a laboratóriumba kell érkeznie. Szállítása és 1–2 napig átmeneti tárolása 4 °C-on történhet, de vizsgálat előtt a mintát ne fagyasszuk le!

Kezelés

A virális gastroenteritisek esetében specifikus antivirális kezelési lehetőség nem áll rendelkezésre. Valójában – a virális kórokozótól függetlenül – a hasmenéssel és hányással elvesztett folyadék, illetve só következtében kialakuló dehidráció felismerése és kezelése (rehidráció) a legfontosabb teendő. Ez nem csak orvosi feladat, ennek kultúrájának kellene lennie az egész társadalomban, így a szülők körében is. A rehidrációs kezelésnek két lehetősége van: vagy orális úton (szájon át) vagy parenterális úton (közvetlenül a véráramba). Az előzőt a széles társadalom is alkalmazhatja, utóbbi, amelynek szükségességét a dehidráció mértéke határozza meg, orvosi kompetencia. A rehidrációs kezelést olyan gyorsan el kell kezdeni, amilyen gyorsan csak lehetséges, legjobb azonnal, a tünetek indulásával egy időben (nem megvárva a beteg súlyos dehidrációba való csúszását). Különösen újszülött-, csecsemő-, valamint időskorban, és egyidejű magas környezeti hőmérséklet vagy alapbetegségek (immunkárosodottak, alultápláltak, cukorbetegség, szívbetegség stb.) mellett akár igen rövid időn belül is életveszélyes állapot alakulhat ki a folyadék- és elektrolit-háztartás felborulásával. Az orális rehidrációs kezelések alapját az „American Academy of Pediatrics” által előírt

„oral rehydration solution” (ORS) képezi, mely az elsőként alkalmazandó kezelés a nem komplikált hasmenéses megbetegedésekben. A WHO által ajánlott, módosított, orálisan adható „oral rehydration therapy” (ORT) oldatok (összetételük: 13,5 g glükóz, 2,6 g NaCl, 1,5 g KCl, 2,9 g trinátrium citrát 1 liter tiszta vízben oldva) optimális összetételben és arányban pótolják a szervezetben az elvesztett elektrolitokat és a glükózt (az enterocitákon keresztül a Na⁺-glükóz ko-transzport mechanizmus révén). Ezek az oldatok akár otthon is elkészíthetők módosított formában (25,2 g cukor, 2,9 g NaCl 1 liter tiszta vízben), de a kereskedelmi forgalomban is elérhető előrecsomagolt tasakos por vagy előre gyártott oldat formában is. Az orális rehidrációs kezelést időben alkalmazva, akár 93%-kal csökkenthető a hasmenéses betegségek miatti halálozás. Az orális rehidrációs kezelést nehezíti az elhúzódó hányinger és a hányás, valamint ellehetetleníti, ha a beteg nem képes nyelni vagy tudata beszűkül. Az átmeneti hányás nem jelent kontraindikációt. Ebben az esetben az orális rehidrációs kezelést időben elhúzva, a hányásokat követően 5–10 perc múlva, kis kortyokban, de folyamatosan alkalmazva érhetünk el eredményt. Ha a hányás nem szűnik, és a beteg állapota az orális rehidrációs kezelési próbálkozás ellenére is súlyosbodik, akkor gondoskodni kell a beteg mielőbbi, akár kórházi körülmények közötti intravénás rehidrációs kezeléséről. Bélelzáródás vagy ileusz gyanúja esetén orális rehidrációs kezelést ne alkalmazzunk! Az orális rehidrációs kezelést ajánlott 10–14 napig kiegészíteni táplálékkiegészítővel is, elsősorban a cink pótlásával (10–20 mg/nap), amely csökkenti a hasmenés időtartamát is. A megszokott étkezést, amilyen gyorsan csak lehet, vissza kell állítani. Az anyatejes táplálás lehetőleg ne kerüljön megszakításra. A folyadékvesztés mértékének megítélése a klinikai jelek és tünetek (rossz jelek: nyálkahártya-felszínének szárazsága, bőrfelszínének csökkent turgora és ráncossága, sírás közbeni könnytelenség, a szem beesettsége, erős szomjúságérzés, tachycardia, csökkent mennyiségű és sötét színű vizelet, tudatállapot romlása, újszülöttek kutacsának besüppedt állapota), és kórházi környezetben a laboratóriumi kémiai paraméterek alapján határozható meg. Az enyhe és középsúlyos dehidráció orális rehidrációs kezeléssel gyógyítható, de a súlyos dehidráció esetén sürgős orvosi/kórházi ellátásra, intravénás folyadék- és elektrolitpótlásra van szükség. A virális gastroenteritisekben a sokféle probiotikum és prebiotikum adása rendkívül összetett, sokfaktoros kérdés, valójában jelenleg még nem rendelkezünk elég ismerettel ahhoz, hogy eldöntsük, alkalmazásuk előnyökkel vagy inkább hátrányokkal jár az érintett egyén szintjén. Ugyanakkor ki kell térni azokra a szerekre is, amelyek használatát kerülni kellene. Az empirikus antimikrobás (antibiotikum, antiparazitás szer) adása specifikus laboratóriumi diagnózis nélkül a mérsékelt ég-

övön szükségtelen, ezért mindenképpen kerülendő a nem komplikált virális gastroenteritisekben. Kerüljük a gyomor-bélrendszer motilitását gátló szerek alkalmazását is! Különösen csecsemők és kisgyermekesek esetén életveszélyes és ezért tilos az ún. „hasmenést csökkentő” szerek adása! Ehhez hasonlóan a hányáscsökkentő szerek alkalmazását is kerülni kellene, amennyire csak lehet. Immunhiányos betegek krónikus virális hasmenése esetén az immunszuppresszív kezelés típusának és/vagy dózisének módosítására is szükség lehet, hogy a szervezet a fertőzéstől megszabadulhasson.

Megelőzés

A virális gastroenteritisek megelőzése lehet nem-specifikus, illetve a rotavírus-oltóanyag rendelkezésre állása óta specifikus is.

A nem-specifikus megelőzési eljárások a klasszikus higiénés és közegészségügyi rendszabályok betartására épülnek, amelyek rendkívül sokat segítenek, de csupán csökkentik e nagy fertőzőképességű vírusok átvitelének valószínűségét. A járványos méretű megbetegedések jelentendők a járványügyi hatóságnak. Kórházi, egészségügyi környezetben az egyik legfontosabb a proaktív, megelőző szemlélet kialakítása és gyakorlása a nozokomiális virális gastroenteritis-fertőzések megelőzése érdekében, különösen a téli-tavaszi járványos szezonban. A nozokomiális kórházi virális gastroenteritisek forrása vagy a hasmenéses beteg, vagy a hasmenéses egészségügyi dolgozó, ezért a betegfelvétel során ki kell térni a kérdésre, hogy a betegnek „Volt-e hasmenése, laza széklete naponta több mint háromszor az elmúlt 7 napban?” Ha igen a válasz, akkor lehetőség szerint a beteg kórházi felvételét halasztani szükséges. Hasonlóan fontos az egészségügyi személyzet saját felelőssége is, hogy betegen, tüneteket mutatva ne menjen be a munkahelyére, és ne veszélyeztesse a kórházi betegek és a kollégák életét és egészségét. Nem lehet elégszer hangsúlyozni a megfelelő kézhigiéné fontosságát és rutinját, valamint a nagy forgalmú közös mellékhelyiségek és közterek környezeti fertőtlenítését megfelelő koncentrációjú szerekkel és megfelelő behatási idővel. Hasonlóan proaktív szemléletnek kellene kialakulnia más, időlegesen zárt közösségekben is. Például beteg gyermeket ne vigyünk közösségbe, és mi magunk se menjünk tüneteket mutató emberek közé. Ez még inkább fontos, ha közvetlenül élelmiszerekkel kapcsolatos a munkavégzésünk (például konyhai dolgozók, felszolgálók, pincérek, konyhai kiegészítők, cukrászok, éttermi dolgozók stb.). Ebből a szempontból a gyermekes szülők, illetve az élelmiszerekkel foglalkozók felvilágosítása és képzése is fontos. Például, hogy mit kell tenni a családban, ha hasmenéses a gyer-

mek vagy mit kellene tenni azért, hogy elkerüljük az élelmiszer eredetű járványokat. Felismerve a problémát ma már külön higiénés szabályokat fektetnek le a kirándulóhajók vagy óceánjárók utazóközönségének védelme érdekében is. Jogsabályok védik az ivóvizek megfelelőségét is a fejlett országokban. Csökkenthetjük a rizikót a fertőzésekkel kapcsolatban, ha különböző helyzetekben mi magunk is jó döntéseket hozunk. Például magas rizikójú, potenciálisan fekáliával szennyezett élelmiszerek (például kagyló, osztriga stb.) hőkezeletlen fogyasztását kerüljük, vagy az utazások alkalmával az ellenőrizetlen, bizonytalan forrásból származó víz fogyasztásától tartózkodunk. Mivel állatról emberre való átvitel is szóba jön a rotavírusok, norovírusok és az astrovírusok esetén, ezért az állatokkal való kapcsolatainkban ezt is figyelembe kellene vennünk.

A megfelelő hosszú ideig (>6 hónap) tartó szoptatásnak a virális gastroenteritisek megelőzése terén is szerepe van. Az anyatejes táplálás során az anyatejben lévő részben ismert (például szekretoros ellenanyagok, oligoszacharidok, laktadherin, laktoferrin, laktalbumin, mucinok, bakteriális mikrobiota, immunsejtek), részben még nem ismert összetevők védő szerepének köszönhetően akár 75%-kal is csökkenthetik az újszülöttek, illetve csecsemők körében a gastroenteritisek gyakoriságát. Az anyatejes táplálásban részesülő csecsemő gastroenteritise pedig rendszerint enyhébb lefolyású.

Jelenleg specifikus, aktív védelem csak a rotavírus esetén elérhető, ami azonban igen jelentős előrelépést jelent a megelőzésben. Eddig két élő, gyengített (attenuált), orálisan adható, genetikailag módosított (reassortáns) rotavírust/rotavírusokat tartalmazó vakcina használatát engedélyezték az Európai Unióban. Az egyik a Rota-rix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium), amely monovalens, humán rotavírust tartalmazó oltóanyag, a másik a RotaTeq (Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France) egy szarvasmarha/humán reassortáns pentavalens oltóanyag. Valamilyen típusú rotavírus-oltóanyagot 2018-ban már 101 országban bevezettek, az oltással lefedett populáció nagysága a becslések szerint 35% a világon. Az oltóanyag-hatékonysági vizsgálatok azt mutatják, hogy a rotavírus-fertőzések okozta kórházi kezelések szükségességét a rotavírusoltás 80–90%-kal csökkenti. Remélhetőleg a rotavírus-vakcinációt nem csak bevezetik, de minden ország immunizációs programjának kötelező része is lesz a WHO ajánlása alapján. Ezért szorgalmazni szükséges a rotavírus-immunizáció mielőbbi kötelező hazai alkalmazását, mert nem elégséges csak az, hogy ebben a kérdésben a szülők belátására, pénztárcájára és döntésére hagyatkozzunk! Úgy is fogalmazhatnánk, hogy a hazai kötelező rotavírus-immunizáció bevezetéséig eltelt minden napot elvesztegetett időnek tekinthetünk.

IRODALOM

- Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *The Lancet*, 2018, 393, 175-186.
- Boros Á, Raáb M, Károly É, Karai A, Kátai A, Bolba N, Pankovics P, Reuter G. A cluster of salivirus A1 (*Picornaviridae*) infections in newborn babies with acute gastroenteritis in a neonatal hospital unit in Hungary. *Arch Virol*. 2016, 161, 1671-1677.
- Leshem E, Parashar UD. Gastrointestinal syndromes. *Clinical Virology* 4th ed., ASM Press, Washington DC, 2017, pp. 47-60.
- O’Ryan MG. Acute viral gastroenteritis in children in resource-rich countries: clinical features and diagnosis. UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-gastroenteritis-in-children-in-resource-rich-countries-clinical-features-and-diagnosis>
- O’Ryan MG. Acute viral gastroenteritis in children in resource-rich countries: management and prevention. UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-gastroenteritis-in-children-in-resource-rich-countries-management-and-prevention>

44. A VIRÁLIS HEPATITISEK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA

RUSVAI ERSZÉBET

Bevezetés

A máj a metabolikus homeosztázis fenntartásában játszik fontos szerepet. A szénhidrát, lipid és aminosavak anyagcseréje mellett a fehérjeszintézisben/-lebontásban és xenobiotikumok, hormonok, porfirin és bilirubin metabolizmusában is központi szereppel rendelkezik. A májsejtek károsodása gyakran kevéssé követhető a metabolikus funkció romlásában, mert a máj jelentős funkcionális tartalékkal bír. A májkárosodás súlyosságát legpontosabban a protrombinszint csökkenése jellemzi, de a vér ammóniaszintje is utalhat a májkárosodás mértékére, és korrelációt mutat a hepaticus enkefalopátia súlyosságával, mert az ammónia metabolizmusa is a májban történik az ureaszintézis segítségével.

Az akut hepatitis különböző kórokok által előidézett szindróma, melyet a máj diffúz károsodására utaló klinikai, illetve laboratóriumi eltérések jellemeznek. A tünetek súlyossága többnyire nem függ a kiváltó októl, a tünetmentes megbetegedéstől a fulminánsan zajló kórképig terjedhet. A panaszok típusos sárgasággal járó esetben is az icterus jelentkezése előtt már megfigyelhetők: étvágytalanság, hasi fájdalom, hasmenés, súlycsökkenés, fejfájás, láz tapasztalható a sárgaság megjelenése előtt 2–10 nappal. Az icterus megjelenése előtt pár nappal a széklet világosabb színű, a vizelet sötétebb, testszerete viszketes észlelhető. Gyakran vaszkulitiszre jellemző tünetek, makulo-papulózus kiütések, artritisz jelentkezhet. Lágymegnagyobbodott, nyomásérzékeny májat tapinthatunk, splenomegália tapasztalható. A laboratóriumi leletek hemolízist, leukopéniát, trombocitopéniát, anémiát mutathatnak, emelkedő szérumbilirubin koncentráció mellett. A májsejtek károsodása következtében a keringésbe kerülő intracelluláris (aminotranszferáz) enzimek koncentrációja a normális érték tízszeresét is meghaladhatja a sárgaság megjelenése előtt egy héttel is, de a májkárosodás mértékével nem korrelál. Intrahepatikus kolesztázis esetén az alkalikus foszfatáz enzim koncentrációja is jelentősen emelkedett lehet a vérben. A májban szintetizálódó albumin szérumkoncentrációja csak súlyos esetben csökken, a gamma-globulin mennyisége emelkedik.

Krónikus hepatitisről 6 hónapon túl fennálló tünetek és hepatocytapuszulás/regeneráció esetén beszélünk. A májban fennálló idült gyulladás következtében felszabaduló citokinek aktiváló hatására a máj nyugvó sejtjei osztódnak, illetve nagy mennyiségben kötőszövetet termelnek, fibrózis, illetve cirrhosis kialakulásához vezetve.

Májgyulladást okozó hepatotróp vírusok

A hepatotróp (primer target a máj) vírusok közül eddigi ismereteink alapján a hepatitis-A-vírus akut hepatitisz okoz, a hepatitis-E-vírus általában akut megbetegedést okoz, de immunszupprimált betegekben krónikusan fennálló tüneteket eredményez. A hepatitis-B-vírus, a hepatitis-C-vírus, illetve a hepatitis-D-vírus fertőzés következtében mind akut, mind krónikus hepatitis kialakulhat.

Hepatitis-A-vírus

A Picornaviridae család Hepatovirus genusának egyetlen tagja a hepatitis-A-vírus (HAV). 27–32 nm átmérőjű, ikozahedrális szimmetriájú, burok nélküli vírus, 7,5 kb (kilobázis) hosszú lineáris, egyszálú pozitív irányultságú RNS-genommal rendelkezik. Enterális úton terjedő kórokozó, vírust tartalmazó széklettel szennyezett víz vagy élelmiszer (fecó-oral) fogyasztásával, személyek közötti kontaktussal történik az átvitel. Rövid viraemia során parenterálisan is átvihető a fertőzés. A vírusfertőzés inkubációs ideje az epidemiológiai vizsgálatok alapján 10–50 nap. Tartós vírushordozást eddig nem tapasztaltak.

A higiénés viszonyok javulásával a gyermekkorban tünetmentesen akvirált hepatitis-A-vírus fertőzés lehetősége csökkent, a protektív anti-HAV ellenanyaggal nem rendelkező fogékony felnőttek aránya (tünetes fertőzések lehetősége) nőtt. A fertőzés megelőzésében, általános higiénés rendszabályok betartása mellett, aktív és passzív immunizálás rendelkezésünkre áll. A hepatitis-A-vírus fertőzés terápiája tüneti. Anti-HAV IgM-típusú ellenanyag kimutatása alátámasztja a hepatitis-A-vírus fertőzés fennállását. Ha hepatitisre jellemző klinikai tü-

netek jelentkezését követő egy hét múlva anti-HAV IgM-típusú ellenanyag nem mutatható ki ép immunállapotú személyben, a diagnosztikai reagensek lehetővé teszik, hogy nagy valószínűséggel kizárjuk a HAV-t mint kóroki tényezőt. Anti-HAV IgM-típusú ellenanyag-negatív és anti-HAV IgG-típusú ellenanyag-pozitív eredmény alapján már a tünetek jelentkezésének pillanatában eldönthető, hogy nem hepatitis-A-vírus fertőzés okozza az akut hepatitist. A vérben vagy székletben PCR-rel kimutatott hepatitis-A-vírus RNS diagnosztikus értékű, de mivel a viraemia nagyon rövid idejű lehet (gyakran a tünetek megjelenése előtt), negatív PCR eredménnyel nem zárhatjuk ki a hepatitis-A-vírus fertőzés lehetőségét.

Hepatitis-B-vírus

A *Hepadnaviridae* családba *Orthohepadnavirus* nemzetségbe tartozik a 42 nm átmérőjű, kubikális szimmetriájú, burkos hepatitis-B-vírus (HBV). Részben kettősszalú DNS-genommal (3200 bázispár) rendelkezik, replikációja során RNS intermedier lépést alkalmaz. Az STD-k közé sorolják, mert vér és testváladékok közvetítésével, parenterálisan vagy szexuális úton terjed. A fertőzés inkubációs ideje 30–180 nap, tartós vírushordozás, krónikus májbetegség is kialakulhat. A hepatitis-B-vírus világszerte elterjedt, hazánkban a lakosság kb. 1%-a HBV-hordozó. A fertőzés megelőzésére mind aktív, mind passzív immunizálás rendelkezésünkre áll. A kezelésében nukleozidanalógokat és pegilált interferon alfát alkalmaznak. A hepatitis-B-vírus felületi antigénje (HBsAg) a tünetek jelentkezésének idején már kimutatható a vérben, de titere nem feltétlenül korrelál a tünetek súlyosságával. (A HBeAg/anti-HBe vizsgálat jelentőségét veszítette.) Tünetet okozó hepatitis-B-vírus fertőzés során az anti-HBc ellenanyag IgM és IgG típusa egyaránt kimutatható. A hepatitis-B-vírus DNS kimutatása a vírus jelenlétét bizonyíthatja a beteg vérében. Okkult HBV-fertőzés esetén, amikor a beteg HBsAg-negatív és anti-HBc-pozitív, csak a virális DNS kimutatásával bizonyítható a krónikus HBV-fertőzés. Az anti-HBs koncentrációjának meghatározása alkalmas HBV-fertőzés megelőzésére alkalmazott védőoltás hatékonyságának ellenőrzésére (oltás következtében csak az anti-HBs mutatható ki, az anti-HBc negatív). Az anti-HBc-pozitivitás lezajlott HBV-fertőzésre utal. Hepatitis-B-vírust hordozó személy hepatitiszes tüneteit más hepatitisvírus is okozhatja.

Hepatitis-C-vírus

A *Flaviviridae* család *Hepacivirus* nemzetségének egyetlen tagja a hepatitis-C-vírus (HCV). 55–65 nm átmérőjű, szférikus burokkal rendelkező vírus, melynek genomja kb. 9600 bázis hosszú lineáris, egyszálú, pozitív polaritású RNS. A vírus alapvetően vérrel, parenterálisan terjed,

közös tű használatával (intravénás droghasználat), nem megfelelő sterilitású eszközökkel végzett piercinggel, tetoválással, szexuális úton. A vérkészítmények anti-HCV ellenanyag szűrésének bevezetése csökkentette a vírus vérátömlesztéssel való terjedését. A hepatitis-C-vírus fertőzés inkubációs ideje 15–90 (akár 180) nap. A fertőzöttek nagy része vírushordozóvá válik, és a krónikus májbetegség lassú progressziót mutat. Hazánkban a becsült HCV-hordozók az átlagpopuláció kevesebb, mint 1%-át teszik ki. A diagnosztikus reagensek két héttel a tünetek jelentkezését követően lehetővé teszik, hogy kizárjuk vagy bizonyítsuk a hepatitis-C-vírus fertőzést ép immunrendszerű egyénekben az anti-HCV ellenanyag meghatározásával. Akut megbetegedés esetén a tünetek jelentkezésekor a HCV-RNS kimutatható a vérben (PCR). Krónikus fertőzöttek keringésében intermittáló a HCV-RNS jelenléte, előfordulhat, hogy a kimutathatóság határa alá csökken. Védőoltással nem rendelkezünk a hepatitis-C-vírus fertőzés megelőzésére. Régebben a HCV-fertőzés terápiájára interferont, ribavirint, pegilált interferont alkalmaztak. A hepatitis-C-fertőzés kezelésében óriási változást hozott az utóbbi években, hogy a közvetlen ható antivirális szereket, a virális proteáz, polimeráz és NS5A gátlószereit alkalmazzák.

Hepatitis-D-vírus

A *Deltavirus* genus egyedüli tagja a szubvirális ágens hepatitis-D-vírus (HDV, delta ágens). 35–40 nm átmérőjű, lipidburokkal (melybe a hepatitis-B-vírus felületi antigénje épül be) rendelkező részecske, mely egyszálú, cirkuláris, 1672–1697 bázis hosszú, negatív polaritású RNS-genommal rendelkezik. Hepatocitákba való bekerüléséhez szüksége van helper vírusára, a HBV-ra, így a HDV a HBV-hez hasonló módon vér és testváladékok közvetítésével terjed. A hepatitis-D-vírus fertőzés inkubációs ideje 15–60 nap. A HDV-fertőzés során gyakran alakul ki tartós vírushordozás, krónikus májbetegség. A világ népességének 0,25 százaléka (a HBV-fertőzöttek 5 százaléka) HDV-hordozó, hazánkban az átlagpopulációban kevesebb, mint 0,05. Mivel a *deltavirus* receptorhoz kötődését a vírus burkában lévő HBV felületi antigénje teszi lehetővé, a profilaxis megegyezik a HBV-nál leírtakkal. A hepatitis-D-vírus az eddig ismert antivirális terápiákra (igen) rezisztens, a farneziltranszferáz inhibitora (lovastatin) ígérkezik hatékony terápiás szernek. A tünetek jelentkezésekor a HDAg vagy hepatitis-D-vírus RNS kimutatásával, illetve két hét múlva az anti-HDAg ellenanyag detektálásával bizonyíthatjuk a hepatitis-D-vírus fertőzést.

Hepatitis-E-vírus

A *Hepeviridae* víruscsalád *Hepevirus* genuszába tartozik a 27–34 nm átmérőjű, ikozahedrális szimmetriájú, burok

nélküli hepatitis-E-vírus (HEV), mely 7,2 kb hosszú, egyszálú, pozitív irányultságú RNS-genommal rendelkezik. Széklettel szennyezett táplálék, ivóvíz útján enterálisan terjed a fertőzés, illetve egyes genotípusai zoonózisként nem kellően hőkezelt sertéshús/vadhús/máj fogyasztása révén. A rövid viraemia során parenterális úton történő átvitel is előfordulhat. 15–60 napra becsülik a hepatitis-E-vírus fertőzés inkubációs idejét. Tartós vírushordozást csak immunszupprimált személyekben tapasztaltak. A *hepatitis-E-vírus* 1-es 2-es genotípusai szubtrópusi, trópusi területeken szennyezett vízzel terjedő járványokat okoznak, 3-as genotípusa sporadikus formában az egész világon előfordul, (házánkban is) humán, illetve állati mintákban. A vírusfertőzés megelőzésének legfontosabb módja az általános higiénés rendszabályok betartása, az állati termékek megfelelő hőkezelése. Aktív immunizálásra alkalmas oltóanyag csak Kínában érhető el. A hepatitis-E-vírus okozta megbetegedés terápiája tüneti. IgM-típusú anti-HEV ellenanyag kimutatása vagy emelkedő titerű anti-HEV IgG-típusú ellenanyag jelenléte alátámasztja, hogy a klinikai tünetekért a hepatitis-E-vírus fertőzés a felelős. *Hepatitis-E-vírus* esetén a diagnosztikus reagensek csak a hepatitisre jellemző klinikai tünetek jelentkezését követő két hét múlva alkalmasak arra, hogy kizárjuk a hepatitis-E-vírus fertőzés lehetőségét. A HEV-antigén kimutatása bizonyító erejű. A virális RNS PCR-rel detektálható vérben, székletben, de csak a pozitív eredmény diagnosztikus értékű, mert a viraemia csak rövid ideig detektálható.

Az akut és krónikus hepatitis-szindróma laboratóriumi vizsgálata

Az akut hepatitis klinikai szindróma esetén HBsAg, anti-HAV IgM, anti-HBc IgM, anti-HCV és anti-HEV IgM meghatározása szükséges, hogy a hepatotróp vírusok kóroki lehetőségét igazoljuk vagy kizárjuk ép immunrendszerű egyéneknél. A krónikus hepatitis klinikai szindróma esetén HBsAg, anti-HBc és anti-HCV negativitás szükséges ahhoz, hogy a hepatotróp vírusok kóroki szerepét kizárjuk ép immunrendszerű egyéneknél.

Májkárosodást okozó egyéb ágensek

A hepatotróp vírusfertőzés mellett számos más fertőző ágens, szisztémás vírusinfekció, bakteriális, gombás, parazitás fertőzés, toxikus ártalom: alkohol, drogok és metabolitjaik, anyagcsere-betegségek, akár ischaemiás károsodás is okozhatja a máj funkciójának károsodását. A kiváltó októl függetlenül a hepatocelluláris károsodás

tünetei azonosak, ezért a diagnózis felállításához nem elegendő a laboratóriumi leletek értékelése. A környezetet hasonló eseteinek vizsgálata, az epidemiológiai adatok kikérdezése, utazások, foglalkozás, sérülések, műtét, tetoválás, piercing, szexuális szokások, alkohol-, kábítószer-, gyógyszerfogyasztás pontos feltárása elengedhetetlen. Megfelelő képalkotó módszerek, laboratóriumi eredmények (májenzimek, májfunkció, vércép) mellett a fizikális vizsgálat is fontos. A hepatotróp vírusok kóroki szerepének kizárása (szerológiai vizsgálattal, illetve vírusnukleinsav kimutatásával) mellett a különböző betegségekhez társuló hepatocelluláris károsodások esetén az alapbetegségre jellemző tünetek segíthetik a diagnózist.

Nem-hepatotróp humán vírusok

Számos virális fertőzés okozhatja a máj funkciójának károsodását hepatitisvírusokon kívül is. A humán herpesvírusok által okozott megbetegedések legtöbbször akut vagy krónikus májgyulladásra jellemző tüneteket. Legtöbbször az adott vírusfertőzésre jellemző specifikus tünetek mellett kísérelő tünetként jelentkeznek a májsejtek érintettségének jelei.

Az Epstein-Barr-vírus (EBV) által okozott mononucleosis infectiosa faringeális tüneteit nem mutató eset is említ az irodalom, ahol mérsékelt májenzim-emelkedés mellett csak enyhe icterust detektáltak a betegnél. A diagnózist a klasszikus hepatitisvírusok kóroki szerepének kizárásával és az EBV-re specifikus szerológiai/PCR lelettel támasztották alá.

Az újszülöttek óriássejtes hepatitisze (elhúzódó enyhe tünetekkel, mérsékelt enzimemelkedéssel) esetében gyakorta a congenitális cytomegalovírus- (CMV) fertőzés tehető felelőssé. Immunszupprimált betegekben (citosztatikum kezelés, szervátültetés, AIDS, egyes hematológiai betegségek) a CMV okozta akut hepatitis súlyos tünetekkel járhat, de az antivirális terápia csak indokolt esetben ajánlott. Esettanulmányok felhívják a figyelmet arra is, hogy akár immunkompetens személyeknél is érdemes vizsgálni a CMV kóroki szerepét akut hepatitis fennállása esetén.

A herpes simplex vírus (HSV) fertőzésre ritkán gondolnak hepatitis-szindróma esetében, pedig érdemes megfontolni ismeretlen etiológiájú, akut májelégtelenség esetén a HSV-hepatitis kizárásáig az empirikus acyclovir terápiát is.

Varicella-zoster vírus (VZV) immunhiányos betegek generalizált varicella-fertőzése esetében a májsejtekben replikálódva fulmináns hepatitiszt okozhat.

Humán herpesvírus 6 (HHV6) jelenlétét is kimutatták immunkompetens gyermekekben májfunkciós eltérések és ismeretlen etiológiájú májelégtelenség esetében.

Az adenovírus-fertőzés virulensebb típusainál írtak csak le nem immunkárosodott gyermekekben hepatitiszt,

de immunszupprimált személyekben az adenovírus-fertőzés disszeminált formában zajlik hepatitisre jellemző tünetek megjelenésével, gyakran halálos kimenetelű akut májelégtelenséggel.

Perinatális fertőzésben vagy károsodott immunrendszerű újszülöttnél az egyébként enyhe lázas megbetegedést okozó enterovírus-fertőzés generalizálódik és fulmináns hepatitishez vezet (echovírus 11).

Hepatosplenomegáliát sárgasággal tapasztalunk congenitális rubeolavírus-fertőzés esetén. A szisztémás fertőzéseket okozó vírusoknál az etiológiai háttér felismerésében sokat segít a betegségre jellemző típusos tünetek jelenléte, pl. a mumpsz és a morbilli ritkán okoz hepatitist, nem önálló kórkép formájában.

Fulmináns hepatitist parvovírus B19-fertőzés esetén is leírtak.

A HIV-pozitív betegek nagy részében észlelhető hepatomegalia és kóros májfunkció.

A légúti óriássejtes vírus (RSV) fertőzött gyermekekben gyakran találtak emelkedett szérumsztranszamináz értéket, véralvadási zavarral.

Hantavírus-fertőzés tünetei között májfunkciós eltérés is szerepel.

Súlyos hepatitiszes tünetek jelentkezhetnek a haemorrhagiás lázak kórokozóival fertőzött betegekben (sárgaláz-, Lassa-láz-, Ebola-, Marburg-vírus), hazánkban behurcolt esetekként megjelenhetnek. A disszeminált fertőzések következményeként a májban is vérzéses nekrozist tapasztalunk, a diagnózis felállítását megkönnyíti a specifikus tünetek jelenléte. A májkárosodás következtében az alvadási faktorok szintézise csökken, ami a vérékenység patomechanizmusához hozzájárul.

Májkárosodást okozó egyéb kórokozók

A közvetlen bakteriális infekció a májparenchymában májtályog kialakulását okozza (a granulocitákból, aktivált makrofágokból, illetve elhalt májszövetből kialakuló gennygyülemet fibrotikus tok veszi körül). A leggyakrabban izolált kórokozók a *Bacteroides fragilis*, *Streptococcusok*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Pneumococcus*, *Actinomyces*.

A *Salmonella typhi*, *Yersinia*, *Shigella dysenteriae* fertőzés esetén is gyakran tapasztaljuk multiplex májtályog kialakulását, granulocytás infiltrációt, fokális nekrozist, szérumbilirubin szint és májenzimek emelkedése mellett.

Listeria monocytogenes fertőzés során a májba kerülő kórokozók mikroabscessusokat, a máj érzékeny megnagyobbodását, icterust, májenzim-emelkedést, magas lázat okoznak.

Bakteriális fertőzésekben a szepszis-szindróma esetén a multisztémás szervi károsodás egyik elemeként a máj gyakran igen súlyos gyulladást tapasztaljuk. A

máj károsodását a felszabaduló bakteriális bomlástermékek és toxinok által indukált mediátorok okozzák. A képződő szabadgyökök membránkárosodást, a hypoxia és acidózis a májsejtek degeneratív elváltozását, nekrozist eredményezik. A sGOT-, sGPT-koncentráció nem emelkedik jelentősen, de icterus, cholestatikus enzimek emelkedése tapasztalható. A vérkép, a CRP, a procalcitonin vizsgálata, pozitív haemocultura segíti a diagnózis felállítását.

Toxikus shock szindróma tüneteként pl. a *Staphylococcus aureus* szepszisben gyakran tapasztalható reaktív hepatitis és aspecifikus hepatocelluláris elváltozás. Hasonlóan a *Campylobacter fetus* generalizált széptikus kórképe gyakran jár együtt szervi manifesztációval, hepatomegáliával, magas májenzim értékekkel, klinikai hepatitisszel. A *Leptospira interrogans* által okozott generalizált septicaemia veseelégtelenség, meningitis mellett májsejt-degenerációt eredményez (sárgaság, emelkedett enzimek, súlyos esetben alacsony protrombinszint). *Francisella tularensis* generalizált széptikus kórképet okoz, a májban számos nekrotizáló góccal, hepatitisz-szindrómával.

A *Brucella* fajok a retikuloendotheliális rendszerbe, lépbe, májba jutva nem-specifikus reaktív hepatitist, fokális nekrozist okozhatnak.

A pneumoniát okozó bakteriális fertőzésekhez gyakorta társul aspecifikus reaktív hepatitis májfunkciós eltéréssel, többnyire ismeretlen patomechanizmussal (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*).

Valamennyi rickettsiosis, így a *Coxiella burnetii* okozta Q-láz is járhat hepatitisz-szindrómával, icterusszal, jelentős májenzim-emelkedéssel.

Mycobacterium-fertőzés valamennyi formájában érintett lehet a máj. Primer tuberculosis esetén a máj haematogén úton fertőződik, megnagyobbodik, icterus általában nem fordul elő.

A Lyme-kór (*Borrelia burgdorferi*) korai vagy késői disszeminált formáját egyaránt kísérheti hepatitis, portális gyulladással, Kuppfer-sejt proliferációval, emelkedett májenzimekkel.

Hepatitis syphilitica alakulhat ki a *Treponema pallidum* fertőzés korai stádiumában haematogén disszemináció következtében. Sötét vizelet, icterus, májmeagnagyobbodás, emelkedett enzimek, láz jelentkezik az exantémákkal egy időben, melynek oka a májsejtek fokális nekrozisa. A terciér syphilis esetén gyakran tünetmentes májmeagnagyobbodás tapasztalható a májban kialakuló gummák következtében. Congenitalis syphilisben is jelentkezhet hepatomegalia enyhe icterusszal (mucocután léziók, osteitis mellett).

A gombák okozta fertőzések közül mucocutan *candidiasis* szisztémás széptikus kórképet okozhat az immun-

rendszer károsodott működése esetén. Ennek részeként hepatosplenikus candidiasis is fennállhat, melyet mérsékelt enzimemelkedés, májtáji fájdalom, hullámzó láz kísér. Érdeemes megemlíteni, hogy a máj granulomatosus mycosis (a képletekben gomba mutatható ki) *Cryptococcus neoformans* és *Histoplasma capsulatum* fertőzés esetén szintén megfigyelhető károsodott immunrendszerű betegen.

A paraziták okozta fertőzések esetében gyakran tapasztalható a máj funkciójának károsodása a klinikai tünetek között. A differenciáldiagnózist az epidemiológiai anamnézis, a szerológiai vizsgálatok, illetve a parazita direkt mikroszkópos vagy tenyésztéses kimutatása segíti.

A világszerte elterjedt parazitás fertőzések közül masszív *Toxocara*-fertőzés esetén (visceralis larva migrans – VLM), jellemző a máj- és lépmegegyesülés. Cisztás echinococcosisban a májparenchimában keletkező cysták szövetszövetkárosító hatása következtében májtáji fájdalom, májmegegyesülés, sárgaság is előfordul. Felnőttekben enyhe hepatitisre jellemző tünetek (icterus) gyakran jelentkeznek giardiasisban. *Toxoplasma*-fertőzés esetében viszonylag ritkán tapasztalhatunk enyhe hepatitist. Obstruktív, lázzal, hepatomegaliával, alkalikus foszfatáz emelkedésével járó epeútyulladás megfigyelhető fasciolosis esetén.

Hazánkban számos parazitafertőzés előfordulhat behurcolt esetként. Gyakran csak évekkel a trópusi, szubtrópusi területekről való visszatérést követően diagnosztizálható az amőbás májtályog. Krónikus schistosomosisban (bilharziosis) granulomatózus májelváltozás, hepatomegalia, portális hipertenzió mutatható ki. A viscerális leishmaniosis tünetegyüttesében is szerepel a láz, lép-, máj- és nyirokcsomó-megnagyobbodás, sárgasággal, súlycsökkenéssel. Maláriafertőzésben is tapasztalhatunk hepatomegaliát, transzaminase-emelkedést, a máj funkciójának zavarát (alacsony albuminszint).

Hepatotoxikus vegyületek

A máj központi szerepet játszik a szervezetünkbe bekerülő idegen anyagok, gyógyszerek, illetve endogén molekulák metabolizmusában is. Az úgynevezett „mégretelenítő” funkció során lipidoldékony vegyületekből vízdoldékony vegyület képzése történik, azaz konjugációra alkalmas csoportok kerülnek kialakításra a szubsztráton (pl.: -SH, -OH) az indukálható mikroszómális elektrontranszportlánc enzimeinek működése során (végső állomásként citokróm P450 izoenzimek). A kialakított funkció csoportokra vízdoldékonyság növelése céljából különböző molekulák kapcsolódnak (glükuronsav, glutation, aminosav). Ezek a konjugált vegyületek transzporterek segítségével jutnak a vérbe, epébe. Az elektrontranszportlánc működése során reaktív oxigéngyök képződése is megtörténhet, mely károsíthatja a májsejte-

ket, illetve bizonyos vegyületekből a biotranszformáció során toxikusabb termékek is képződhetnek.

A közvetlen hepatotoxikus vegyületek hatása kiszámítható, dóziszfüggő, aránylag rövid inkubációs idővel (pl. szén-tetraklorid, gyilkos galóca amanitinje, egyes gyógyszerek) rendelkeznek. Fontos gondolnunk a paracetamol hepatotoxikus hatására, ami az előírt dózisában májkárosító hatással nem rendelkezik, de közvetlen hepatotoxikus hatás jelentkezik, ha a gyógyszerbevitel meghalad egy kritikus mennyiséget (10 g). A közvetlen hepatotoxikus gyógyszerek szérumszintjének meghatározása, a még fel nem szívódott mérge eltávolítása segítheti a kezelést.

A fakultatív hepatotoxinok májkárosító hatása szempontjából számos esetben genetikai polimorfizmus áll az eltérő reakciók hátterében, hatásuk akár az expozíció után hosszú idő elmúltával is jelentkezhet, dózistól függetlenül.

Halothan által okozott hepatitis hátterében feltehetően allergiás mechanizmusú hepatotoxicitás áll. A nemsteroid gyulladásgátló aspirin arra érzékeny személyekben metabolikus reakció következtében kialakuló akut hepatocelluláris (mitokondriális) károsodást okozhat hepaticus encephalopathiával, magas halálozással (légúti fertőzéssel kezelt gyerekek Reye-szindrómája).

A toxikus májkárosodás világszerte egyik leggyakoribb kóroka a nagy mennyiségű alkoholfogyasztás. Az alkohol metabolizmusa nem szabályozott, enzimek és reakciópartnerek hozzáférhetősége irányítja. Metabolizmusa (oxidatív katabolizmus) a májban folyik, mert ott található a megfelelő enzimkészlet. Hidroxilja citoplazmatikus alkohol dehidrogenáz útján aldehiddé, mikroszómális citokrómP450 monooxygenáz útján acet-aldehiddé, illetve tovább oxidálódva acetáttá, peroxiszómális kataláz útján aldehiddé alakul. A mitokondriális aldehid dehidrogenáz acetáttá, majd az acetil tiokináz acetil-koenzimA-vá metabolizálja. A monooxygenáció miatt hipoxia, a reaktív oxigén specieszek miatt oxidatív stressz, a felszaporodó NADH miatt redox egyensúly-eltolódás, intracelluláris acidózis, glukóz-, illetve zsírsavlebontról zavar, fokozott trigliceridszintézis jellemző a májsejtekben. A nagy mennyiségben képződő acetaldehid membránkárosító, fehérjedenaturáló, előszeretettel képez fehérjeadduktokat kovalensen kötődve funkció csoportokhoz. A fehérjeadduktok immunválaszt generálhatnak, ami fokozhatja az alkoholos májgyulladást. Ráadásul a krónikus alkoholfogyasztás okozta gyulladt bélnyálkahártyán keresztül nagyobb mennyiségű bakteriális endotoxin jut a májba, aktiválva a makrofágokat, fokozva a gyulladást. Alkoholtoxikáció következtében először zsírmáj keletkezik, majd, ha a toxikus hatás nem szűnik meg, májsejtelhalás, gyulladás, fibrózis és cirrhosis alakul ki.

A kóros alkoholfogyasztás következtében kialakuló steatohepatitishez hasonló tüneteket láthatunk bizonyítottan nem alkoholos steatohepatitis (NASH) esetében. A metabolikus szindróma részeként a hepatocytákban kóros mértékű zsírfelhalmozást tapasztalunk inzulinrezisztencia és a szabad zsírsavak szintjének emelkedése mellett. Ehhez társul második lépésként a sejtek károsodása és gyulladásos reakció megjelenése a felszabaduló szabadgyökök és proinflammatorikus citokinek hatására.

Autoimmun hepatitis

Az autoimmun hepatitis (AIH) ismeretlen eredetű gyulladásos májbetegség, amelynek keletkezésében az immunológiai (autoantitestek jelenléte, emelkedett szérum-gammaglobulin-szint) és genetikai tényezők szerepe bizonyítottan látszik. Immunszuppresszív kezelésre jól reagál. A máj parenchimális destrukcióját a szöveti antigének ellen fellépő immunmechanizmusok okozzák, de ennek bizonyítása az egyéb kórok kizárásán és az autoantitestek kimutatásán alapul. Gyakran fiatalokban jelentkezik. A genetikai tényezők jelentőségére utalnak a betegek családjában halmozottan észlelhető immunszerológiai eltérések és a szuppresszor T-sejt funkció elégtelensége. Triggerként bizonyos virális antigének, gyógyszerek szerepe merülhet fel. Az antigének közül az asialoglikoprotein-receptor (ASGP-r deszializált glikoproteinek galaktózmolekuláját köti meg) és mikroszómális antigének a legfontosabbak, de solubilis májantigén (SLA) is ismert. Mikroszómális antigének: LKM1/2/3 (monooxigenáz cytochróm P450 tagjai, illetve UDP glukuronil transzferáz enzim). Nem szervspecifikus autoantitestek jelentősége is felmerült: antinukleáris (ANA), a simaizom-elleni (SMA) ellenanyagok.

Anyagcsere-betegségek

Számos veleszületett anyagcsere-betegségben érintett lehet a máj funkciója, ezek közül a Wilson-kór, a hemokromatózis és az alpha-1 antitripszin hiány a leggyakoribb kórkép.

Wilson-kór a réztranszport autoszómális recesszív módon öröklődő zavara. Az ATP7B (réztranszporter) gén mutációja miatt zavart szenved a réz kiválasztódása az epébe, illetve károsodik a cöruoplazminba való beépülése. Ez a réz felhalmozódását eredményezi a májban, agyban, corneában és más szövetekben. A réz-anyagcsere egyensúlyának felbomlásakor szabad gyökök képződhetnek, amelyek a sejtekben fehérje-, lipid- és nukleinsav-károsodást okoznak. A betegek egy részében gyermekkortól májműködési zavarra utaló tüneteket észlelünk, heveny vagy idült májgyulladást, cirrhotist,

ezért minden 40 éves kor alatti nem magyarázható májbetegség esetén gondolnunk kell Wilson-kórra. A májbiopszia elzsírosodást, gyulladást, kötőszövet-felhalmozódást, megnövekedett réztartalmat mutat. Neurológiai vagy pszichiátriai rendellenességek jelenléte (remegés, mozgáskoordináció zavara, pszichiátriai zavarok), illetve a réz szaruhártyában való lerakódása következtében kialakuló zöldes/arany/barna színű (Kayser–Fleischner-cornea)-gyűrű, a cöruoplazmin alacsony szérumszintje a diagnózis felállítását nagyban elősegíti. Terápiaként d-penicillamin, illetve cink jöhet szóba.

Hemokromatózis. Egyre több a vas metabolizmusában szereplő fehérjét ismerünk meg, s ezek genetikai defektusa eltérő súlyosságú tünetekhez vezet (többségük autoszómális recesszív módon öröklődik). Leggyakoribb a HFE gén mutációja, mely által kódolt fehérje a transferrin receptorral való kapcsolódása során annak transferrin kötését csökkenti. Hiányában a transferrin sejthez való kötődése s a vastranszport nem szabályozott. A vasszűrés fokozódik, mely szabályozható kiválasztás hiányában vasfelhalmozódáshoz vezet. A vas tárolásában legfontosabb szerepet a máj tölti be. A réz szöveti felhalmozódásához hasonlóan a vasfelhalmozódás is fokozott szabadgyökképződéssel és jelentős szöveti károsodással jár (máj, pancreas bétasejtek, szívizom). Emelkedett szérum-vasszint, a teljes vaskötő kapacitás telítettség jellemző a kórképre. Terápia: vérlebcserés, illetve ioncserélő gyanta a vasszűrés csökkentésére.

Alpha-1 antitripszin-hiány. Döntően májban, tüdőben, lépben, makrofágokban szintetizálódó szérum-glikoprotein az alfa-1 antitripszin. Ha genetikai hiba következtében ezen szerinproteáz-inhibitor hatású enzim szekréciója károsodik, a proteáz-antiproteáz rendszer egyensúlya zavart szenved, ami súlyos szövetkárosodáshoz vezet. A májban történő szintézis során a defektív molekula polimerizációja, endoplasmaticus reticulumban való felhalmozódása okozhatja a sejt funkciójának károsodását. A szérum elektroforetikus képében az alfa1-globulin-frakció csökkenése gyanút kelthet. Kezelés: májtranszplantáció.

A máj vérellátásának zavarai következtében kialakuló hypoxia a májsejtek károsodását, hepatitisre utaló tünetek (hepatomegalia, májtáji feszülés, mérsékelt hyperbilirubinaemia, enzimek szérumszintjének növekedése) jelentkezését is okozhatja. A keringési zavar felléphet *shockban*, jobbszívfél-elégtelenségben, vena portae trombózisban és az *arteria hepatica elzáródása* (arteriosclerosis, thrombosis, embolia, aneurysma, daganat) következtében.

Ritkán terhesség során praeclampsia/eclampsia (magasvérnyomás, proteinuria, ödéma/görccsrohamok), illetve HELLP-szindróma (Hemolysis, Elevated Liver

enzymes, Low Platelet count) jelentkezése esetén transz-amináz-szintek emelkedésével járó fokális májsejtnekrózist észlelünk. A terhesség késői szakaszában az akut terhességi zsírmáj oka feltehetően a hosszú-szénláncú-3-hidroxyacil-CoA-dehidrogenáz enzim genetikus defektusa, a kialakuló súlyos kórkép patomechanizmusa ismeretlen.

A differenciáldiagnosztika során számos lehetőséget kell figyelembe venni, hiszen a máj akut vagy krónikus betegségének sokféle oka lehet. Ismert kórok esetén is a terápiás lehetőségek korlátozottak, de törekedni kell az optimális kezelés megtalálásával az irreverzibilis májkárosodás elkerülésére.

IRODALOM

- Butler DC, Lewin DN, Batalis NI. Differential Diagnosis of Hepatic Necrosis Encountered at Autopsy. *Acad Forensic Pathol.* 2018 Jun;8(2):256-295.
- Cavalieri ML, D'Agostino D. Drug-, herb- and dietary supplement-induced liver injury, *Arch Argent Pediatr.* 2017 Dec 1;115(6):e397-e403
- Marudanayagam R, Shanmugam V, Gunson B, et al. Aetiology and outcome of acute liver failure. *HPB (Oxford)*, 2009, 11, 5, 429-434.
- Takács M. (szerk). *Klinikai és járványügyi virológia.* Vox Medica Kiadó Kft., Budapest, 2010.
- Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Cell Mol Immunol.* 2021 Sep 27:1-19.

45. IDEGRENDSZERI MEGBETEGEDÉSEKET OKOZÓ VÍRUSFERTŐZÉSEK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA

BARNA-LÁZÁR ÁGNES, LUKÁCS ADRIENNE

Bevezetés

A modern antivirális terápia és a védőoltások elterjedésének ellenére a központi idegrendszert érintő vírusfertőzések esetében még mindig nagyon nagy a halálozási arány, a túlélők számára pedig a maradandó károsodások esélye. Bár a koponya, a gerincoszlop és a vér-agy gát erős védelmet biztosítanak, de ha egy kórokozó bejut a központi idegrendszerbe, a védekező mechanizmusok gyakran nem elégségesek, hogy megelőzzék a súlyos, életet veszélyeztető fertőzéseket.

Az immunszupprimált betegek növekvő száma, a migráció és az utazások számának jelentős növekedése kiterjesztette a fertőző betegségek spektrumát, megnövelte a lehetséges kórokozók számát, megnehezítve a diagnosztikát.

Ugyanakkor a molekuláris diagnosztika fejlődésével jelentősen nőttek az ismereteink mind a kórokozókról, mind a gazdaszervezet immunrendszerének működéséről.

Az idegrendszeri fertőzéseket okozó ágensek spektruma rendkívül széles, és az általuk okozott tünetek is rendkívül változatosak.

A fertőzések lefolyása sem egységes, a tünetek kialakulását, a betegség lefolyását, súlyosságát nemcsak a kórokozók tulajdonságai, a bejutott kórokozók mennyisége, hanem a megbetegített egyén életkora, immunállapota, esetleges alapbetegsége és számos egyéb tényező befolyásolhatja.

A központi idegrendszert érintő vírusfertőzések: vírusos meningitis, encephalitis és myelitis, valamint ezek kombinációi.

A *meningitis* az agyhártyák gyulladása, jellemző meningeális tünetegyüttesel jár, lázzal, a liquorban emelkedett sejtszámmal, bakteriális kórokozókra nézve negatív eredménnyel.

Az *encephalitis* az agyvelő gyulladása, mely lázzal, fókális, illetve diffúz neurológiai tünetekkel, megváltozott tudatállapottal jár.

Meningoencephalitis esetében mind az encephalitis, mind a meningitis tünetei jelen lehetnek.

A *myelitis* a gerincvelő gyulladása.

A központi idegrendszeri fertőzést okozó Magyarországon előforduló vírusokat a 45.1. táblázat tartalmazza, a nem virális kórokozók a 45.2. táblázatban találhatóak.

Meningitis

A fertőzéses eredetű meningitiseket baktériumok és vírusok, ritkábban gombák, paraziták okozzák.

A gyulladás a lágy agyhártyát érinti, de súlyos esetekben a folyamat átterjed az agyállományra is, és meningoencephalitis fejlődik ki.

A meningitis jellemző tünetei: láz, fejfájás, tarkóköböttség, tudatzavar. A klasszikus meningeális izgalmi jelek (Kernig- és Brudzinski-jel) nem mindig figyelhetők meg. Valamennyi tünet megjelenése leginkább purulens meningitisre jellemző.

A tünetek megjelenésének ideje alapján megkülönböztetünk akut (<1 nap), szubakut (<1 hét) és krónikus meningitist (>1 hét), a liquorkép alapján purulens és serosus meningitist, az etiológia alapján bakteriális, vírusos és egyéb etiológiájú (pl. gyógyszer indukálta, carcinomatosus) meningitist.

A fertőzéses meningitis ritkán előforduló kórkép, a Nemzeti Népegészségügyi Központ adatai alapján Magyarországon évente 200–250 purulens meningitis és 50–110 serosus meningitis kerül bejelentésre. A serosus meningitisek egy része kifejezetten enyhe lefolyású, így ezek száma a bejelentett esetszámnál valószínűleg magasabb.

Az akut gennyes agyhártyagyulladás bakteriális eredetű, heveny, életveszélyes, súlyos kórkép. Kezelés nélkül többnyire halálos, de megfelelő kezelés mellett is magas, 20%-os a halálozás. Felismerésének és az antibiotikumterápia azonnali megkezdésének óriási jelentősége van a túlélésben és a maradandó súlyos neurológiai károsodások megelőzésében. A leggyakoribb kórokozók a *Strep-*

45.1. táblázat. Központi idegrendszeri fertőzést okozó Magyarországon előforduló vírusok

Vírus	Víruscsalád
Adenovírus	<i>Adenoviridae</i>
Lymphocytás choriomeningitis vírus (LCMV)	<i>Arenaviridae</i>
Herpes simplex vírus 1 (HSV-1)	<i>Herpesviridae</i>
Herpes simplex vírus 2 (HSV-2)	<i>Herpesviridae</i>
Varicella-zoster vírus (VZV)	<i>Herpesviridae</i>
Epstein-Barr-vírus (EBV)	<i>Herpesviridae</i>
Cytomegalovírus (CMV)	<i>Herpesviridae</i>
Humán herpesvírus 6 (HHV-6)	<i>Herpesviridae</i>
Humán herpesvírus 7 (HHV-7)	<i>Herpesviridae</i>
Herpes-B-vírus	<i>Herpesviridae</i>
Kullancsencephalitis-vírus (KEV)	<i>Flaviviridae</i>
Nyugat-nílusi vírus (WNV)	<i>Flaviviridae</i>
Mumpszvírus	<i>Paramyxoviridae</i>
Morbillivírus	<i>Paramyxoviridae</i>
Enterovírus, Coxsackie-vírus, Echo-vírus, poliovírus	<i>Picornaviridae</i>
JC-vírus	<i>Polyomaviridae</i>
Humán immundeficiencia-vírus (HIV)	<i>Retroviridae</i>
Humán T-sejtes leukémiavírus (HTLV)	<i>Retroviridae</i>
Rabies-vírus	<i>Rhabdoviridae</i>

45.2. táblázat. Központi idegrendszeri gyulladást okozó baktériumok, gombák és paraziták

Baktériumok	Gennykeltők: purulens meningitist okozó baktériumok Nem gennykeltők: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Brucella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>Rickettsia typhi</i> , <i>Rickettsia prowazekii</i> , <i>Coxiella burnetii</i>
Gombák	<i>Cryptococcus</i> , <i>Coccidioidomyces</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>
Paraziták	<i>Trypanosoma brucei</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Naegleria fowleri</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Schistosoma</i> , Plasmodiumok

tococcus pneumoniae, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*.

A vírusos meningitis általában akut vagy szubakut serosus meningitis képében jelentkező, enyhébb lefolyású, magától gyógyuló megbetegedés. Az esetek 80–90%-át a világszerte előforduló enterovírusok okozzák (Coxsackie-B, echovírusok). Gyakoriak még a herpesvírusok (5–10%), főleg a HSV-2, illetve az EBV, CMV, VZV. Az arbovírusok (5–10%) közül hazánkban a kullancsencephalitis-vírus (KEV) és a Nyugat-nílusi vírus (West Nile vírus, WNV) fordul elő. A lymphocytás choriomeningitis-vírus (1%), mumpszvírus, HIV okozta meningitis ritka.

Szubakut vagy krónikus meningitist okozhatnak bizonyos baktériumok (*Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia*, *Treponema*, *Leptospira*), gombák (*Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Candida* fajok) és paraziták (amőbák, férgek) is. A meningitis nem fertőzéses okai lehetnek gyógyszerek (metronidazol, nem-szteroid gyulladásgátlók, IVIG) és carcinomatosus infiltráció. Különböző kötőszövetes betegségek (SLE), vasculitisek (Kawasaki-szindróma), granulomatosus elváltozások (sarcoidosis), neoplazmák is járhatnak meningitisszel, ritkán a migrén is.

Vírusos meningitis esetén a különböző vírusok hasonló tüneteket okoznak: láz, fejfájás, hányás, izgatott-

ság, levertség, zavartság, tarkókötöttség, esetleg súlyosabb tudatzavar. A meningeális tünetek megjelenését megelőzhetik vírusfertőzésre utaló általános tünetek: izomfájdalom, gyengeség, étvágytalanság. A tünetek súlyossága és megjelenése függ a beteg korától, általános állapotától, immunstátuszától. Ha a tünetek alapján felmerül a meningitis gyanúja, a liquor vizsgálata indokolt. Ameddig nem zárható ki a bakteriális eredet, empirikus antibiotikum adandó. A bakteriális és vírusos meningitis differenciálását segíti a klinikai kép, a liquoreredmények, a vérkép, a procalcitonin értéke és a mikrobiológiai vizsgálatok. Baktériumok kimutatására Gram-festés, direkt antigénkimutatás latex agglutinációval, haemokultúra, liquortenyésztés, vírusok kimutatására régebben a vírusizolálás, napjainkban elsősorban molekuláris és szerológiai vizsgálatok szolgálnak a beteg különböző mintáiból. Akut purulens meningitisnél a liquorban nagyszámú neutrophil granulocytá látható (100–5000/μl), magas fehérjeérték (>1 g/l) és alacsony cukorindex (<0,3) jellemző. A liquor mikrobiológiai vizsgálatával (Gram-festés, latex agglutinatio, tenyésztés) az esetek 80%-ában sikerül azonosítani a kórokozó baktériumot. A fennmaradó 20% többnyire az antibiotikummal előkezelt eseteket jelenti.

Vírusos meningitisre jellemző liquoreltérések: mérsékelt emelkedett sejtszám (10–300/μl) lymphocytatúl-súllyal, enyhén emelkedett vagy normális fehérje (0,4–1 g/l), normál cukorhányados. Gram-festéssel, latex agglutinációval baktérium nem mutatható ki (asepticus meningitis).

A liquorlet értékelésénél figyelembe vesszük, hogy az első napokban virális meningitis esetén is láthatunk granulocytákat a liquorban. Lymphocytás choriomeningitis (LCM), HSV, mumpsz esetén a cukorhányados lehet kissé csökkent (0,3–0,5).

A virális meningitishez hasonló lymphocytás liquorképet láthatunk a szubakut/krónikus meningitist okozó baktériumok (*Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia*, *Treponema*, *Leptospira*, *Listeria*), valamint tbc-s és gombás meningitis esetén, de ezeknél általában az összfehérje magasabb (>1 g/l), a cukorhányados alacsonyabb (<0,3), mint vírusos meningitisben. Amennyiben a klinikum alapján ezek gyanúja felmerül, elvégezzük a kimutatásukra szolgáló mikrobiológiai vizsgálatokat és elindítjuk a megfelelő antimikrobás kezelést.

Néhány száz sejtet, granulocytákat és lymphocytákat látunk az antibiotikummal előkezelt (elkent) bakteriális meningitisnél is, amelynél a beteg a meningitis kialakulását megelőzően antibiotikumkezelést kapott. A meningitis tünetei ilyenkor enyhébbek, lefolyása lassúbb, mint a klasszikus gennyes agyhártyagyulladásé. Ilyenkor a kórokozó baktériumot nem sikerül tenyészteni és Gram-festéssel azonosítani, a latex agglutinatio sem mindig pozitív. Ha az előkezelt bakteriális meningitis lehetősé-

ge felmerül, empirikus antibiotikumot kell adni addig, amíg egyéb etiológia nem igazolódik.

Asepticus meningitis esetén tehát az etiológia tisztázásához célzott mikrobiológiai vizsgálatokat végzünk. Az anamnézis és a fizikális vizsgálat bizonyos vírusok irányába terelheti figyelmünket. Enterovírusra utalhat, ha a betegnek lázas kisgyerekekkel volt kontaktusa, kiütései vannak, vagy pericarditis, myocarditis, conjunctivitis, pleurodynia, herpangina vagy kéz-láb-száj betegség mellett jelentkeznek a meningitis tünetei. Vesiculák megjelenése egy dermatómában VZV-re, genitálisan HSV-2-re utal. A HSV-2 általában primer genitális herpeszhez társulva okoz meningitist, de okozója a benignus, visszatérő aseptikus meningitisszel járó Mollaret-szindrómának is. A felnőttkori mumpsznál orchitis, arthritis, myocarditis, alopecia jelentkezhet. Nyári, kora őszi időszakban arbovírusokra (itthon KEV, WNV), földközi-tengeri utazás esetén Toscana-vírusra gondolhatunk. Mononucleosis-szindróma esetén akut EBV-, CMV- és HIV-fertőzés gyanúja merül fel. A HIV nem csak az akut fertőzéskor okozhat meningitist, hanem később is. Az immunrendszer csökkent működése miatt pedig a HIV-fertőzöttek fogékonyabbak az egyéb kórokozók (*Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, CMV, VZV, *Listeria* és *Cryptococcus*) okozta meningitisre is.

A virológiai vizsgálatkérő lapon tájékoztassuk a laboratóriumot a betegség kezdetéről, a neurológiai és általános tünetekről, a liquorvizsgálat eredményéről, oltásokról, immunszuppresszióról, utazásról, állatkontaktusról, a beteg életkörülményeiről (iv. droghasználat, rágszálókontaktus, foglalkozás).

A virológiai módszerek közül a molekuláris diagnosztikai és a szerológiai módszereket egyaránt használják a diagnosztikában, a vírusizolálást ma már kevésbé.

Enterovírus-fertőzés kimutatására liquorminta, székletminta és vírus transzport tápfolyadékban (VTM) garattörlet küldendő molekuláris vizsgálatra (PCR). A korábban használt vírusizoláláshoz képest a liquor enterovírus PCR érzékenysége magasabb. Legmagasabb a tünetek fellépése után 2 napon belül vett minta esetén. Ennél később vett liquorminta esetén a PCR érzékenysége csökken. A székletmintából hosszabb ideig mutatható ki az enterovírus, viszont a széklet PCR-pozitivitása csak valószínűsíti a meningitisben az enterovírus kóroki szerepét.

Herpesvírusok (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV) vizsgálatára natív vér és liquor küldendő. Liquor-PCR, valamint szerológiai vizsgálat történik a mintákból.

Mumpszvírus gyanújakor natív vérminta és liquorminta szükséges szerológiai és molekuláris vizsgálatokhoz, valamint VTM-ben küldött garattörlet és vizeletminta a vírus kimutatására.

Akut HIV-fertőzésben az ellenanyagok még nem mutathatók ki. A vírus a vérből PCR-rel vagy olyan szeroló-

giai teszttel detektálható, amely az ellenanyagok mellett a HIV p24 antigén kimutatására is alkalmas. A legújabb ELISA-tesztek ilyenek. A pozitív eredmény PCR-rel erősíthető meg.

LCM-vírus gyanújakor natív vérminta, liquorminta, alvadásgátolt vér- és vizeletminta küldendő a laboratóriumba szerológiai és molekuláris vizsgálatokra.

Arbovírusokra natív vér, liquor, EDTA-s vér és vizelet küldendő. Amennyiben a vér és liquor szerológiai vizsgálata alapján felmerül vagy igazolódik a fertőzés, a beküldött mintákból PCR-rel megpróbálják kimutatni a vírus örökítőanyagát.

A vírusos meningitisz terápiaja alapvetően tüneti kezelés, immunszupprimáltak esetén antivirális szerek, immunoglobulin adható.

A vírusos meningitisz prognózisa jó, amennyiben nem alakul ki encephalitis. A mortalitása kevesebb, mint 1%, a betegség tüneti terápia mellett általában gyorsan gyógyul. Rosszabb a prognózis veleszületett vagy szerzett immunhiány, 2 év alatti, 60 év feletti életkor és súlyos alapbetegség esetén.

Encephalitis

A fertőzések eredetű encephalitiszok nagyobb részét vírusok, kisebb részét baktériumok, gombák, paraziták okozzák (lásd 45.2. táblázat).

A gyulladás az agyi parenchymában zajlik, de gyakran érinti a látó agyhártyát is, ebben az esetben *meningoencephalitis*ről beszélünk.

Az *encephalitis infectiosa* ritka kórkép, a Nemzeti Népegészségügyi Központ adatai alapján Magyarországon 2012 és 2019 között átlagosan évi 100 eset (75–130) fordult elő. 2018-ban kiugróan magas számú, 324 eset került bejelentésre, a növekedésért a Nyugat-nílusi vírus okozta megbetegedések feleltek. A nyilvántartásba kerülő esetek 40–60%-át a Magyarországon előforduló két ízeltlábú vektor által terjesztett vírus, a Nyugat-nílusi vírus és a kullancsencephalitis-vírus adja. A fennmaradó eseteket a következő vírusok okozzák: az enterovírusok (enterovírus, Coxsackie-vírus és echovírus speciestek), HSV-1, HSV-2, VZV, adenovírus, LCM-vírus, a szezonálisan előforduló influenzavírus, valamint a sérült immunitásúaknál előforduló EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 és a JC-vírus. Gyermekeknél még találkozunk a fentiekén kívül rotavírus, parainfluenzavírus és parvovírus-B19 okozta encephalitiszszel. Náluk normál immunstatusz esetén is számolni kell valamennyi herpesvírus lehetséges kóroki szerepével a HHV-8-at kivéve (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6 és HHV-7). Az MMR-oltásnak köszönhetően hazánkban mumpsz, morbilli és rubeola okozta encephalitisz már csak ritkán fordul elő, és csökkenést mutat a VZV-encephalitiszszek száma is.

A kórokozó azonosítása az esetek 50–65%-ában sikerül.

Életkor szerinti megoszlását tekintve a kórkép bármely korosztályt érintheti, de csecsemőkorban és időskorban gyakrabban fordul elő, az immunrendszer csökkent működése miatt. Immunszupprimált állapotban szintén gyakoribb. Bizonyos kórokozók kifejezetten csak károsodott immunműködés esetén tudnak encephalitiszt okozni (JC-vírus).

Földrajzi előfordulását tekintve mindenhol előfordul. Eltérés a gyakoriságban kevésbé, inkább a kórokozóspektrumban van, elsősorban a különböző arbovírusok regionális előfordulása miatt.

Kétféle patomechanizmussal okozhatnak encephalitiszt a vírusok:

1) Infekciós encephalitisz: a kórokozók általában hematogén (KEV), ritkábban neurogén (HSV-1, VZV, rabies-vírus) úton jutnak be a központi idegrendszerbe, ahol a sejtekben szaporodva egyrészt direkt károsítják a sejteket, másrészt az immunrendszer aktiválódása révén gyulladást okoznak, ami a sejtek működészavarát és károsodását okozza. A szövettani képen idegsejtpusztulás, perivaszkuláris beszűrődés, reaktív gliosis jellemző.

2) Posztinfekciós encephalitisz (akut disszeminált encephalomyelitis – ADEM): a kórokozók többnyire a központi idegrendszerből távoli helyen (gyakran légutakban, emésztőrendszerben) okoznak fertőzést, melynek során olyan immunmechanizmusokat aktiválnak, melyek autoreaktív T-sejtek képződéséhez vezetnek. Ezek a központi idegrendszerben gyulladást, demyelinizációt okoznak. A szövettani képen a fehérállományban kiterjedt perivenulás T-sejtes és makrofág infiltrátumok vannak, következményes perivenulás gyulladással demyelinizációval.

A vírusencephalitiszszek klinikai megjelenése az enyhe tünetekkel járó formától az életveszélyes, súlyos tudatzavarral, kómával járó esetekig terjed. Idős és nagyon fiatal életkorban, illetve veleszületett vagy szerzett immundeficiencia esetén súlyosabb állapotúak a betegek, és a betegség progressziója is gyorsabb. Mivel a kórkép kivizsgálása speciális háttérrel igényel, a betegek állapota gyorsan romolhat, a kimenetel és a maradandó károsodások nagyban függenek az időben elkezdett kezeléstől, fontos, hogy a betegek megfelelő felszereltséggel és tapasztalattal rendelkező kórházi osztályra kerüljenek, ahol intézményi szinten a laboratóriumi háttér, képzett vizsgálatok, szükség esetén intenzív ellátás elérhető.

A jellemző tünetegyüttes fejfájás, láz és tudatzavar, de nem mindenkinél jelentkezik fejfájás, illetve láz (ez főleg idős betegeknél és immunszupprimáltaknál hiányozhat), és a tudatzavar is lehet enyhe. Ezekhez társulhat még fokális göctünet, epilepsziás görcs. Meningoencephalitiszben meningeális izgalmi jelek figyelhetőek meg. Hányinger, hányás is gyakori. Csecsemőknél jellemző a

kutacs elődomborodása, irritabilitás, a gyermek nehezen ébreszthető, etethető.

Az encephalitis többnyire hirtelen kezdődik, de a prodromális szakban sokszor előzik meg általános, influenzaszerű tünetek: gyengeség, étvágytalanság, hidegrázás, láz, ízületi és izomfájdalmak. A vírus behatolásának és replikációjának helyétől függően specifikusabb tünetek is jelentkezhetnek, hasmenés (rotavírus, enterovírusok), légúti tünetek (influenza-, parainfluenza-, adenovírus, légúti óriássejtes vírus), kiütések (VZV, HHV-6, WNV), májérintettség (EBV). Enterovírusok (EV) és kullancsencephalitis-vírus (KEV) esetén jellemző a két-fázisú lázmenet, a prodromális lázas időszakot néhány napos láztalanság követi, majd egy újabb lázkiugrással egyidejűleg jelennek meg a neurológiai tünetek.

A vírusos agyvelőgyulladás differenciáldiagnosztikája során ki kell zárni azokat a hasonló tünetegyüttesel járó kórképeket, melyeknél

1) a neurológiai diszfunkció hátterében nincs agyi organikus eltérés,

2) van agyi organikus eltérés, de az nem parenchymalis gyulladás,

3) van gyulladás az agyi parenchymában, de azt nem víruszaporodás okozza (45.3. táblázat).

Az első csoportba tartoznak a szervezet általános homeosztázisának felborulásával járó állapotok, melyekben az idegsejtek működészavara vagy toxicitás miatti károsodása eredményez tudatzavart. Ide tartoznak a különböző encephalopathiák, metabolikus zavarok, mérgezések stb. Ebbe a csoportba tartoznak még a központi idegrendszeren kívül zajló fertőzések, melyek felismerésében az alapos fizikális vizsgálat, laborvizsgálatok (vér, vizelet) és képalkotók segítenek.

A második csoportba tartoznak az agyi sérülések, cerebrovaszkuláris történések és különböző térfoglaló folyamatok. Ezek felismerésében a CT- vagy MR-vizsgálatnak van döntő szerepe.

A harmadik csoportba pedig azok az elsősorban immun patomechanizmusú betegségek tartoznak, melyeknél az agyi erek vagy az agyállomány sejtjeit támadó és gyulladást okozó autoantitestek mutathatók ki. Ezek felismerését a képalkotókon látható sokszor jellegzetes elváltozások és immunológiai vizsgálatok segítik.

A vírusencephalitis diagnózisának igazolásához egyrészt igazolnunk kell az agyi parenchyma gyulladását (liquor vizsgálata, képalkotók), a neurológiai diszfunkciót, mely 24 óránál tovább fennáll (neurológiai vizsgálat, EEG) és a virális eredetet (biztos diagnózishoz direkt víruskimutatás központi idegrendszeri mintából, valószínű diagnózishoz víruskimutatás egyéb helyről származó mintából vagy az akut vírusfertőzésre adott immunválasz igazolása).

A kivizsgálás során az anamnézisben rákérdezzünk a tünetekre és azok kezdetére, a prodromális szakra (láz, kiütés, felső légúti tünetek, enterális tünetek), esetleges utazásra (45.4. táblázat), kullancscsípésre (KEV, Borrelia burgdorferi), nyers kecsketej fogyasztására (KEV), pasztörizálatlan tejtermék fogyasztására (Listeria monocytogenes), macskakarmolásra (Bartonella henselae), foglalkozásra, rágcsálókontaktusra (LCM-vírus), egyéb betegségekre, gyógyszerekre.

Az egyes vírusok szezonális jellemzői láthatók a 45.5. táblázatban.

Az általános vizsgálat és az anamnézis alapján a klinikus dönt a további teendőkről, az elvégzendő vizsgálatokról és a terápiáról. Amennyiben felmerül központi idegrendszeri érintettség, és nem áll fenn súlyos vérékenység vagy intracranialis nyomásfokozódás miatt beékelődés veszélye, el kell végezni a lumbalpunkciót és mihamarabb a liquor vizsgálatát (45.6. táblázat). A liquor vizsgálata egyrészt igazolja a központi idegrendszeri gyulladás fennállását, másrészt segít elkülöníteni, hogy virális vagy bakteriális, esetleg egyéb fertőzéssel állunk szemben.

45.3. táblázat. Az encephalitisre jellemző tünetek számtalan egyéb kórképben jelentkezhetnek

Uraemia	Lázás állapotok	Stroke	Malignus kórképekhez társuló paraneoplasiák
Hepaticus encephalopathia	Vírusfertőzések	Subarachnoidealis vérzés	
Hypoglikaemia		Subduralis haematoma	Kollagén és vascularis betegségek
Hyperglikaemia	Bakteriális fertőzések:	Koponyatrauma	
Hyponatraemia	▪ Sinusitisek	Contusio cerebri	
Hypernatraemia	▪ Pneumonia	Agytumor	
Mérgezések (vegyszeranyagok, gombatoxinok, alkohol, CO stb.)	▪ Pyelonephritis	Metastasis	
Gyógyszerek, kábítószerek	▪ Erysipelas	Cerebralis abscessus	
Delirium tremens			
Napszúrás			
Hypertonia			
Pszichiátriai betegségek			

45.4. táblázat. Pozitív utazási anamnézis esetén felmerülő kórokozók

Földrajzi régió	Kórokozók
Afrika	Plasmodiumok (malária), Trypanosoma brucei (álomkór), dengue-vírus
Ázsia	japán encephalitis-vírus, dengue-vírus, Plasmodiumok (malária), Nipah-vírus
Ausztrália	Murray Valley-encephalitis vírus, ausztráliai denevér lyssavírus, Hendra vírus
Dél-Európa	Toscana-vírus
Amerika	dengue-vírus, Plasmodiumok (malária), Junin-vírus, Machupo-vírus, venezuelai lóencephalitis vírus, keleti lóencephalitis vírus, nyugati lóencephalitis vírus, Powassan-vírus, La Crosse-vírus, St. Louis-encephalitis vírus
Meleg vizű tavakban úszás	Naegleria fowleri

45.5. táblázat. A virális kórokozók szezonálisága

Évszakok	Előforduló vírusok
Tavaszi	mumpszvírus, morbillivírus, rubeolavírus
Nyár	EV, KEV, WNV
Ősz	EV, KEV, WNV, LCM-vírus
Tél	influenza-A, -B, LCM-vírus, mumpszvírus, morbillivírus, rubeolavírus
Egész évben	HSV-1, HSV-2, EBV, HHV-6, adenovírus, HIV, rabies-vírus

Normálisan a liquorban 5/μl-nél kevesebb sejt van, ami mononuclearis sejt. Az összfehérje 0,4 g/l alatt van (időseknél 0,8 g/l alatt), a liquor-szérumban cukorhányados pedig magasabb, mint 0,5. Vírusencephalitisben a liquor-sejtszám általában enyhén emelkedett, néhány száz-as nagyságrendű. Lymphocytatúlsúly jellemző, de az első két napban jelen vannak granulocyták. Ez WNV-, ritkán EV-fertőzés esetén később is megmaradhat. Vörösvérsejtek jelenléte a liquorban (amennyiben nem traumás lumbalpunkcióból származik) HSV-re utalhat. Vírusencephalitiszekben a fehérje normális vagy enyhén emelkedett (általában 0,4–1 g/l közötti, max. 2 g/l). Az összfehérje mellett vizsgálható az albuminhányados, melynek eltérése a vér-agy gát diszfunkcióját jelzi. Ez bakteriális, gombás, tbc-s folyamatokra jellemző. Az intrathecalis immunglobulintermelés mennyiségi kimutatására alkalmas a Link-index, ami a (liquor IgG/szérumban IgG)/ (liquor albumin/szérumban albumin) hányados. Kóros esetben magasabb, mint 0,67. Vírusencephalitisben többnyire a betegség kezdete után 1–2 héttel válik kórossá. Az immunglobulinok minőségi vizsgálatára az oligoklonális IgG sávok kimutatása szolgál, mely a liquor és szérumban IgG izoelektromos fókuszálásával történik. A cukorérték általában normális vagy kissé alacsonyabb (0,3–0,5), de néha 0,3 alatti is lehet pl. LCM-vírus, mumpszvírus okozta encephalitisben, illetve HSE késői szakában. A hasonló sejtszámot (100–1000/μl) és szintén mononuclearis sejt képet mutató Listeria-, tbc-, gomba-, illetve

parazitafertőzéseknel jellemzően magasabb (1 g/l feletti) fehérjeérték és alacsonyabb (0,3 alatti) cukorhányados figyelhető meg.

A 45.6. táblázatban látható laboratóriumi vizsgálatok segítik a differenciáldiagnosztikát.

Az agy funkcionális vizsgálatára alkalmas EEG-vizsgálat legnagyobb előnye, hogy az encephalitis igen korai fázisában szenzitíven jelzi az agy működészavarát, akkor, amikor még a liquorkép sem jellegzetes, és MR-en sem látszik még kóros elváltozás. EEG-n már ebben a korai időszakban megfigyelhetőek diffúz és fokális eltérések (a háttértevékenység meglazulása, fokális paroxysmális jel, periodicitás), melyek segítenek az encephalitis diagnózisának alátámasztásában. A különböző vírusokra nem specifikusak az eltérések. Kivétel ez alól a HSV, aminél az EEG az esetek 80%-ában a kórképre jellegzetes, diagnosztikus értékű eltéréseket mutat már a betegség első napján. Az EEG-kép nem követi a klinikai kép változását, de gyors javulása jó prognosztikai jelnek tekinthető.

A képképző vizsgálatok az agyi organikus eltérések felismerésében alapvető diagnosztikai vizsgálatok. Az encephalitiszek vonatkozásában az MR nagyobb szenzitivitással, mint a CT. Különösen a FLAIR-felvételeken már a korai, enyhe elváltozások is láthatóak. Alapvető szerepük van a hasonló tünetekkel járó agyi kórképek elkülönítésében, az agyödéma mértékének megítélésében. A felvételeken látható elváltozás lokalizációja, típusa segítséget adhat az egyes kórokozók közti differenciálásban

is. A HSV-encephalitis első napjaiban az MR normális lehet, de pár nap múlva jól láthatóak a vérzés és fokális ödéma jelei elsősorban a temporális régióban. Extratemporális érintettség gyerekeknél fordul elő gyakrabban. Arbovírusoknál neurotropizmusukból adódóan az eltérések leginkább az agytörzsben, thalamicus magvakban, a basalis ganglionokban láthatók. Fehérállományi léziók jellemzőek a JC-vírus okozta progresszív multifokális leukoencephalopathiában, mivel ez a vírus az oligodendrocytákat támadja, következményes demyelinizációt okozva. Az ADEM diagnosztikus kritériumai között szerepel az MR-laesió(k) megléte. Ezek a központi idegrendszer bármely részén lehetnek, általában mindkét oldalon, aszimmetrikusan, több góc is látható.

A virológiai diagnosztika (lásd 45.6. táblázat) alapját a vírusok kimutatása és az immunválasz során termelődő ellenanyagok szerológiai vizsgálata adja. A különböző kórokozóknál különböző a módszerek érzékenysége. A HSV esetében nagyon érzékeny módszer a liquor PCR vizsgálata, a WNV és KEV esetében viszont ugyanez a

ciót okozva. Az ADEM diagnosztikus kritériumai között szerepel az MR-laesió(k) megléte. Ezek a központi idegrendszer bármely részén lehetnek, általában mindkét oldalon, aszimmetrikusan, több góc is látható.

A virológiai diagnosztika (lásd 45.6. táblázat) alapját a vírusok kimutatása és az immunválasz során termelődő ellenanyagok szerológiai vizsgálata adja. A különböző kórokozóknál különböző a módszerek érzékenysége. A HSV esetében nagyon érzékeny módszer a liquor PCR vizsgálata, a WNV és KEV esetében viszont ugyanez a

45.6. táblázat. A leggyakoribb laboratóriumi vizsgálatok encephalitis gyanú esetén

Klinikai labor	Mikrobiológia
Vér	Vér
Vérkép – lymphocytosis vírusos eredet mellett szól	Haemokultúra
We – vírusencephalitisben általában normális	Szerológia: HSV-1/2, VZV, EBV, CMV, parvovírus-B19, mumpsz, morbilli, rubeola, KEV, WNV, HIV, influenza-A, -B, adenovírus, parainfluenza, Treponema, Toxoplasma , Mycoplasma pneumoniae
CRP, prokalcitonin	PCR: parvovírus-B19, JCV , EBV , CMV , HHV-6 , HHV-7
Nátrium, kálium, urea, vércukor	Liquor
Liquor	Liquor
Normális liquorkép nem zárja ki az encephalitist!	Gram festés, latex agglutinatio, tenyésztés
Sejtszám:	Vírusizolálás
Fvs: vírusencephalitisben enyhén emelkedett (5–500/μl), első 48 h-ban granulocyt-, majd lymphocytatúlsúly jellemző	PCR: HSV-1/2, VZV, EV, adenovírus, parvovírus-B19, RSV, EBV , CMV , HHV-6 , HHV-7 , JCV , Toxoplasma parechovírus (<3 év)
Fehérje: vírusencephalitisben lehet normális vagy enyhén-közepesen emelkedett	Multiplex PCR: CMV, EBV, HSV-1/2, VZV, EV, parechovírus, HHV-6, HHV-7, parvovírus-B19
Cukor: vírusencephalitisben általában normális	Szerológia: HSV-1/2, VZV, WNV, KEV, mumpsz-, morbilli-, rubeolavírus
Szérum-liquor albumin hányados	Cryptococcus antigén
Link index	
Oligoklonális IgG sávok	
Speciális autoantitestek vizsgálata, pl. anti-VGKC	
Vizelet	Vizelet
Általános labor	PCR: JCV
	Torokváladék
	PCR: influenza-A, -B, adenovírus, parainfluenza, RSV, EV
	Széklet
	PCR: EV
	Antigénkimutatás: rotavírus

Zöld: gyerekeknél, immunszupprimáltaknál

Piros: speciális tünetek esetén

Kék: immunszupprimáltaknál

módszer alacsony szenzitivitását, esetükben nagy jelentősége van a specifikus IgM kimutatásának. A szerológiai eredmények értékelése általában nagy körültekintést igényel. Az ELISA vagy EIA vizsgálattal kapott IgM- és IgA-pozitivitás esetén figyelembe kell venni, hogy aspecifikus vagy keresztreakció is okozhatja a pozitív eredményt. A pozitivitás mértéke, a klinikai kép segíthet a kapott eredmény értékelésében. A feltételezett diagnózis megerősítését vagy retrospektív diagnózist adhat az akut és rekonvaleszcens mintákban kimutatható antitestek mennyiségének összehasonlítása. Az IgG típusú ellenanyagok igen specifikusak, ezért ezek megjelenése (szerokonverzió) vagy az IgG titerének több, mint négyszeres emelkedése igazolja a lezajlott fertőzést. Az aviditás vizsgálata latens vírushordozás esetén annak eldöntésében segíthet, hogy primer fertőzés vagy reaktiváció, reinfekció okozza az aktuális fertőzést. Általánosságban elmondható, hogy a korai diagnosztikában a PCR-rel való kimutatásnak és az IgM kimutatásának van nagy szerepe, míg az utólagos diagnózist teszi lehetővé az akut és rekonvaleszcens savók párhuzamos vizsgálata, a szerokonverzió vagy az IgG-titer emelkedésének igazolása.

A vírusok kimutatásában az utóbbi két évtizedben óriási fejlődés történt a molekuláris biológiai vizsgálatok bevezetésének köszönhetően. A vírusok örökítőanyagának PCR-rel történő kimutatása sok kórokozó esetén rendkívül érzékeny és specifikus módszer, gyorsasága miatt korai diagnózist tesz lehetővé, szemben a korábban gold standardnak tekintett, de különösen munka- és időigényes vírusizolálással. Elkerülhetővé tette az agybiopsziát, melynek elvégzésére ma már csak ritkán, terápia mellett súlyos, progressziót mutató állapot és bizonytalan diagnózis esetén kerül sor. Az utóbbi években elérhetővé váltak a központi idegrendszeri kórképek esetén különböző betegcsoportoknál használható, a leggyakoribb és PCR-rel kimutatható kórokozók egyidejű, gyors kimutatására kifejlesztett multiplex PCR vizsgálatok is. A PCR-rel kapott eredmények értékelésénél is fontos, hogy tisztában legyünk a vizsgálat korlátaival, melyek egyrészt a módszer sajátosságaiból, másrészt a vírusok és a fertőzés sajátosságaiból fakadnak. Az encephalitis virális kórokozói közül liquorból PCR-rel a HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, enterovírus, adenovírus, parvovírus-B19, RSV mutathatók ki, gyerekeknél még a HHV-6, HHV-7, 3 éves kor alatt parechovírus, immunszupprimáltaknál ezek mellett még a JCV vizsgálható. HSV esetén a PCR szenzitivitása az első három napban kb. 75%, ami a 4. naptól 95%-ra nő. Ezért az első 3 napban vett liquor minta PCR-negativitása esetén HSE gyanú esetén a 4. nap után újabb mintavételre van szükség. Általánosságban elmondható, hogy PCR-pozitivitásra a betegség kezdetét követő 3–10. nap között van a legnagyobb esély, utána lecsökken ennek valószínűsége.

EBV esetén a PCR-pozitivitást okozhatja a fehérvérsejtekben jelen lévő integrálódott EBV-DNS, ezért a PCR-pozitivitás csak a szerológiai eredményekkel és klinikai tünetekkel együtt értékelhető. Arbovírusfertőzés (WNV, KEV, JEV) kimutatására a liquor PCR alacsonyabb szenzitivitása miatt kevésbé alkalmas, némi esély van rá a 3–10. nap között. Nagy jelentősége van viszont a specifikus IgM kimutatásának a liquorból, valamint az akut fertőzés igazolásának vérből IgM-pozitivitás vagy az IgG négyszeres titeremelkedésének kimutatásával. WNV kimutatása PCR-rel megkísérélhető EDTA-s vérből, illetve vizeletből is, de a negativitás természetesen nem zárja ki a vírusfertőzést. Szubakut szklerotizáló panencephalitisben mind a vérben, mind a liquorban magas a kanyaróvírus elleni antitestek szintje. Immunszupprimáltaknál a nagyobb vírusszám miatt nagyobb a PCR-pozitivitás valószínűsége, náluk a szerológiai vizsgálat adhat fals negatív eredményt. Enterovírus kimutatása többféle klinikai mintából kísérélhető meg PCR-rel, illetve vírusizolálással, aminek itt még megmaradt a jelentősége. Amennyiben a neurológiai tüneteken kívül egyéb tünetek (légúti, emésztőrendszeri) is jelentkeznek, egyéb kórokozók vizsgálata is indokolt még. Mindezen vizsgálatok elvégzése ellenére az etiológia az esetek 35–50%-ában ismeretlen marad.

A betegek kórházba kerülésekor empirikus terápia indul, ami egyrészt tüneti terápia: lázcsillapítás, folyadékpótlás, szükség esetén antikonvulzív terápia, illetve intracraniális nyomás csökkentésére mannisol, szteroid. Amíg a bakteriális eredet ki nem zárható, empirikus antibiotikum. Vírusok elleni specifikus terápiát csak a herpesvírusok ellen alkalmaznak. Az alkalmazott szerek: acyclovir, ganciclovir, foscarnet, vidarabin. Ha felmerül herpes encephalitis (HSE) lehetősége, azonnali acyclovir kezelést kell indítani és addig folytatni, amíg a HSE teljes biztonsággal ki nem zárható. Intenzív ellátást igénylő betegeknél nagy jelentősége van a megfelelő keringés- és légzéstámogatásnak, a szövődmények megelőzésének. Amennyiben az intracraniális nyomásnövekedés mannisol, szteroid, gépi hyperventilatio mellett is beékelődéssel fenyeget, életmentő sebészi decompressióra lehet szükség.

A vírusos encephalitis letalitása 1–10%. A betegek 60–70%-a teljesen meggyógyul, maradványtünetek (agyidegbénulás, motoros deficit, postencephalitis epilepsia, perzisztáló fejfájás, egyéb fájdalom, kognitív diszfunkció) 20–30%-ban maradnak a felépülés után. A kórokozók közül legrosszabb prognózisa a HSE-nek van, itt óriási jelentősége van a korai diagnózisnak és terápiának.

Megelőzésre védőoltással van lehetőség mumpsz-, morbilli-, rubeolavírus, VZV, KEV, JEV és rabies-vírus ellen.

Myelitis

A gerincvelő gyulladásának sok oka lehet, sok esetben virális kórokozó felelős a betegségért. A vírus okozta akut myelitis egy formája, amikor az elülső szarv szürkeállománya érintett, az akut flaccid paralysis (AFP). Ilyenkor az érző és vegetatív funkciók nem sérülnek. Az akut myelitis transversa (ATM) esetében viszont mind a motoros, mind a szenzoros és a vegetatív működés is érintett lehet.

Epidemiológia. Az AFP megbetegedések leggyakoribb oka a poliovírus volt, napjainkra a WHO poliomentésítési programjának köszönhetően ez erősen visszaszorult. Ma már csak a WHO-nak jelentett eseteknek kb. 5%-át okozza poliovírus. Előtérbe kerültek viszont a Nyugat-nílusi vírus okozta megbetegedések. Annak ellenére, hogy a megerősített Nyugat-nílusi vírus fertőzéseknek csak 1–2%-ában alakul ki AFP, ezeknek a betegeknek jelentős része kórházi kezelésre szorul, sok esetben encephalitis is kialakul, és súlyos neuromuscularis gyengeség. A Nyugat-nílusi vírus okozta AFP fiatalabb korban gyakoribb, mint az encephalitis.

Klinikai tünetek. Az akut myelitiszek egyik formája a gerincvelői szürkeállományt érintő poliomyelitis, petyhüdt bénulással járó súlyos betegség, mely az oltás bevezetése óta jelentősen visszaszorult, és a fehérállományt teljesen vagy részlegesen megbetegítő ATM, szürkeállományi érintettséggel vagy anélkül. AFP esetében a tünetek hasonlítanak az aszeptikus meningitis tüneteire (fejfájás, láz és meningeális izgalmi jelek). Enterovírus esetében enterális tünetek is lehetnek a kezdeti szakban. Néhány napos láztalan szak után jelentkezik petyhüdtésg azaszimmetrikusan. Vizelet- és székürítési zavar nincs.

ATM-ben szenvedő betegek a gyengeség mellett érzésvizsgálatokkal és vizeletvizsgálatokkal problémákkal küzdenek néhány napon keresztül.

Azoknál a betegeknél, akiknél a tünetek néhány percig vagy óráig tartanak, valószínűbb az ér, illetve kompressziós eredet, mint a vírus etiológia.

Differenciáldiagnosztika. Először is kizárandó a kompresszív lézió MRI segítségével.

Amennyiben gyulladás okozta betegség gyanúja merül fel, a nem fertőzőes eredetet kell tisztázni, mert autoimmun és vascularis eltérés is lehet a háttérben, illetve kötőszövetes, granulomatosus megbetegedések is. Metabolikus és örökletes tényezőket sem szabad figyelmen kívül hagyni, bár ezek ritkábban okai akut myelitisnek.

Nem kompresszív myelopathia okozója lehet számos baktérium (*Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*), gombák (*Actinomyces*, *Blastomyces*, *Aspergillus*), paraziták (*Shistosoma mansoni*). Szerológiai tesztek, liquorvizsgálat végzendő a kórokozók azonosítása céljából.

Az idegrendszeri tüneteket megelőző lázas betegség vagy oltás esetében felmerül a posztinfekciós vagy posztvakcinációs folyamat.

Leggyakoribb virális kórokozók. A szisztémás tünetek megjelenése a virális eredet mellett szól.

Míg a HSV-2 főleg felnőttekben okoz myelitist, a HSV-1 gyermekeknél jellemző. Mindkét esetben lehet enyhe a lefolyás teljes gyógyulással, és lehet súlyos forma súlyos következményekkel. HSV-2 esetében genitális herpes is kialakulhat, de nem minden esetben.

Tipikus övsömör kiütések megjelenése 1–2 héttel a myelitis tünete előtt VZV eredet mellett szól.

Immunszupprimált betegeknél a CMV kóroki szerepe is felmerülhet ATM kialakulásában.

EBV okozta ATM ritka, de ekkor gyakran előzi meg mononucleosis 1–2 héttel az idegrendszeri tünetek megjelenését.

Az enterovírus-71 és a Coxsackie-vírus A16 esetében a tipikus kiütésekkel járó kéz-láb-száj betegség előzheti meg az idegrendszeri tüneteket.

Poliovírus okozta AFP előfordulhat a „vad” vírus következtében a világ azon részein, amely nem mentes a poliovírustól, ritkán pedig vakcináció után.

Nyugat-nílusi vírus okozta myelitis nagyfokú izomgyengeséggel járhat, akár gépi lélegeztetés is szükségessé válik. Sokszor Guillain-Barré-szindrómaként értékelik.

Diagnosztika. Akut virális myelitis esetében az MR-kép változatos lehet. Ha felmerül a gyulladás, liquor vétele és vizsgálata szükséges. Mononukleáris sejtzapórolat, emelkedett fehérjesszint jellemző lehet, de ez még nem zárja ki a nem virális eredetű myelitist. A diagnózis felállításához a betegség korai szakában vett liquorból kell molekuláris módszerekkel kimutatni a kórokozót. Vírus-specifikus IgM-kimutató a liquorban megerősítheti a diagnózist, pozitivitása intrathecalis termelődést jelez. A vérmintából kimutatott IgM-pozitivitás, illetve az IgG négyszeres titeremelkedése is az akut fertőzés jele.

Terápia. Vírus okozta betegség esetén antivirális szeradása indokolt. Herpesvírusok esetében jön szóba oki terápia, egyébként általában tüneti terápia alkalmazandó.

Lassú vírusfertőzések

Lassan progrediáló, halálos neurodegeneratív kórképek.

Szubakut szklerotizáló panencephalitis (SSPE)

A kanyaró elleni oltásnak köszönhetően jelentősen csökkent világszerte a gyakorisága, de Afrika és Ázsia szegényebb országaiban napjainkban is előfordul. Magyarországon 2016-ban egy külföldi fiúgyermeknél diagnosztizáltak SSPE-t.

A központi idegrendszer sejtjeiben perzisztáló defektív kanyaróvírus okozza. A vírus M- és F-proteinjeit kódoló gének mutációi miatt a fehérjék szerkezete és működése megváltozik, a defektív vírus bimbózásra nem képes, a sejtekben perzisztál és transzneuronalisan terjed. Az általa kiváltott immunreakció és a kialakuló gyulladás vezet a sejtek károsodásához és pusztulásához.

Gyakorisága: 1–10 SSPE/100 000 kanyaró megbetegedés.

3–8 évvel a primer kanyarófertőzés után jelentkezik a betegség, ezért gyerek-, illetve kamasz korban jellemző, de felnőtt korban is előfordul. Azoknál, akik igen korai életkorban (2 éves kor előtt) estek át kanyarón, nagyobb valószínűséggel alakul ki, mint a később átesetteknek. Fiúknál gyakoribb, mint lányoknál (3:1).

Többnyire krónikus, fokozatosan progrediáló lefolyást mutat és 1–3 év alatt halálhoz vezet. 10%-ban fulmináns lefolyású, gyors progresszióval, 3 hónapon belül bekövetkező halállal. Kis százalékban hullámzó lefolyást mutat, relapszusok, remissziók váltakozásával. A betegek 5%-ánál spontán javulás következik be, ami hosszú évekig is tarthat. Ilyenkor az EEG-kép javulása, a liquorban az ellenanyag szint kifejezett emelkedése figyelhető meg.

A betegséget 4 stádiumra osztják:

1. stádium: viselkedésváltozás, tanulászavar, iskolai teljesítménycsökkenés, fáradékonyság.
2. stádium: periodikus myoclonusok, egyéb mozgászavarok, görcsök, ataxia, fokozódó demencia, szemészeti tünetek, hallásproblémák.
3. stádium: rigiditás, extrapyramidális tünetek, a tudati működés és az észlelés fokozatos csökkenése.
4. stádium: kóma, vegetatív állapot, halál.

Az 1. stádiumban nehéz felismerni, gyakran pszichés eredetűnek gondolják a tüneteket. A myoclonusok jelentkezésekor már kevésbé jelent problémát a diagnózis. Szemészeti tünetek (chorioretinitis, opticus atrófia, papillitis, papillaödéma, látótérkiesés, kérgi vakság) kísérhetik, de meg is előzhetik az egyéb tüneteket. Az EEG-n látható Radermecker-féle komplexus patognomikus jel, de nem minden esetben észlelhető. Az MR-en periventricularis fehérállományi eltérések lehetnek, később agyi atrófia látható. A liquorban az intrathecalis ellenanyag-termelés miatt oligoklonális sávok, emelkedett gammaglobulin-szint látható. A vérben és a liquorban is magas kanyaróvírus elleni specifikus IgG-titer mérhető, az IgA is emelkedett, IgM nem mutatható ki. Az SSPE diagnózisának alapja az ellenanyag-titer emelkedésének kimutatása a liquorban. A vírusnukleinsav liquorból nem, agybiopsziás mintából kimutatható. Ez utóbbi vizsgálatára ritkán van szükség.

Terápiája elsősorban tüneti kezelés, görcsgátlók adását, a spaszticitás kezelését jelenti. A legszélesebb körben elfogadott antivirális és immunmodulátor terápia az

orális isoprinosine kombinálása intraventricularis alfa-interferonnal. Korai stádiumban (1. stádium, 2. stádium eleje) felismerve a betegséget és elkezdve a kezelést hatékony lehet, későbbi stádiumban adva esetleg átmeneti javulás érhető el, de többnyire már csak a betegség progressziója lassítható.

Az SSPE kialakulása szempontjából legmagasabb kockázatú 15 hónaposnál fiatalabb oltatlan gyermekpopulációt csak az átooltott környezet tudja megvédeni a primer fertőzéstől.

Progresszív rubeola panencephalitis (PRP)

Congenitális rubeola szindrómával születetteknek vagy rubeolafertőzésen kisgyermekkorban átesetteknek kialakuló, nagyon ritka progresszív neurológiai betegség, melyet a rubeolavírus perzisztálása vagy reaktivációja okoz. Nagyon kevés esetet igazoltak azóta, hogy 1974-ben először leírásra került. A betegség 8–21 éves fiúknál fordult elő, a klinikai kép hasonló az SSPE-hez, de annál idősebb korban kezdődik, és a progresszió lassabb, 2–8 évig tart. A fő neurológiai tünetek: demencia, cerebellaris ataxia, görcsök. A liquorban és a vérben magas rubeolavírus elleni specifikus antitesttiter mérhető. MR-en diffúz atrófia és kamratágulat látható. Az agybiopszia az SSPE-hez hasonló képet mutat, de nincsenek intracelluláris zárványtestek.

Terápiája tüneti, a görcsök, a spasztikus gyengeség kezelését jelenti.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A humán polyomavírus-2 vagy ismertebb nevén JC-vírus okozza. Opportunista kórokozó, immunhiányos, illetve immunszuppresszált állapot (AIDS-betegek, immunmoduláns terápiában részesülők, szervtranszplantáltak) esetén okozhat súlyos agyi fertőzést.

A vírussal az emberek nagy része kora gyermekkorban tünetmentesen fertőződik. Ezt követően a vírus élet-hosszig tartó latens fertőzést hoz létre a szervezetben, a vese sejtjeiben, a B-lymphocytákban. A vese sejtjeiben replikálódva a vizelettel ürül. Képes átjutni a vér-agy gáton, a központi idegrendszerben az oligodendrocytákat és az astrocytákat fertőzi. Normál immunműködés esetén latens állapotban van, betegséget nem okoz. Súlyos immunhiány esetén reaktiválódik, aktív víruszaporodás indul, az oligodendrocyták károsodása demyelinizációhoz vezet.

AIDS-betegyeknél jellemzően 50–100/μl CD4 sejt-számnál alakul ki a betegség, korábban a meghalt AIDS-betegek 5%-ánál a kórbonctani vizsgálattal kimutatható volt PML.

Kemoterápiás és immunmoduláns szerek hosszú távú használata esetén nő a kockázata. A sclerosis multiplex terápiájára használt natalizumab esetén kimutatták, hogy 2 éven túli használat esetén jelentősen nő a betegség kockázata.

Tünetei: hetek alatt progrediáló gyengeség, látászavar, kognitív funkciózavar, személyiség- és hangulatváltozás.

Diagnózis: immunhiányos állapot. MR-en multifokális, aszimmetrikus, subcorticalis, periventricularis elhelyezkedésű fehérállományi léziók, a betegség késői stádiumában a szürkeállomány is érintett. A diagnózis laboratóriumi megerősítéséhez a liquorból PCR-rel mutatható ki a vírus. Agybiopsziából, post mortem szövetmintából is történhet a vírus kimutatása.

Differenciáldiagnózis: SM új léziója, HIV-encephalopathia, ADEM, toxoplasmosis, központi idegrendszeri lymphoma.

Terápia: az immunrendszer működésének javítása (immunszuppresszív terápia leállítása, AIDS esetén cART), tüneti terápia.

Prognózis: a betegek 30–50%-a 2–6 hónapon belül meghal, a túlélőknél súlyos idegrendszeri károsodás, rokkantság marad vissza.

Posztinfekciózus immunmediált kórképek

Akut disszeminált encephalomyelitis (ADEM)

A központi idegrendszer akut, gyulladással demyelinizációs betegsége, mely gyakran felső légúti vagy enterális tünetekkel járó fertőzések gyógyulási szakaszában jelentkezik. Encephalopathia, multifocalis neurológiai tünetek és jellegzetes MR-eltérések jellemzik. Infekciót vagy ritkábban vakcinációt követően 2–14 nap múlva jelentkezik. Leginkább gyerekeknél (5–13 évesek), fiatal felnőtteknél fordul elő (45.7. táblázat).

A betegség hátterében immunpatológiai folyamat áll, melynek pontos mechanizmusa még nem tisztázott. A szürke- és fehérállományban kiterjedt perivenuláris gyulladás látható monocyta/macrophag és lymphocyta beszűrődéssel, demyelinizációval. A perivascularis demye-

linizáció microgliaaktiválódás következtében alakul ki. Makroszkóposan agyödéma, mikroszkóposan hyperemia, endothelialis és perivascularis ödéma látható.

Általános tünetek: láz vagy hőemelkedés, fejfájás, hányinger, hányás lehet. *Idegrendszeri tünetek:* meningealis tünetek, zavartság, somnolentia, coma, görcsök, változatos fokális tünetek a laesiók helyétől függően. Kiütéses betegségek (morbilli, rubeola, varicella) esetén általában néhány nappal a kiütések megjelenése után kezdődik. Kanyaró esetén 1000-ból 1 esetben alakult ki ADEM az oltás bevezetése előtt.

A liquorlet negatív is lehet, de általában enyhén emelkedett sejtszámot látunk lymphocytákkal, emelkedett összfehérje (1g/l felett), emelkedett myelin bázikus protein, és normális cukorérték mellett. A trigger fertőzés szerológiai vizsgálattal vagy a klinikai kép alapján határozható meg. Kórokozók nem mutathatók ki a liquorból. Az intrathecalis immunglobulinszintézis átmeneti, ezért oligoklonális csíkok a liquorból csak ritkán mutathatók ki. A diagnózis kulcsa az MR, mely az első napokban normális lehet, de pár nap múlva multiplex, kétoldali, azonos korú fehérállományi léziók láthatóak az agyban (subcorticalisan, periventricularisan), agytörzsben, cerebellumban, gerincvelőben.

Differenciáldiagnózis: HSE, EBV encephalitis, neuroborreliosis, Mycoplasma-pneumoniae encephalitis, polio, PML, SSPE, GBS, SM különböző típusai, lymphoma, sinus trombozisz, Reye-szindróma (posztinfekciózus nem gyulladással encephalopathia, aspirin, magas májenzimek, ammónia).

Terápia: szteroid iv., majd per os. Szteroidra nem reagáló esetben intravénás immunglobulin (IVIG) vagy plazmaferesis.

A mortalitás 5% körül van, teljes gyógyulás 60–80%-ban. Maradványtünetek lehetnek: magatartászavarok, epilepszia, mentális retardatio. Kb. 25%-ban fordul elő relapszus. Cerebellitis esetén jobb a prognózis, általában teljes a gyógyulás.

Guillain-Barré-szindróma (GBS)

Posztinfekciózus autoimmun szindróma. Akut gyulladással eredetű polyradikuloneuropathia. Zsibbadás, izomgyengeség, vegetatív funkciók zavara, egyes refle-

45.7. táblázat. Akut disszeminált encephalomyelitis (ADEM) triggereiként felmerült kórokozók és oltások

Vírusok	mumpszvírus, morbillivírus, rubeolavírus, HSV, VZV, EBV, CMV, HHV-6, influenzavírus-A, -B, parainfluenza-vírusok, koronavírusok, hepatitis-A, -B, -C, HIV, enterovírusok, variolavírus, vacciniavírus
Baktériumok	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> , <i>Campylobacter</i>
Paraziták	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium falciparum</i>
Vakcinák	régen állati agyszöveten készült rabies- és JEV-vakcinák

xek csökkenése, illetve hiánya és fájdalom a jellemző tünetek.

Immunológiai háttér feltételezhető, mert myelin ellenes antitestek mutathatók ki a betegek szérumában.

Előfordulása évente 1–2/100 000.

Klinikum. Az idegrendszeri tüneteket általában megelőzi egy felső légúti vagy enterális tünetcsoporttal járó betegség. Ezt követően 2 héten belül jelentkezik a petyhüdt paresis szimmetrikusan, jellemzően az alsó végtagokon. Agyidegek is érintettek lehetnek, majd tachycardia, arrhythmia, illetve a légzőizmok gyengesége jelentkezik.

A tünetek több héten keresztül is fennállhatnak a tünetek javulása előtt.

A GBS-szindrómával mind fertőzések eredetű (bakteriális és virális kórokozók), mind nem fertőzések eredetű etiológiát kapcsolatba hoztak.

A kórokozók között szerepel a *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, cytomegalovírus (CMV), herpes simplex vírus, varicella-zoster vírus, Epstein–Barr-vírus, hepatitisvírusok, HIV és az arbovírusok.

1967-ben jelent meg az első leírás, mely a CMV és a GBS kapcsolatáról szól. A leggyakoribb virális kórokozóként tartják számon. Előfordulhat primer infekció, reaktiváció és reinfekció kapcsán is.

Mind a *Campylobacter*, mind a CMV okozta GBS hosszú gyógyulási folyamattal jár, a CMV-hez kapcsolódó betegség fiatalabb életkorban fordul elő, gyakoribb az agyideg- és a szenzoros érintettség. Légúti tünetek és májfunkciós eltérések is lehetnek. Demyelinizatio az esetek 70%-ában megfigyelhető.

A HHV-1,2,6 és a VZV is kapcsolatba hozható a demyelinizációval, axon degenerációval. Feltételezhetően a gyulladáshoz vezető idegkárosodás a HSV-1,2 antitestek keresztreakciójának következtében jön létre. A molekuláris mimikri a legvalószínűbb mechanizmus, melynek során saját struktúrákkal keresztreakáló külső antigén váltja ki a stimulációt.

VZV inkább immunuszupprimált betegeknél jön szóba. HHV-6 kóroki szerepe GBS esetében ritka.

GBS és az EBV jóval gyakoribb probléma, mivel a vírus a perifériás idegrendszerbe közvetlenül be tud jutni fokális vagy multifokális neuritist okozva, inkább, mint polyneuropathiát. Ugyanakkor érkárosodást is feltételeznek a másodlagos EBV-fertőzés és a GBS között. A vírus az endotheliális sejteket közvetlenül is eléri, illetve immunkomplexek útján is okoz érkárosodást, majd ischaemia következtében létrejön az idegkárosodás.

Olyan hepatitis-B-fertőzésben, amihez GBS is társul, magas HBs-antigénszint található immunkomplex formájában. Feltételezik, hogy az immunkomplex érkárosító, majd ischaemiás hatás váltja ki az idegkárosodását.

A hepatitis-A és -C hasonló mechanizmussal hozható kapcsolatba a GBS-sel.

Dengue-vírus fertőzés esetében is leírtak idegrendszeri érintettséget. Az esetek egy része direkt vírus hatáson alapul, vagy fertőzés utáni autoimmun folyamat eredménye. A patogenezis ez esetben még tisztázásra vár. GBS-szindrómában szenvedő betegeknél denguefertőzés esetében a liquorban található vírusspecifikus IgM-antitestek és az agyszövetből kimutatható vírusrészecskék feltételezik a vírus direkt neurotropizmusát.

Zika-vírus fertőzés lehet tünetmentes, illetve járhat influenzaszerű megbetegedéssel, de esetenként idegrendszeri károsodással, congenitális microcephaliával és GBS-szindrómával is járhat.

A fertőző betegségek jelentős szerepet játszanak mind a GBS, mind az ATM esetében. Az a tény, hogy nem mindenkinél alakul ki GBS, illetve ATM egy fertőzés után, bizonyítja, hogy fontos a kórokozó és a gazdaszervezet kapcsolata a folyamatban.

Terápia: IVIG, plazmaferesis, életfunkciók biztosítása, intenzív ellátás szövődményeinek megelőzése.

Prognózis: a betegek többsége általában több hét alatt, de teljesen meggyógyul. A halálozás 4–7%, a betegek kb. 20%-ának maradandó neurológiai károsodása lesz.

Idegrendszeri megbetegedéseket okozó vírusok rövid leírása

Enterovírus (*Picornaviridae* család)

Epidemiológia. Az ember az egyetlen rezervoár, a terjedés elsősorban fecal-oralis úton történik, ritkábban légúti válalékkal. Mérsékelt égövön a nyár, ősz a szezonaritása, a trópusi és szubtrópusi területeken egész évben jelen van.

Felozthatók poliovírusokra, Coxsackie-, echo- és enterovírus szerotípusokra.

Okozhatnak meningitist, encephalitist, meningoencephalitist is.

Patogenezis. Enterovírus esetében a bejutott kórokozó a gyomor-bél traktusba kerül, ahol az enterocytákat fertőzi meg. Az elsődleges replikáció a Peyer-plakkokban történik, majd eljut a májba, tüdőbe, szívbe. Másodlagos replikáció után jut el a központi idegrendszerbe.

Klinikum. A betegség lefolyása függ a beteg életkorától és az immunológiai állapotától. Tünetmentes fertőzéstől a súlyos lefolyásig terjed a klinikai spektrum. Láz, fejfájás, gyengeség, tarkómerevség, hányás az enterovírus meningitis legjellemzőbb tünetei.

Újszülöttek enterovírus-fertőzése esetében gyakori, hogy több szerv is érintett lehet. Kísérheti májnekrozis,

myocarditis, és nekrotizáló enterocolitis, bár ez utóbbi általában a bakteriális felülfertőződéssel függ össze.

Idősebb gyermekekben az enterovírus okozta meningitis ritkán súlyos, de a gyógyulás elhúzódhat.

A tünetekre jellemző a 38–40 fokos láz, gyakran bifázisos lefolyás. Az első periódus alatt a rossz közérzet jellemző, míg a meningeális tünetek a 2. fázisban jelentkeznek. A két fázis között előfordulhat több, mint egyhetes tünetmentes időszak is. Jellemző még a fejfájás, photophobia, myalgia, de kísérheti hányás, hasmenés, torokfájás, köhögés és kiütések is. Néhány enterovírus-szerotípus jellemző kéz-láb-száját érintő tünetcsoportot hoz létre.

A gyógyulás általában teljes, idegrendszeri maradványtünetek nélkül.

Kivételt képeznek a congenitális hypo- vagy agammaglobulinaemiában szenvedő betegek, ahol az antitest-termeléssel összefüggő immunválasz nem működik, így krónikus meningitis vagy meningo-encephalitis alakulhat ki, sokszor fatális kimenetellel.

A felnőttek enterovírus okozta meningitisére jellemző, hogy hetekig is elhúzódhat a betegség, de a tünetek enyhék.

Diagnosztika. Enterovírus okozta meningitis gyanúja esetén a tünetek megjelenése után egy-két héten belül vett garattörlet (vírus transzport médiumban), és két héten belül vett széketminta küldendő PCR vizsgálatra, ha rendelkezésre áll, liquormintá is.

Terápia. Tüneti kezelés.

LCM-vírus (*Arenaviridae* család)

Epidemiológia, terjedés. Az emberi fertőzés zoonózis, fertőzött rágcsálóval vagy annak váladékával való közvetlen vagy közvetett kontaktus révén jön létre, esetleg kontaminált élelmiszer fogyasztásával.

A terhesség alatt elkapott vírus transzplacentárisan terjedhet a magzatra.

Emberről emberre való terjedést nem írtak le, kivéve fertőzött szerv átültetésével való fertőződést.

Előfordulása olyan helyeken és olyan foglalkozások esetén jellemző, ahol rágcsálókontaktus veszélye fennáll.

Patogenezis. A víruszaporodás elsődleges helye a tüdő. Onnan kerül a véráramba. Elérve az idegrendszeri képleteket, történik a replikáció, gyulladást és így a tipikus tüneteket okozva.

Klinikum. A kialakuló tüneteket a beteg életkora nagymértékben befolyásolja.

Congenitális fertőződés esetében vetélés, magzati halál is lehet a következmény. Az újszülött érintettség változatos lehet. Jellemző a chorioretinitis, gyakori a microcephalia, illetve a hydrocephalus az agykamrákat érintő gyulladás miatt. Intrauterin fertőzés gyanúja esetén idegrendszeri és szemészeti tünetekkel járó esetek-

ben a TORCH-vizsgálat mellett az LCMV-fertőzésre is gondolni kell.

A microcephalia a vírus által gátolt agyfejlődés következménye. Más agyi elváltozások is jellemzőek, mint az agykamrák körüli meszesedés, kérgi dysplasia, fokális agyi destrukció és cerebelláris hypoplasia. A microcephalia és az agykamrák körüli meszesedés gyakran vezet mentális retardációhoz, spastikus végtagokhoz és epilepsziához. Azoknál a betegeknél, akiknél cerebelláris hypoplasia alakul ki, ataxia és enyhébb tanulási nehézségek jellemzők.

A gyermek-, illetve felnőttkori megbetegedés relatíve enyhe lefolyású, és teljes lehet a gyógyulás.

Az esetek egy része tünetmentesen zajlik.

Jellemzően kétfázisú a betegség. A prodromális szakban influenzaszerű tünetek jelentkeznek, majd láz, fejfájás, gyengeség, ízületi és izomfájdalom, tarkókörttség jellemző, de előfordulhat fénykerülés, hasi fájdalom, hasmenés, valamint hányinger, hányás is. A betegség lefolyása 1–3 hét, bár a tünetek hónapokig fennállhatnak.

Előfordulhat myelitis transversa és Guillain-Barré-szindróma is.

Laborleletekben lehet leukopenia, thrombocytopeia, májenzim-emelkedés.

A fehérvérsejtek megjelenése a liquorban általában nem tér el más kórokozók okozta meningitiszes esetektől. Néhány százra vagy pár ezerre emelkedik a sejtszám.

Transzplantált betegekben súlyos lefolyású lehet. Encephalopathia, coagulopathia, hasi fájdalom, thrombocytopeia, láz, leukocytosis jelentkezhet.

Differenciáldiagnosztika. Congenitális LCMV-fertőzésnél a TORCH tagjaitól kell elkülöníteni. VZV, parechovírus, HIV okozhat hasonló tüneteket. A CMV- és toxoplazma-fertőzéstől nehéz klinikailag elkülöníteni, mert mindegyik okozhat microcephaliát, intracranialis meszesedést és chorioretinitist. Ezért szükség van laboratóriumi tesztelésre, beleértve a víruskimutatást és szerológiát. Vannak nem fertőző eredetű betegségek (kromoszóma-rendellenességek, genetikai betegségek), melyek hasonlíthatnak az LCMV-fertőzésre. Hasonló tüneteket okozhat az Aicardi-Goutieres-szindróma, mely egy autoszomális recesszív öröklődő betegség. A másik genetikai eredetű betegség a pseudo-TORCH-szindróma. Itt a terhességi anamnézis és a chorioretinitis jelenléte (ami LCMV-fertőzésben mindig jelen van), dönti el a fertőzés etiológiáját.

Diagnosztika. Elektronmikroszkópos kimutatás, immunhisztokémiai módszerek. Vírus izolálása liquorból hasznos lehet postnatalis LCMV-fertőzésben.

Nukleinsav-kimutatás. Congenitális fertőzés során a korábban LCM-vírussal fertőződött újszülött nem hordozza a vírust, ezért inkább a szerológiai tesztek hasznosak. Vírus-specifikus IgM és IgG kimutatása immunfluoreszcens eljárással szenzitívebb, mint a komple-

mentkötési vizsgálat. Megfelelő érzékenységgű az ELISA-vizsgálat is.

Szerológiai vizsgálatok (vírus-specifikus IgM- és IgG-kimutatás) immunfluoreszcens módszerrel vérből és liquorból.

Terápia. Specifikus terápia nincs. Súlyos esetekben a ribavirin (gyengén penetrál a liquorba) szóba jön, ígéretes a favipavir, egyelőre csak kísérleti stádiumban. Mivel a vírusreplikációt a betegség korai szakaszában gátolja, ígéretes lehet arenavírusok ellen, ugyanakkor kevésbé sejttoxikus, mint a ribavirin. Nincs adat arra, hogy a pre- vagy postnatalis LCMV-fertőzést megakadályozná emberben.

Nyugat-nílusi vírus (*Flaviviridae* család)

Az arbovírusok közé tartozik, West-Nile vírus (WNV) néven is ismert.

Kezdetben enyhe lefolyású betegség volt, enyhe idegrendszeri érintettséggel, mely azóta sokat változott. Az 1990-es évek óta a vírus jóval virulensebb lett, az utazások megnövekedett száma miatt elterjedt a világban, hazánkban is endémiás. Szezonális, késő nyártól októberig tart.

Klinikum. A tünetekkel járó esetek kb. 1%-ánál alakulnak ki idegrendszeri tünetek, hirtelen kezdődő erős fejfájás, tarkókötöttség, izomgyengeség, az alsó végtagok nagyfokú gyengesége, remegés, parkinsonizmus, kóros reflexek kialakulása, mentális zavarokkal jelentkező serosus meningitis, encephalitis és poliomyelitishez hasonló tünetek, esetenként acut flaccid paralysis vagy Guillain-Barré-kórkép is kialakulhat.

Immunszupprimált és idősebb emberekben nagyobb esélye van az idegrendszeri tünetek kialakulásának.

Diagnózis. A CT normál, nem segít a diagnózis felállításában, legfeljebb más etiológia kizárásában. Mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) leggyakrabban normál, még súlyos encephalitisben is. Klinikai gyanú esetén a laboratóriumba natív vérminta, EDTA-s vér, vizelet-, valamint liquor-minta küldendő, ha rendelkezésre áll.

A betegség igazolásához elengedhetetlen a specifikus laboratóriumi kimutatás elsősorban szerológiai módszerekkel (indirekt immunfluoreszcens eljárás, ELISA, vérből és liquorból). Ezt egészítik ki a molekuláris diagnosztikai módszerek liquorból, savóból, vizeletből.

Neuroinvaszív betegség esetében vírus-specifikus IgM található a betegek savójában és liquorában. Bizonyító erejű a vírusizolálással kapott pozitív eredmény is vérből, illetve liquorból, vírusnukleinsav kimutatása vérből, liquorból, esetleg vizeletből.

Terápia, megelőzés. Világszerte jelen van a vírus, madarakkal érintkező emberek veszélyeztetettek. Elméletileg létezhetne védőoltás ellene, de inkább a szűnyog elleni védekezés kap hangsúlyt, és a különösen veszélyeztetett immunszupprimáltak védelme.

Mumpszvírus (*Paramyxoviridae* család)

Epidemiológia. Terjedése jellemző a légúti váladékokon keresztül, téli, kora tavaszi időszakban fordul elő gyakrabban.

Erősen neurotrop vírus, a védőoltás bevezetése előtt a fertőzöttek 30%-a érintett volt. Ezt mutatta a pleocytosis a liquorban. A tünetes központi idegrendszeri fertőzés kevésbé gyakori, de jelentős. Az esetek 5–10%-ában kíséri meningitis a parotitiszes tüneteket, encephalitis < 0,5%. A nem oltottak között most is magas az aránya a mumpszvírus okozta encephalitisnek. A meningoencephalitiszek 20–60%-ában nincsenek parotitiszes tünetek.

Diagnosztika. Korai stádiumban molekuláris vizsgálattal (PCR) vérből, liquorból, garatmintából és vizeletből.

Szerológiai módszerekkel vírus-specifikus IgM-, IgG-ellenanyag meghatározásokkal vérből, illetve liquorból következtethetünk a vírus kóroki szerepére. Immunfluoreszcens, ELISA-vizsgálat. Fontos az eredmény körültekintő értékelése az antitestek más vírusokkal való keresztreakciója miatt.

Herpesvírusok (*Herpesviridae* család)

A *Herpesviridae* családba tartozó valamennyi humán herpesvírus képes latenciára és reaktivációra. A HSV-1, HSV-2 és a VZV neurotrop vírusok és képesek az idegdúcokban megbújni.

Herpes simplex vírus 1, 2 (HSV-1, HSV-2)

Meningitis. Asepticus meningitis gyakori velejárója a HSV-2 fertőzésnek. Tipikus formája a Mollaret-meningitis, 5 napig tartó visszatérő asepticus meningitis forma. Több héttől akár évekig is fennállhat. Erős fejfájás, láz, hányás, fotofóbia, akár hallucinációk, zavartság kísérhetik. Az esetek körülbelül felében hosszú távú memória, koordinációs és egyensúlyzavar is fennállhat.

Megelőzhetik a genitális herpeszre jellemző tünetek, de ezek hiányozhatnak is. A diagnosztika a vírus liquorból való kimutatásán alapszik, molekuláris módszerrel.

A kezelés antivirális szerrel, elsősorban acyclovirral történik, amely az ismétlődő meningitiszes epizódok előfordulását csökkenti.

Encephalitis. A HSV-encephalitis (HSE) az egyik legrosszabb prognózisú vírusencephalitis. Kezelés nélkül letalitása 70%. Ez kezeléssel 20%-ra csökkenthető, de a kezelt betegek 70%-a maradványtünetekkel gyógyul. Az USA-ban a vírusos agyvelőgyulladások 10–20%-át okozza.

Világszerte előfordul, szezonális nem jellemző. A HSV okozhat meningitist és meningoencephalitist is.

Az alfa herpesvírusok primer infekcióját követően a vírus a szenzoros ganglionokban latens fázisban van és időnként reaktiválódik. Immunkompetens egyénben ez általában csupán mucocután laesióval jár, míg immunkompromittált személyeknél súlyos fertőzést okozhat.

A vírus a primer fertőzés vagy a reaktiváció során retrográd axonális transzporttal jut a központi idegrendszerbe. A HSE 90%-át HSV-1 okozza, ennek 30%-a primer infekciót követően alakul ki, a maradékot a vírus reaktivációja vagy reinfekciója okozza. Az élet első heteiben jelentkező HSE-t HSV-2 primer infekciója, a 3–6 hónapos kor utáni HSE-t a latens HSV-1 reaktivációja okozza. HSV-2 még immunkompromittált betegeknél okoz encephalitist.

Hisztopatológia: HSE-ben akut gyulladás, vérzés, pangás látható a temporális lebenyben és a közeli limbikus rendszerben. Újszülötteknél sokkal kiterjedtebb a folyamat. HSE korai stádiumában a fertőzött régió idegsejtjeinek citoplazmája összezsugorodik, akut ischaemia van jelzett pangással, kapilláristágulattal és vérzéssel. Első 2–3 napban neutrophilbeáramlás jellemző, később macrophagok, lymphocyták válnak dominánssá. 3 hét után nyilvánvaló necrosis látható gyulladással és gliosisal, a vírus ekkor már nem mutatható ki.

Immunkompromittált betegeknél atípusos kép, kiterjedtebb laesio van az agyban, akár agytörzsben, cerebellumban is, temporális érintettség nem mindig van, a hisztopatológiai kép atípusos, hiányzik a necrosis és a vérzés, nagy mennyiségű vírus van jelen, ami 3 hét után is kimutatható, gyulladással jeleket nem mutató laesiók. A kiterjedtebb fertőzés és a kisebb szövetkárosodás az inkompetens immunválasz következménye.

Jellemző tünetegyüttes: láz, fejfájás, magatartásváltozás, fokális görcsök, göctünetek.

A diagnosztika gold standardja régebben az agybiopszia volt, de mára leváltotta a vírus DNS-ének kimutatása a liquorból, amit PCR-rel végeznek.

Jellemző liquorkép: enyhén emelkedett fehérje, normál glukóz, 5–500/μl sejt, lymphocytatúlsúly, vörösvérsejtek jelenléte. PCR az első 3 napban lehet negatív, a 4–10. nap között általában pozitív, 10–14 nap acyclovir kezelés után már többnyire negatív. Multiplex PCR negatív eredménye lehet fals negatív (94%-os szenzitivitás). Ép vér-agy gát mellett az IgM kimutatása liquorból 10–14 nappal a tünetek fellépése után igazolja a HSE-t. Ha az IgM kimutatása ELISA-val történik, nehezíti az értékelést, hogy a pozitivitást okozhatja aspecifikus reakció. Ugyanez igaz az IgA-ra is. Az antitestek immunfluoreszcens módszerrel való vizsgálatával ez kiküszöbölhető, és IgG-nél titer is vizsgálható, de a módszer az ELISA-nál drágább és munkaigényesebb. Az IgM és IgA a savóban primer fertőzésnél és reaktivációnál is megemelkedhet, így IgM-pozitivitás nem bizonyítja, hogy primer fertő-

zéssel állunk szemben. A savóban labialis és genitális herpesznél is megemelkedik az ellenanyagok szintje.

Általában az infekciós vírusencephalitiszeknél nem jellemző relapszus, de HSE-nél előfordul. Legtöbbször a vírusellenes kezelés befejezését követő 3 hónapban jelentkezik. Gyermekeknél gyakoribb, mint felnőtteknél. A relapszusok egy részét ismételt vírusszaporodás okozza, ilyenkor a HSV a liquorból kimutatható, a beteg acyclovir kezelésre jól reagál. A régebben leírt vírusreaktivációval járó esetek egy része a nem megfelelő ideig vagy nem megfelelő dózisban adott acyclovir kezelés következménye lehetett. A relapszusok másik részét immunmediált gyulladással okozza, ezeknél a vírus nem mutatható ki a liquorból, viszont kimutathatóak NMDA-receptor elleni vagy más szinaptikus fehérjék elleni IgG antitestek.

Terápia: acyclovir 14–21 napig. Acyclovir rezisztencia ép immunitásúaknál nagyon ritka. Immunszuppresszívumoknál, ha kialakul, foscarnet adható. Ha mellékhatások miatt kell váltani az acyclovirról, vidarabin a választandó szer.

Varicella-zoster vírus (VZV)

A VZV sokféle központi idegrendszeri kórképet okozhat: meningitist, encephalitist, cerebellitist, myelitist és Ramsay–Hunt-szindrómát. Leggyakoribb a cerebellaris ataxiával járó cerebellitis, mely általában teljes gyógyulással jár. A fejlett országokban a vírusos encephalitis és meningitis második leggyakoribb oka volt a HSV, illetve az enterovírus után, de az oltásoknak köszönhetően most már csökken a gyakorisága. Két fő rizikófaktora van, az 50 év feletti életkor és a csökkent T-sejtes immunitás. A VZV központi idegrendszeri vasculitist is okozhat, ami ischaemiás stroke-hoz vezet. Bár sok beteg a VZV-fertőzésből teljesen felépül, de az, hogy mennyire lesz teljes a gyógyulás, nagyban függ a betegség manifestációjától (pl. stroke) és a beteg immunstátuszától. Gyerekeknél a primer fertőzés nem csak infekciós encephalitist okozhat, hanem immunpatológiai mechanizmussal ADEM-et is kiválthat. Az övsömörnél a reaktiválódó vírus retrográd axonális transzporttal jut a központi idegrendszerbe és okoz fertőzést.

Tünetek: fejfájás, láz, hányás, tudatzavar, esetleg görcsök.

Diagnózis: típusos klinikum (kiütések), szerológia, liquor PCR.

Terápia: iv. acyclovir, másodikként választható gan-cyclovir. Vasculitis esetén szteroid.

Epstein–Barr-vírus (EBV)

Az Epstein–Barr-vírus (EBV) a fertőző mononukleosis kórokozója. Többnyire enyhe a betegség, de okozhat me-

ningitist, encephalitist, myelitis transversát. Az encephalitishez társulhatnak a típusos mononucleosis tünetei, de ezek hiányozhatnak is, és csupán láz és fejfájás előzi meg az encephalitist. Immunkompetens betegeknél 0,7–5% között van a központi idegrendszeri kórképek előfordulási aránya, immunkompromittált betegeknél magasabb. Többnyire teljes a gyógyulás, de ritkán letális is lehet.

Az Epstein–Barr-vírus fertőzést is összefüggésbe hozták Mollaret-meningitisszel.

Diagnózis: szerológia és/vagy pozitív liquor EBV PCR.

Terápia: adható acyclovir, ganciclovir, valganciclovir.

Cytomegalovírus (CMV)

CMV-vel a felnőtt emberek 50–80%-a fertőződik 40 éves korára. A magas szeropozitivitási arány ellenére ritkán okoz központi idegrendszeri fertőzést. Elsősorban immunkompromittáltaknál (HIV-betegek, transzplantáltak) diffúz encephalitist, zavartságot, pszichomotoros meglassulást, agyidegtüneteket okoz, gyakran retinitisszel.

Diagnózis: liquor CMV PCR.

Terápia: 14–21 napig kombinált ganciclovir+foscarnet kezelés, majd kisebb dózisu fenntartó kezelés. Fontos az immunstátusz javítása.

Human herpesvírus 6, 7 (HHV-6, HHV-7)

A HHV-6 és HHV-7 ubiquiter T-lymphotrop vírusok, melyekkel a legtöbb ember már kora gyermekkorban fertőződik. A primer infekció jellemzően csecsemőkorban történik, a gyermekek 80%-a két éves korára szeropozitív. A típusosan 3 napig tartó magas lázzal, majd a láz megszűnésekor testszerte megjelenő tüsszúrászerű vörös kiütésekkel jelentkező primer fertőzés a hatodik gyermekbetegségnek is nevezett roseola infantum, melynél a magas láz mellett jelentkezhet görcs, báyadttság, aluszékonyság, a kutacs elődomborodása. Az esetek egy részében ilyenkor CT-elváltozások is láthatóak az agykéregben. Így elfogadott, hogy a primer infekcióhoz társulhat meningitis, meningoencephalitis. A vírus a primer fertőzés után latenciában van a mononuclearis sejtekben. Immunkompetens felnőtteknél is előfordul nagyon ritkán primer infekció, illetve reaktiváció, de immunszuppresszív állapotban ennek sokkal nagyobb a kockázata.

A vírusok központi idegrendszeri kórképekben játszott szerepét még vizsgálják, de esetleírások szerepelnek az irodalomban. Kapcsolatba hozták őket meningitis, meningoencephalitis, faciális paresis, vestibularis neuritis, demyelinizációs betegségek, hemiplegia kialakulásával, immunszupprimáltaknál limbikus encephalitisszel, de leírtak korábban egészséges csecsemőnél fulmináns agyödémával járó letális encephalitist is.

Immunszupprimáltaknál és kisgyermeknél központi idegrendszeri fertőzés esetén vizsgálandó kórokozók. Immunkompetens betegeknél, amennyiben más okok, kórokozók nem igazolhatók, acyclovirra nem reagáló esetekben felmerül a szerepük.

Diagnózis: elsősorban liquorból PCR-rel való kimutatással történik, de a fehérvérsejtekben latensen jelen levő vírusok nehezítik a pozitív eredmény értékelését.

Terápia: normál immunstátuszú gyerekeknél általában jóindulatú kórkép, elegendő tüneti kezelés. Immunszupprimáltaknál és súlyosabb lefolyás esetén foscarnet, ganciclovir adandó. Immunpatológiai folyamat esetén szteroid, IVIG.

Herpes-B-vírus

A vírus hordozó majom harapása útján jut be a szervezetbe, néhány nap múlva a behatolási kapuban hólyagok jelennek meg, majd 7–10 napon belül kifejlődik a legtöbbször halálos, légzésbénulással végződő encephalitis. A veszélyességhez hasonlóan a fertőzés megelőzésében nagy jelentősége van a seb alapos tisztításának és megfelelő fertőtlenítésének.

Diagnózis: majomharapás, majomkontaktus az anamnézisben, az érintett majom nyálából PCR végezhető, a betegtől 0. időpontos és rekonvaleszcens savó antitestvizsgálata (ezt nehezíti a HSV-vel való közeli rokonság miatti keresztreakció), tünetek jelentkezése esetén a beteg nyálából, hólyagbennéből PCR.

Terápia: ganciclovir.

Rabies-vírus (*Rhabdoviridae* család)

Epidemiológia. A kórokozóra valamennyi melegvérű állat fogékony, a veszélyesség vírusának terjesztésében a húsevő ragadozóknak van kiemelt szerepe. Emberről emberre terjedése nagyon ritka. A beteg állat nyálával ürülő kórokozó általában harapás, ritkán karmolás útján kerül az emberi szervezetbe, még ritkábban a fertőző nyál emberi nyálkahártyára, bőrsérülésbe jutása révén történik a fertőzés. A leggyakoribb fertőzésforrás a kutya, a macska, a róka, de egyéb házi- és vadállatok, denevérek is lehetnek. A világ egészét tekintve az esetek 99%-a kutyaharapáshoz kapcsolódik. Ázsia és Afrika országaiban több tízezer halálesetet okoz évente, az érintettek 40%-a gyermek. A WHO célja, hogy 2030-ra a kutyaharapás okozta emberi veszélyesség esetek száma nullára csökkenjen a világban. Amerikában a denevérekhez kapcsolható a veszélyesség-esetek többsége, Ausztráliában és Nyugat-Európában is közegészségügyi fenyegetést jelent a denevérrabies.

Patogenezis. A vírus a behatolás helyén szaporodik, majd az idegrostok mentén jut el a központi idegrendszerbe, ahol a neuronokat fertőzi. A fertőzöttséget jelző

Negri-testek a hippocampus és a cerebellum Purkinje-sejtjeiben láthatóak legnagyobb számban. A központi idegrendszerből a vírus az idegek mentén más szervekbe, corneába, nyálmirigybe terjed, ahonnan tovább fertőzhet.

Klinikum. Az inkubációs idő a behatolás helyétől és a bejutott vírus mennyiségétől függ, rendszerint 30–60 nap, de akár 1 év is lehet. Bevezető tünetként láz és a behatolás helyén fájdalom, majd paraesthesia jelentkezik. A betegségnek két formája van. A dühöngő formára nyugtalanság, izgatottság, különös viselkedés, hallucinációk, görcsök, hydrophobia jellemző, nagy mennyiségű,

sűrű, tapadós nyál képződik. Gyors progressziót követően pár nap alatt beáll a halál légzési elégtelenség következtében. A kb. 20%-ban előforduló bénulásos forma nehezebben ismerhető fel, ennél petyhüdt bénulás alakul ki a behatolás környékéről indulva, a dühöngő formához képest lassúbb progresszió, fokozatosan kialakuló kóma jellemző, majd légzésleállás következtében beáll a halál. A betegség alatt csak tüneti kezelésre van lehetőség.

Diagnózis. Az anamnézisben szereplő állatharapás és a jellegzetes tünetek alapján a diagnózis általában egyértelmű. A bénulásos formát Guillain–Barré-szindrómától kell elkülöníteni. A betegség korai szakaszában cornea-

45.8. táblázat. Idegrendszeri kórképet okozó vírusfertőzés gyanúja esetén beküldendő minta típusa és a kimutatás módja

Vírus	Beküldendő minta típusa	Kimutatás módja
HSV-1, HSV-2	liquor, natív vérminta	PCR, szerológia
Varicella–zoster vírus	liquor, natív vérminta	PCR, szerológia
Epstein–Barr-vírus	liquor, natív vérminta, EDTA-s vér	PCR, szerológia
Cytomegalovírus	liquor, natív vérminta, EDTA-s vér	PCR, szerológia
HHV-6, HHV-7	liquor, natív vérminta, EDTA-s vér	PCR
Enterovírus (Coxsackie-, echo-, enterovírusok)	széklet, liquor, váladékok (légúti, szem), VTM-ben vett garat	PCR
AFP gyanúja esetén enterovírus (Coxsackie-A, -B, echo, EV-70, -71, polio-1,2,3)	natív/alvadásgátolt vér, liquor, torokmosó folyadék a betegség első hetében, a betegség első két hetében 2 (legalább 24 órás időközzel vett) székletminta	PCR, vírusizolálás és -tipizálás
Nyugat-nílusi vírus	natív vérminta, EDTA-s vér, vizelet, liquor	szerológia, PCR
Kullancsencephalitis-vírus	natív vérminta, EDTA-s vér, vizelet, liquor	szerológia, PCR
Japán encephalitis vírus	natív vérminta, EDTA-s vér, vizelet, liquor	szerológia, PCR
Egyéb arbovírusok	natív vérminta, EDTA-s vér, vizelet, liquor	szerológia, PCR
LCMV	natív vérminta, EDTA-s vér, liquor	szerológia, PCR
Mumpszvírus	natív vérminta, VTM-ben vett garat, vizelet, liquor	szerológia, PCR
Morbillivírus	natív vérminta, VTM-ben vett garat, vizelet, liquor	szerológia, PCR
Rubeolavírus	natív vérminta, VTM-ben vett garat, vizelet	szerológia, PCR
JC-vírus	natív vérminta, vizelet, liquor	PCR
HIV	natív vérminta, EDTA-s vér	szerológia (p24 Ag+HIV antitest), PCR
Humán T-sejtes leukémia vírus (HTLV)	natív vérminta, EDTA-s vér	szerológia, PCR
Humán parvovírus-B19	natív vérminta, EDTA-s vér, liquor	szerológia, PCR
Rabies-vírus	corneakaparék, nyaki bőrbíopszia, nyálminta	immunfluoreszcens teszt (antigénkimutatás), PCR
Rotavírus	széklet	antigénkimutatás
Légúti vírusok (adenovírus, influenza-A, -B-vírus, parainfluenzavírus, RS-vírus)	vérsavó, torokmosó, VTM, BAL, orr-garat váladék	szerológia, PCR

kaparékból, nyaki bőrbioopsziából, később nyálból végezhető antigénkimutatás immunfluoreszcens vizsgálattal, illetve nukleinsav-kimutatás PCR-rel.

Megelőzés. Mivel terápia nincs, és a betegség a tünetek megjelenése esetén csaknem 100%-ban halálos, a megelőzés és a posztexpozíciós vakcinálás nagyon fontos. A rezervoár fajok (Magyarországon a róka) per os családokkal való vakcinálása, a közvetítő fajok (elsősorban kutya) évenkénti vakcinálása a vírus előfordulását hazánkban jelentősen csökkentette. Külföldre utazás esetén viszont veszélyesség szempontjából nagyobb kockázatú helyekre lehet eljutni, ennek veszélyét érdemes tudatosítani. Embernél veszett vagy veszettségre gyanús állat harapása, karmolása vagy nyálával történt kontaktus után posztexpozíciós profilaxist alkalmaznak. Állatharapás esetén nagyon fontos a seb mielőbbi alapos szappanos vizes mosása, öblítése, majd fertőtlenítőszerrel való alapos fertőtlenítése a bejutó vírusszám minimálisra csökkentése érdekében.

SARS-CoV-2 (*Coronaviridae* család)

A vírusfertőzés következtében kialakult idegrendszeri szövődmények kialakulhatnak egyrészt direkt módon. Emellett azonban a súlyos pneumonia hypoxiás, ischaemiás hatása is vezethet idegrendszeri károsodáshoz. Metabolikus elváltozások, a heves immunválasz, citokinvihar is befolyásolhatja az idegrendszer működését. A COVID-19 betegség sokféle klinikai kórformát okozhat az idegrendszerben. Encephalitis, meningitis, akut disz-

szeminált encephalomyelitis, ischaemiás, haemorrhagiás stroke, ami a perifériás idegrendszert érinti, a szag- és ízérzés elvesztése jelentkezhet. Beindulhat autoimmun folyamat is, melynek következményeként akut haemorrhagiás encephalitis, illetve Guillain-Barré-szindróma is kialakulhat. Ezen multifaktoriális patogenezisnek a feltárása még folyamatban van.

Az idegrendszeri megbetegedést okozó vírusfertőzések gyanúja esetén beküldendő minták típusát és a kimutató módját foglalja össze a 45.8. táblázat.

IRODALOM

- Budai J. Neuroinfekciók in Ludwig E. (szerk.): Infektológia. Budapest, Medicina, 2021, 231-249.
- Clayton A. Wiley. Emergent Viral Infections of the CNS. J Neuropathol Exp Neurol. Vol 79 No. 8 August 2020 pp. 832-842.
- David N. Irani. Aseptic Meningitis and Viral Myelitis. Neurol. Clin. 2008 August 26 (3):635-viii doi:10.1016.2008.03.003.
- Kum Thong Wong, Leroy R. Sharer, Catherine (Katy) Keohane, et al. Infections of the Central Nervous System: Pathology and Genetics. First Edition. Edited by Fabrice Chrétien, 2020.
- Venkatesan A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the International Encephalitis Consortium. Clin Infect Dis. 2013, 57: 1114-1128.

46. KIÜTÉSES VÍRUSBETEGSÉGEK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA

RIGÓ ZITA

Bevezetés

A vírusfertőzésekhez gyakran társulnak kiütéses tünetek, amelyek a bőrön (*exanthema, eruptio cutis*) és a nyálkahártyákon (*enantheme*) változatos módon jelenhetnek meg. A vírusok bejutása a szervezetbe nyálkahártyákon keresztül (légutakon, cseppfertőzéssel, alimentáris úton), vizek és szennyvizek közvetítésével, szexuális úton), rovarcsípés útján (például szúnyog, kullancs), hámsérüléseken át (például állatgondozók) vagy egyéb utakon (például iatrogén fertőzések, vérkészítmények) történhet. A bőrtünetek megjelenését többféle folyamat eredményezi, szerepe lehet a lokálisan zajló vírusreplikációnak, az immunválasz különböző tényezőinek, immunkomplexeknek, hiperszenzitív reakciónak, gyulladáshoz vezető faktoroknak, vasculitiseknek, vasculopathiáknak, valamint a következményes extravasatióknak is.

Az *exanthema virosum* kifejezés gyakran bizonytalan eredetű vagy laboratóriumi igazolásra váró vírusfertőzés gyanúját jelenti. A különböző tünetek és a kiütések manifesztálódása időben eltérhet egymástól a megbetegedések eltérő fázisaiban kezdődve.

Elkerülve az „*ignoramus et ignorabimus*” („nem tudjuk és nem is fogjuk megtudni”) szemléletet, kiváltképpen törekedni kell a kiütéses panaszok kórokozójának felderítésére 1. a gravidáknál, 2. az immunkompromittált személyeknél, 3. és a kötelezően bejelentendő fertőzések gyanúja esetén, gondoskodva a kötelező járványügyi mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálatokról is (többszörösen módosított 18/1998 (VI. 3.) NM. rendelet).

Fejezetünk célja a mindennapi gyakorlathoz szükséges rendszerező áttekintés, hangsúlyt helyezve a különböző vizsgálati mintákra. Az egyes kórokozók és megbetegedések tárgyalásakor részletesebb ismeretekre vonatkozóan könyvünk más fejezeteire és egyéb szakirodalmakra vagyunk hivatkozva.

A kórképek felosztása

A vírusos kiütéses megbetegedések bőrtünetei a következő gyakoribb, jellegzetes morfológiai jellemzők alapján különíthetők el:

- *maculosus* (foltos), *papulosus* (göbcsés), *maculopapulosus* (foltos-göbcsés);
- *erythematosus* (bőrpír; *erythematosus* háló, rajzolat);
- *vesicularis* (<1 cm)/*bullosus* (hólyagcsás, hólyagos);
- *pustulosus* (gennyel telt), pörkösödő, hegesedő, *necrotizáló* (elhaló);
- *maculosquamosus* (foltos-pikkelyes), *papulosquamosus* (göbcsés-pikkelyes)
- *verruccosus/papillomatosus* (szemölcsös);
- *purpurás/haemorrhagiás* (vérzéses);
- *sine eruptione* (a kiütések hiánya).

A morbilli, a rubeola, a skarlát, az urticaria és más betegségek kiütéses elemei a sajátosan jellemző morfológiájuk alapján különböztethetők meg. Ezek elnevezéseiből származtatott kifejezésekkel az egyéb kóroki hátterű bőrelváltozások is leírhatók. Ilyen módon nevezzük a bőrjelenségeket morbilliform, rubeoliform, skarlatiniform, urticariform, továbbá erythematosus, vesiculosus, bullosus, verrucosus stb. jellegűnek.

Fejezetünkben a vírusok által okozott kiütéses megbetegedések a kiütések morfológiai jegyeire és etiológiájára hagyatkozva kerülnek tárgyalásra az alábbiakban látható főbb rendszerezési szempontok szerint. Mivel a megbetegedések különböző eredetű beosztásai, csoportosításai között többszörös átfedésekkel találkozhatunk, a 46.3. táblázat (lásd jelen fejezet Differenciáldiagnosztikai összefoglalás c. rész) részletesebb összefoglalást nyújt a terjedési mód, a kórokozók és a tünetek együttes áttekintésével.

Vírusos kiütéses megbetegedések morfológiai jegyek és etiológia szerinti csoportosítása és differenciáldiagnosztikája:

- Jellegzetes bőrtünetek morfológiai jegyek szerinti felosztása
- Klasszikus gyermekkori kiütéses fertőző betegségek hagyományos besorolása
- Virális eredetű hólyagos bőr- és nyálkahártyatünetek
- Egyéb herpesvírus-fertőzésekhez társuló bőrtünetek
- Kiütéssel járó szindrómák vírusfertőzésekben
- Vírus-gyógyszer interakciók
- Szervrendszerek vírusfertőzéseikhez társuló bőrtünetek
- Kiütéssel együtt járó légúti fertőzések

- Idegrendszeri tünetekkel járó fertőzések
- Gastroenteritist és kiütést okozó vírusfertőzések
- Hepatitist okozó vírusok és kiütések
- Szexuális úton terjedő fertőzések/betegségek (STI/STD)
- Zoonózisok és egyéb vírusfertőzések differenciáldiagnosztikája
- Lázzal, kiütéssel, polyarthritissel járó vírusfertőzések
- Vírusos haemorrhagiás lázak és thrombocytopeniával, purpurával, petechiával járó egyéb vírusfertőzések
- Poxvírusok
- Differenciáldiagnosztikai összefoglalás
- Kiütéseket okozó egyéb kórképek
- Kiütéseket okozó egyéb fertőzések
- Kiütéses megbetegedések virológiai vizsgálataihoz szükséges minták és vizsgálati módszerek

Klasszikus gyermekkori kiütéses fertőzőbetegségek hagyományos besorolása

A kiütéssel járó klasszikus fertőzőbetegségek átvészelése többnyire gyermekkorban történik. A fogékony személyek bármely korosztályban megfertőződhetnek. A hagyomány szerinti besorolásuk jellemző tüneteik megfigyelésén alapult (46.1. táblázat). A felosztás azonban nem terjed ki az összes gyermekkori klasszikusnak mondható és jól ismert fertőzésre (pl. *varicella*, *enterovírus*-fertőzések, *variola vera* stb.).

Kanyaró, rubeola és a bakteriális eredetű skarlát

A kanyaró (morbilli) és a rózsahimlő (rubeola) vírusfertőzés okozta megbetegedések, lappangási idejük általában hosszabb, *morbilli* esetében 10–12 nap, *rubeolánál* 14–21 nap. A *skarlát* bakteriális eredetű megbetegedés (*eritrogén toxint termelő A csoportú Streptococcusok*), ennek megfelelően lappangási ideje és a prodromális időszak rövidebb (2–6 nap).

A primér *kanyaró* és a rózsahimlő, valamint a *skarlát* jellemző tüneteik és lefolyásuk alapján kevésbé okoznak diagnosztikus nehézséget. A primér morbilli-fertőzéssel szemben *rubeola*-fertőzésre utal az enyhébb lefolyás, az enyhe vagy (főképp gyermekeknél) hiányzó prodromális tünetek; néhány nappal a kiütés megjelenése előtt már megduzzadt nyirokcsomók észlelhetők, tipikus lokalizációban a fül mögött, a nyakon és a tarkón (*Theodor-Klatsch-tünet*). A nyirokcsomó-duzzanatok testszerte is megjelenhetnek. Skarlátban elsősorban az állkapocs mögötti nyirokcsomók duzzadnak meg. Rubeolára jellemző még a láztalan állapot vagy a hőemelkedés, illetve

a kiütéssel együtt jelentkező alacsony láz, a *conjunctivitis* és a felső légutak enyhe hurutos állapota. *Morbilliben* a prodromális hurutos tünetek a felső légutakban erőteljesek, igen kifejezett a *conjunctivitis* is, ezek által jellegzetes *facies morbillosa* képe alakul ki, amelyet köhögés és magasabb láz kísér. A láz az exanthema megjelenésekor tovább emelkedik, később csökkenésnek indul. A trópusokon a szem hurutos szövődményeként gyakori a vaksággal járó *corneafekély*. Morbillire jellemző a lobos elváltozás a lágy szájpadon és a buccalis nyálkahártyán. Utóbbi helyen és néha az ajkak belső felületén és a gingiván észlelhetők a *Koplik-foltok*, már a bőrkiütések megjelenése előtt 2–3 nappal és utána még két-három napig. Eleinte különálló *enanthemák* láthatók, majd a lob összefolyik, tűszúrásnyi sárgás pontocskák, 2–3 mm átmérőjű szürkésfehér, vörös udvarral körülvett elváltozások jelennek meg, ezek azonban hiányozhatnak is. *Skarláthoz* is társulhat *enanthema*, ezek tűszúrásnyi vörös maculák és petechiák az uvulán, a kemény és a lágy szájpadon. Rubeolában az esetek 20 százalékában jelennek meg *enanthemák* a lágy szájpadon vörös tűszúrásnyi eruptiók formájában (*Forschheimer-jel*). Skarlátban jellemző még a jellegzetes nyelvgyulladás (fehér lepedék

46.1. táblázat. Klasszikus gyermekkori kiütéses fertőzőbetegségek hagyományos besorolása

Első betegség	kanyaró (<i>morbilli</i>)*
Második betegség	vörheny, skarlát (<i>scarlatina</i>) – (eritrogén toxint termelő A csoportú <i>Streptococcusok</i>)
Harmadik betegség	rózsahimlő (<i>rubeola</i>)*
Negyedik betegség	Filatov–Dukes-betegség (tisztázatlan klinikai megjelenési formák idejétmúlt elnevezése, felmerült <i>enterovírus</i> -, <i>staphylococcus</i> -fertőzések szerepe, kiütések kombinációja)
Ötödik betegség	pillangókór, lepkehimlő (<i>erythema infectiosum</i>)
Hatodik betegség	háromnapos láz (<i>roseola infantum</i>, <i>exanthema subitum</i>)

*Megj.: az angol nyelvű szakirodalom a „rubeola” kifejezéssel a magyar megnevezésű „kanyaró” megbetegedést jelöli; latinul: morbilli; angolul: measles; németül: Masern; franciául: rougeole. A magyar nyelvű orvosi szóhasználatban a „rubeola” kifejezés megfelelője a „rózsahimlő”; latinul: rubella; angolul: rubella, German measles, „third disease”; németül: Röteln; franciául: rubéole.

alól áttűnő duzzadt, vörös papillák, majd 1–2 nap múlva a lepedék lekopik, és duzzadt papillákkal borított vörös nyelv, ún. „málnanyelv” látható), amely azonban többek között skarlátban is előfordulhat. Gyakran megfigyelhető skarlatban a lobos garat és tonsillák, amelyeken gennyes vagy *lacunaris exudatum* és olykor összefolyó sárgás, málékony, törmeléken lepedék jelenik meg.

A kiütések *kanyaróban* jellegzetesen a fül mögött kezdődnek, és hasonlóan a rózsahimlőhöz, a testen centrifugálisan, cephalo-caudalis irányban vonulnak végig (a fejről a törzsre és a végtagokra), maculopapulosus jellegűek. A bőrtünetek oldódása a megjelenésükkel azonos sorrendben történik. Az *exanthemák* kifejlődése és oldódása rubeolában rövidebb ideig tart (2,5–3 nap), így amikor a lábakon megjelennek, a felsőbb régiókban már el is tűnnek („three-day measles” néven is említik). A rózsahimlő kiütései színes gombostűfejnyi nagyságú, pirosas-rózsaszínű elemek. Világosabbak, halványabbak, apróbb eleműek, mint kanyaróban. Kevésbé jellemző rájuk az összefolyás, viszkethetnek. A morbilli kiütéses elemei 4–7 napig észlelhetők, sötétebb livid-vöröses árnyalatú lencsényi, fillérnyi taréjos foltok, amelyek végül összefolynak, majd oldódnak. A viszketés nem jellemző.

Skarlátban *erythema* figyelhető meg az arcon, amely nyomásra eltűnik, és perioralis sápadtság jellemzi (azonban más kórképekben is előfordul). A skarlatos *exanthema* elemei apróbbak, pontozott jellegűek, sűrű, piros, gombostűfejnyi foltocskák, amelyek nyaktól lefelé fordulnak elő, a hajlatokban jelentkeznek először és a legintenzívebben („piros mákkal/grízzel” megszórt területekre emlékeztetnek). A végtagok perifériás részére nem jellemző a megjelenésük. Esetenként csak a hajlatokban vagy csak inguinálisan észlelhető kiütés, sőt előfordul, hogy fekvő helyzetben nem is látható, csak álló betegen tűnik elő. A *skarlatos kiütés nyomásra elhalványul, hegyes tárgyat végighúzva kis időre (kb. 1 perc) fehér vonal jelenik meg. A Rumpel-Leede-próba pozitív lehet. A kiütés színe inkább vörössárga, szemben a rubeola halvány rózsaszínű, pirosas és a morbilli lividvörös színével.*

A *skarlat* kiütései az arcon, nyakon és a törzsön apró lemezes hámlással, pigmentációval gyógyulnak. A végtagokon, főképp a tenyereken és a talpakon kifejezett nagy lemezes hámlás látható. *Kanyaróban* alig észlelhető a finom hámlás, esetleg barnás pigmentáció maradhat hátra.

A morbilli, rubeola *leukopeniával, thrombocytopeniával* járhat együtt. Skarlátban *leukocytosis (granulocytosis), eosinophilia*, mérsékelt gyorsult vörösvértest-süllyedés, enyhe mértékű *szérumbilirubin* emelkedés, *urobilinogenuria*, lázas szakban mérsékelt proteinuria fordul elő.

Parvovírus-B19-fertőzés

A parvovírus-B19- (PVB19) (család: *Parvoviridae*, a faj új elnevezése *Primate erythroparvovirus 1*) fertőzés által

okozott *erythema infectiosum* (ötödik betegség) rubeola-fertőzéssel téveszthető össze. Lappangási ideje 6–16 nap. A fertőzőképesség a kiütések megjelenése előtt már egy héttel fennáll, a klasszikus klinikai kép esetén a kiütések megjelenésével megszűnik. Adódnak azonban eltérő esetek, aplasticus crisis esetén egy héttel meghosszabbodhat. Prodromális tünetek: láz, rossz közérzet, pharyngitis, fejfájás, hányinger, hasmenés, izom- és ízületi fájdalom. A láz és a betegség lefolyása többnyire enyhe. Elsőként az arcon jelenik meg a pillangószárny formájú *erythema* („pofon csapott” gyermek), amelynek a jelenléte hőmérsékletváltozástól függően intermittáló és a felnőtteknél hiányozhat. Később a kiütés a törzs és a végtagok bőrén is megfigyelhető, világospiros árnyalatú, maculopapulosus jellegű, ami összefolyhat. Csipkézett, hálózatos rajzolat is megjelenhet. Általában a végtagok fesztő oldalán kifejezettebb, de a törzsön is látható. Többnyire nem viszket. Napfény, hóhatás, fizikai megterhelés, fürdővíz és stressz hatására a bőrtünetek fokozódnak, illetve hetekig intermittálóan lehetnek jelen. A legismertebb elváltozás a bőr retikuláris vagy gyűrű jellegű rajzolata. Azonban a klasszikustól eltérő módon is megjelenhet, például generalizált purpura vagy egyéb, viszketéssel járó kiütések bőrelváltozásait mutatva. Egyik jellegzetes megjelenési formája a papulákkal és purpurákkal járó ún. *kesztyű-zokni-szindróma (papular-purpuric „gloves and socks” syndrome – PPGSS)*, előfordul periflexurális lokalizációban is. Olykor *Gianotti-Crosti-szindróma, erythema multiforme, pityriasis lichenoides, unilateralis laterothoracicus exanthema* képe látható. Többnyire felnőtt nőknél tapasztalható *arthropathia* fellépése, legjellemzőbbek a kéz- és a térdpanaszok, hasonlóan a *rheumatoid arthritishez*. A fertőzés komoly szövődeményeket is okozhat. A betegség szisztémás manifesztációi: *lymphadenopathia, myocarditis, hepatitis, encephalitis, meningitis, myelitis transversa, renalis szövődemények (FSGS, proliferáló glomerulonephritis, kollabáló glomerulopathia, trombotikus microangiopathia,)* *csontvelő-szuppresszió*. Utóbbi meghatározott esetekben *aplasticus anaemiához* vezet, különösen *herediter spherocytosisban, béta-thalassemiában, anaemia falciformisban*.

Exanthema subitum

Humán herpesvírus-6B

Az *exanthema subitum* ismert kórokozója a *humán herpesvírus-6B változata (HHV-6B)*. A fertőzés nyállal terjed. A tünetmentes ürítés az élethosszig tartó latencia következménye. Rendszerint a csecsemőket és a kisgyermeket érinti, ezért *roseola infantum* néven is említik. Általában 6 hónapos korig az anyai ellenanyagok védelmet nyújtanak. Kétéves korra 80 százalékot mutat

az átvészeltség. Felnőttekben már ritkábban észlelik a fertőzést. Szerológiai tanulmányok alapján azonban a lázzal és kiütéssel járó megbetegedések hátterében a 40 év alatti korosztálynál gyakran találták kórokozónak a HHV-6 fertőzést. Inkubációs ideje 5–15 nap. A jellemző klinikai kép a HHV-6 fertőzések 20 százalékában látható. Miután a hirtelen kezdődő magas láz (> 38 °C) 3–5 nap után megszűnik, megjelennek a bőrtünetek. Innen ered a „háromnapos láz” elnevezés. Gyakori a lázas convulsio. A kiütés centrifugálisan terjed a törzsön, majd a nyakon, a fül mögött és proximálisan a végtagokon. 1–5 mm átmérőjű, diszkrét, lazacrózsaszín-lila maculákból, maculopapulákból áll, amelyeket halvány udvar vesz körül. A kiütések összefolyhatnak, fennállásának időtartama 2–48 óra. A lágy szájpadlason erythemás maculák jelenhetnek meg. A fertőzés láz nélküli kiütés, valamint kiütés nélküli láz klinikai képében is mutatkozhat. Szövődmények: *meningoencephalitis*, *encephalopathia*, *neuropathia*, *myocarditis*, *hepatitis*, *pneumonitis*, *thrombocytopenia*, *arthritis*.

Humán herpesvírus-7

Néhány esetben hasonló megbetegedéseket okoz a *humán herpesvírus-7* (HHV-7). A primer infekció azonban későbbi életkorra esik, legtöbbször tünetmentes. Hatéves kor után 80–90 százalékos szeroprevalencia mérhető. Gyermekkorban magas lázzal járó görcsös állapot jöhet létre. A HHV-7 fertőzés kiütéseinek klinikai megjelenése különböző, lehet *pityriasis rosea* (rózsahámlás), *kesztyűzokni-szindróma*, és mivel képes a HHV-6B reaktiválódását elősegíteni, az *exanthema subitum* ismétlődését is előidézhetheti.

Nagyobb iskoláskorú gyermekekben a HHV-6 és a HHV-7 fertőzés heterophil antitest negatív *mononucleosis szindrómát* okoz, amelyet *hepatitis* kísér. Immunkompetens személyekben a mononucleosis infectiosa képében észlelhető HHV-6,7 fertőzés maculosus vagy morbilliform kiütést okozhat, petechiák is megjelenhetnek. Immunkompromittált személyekben (a szervtranszplantáltak 1%-ában) a láz és a kiütés mellett *csontvelő-szuppressziót* okoz.

Virális eredetű hólyagos bőr- és nyálkahártyatünetek

Hólyagos és hólyag nélküli enterovírus-fertőzések

A *Picornaviridae* család *Enterovirus* genus tagjai (*Coxsackie-vírusok*, *echovírusok*, *enterovírusok*) között több olyan vírust tartunk számon, amelyek kiütéssel járó lázas betegséget tudnak okozni. Az *enterovírus-fertőzések* elő-

fordulása kiváltképpen a nyári hónapokra jellemző, és a tünetek jelentkezése gyermekkorban gyakoribb. Egyes *enterovírusok* által okozott megbetegedésekben igen jellegzetes hólyagos bőrtünetek jelennek meg, amelyekről a fertőzés felismerhető. Más esetekben a kiütések morfológiája és lokalizációja nem specifikus: lehet morbilliform, rubeoliform, vesiculáris vagy urticaria jellegű. A hólyag nélküli kiütésekkel járó enterovírus-fertőzések szintén ebben a fejezet részben kerülnek tárgyalásra. A fertőzések neurológiai, cardialis, gastrointestinalis, vázizomrendszeri és pulmonalis szövődményeket is okozhatnak.

A *kéz-láb-száj-betegség* általában gyermekekben és kisiskoláskorban észlelhető, tavasztól ősziig fordul elő. Magas kontagiozitási index jellemzi, inkubációs ideje 4–6 nap. A prodromális fázisban jelentkező hőemelkedés 1–2 nappal megelőzi a kiütést. Erythematosus papulák, ovális hólyagok jelennek meg a tenyereken, talpakon, valamint vesiculák és eróziók láthatók a kemény és a lágy szájpadlason, a nyelven, a fogínyen és a buccalis nyálkahártyákon. A kéz- és a lábhat szintén érintett lehet. A palmoplantaris papulo-vesicularis tünetek mellett a kiütések a fartájékon és a perinealis régióban is megjelenhetnek. A bőrtünetek egy hét alatt oldódnak. A fertőzéseket fájdalomtalan, spontán körömleválások (onychomadesis) követhetik.

A *Coxsackie-vírus* A csoport tagjai főként a bőrön és a nyálkahártyán okoznak tüneteket. A kéz-láb-száj-betegség hátterében gyakran *Coxsackie-vírus A16* (CV-A16) vagy *enterovírus-71* (EV-71) fertőzés áll. *Coxsackie-vírus A4-7, A9-10, B1, B2, B3 és B5* szerotípusok jelenlétét ritkábban igazolták. A CV-A16 fertőzéseket enyhe tünetek jellemzik. Az EV-71 törzs fulmináns progresszív kéz-láb-száj-betegséget okozhat (2011, Vietnám) encephalitis, akut flaccid paralysis, myocarditis és tüdővízenyő szövődményeivel.

Más szerzők a törzsön észlelt vesiculo-bullosus eruptiókról, Gianotti-Crosti-kiütésekről vagy petechiás és purpuriform bőrtünetekről számolnak be. Az esetek közel 50 százalékában bőrhámlás fordul elő. A fertőzések kiütések nélkül is jelentkezhetnek és komoly szövődményekhez vezethetnek.

Az *enterovírus-D68* törzs a tapasztalatok alapján kiterjedt járványt képes okozni (2014, USA). Ez a vírustörzs általában légúti megbetegedésekkel hozható összefüggésbe, azonban kiütések is társulhatnak hozzá.

Az *echovírusok* fertőzéseinek következménye szintén lehet kiütéssel járó lázas betegség. Az *echovírus 9-es és 16-os típusa* hőemelkedés vagy alacsony láz kíséretében gyakran rubeoliform vagy morbilliform kiütésekkel jár együtt. A kiütések az arcon kezdődnek, a törzs és a végtagok irányába terjednek. A *Bostoni-kiütés* kórokozója az *echovírus 16*, hirtelen kezdődő, 2–3 napig tartó mérsékelt lázzal, hányingerrel, torokfájással jár. A HHV-6B fertőzés lefolyását utánozhatja. Az arcon és a törzsön ru-

beoliform, halvány vörös maculopapulosus exanthemák láthatók. A tonsillakon és a szájpardon apró fekélyek jelennek meg. A betegség 1–10 nap (esetenként 2–3 hét) alatt zajlik le. *Orchitist* okozhat. Az *echovírus-9* fertőzésekben *petechiák* fordulnak elő. *Eruptív pseudoangiomatosist* láthatunk az *echovírus-25*, *-32* és *Coxsackie-B*, *EBV*, *HCMV* okozta megbetegedésekben is. Haemangioma-hoz hasonlító, bevérzett piros papulák jellemzik. Az *echovírusok 4-*, *6-*, *9-es* típusai által okozott kiütéseket *asepticus meningitis* kísérheti.

Varicella

A *varicella* vagy *bárányhimlő* (*herpesvirus varicellae/varicella-zoster vírus/HHV-3*) inkubációs ideje 10–28 nap. A fertőzőképesség már 1–2 nappal a tünetek észlelését megelőzően megkezdődik és a kiütések megjelenését követően még 5 napig fennáll. A kiütéseket prodromális szak, hőemelkedés, láz előzheti meg. A bőrtünetek cranio-caudalis irányban terjednek. Eruptiók alakulhatnak ki a szájnnyálkahártyán, nyelven, nemi szervek nyálkahártyáján, valamint visceralis érintettség is előfordul. A hajás fejbőrön, az arcon és a törzsön általában sűrűbb, a végtagokon kevesebb a kiütés, de megjelenhetnek a tenyereken és a talpakon is. A kezdeti maculák papulává fejlődnek, azt követően papulovesiculosus eruptióvá (3–5 mm-es udvar övezi), vesiculává alakulnak. A hólyagbennék eleinte víztiszta folyadék, később pustulává alakulva zavarossá válik, majd pörkösödik, amelynek sérülése maradandó bőrlaesiót hagy hátra. 2–3 hét után a pörkök leválnak, és a helyükön hónapokig depigmentált foltok maradhatnak fenn. A kiütések megjelenése folyamatos, 2–3 nap után polimorf képet mutató, egymás mellett különböző fejlődési stádiumban lévő, igen erőteljes viszketést okozó elemek figyelhetők meg. A bőr-eruptiók másodlagosan bakteriálisan fertőződhetnek, amelynek impetigo, pemfigoid, abscessus, flegmone, szepszis, toxikus sokk szindróma lehet a szövődménye. Előfordul 1–2 napig tartó enyhe, illetve kiütések nélküli varicella-fertőzés is.

Differenciáldiagnosztika: *kéz-láb-száj-betegség* (a hajás fejbőrön nincs hólyagos kiütés), *dermatophytid*, „*id*”reakció (a viszkető hólyagok jellegzetesen az ujjak oldalán és a tenyéren helyezkednek el, például tinea pedis esetén).

Herpes zoster

A *varicella-zoster vírus* által okozott másik kórkép a *herpes zoster* (övsömör). A lezajlott *varicella* után a jelentkező tünetek az érzőideg ganglionjában latensen megbújó vírus reaktiválódásának következményei. A bőrtünetek ritkán generalizált eloszlásúak, jellemzően azonban egyetlen, féloldali dermatoma érintett, ahol a beteg már

megelőzően zsibbadást és heves fájdalmat észlel. Sőt évekig perzisztáló neuralgia is kialakulhat. A hólyagok többnyire csoportosan ülnek, fejlődési folyamatuk a bárányhimlő kiütéses elemeihez hasonlóan történik, és 2–6 hét alatt gyógyulnak. Ismertek kiütés nélküli *zoster sine herpette* esetek is, amelyek adott dermatomára jellemző fájdalmat vagy *encephalitist* okoznak. A vérsavóban a VZV-ellenanyagok titere megemelkedik.

Herpes simplex-1, -2

Herpes simplex-1 és -2 vírus által okozott fertőzések: a *HSV-1* általában labiálisan és a szájnnyálkahártyán, esetenként a bőrön (lokális és generalizált forma), a *HSV-2* inkább a genitális régióban okoz tüneteket. Szexuális szokásokra visszavezethetően azonban a *HSV-1-es* és *-2-es* típusa által okozott tünetek lokalizációja egyre kevésbé különíthető el. A primer fertőzés lappangási ideje 2–7 nap, genitális úton szerzett infekció esetén 20 nap is lehet. A primer fertőzések ajkakon, arcon, orrnyílások körül, ritkábban más területen, például az ujjakon és a corneán láthatók. Többnyire regionális nyirokcsomó-duzzanattal járó akut lázas megbetegedés észlelhető általában hólyagos elváltozás kíséretében, de maculo-papulosus kiütést is okozhatnak. Prodromális időszakban lokálisan égő érzés jelentkezik. A *gingivostomatitis herpetica* esetén a szájnnyálkahártyán csoportosan ülő hólyagok, majd alhártás lepedékkel fedett erosiók, aphtaszerű elváltozások láthatók. A bőr- és nyálkahártya-elváltozások két hét alatt nyom nélkül gyógyulnak. A hólyagok egy vagy több anatómiai helyen is megjelenhetnek autoinokuláció vagy disszeminálódás következtében. Recidívák előfordulnak. A *herpes simplex recidivans* lokálisan megjelenő, erythemás alapon ülő vesiculacsoport, reaktiválódására jellemző, hogy ugyanazon a területen mutatkozik, ahol a primer infekció tüneteket okozott. Atópiás csecsemőnél ekzema talaján *HSV-kontaktust* követően nagy területen *ekzema herpeticum* klinikai képében disszeminált vesiculák jelenhetnek meg. A *herpes simplex disseminatus/pustulosis varicelliformis Kaposi* generalizált fertőzést jelent, testszerte vesiculák alakulnak ki, amelyek pustulákká fejlődnek; jellemző endogén ekzemas betegek, immun-supprimáltakra, ellenanyaghiányos állapotokra, HIV-fertőzésekre. A *herpes progentalis* a gluteális tájon, nemi szerveken észlelhető, a primer laesio körülbelül 10 napig tart. Az aktív vaginális herpesz a szülés ideje alatt veszélyt jelent az újszülött számára (profilaxis: sectio caesarea, illetve szükség esetén acyclovir kezelés). Az atlétáknál jellemzően *herpes gladiatorum* fordul elő. Az *erythema multiforme* szintén összefüggésbe hozható *HSV-fertőzéssel*.

Az időben megkezdett antivirális kezelés aktuálisan hatékony lehet, a továbbiakban azonban jelentkezhetnek recidívák. Gyakori recidívák vagy szövődmények esetén indokolt az antivirális kezelés (acyclovir).

A szájnyálkahártya hólyagos megbetegedését okozó zoonózisok

A hólyagos tüneteket okozó kórokozók közé tartozik az endémiás területeken előforduló minor zoonózisként ismert a *Rhabdoviridae* családba tartozó *vesicularis stomatitis vírus* (VSV), két fő szerocsoportja (New Jersey, Indiana) és további szerológiai szubtípusok különböztethetők (Indiana 1, 2, 3) meg. Az ember házi és vadon élő állatokkal történő kontaktus útján fertőződik (lásd *jelen fejezet* Lázsal, kiütéssel, polyarthritissel járó vírusfertőzések *c. rész*). A tünetek hasonlítanak a párosujjú patásoknál észlelt *száj- és körömfájás vírus* (FMDV, *Picornaviridae* család, *Aphthovirus* nemzetség) által okozott megbetegedéshez. Enyhe megbetegedést okoz. A szájnyálkahártyán, a tenyéren, a talpon, az ujjak között hólyagok képződnek. Lázás állapot, fejfájás jelentkezik. Ritkán az ember is megfertőződik, a fertőzés gyanúja beteg állatokkal történő kontaktus esetén kerül szóba.

A hólyagos bőrtüneteket okozó vírusfertőzések összefoglalása a Differenciáldiagnosztikai összefoglalás *c. részben*, a 46.3. táblázatban található.

Egyéb herpesvírus-fertőzésekhez társuló bőrtünetek

A humán herpesvírus-fertőzésekhez változatos morfológiájú kiütések társulhatnak, így találkozhatunk *vesicularis*, *maculo-papulosus*, *morbilliform*, *urticariform*, *scarlatiniform* vagy *purpuriform* bőrtünetekkel, amelyek megjelenhetnek a régebben történt primér fertőzést követően is, a latensen perzisztáló herpesvírusok (EBV, HCMV, HHV-6, -7) reaktiválódásakor.

Epstein-Barr-vírus

A *mononucleosis infectiosa* (Pfeiffer-féle mirigyláz) kórokozója a humán herpesvírus-4 (HHV-4, Epstein-Barr-vírus). Cseppfertőzéssel terjed, kifejezetten jellemző a nyál útján történő fertőzés. Lappangási ideje hosszabb, 4–6 hét. Láz, fejfájás, torokgyulladás, tüszős vagy lepedékes tonsillitis előzi meg a kiütések megjelenését. Generalizált lymphadenopathia, májgyulladás, lépmeagnagyobodás kísérheti. A betegek 2–15 százalékában észlelhető egy hétig tartó bőrtünet, leginkább a fiatalabb gyermekekben. Gyengeség, báyadtság kíséretében a megbetegedés első néhány napjában jelennek meg a szétszórta jelentkező erythemás maculák és papulák. A kiütés a törzsön és a karokon kezdődik, majd továbbterjed az alkarokra és az arcra. A bőrtünetek nagyon különböző formát ölthetnek: *morbilliform*, *rubeoliform* kiütések,

periorbitalis oedema, *erythema multiforme*, *Gianotti-Crosti-szindróma*, *hydroa vacciniiforme*, *pityriasis lichenoides*, *acne vulgaris*, sőt kialakulhatnak bőrhöz tartozó nyirokszöveti elváltozások, valamint *lupus* is. *Enanthema* szintén kísérheti, a szájpadláson *erythematosus laesiók* jelennek meg. Az Epstein-Barr-vírus fertőzés során megjelenő *maculo-papulosus morbilliform* kiütések elsődlegesen a vírusfertőzésből kifolyólag vagy másodlagosan penicillinszármazékok (amoxicillin) adását követően alakulnak ki (lásd *jelen fejezet* Vírus-gyógyszer interakciók és differenciáldiagnosztikai kérdések *c. rész*). EBV-fertőzésben az ampicillin/amoxicillin terápiával összefüggő kiütések diagnosztikus támpontot jelentenek (bár toxoplasmosisban is előfordulhat).

A perifériás vérben atípusos lymphocyták szaporodnak fel.

Humán cytomegalovírus

A *humán cytomegalovírus* (HHV-5) testváladékok útján (nyál, cervixváladék, ondóváladék, anyatej, széklet, vér) terjed. A fertőzött személyek hosszasan ürítik a vírust. A humán CMV-fertőzés immunkompetens felnőttekben *mononucleosis infectiosa* klinikai képében vagy gyakran tünetmentes formában zajlik. Kiütések ritkán fordulnak elő, nem specifikusak, *maculopapulosus exanthemák*, *urticariform* és *morbilliform* bőrtünetek, *petechiák* észlelhetők. *Visceralis laesiót*, *ulcerációt* szintén okozhat, amelynek a legáltalánosabb helyei az oesophagus, a colon, a perineum és a húgyhólyag. Az aktuális humán CMV-fertőzés a betegek 4 százalékában okoz kiütést. Az esetek 20–30 százalékában penicillinszármazékok adását követően jelennek meg a kiütések.

Connatalis infekcióban a szervi károsodások mellett a bőrön *petechiák* és *purpurák* figyelhetők meg.

HHV-8

A HHV-8 onkogén herpesvírus. A *Kaposi-sarcomának* mind a klasszikus endémiás, mind a HIV-fertőzésben előforduló formájával összefüggésbe hozzák.

Kiütéssel járó szindrómák vírusfertőzésekben

A vírusok nem csak *direkt módon* idézhetnek elő bőrtüneteket, hanem a *bőr és az immunrendszer között zajló interakciók* eredményeképpen ún. *parainfekciózus exanthemák* is megjelenhetnek. Egyes kórokozók különbözőségeik ellenére azonos lokalizációjú és morfológiájú kiütéses tüneteket okoznak, amelynek következtében ún. *kiütéssel járó szindrómákról* beszélhetünk.

Mononucleosis szindróma

A *mononucleosis infectiosa* klinikai tüneteit (*mononucleosis-szindróma*) az EBV-fertőzésen túl egyéb fertőzések is okozhatják, ismert a *HCMV*, *HHV-6*, *adenovírusok*, *akut HIV-fertőzés* és a *Toxoplasma gondii* kóroki szerepe.

Kéz-láb-száj-betegség

A kéz-láb-száj-betegség gyakran előforduló manifesztációja a különböző *humán enterovírus-fertőzéseknek*, amelyek a lázzal és kiütéssel járó megbetegedések legfőbb kórokozói közé tartoznak (lásd jelen fejezet *Virális eredetű hólyagos bőr- és nyálkahártyatünetek c. rész*).

Ekzema herpeticum

A *Coxsackie-vírus-A6* fertőzések általában *herpanginát* okoznak. Főleg familiáris megbetegedések alkalmával *atípusos kéz-láb-száj-betegség* háttérben is igazolták kóroki szerepét. A fertőzést láz, rossz közérzet kíséri, *lymphadenopathiát* okoz. A kiütések kiterjedtebb területeken és a megszokottól eltérő módon jelentkeznek. Monomorf, centrálisan behúzódt vesiculák, pustulák és erosiók jelennek meg, amelyeket a kézen, a lábon, a fartájékon, a törzsen, periorálisan és az atopiás dermatitis predilekciós helyein lehet észlelni. Ezért a betegséget „*Coxsackie-ekzema*”-ként vagy *ekzema herpeticumként* (*Kaposi-féle varicelliform eruptio*) is említik. Leggyakoribb kórokozója a *herpes simplex-1,2* vírusfertőzés. A tüneteket ritkábban *Coxsackie-vírus-A16* és *vaccinia* vírusfertőzésekkel, állatkerti dolgozók esetében *pox* vírusinfekcióval hozták összefüggésbe. Immunkompromittált állapotokban a vírusfertőzések súlyosabb és diszszeminált formában jelentkeznek.

Differenciáldiagnosztika: *varicella*, *disszeminált zoster*, *erythema multiforme major*.

Kesztyű-zokni-szindróma

Kesztyű-zokni-szindrómában (*papular-purpuric „gloves and socks” syndrome – PPGSS*) a végtagok bőrén *papulák és purpurák* láthatók, miközben elnevezésének megfelelően kesztyűnek és zokninak megfelelő területek rajzolódnak ki. Jellegzetes az acralisan (kezeken, lábakon) előforduló *erythema*, *oedema* és *purpura*, amelyeket bőrhámlás követ. A könyököknél és a térdknél éles határvonalal jelentkező viszkető *erythema* figyelhető meg. Néha az arc, a törzs, az ágyék és a fartájék is érintett lehet. A szájnyálkahártyán *polimorf enanthema* jelenhet meg *erythema*, *aphta* és *nyálkahártya-erosio* formájában. *Lymphadenopathia*, *láz*, *arthralgia* és *étvágytalanság* is kísérheti. A klinikai tünetek 1–2 hétig tartanak, és az immunválasz rendszerint később jelentkezik, mint

erythema infectiosumban, így a kiütések korai fázisában az érintett személyek még fertőzőek. Szövődményeként leírták a lábon észlelt nekrotikus és pörkösödő bőrelváltozásokat. A *parvovírus-B19* (PVB19) bizonyítottan etiológiai ágensnek mondható ezen klinikai megjelenési forma háttérben, pontos patomechanizmusa azonban nem ismert. A klinikai kép ugyanakkor a PVB19-infekciónak nem az egyetlen manifesztációja. Kesztyű-zokni-szindrómát ritkábban okozó egyéb kórokozók a *Coxsackie-B-vírus*, *kanyaróvírus*, *HCMV*, *hepatitis-B-vírus*, *Epstein-Barr-vírus*, *HHV-6*, a *trimethoprim/sulfametoxazol* terápia, az *Arcanobacterium haemolyticum* okozta *pharyngitis* és egyéb ritka triggerhatások.

Gianotti-Crosti-szindróma

A *Gianotti-Crosti-szindróma* (GCS vagy *gyermekkori papulosus acrodermatitis*) klinikai képe általában gyermekkori fertőzésekben fordul elő, leginkább 6 hónapos és 15 éves kor között tapasztalható. A kórkép az alábbi kórokozókhoz hozható összefüggésbe: *hepatitis-B*, *humán CMV*, *parvovírus-B19*, *HHV-6*, *EBV*, *enterovírusok*, *echovírusok*, *Coxsackie-vírus-A16*, *adenovírusok*, *RSV*, *influenza*, *parainfluenzavírus*, *diphtheria*, *pertussis*. *MMR*, *BCG* és *kombinált kanyaró/hepatitis-B vakcinációkat* követően is megfigyelték. A GCS elnevezés egyaránt magába foglalja a klinikailag egymástól megkülönböztethetetlen *hepatitis B-associated acrodermatitis papulosa eruptiva infantilis* és a *non-hepatitis B-associated infantile papulovesicular acrolocated syndrome* nevű megbetegedéseket. A mediterrán országokban, különösen Olaszországban, Észak-Európával ellentétben, a GCS kiváltó oka elsősorban a *hepatitis-B-fertőzés*.

A prodromalis időszakban jó közérzet, hőemelkedés, felső légúti hurut, torokfájás, hasmenés tapasztalható. Generalizált nyirokcsomó-duzzanat kíséri. A hónaljji és az ágyéki nyirokcsomók enyhe megnagyobbodása hónapokon át perzisztálhat. *Hepatosplenomegalia* előfordul. Monomorf, lencsényi nagyságú, lapos, sűrűn elhelyezkedő, szimmetrikusan megjelenő, nem viszkető papulo-vesicularis kiütések alakulnak ki. Olykor azonban előfordul, hogy a bőrtünetek aszimmetrikus elrendeződésben láthatók a testfeleken. A kiütések megjelenési sorrendje: (1) harisnyára emlékeztető lokalizáció a fartájékkal együtt és a térden sűrű, egymást érő kiütésekkel, (2) a karok külső fele, (3) majd az arc. A bőrelváltozás nem érinti a törzset és a nyálkahártyákon sem látható. 3–4 napon át 5–10 mm átmérőjű mélyvörös foltok jelennek meg, majd papulosussá, később folyadékkal telt hólyagokká fejlődnek. Különösen a lábakon lila árnyalatúvá válnak (kapillárisból történő vérkilépés következtében). A kiütéses tünetek 3–4 hét alatt oldódnak. Esetenként azonban a bőrelváltozások gyógyulásához 2–8 hét vagy néhány hónap szükséges. Gyógyuláskor enyhe hámlás

jellemzi. A viszketés nem szokványos, különösen *hepatitis-B*-vírus fertőzésben nem jellemző. *Hepatitis-B*-vírus fertőzés kóroki szerepének igazolódásakor sárgaság ritkán észlelhető, azonban kimutatható a májmegnagyobbodás, és kóros májfunkcióértékek mérhetők.

Differenciáldiagnosztika: *lichen ruber planus*, *atopiás ekzema*, *gyógyszer-exanthemák*. Ezek előszeretettel lokalizálódnak a test különböző területeire és viszketést okoznak.

Erythema multiforme

Az *erythema multiforme* a IV. típusú túlérzékenységi reakciók közé tartozó immunmediált betegség, amely mucocutaneosus lokalizációban észlelhető, és többféle kiváltó oka lehet (fertőzések, gyógyszerek, radioterápia, napfény, hideg). Az esetek több mint 90 százalékában infekció áll az *erythema multiforme* hátterében, leggyakrabban *herpes simplex* fertőzés bizonyítható, szinte az összes minor tünetekkel járó esetben és a major tünetekkel járó kórképek több mint felében is. Felvetődött azonban az *Epstein-Barr-vírus* kóroki szerepe is. Differenciáldiagnosztikai szempontból elsősorban a légúti tünetek kórokozói kerülnek szóba.

Bakteriális fertőzések: *Mycoplasma pneumoniae* fertőzések és egyéb bakteriális kórokozók, borreliosis, macskakarmolási betegség, diphtheria, haemolizáló *Streptococcusok*, legionellosis, lepra, *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium avium*, tuberculosis, *Pneumococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Yersinia* spp., *Treponema pallidum*, tularemia, *Vibrio parahaemolyticus*, Vincent-betegség, rickettsiosisok, Chlamydia-fertőzések, beleértve a lymphogranuloma venereumot, psittacosis. Vírusfertőzések: adenovírus, Coxsackie-vírus-B5, cytomegalovírus (CMV), echovírusok, enterovírusok, hepatitis-A/B/C-vírusok (HAV/HBV/HCV), HSV, influenza, kanyaró, mumpsz, paravaccinia, parvovírus B19, poliomyelitis, varicella-zoster vírus (VZV), variola.

Vírus-gyógyszer interakció: CMV-fertőzés-terbinafin, EBV-fertőzés-amoxicillin.

Gombás fertőzések: coccidioidomycosis, dermatophytosis és histoplasmosis.

Parazitafertőzések: *Trichomonas*, *Toxoplasma gondii*.

Védőoltások: BCG (Bacillus Calmette-Guérin) oltás, orális polio vaccina, vaccinia, tetanus/diphtheria.

Minor tünetek: a végtagokon nagy, 0,5–1,5 cm átmérőjű erythemás papulák jelennek meg, amelyek 72 óra alatt a klasszikus, jelzőtárcsához hasonló („target lesio”) bőrtünetté fejlődnek, a kiütések centrumában jellegzetes halvány, sápadt terület látható, amelyet rózsaszín-vörös árnyalatú gyűrű vesz körül. Enyhe viszketés előfordulhat. A bőrelváltozás 7–10 nap alatt oldódik.

Major tünetek: a bőr- és a nyálkahártyatünetek egyaránt megjelennek. Buccalis laesiók alakulnak ki, és

néha a pharynx, valamint a felső légutak területén is megjelennek a nyálkahártya-elváltozások. Jellegzetesek a jelzőtárcsát utánzó vagy a céltábla közepéhez hasonló bőrkiütések. Ezek azonban nem mindig vannak jelen, más esetekben a kiütések atípusos formája észlelhető. A kiütések általában szimmetrikusan a végtagok distális részén, az extensor oldalon jelentkeznek, majd a hason és a háton is láthatóvá válnak. A folyamat generalizálódhat, ennek során a tenyerek, a nyak és az arc is érintetté válik. A kiütéses területeken gyógyuláskor hypo- vagy hyperpigmentáció észlelhető. Ritkán előfordulnak szemtünetek, keratitis, kötőhártyahegek, látáskárosodás.

A *perzisztáló EM* hypocomplementemiával és keringő immunkomplexekkel áll összefüggésben, különösen vírushatározásokat követően, legfőképpen HSV- és *Epstein-Barr*-fertőzésben, továbbá IBD (*inflammatory bowel disease*) és malignitás esetén észlelhető.

Differenciáldiagnosztika: *Steven-Johnson-szindróma* (az esetek több mint 90 százalékában a nyálkahártyatünetek, kiterjedt necrosisok, az epidermis érintettsége, szisztémás tünetek jelentkezése), gyógyszerallergia (éles határral demarkálódott, kerek, sötétvörös, barna, illetve igen sötét árnyalatú maculák, amelyek hólyagok képződésével vagy anélkül ödémás plakkokká alakulhatnak a test bármely részén, a gyógyszer bevitelét követően 30 perccel, illetve 8 órán belül.)

Terápia: *herpes simplex* okozta EM esetében, a víruszaporodás szuppressziójával megelőzhető a bőrtünetek kialakulása. Amennyiben évente több mint 5 alkalommal rekuráló tünetek jelentkeznek, *acyclovir* profilaxis ajánlott. Amikor az eruptio megjelenik, az aktuálisan már kialakult tünetek szempontjából az antivirális terápia hatástalan.

Akut gyermekkori haemorrhagiás oedema

Az *akut gyermekkori haemorrhagiás oedema* (*acute haemorrhagic edema of infancy* – *AHEI*) előfordulása jellemzően 2–60 hónapos korra esik, fiúgyermekben sokkal gyakoribb (fiú-lány megoszlás 6:1). A megbetegedéssel téli hónapokban találkozhatunk. A tünetek megjelenése rapid, a klinikai kép 24–48 óra alatt fejlődik ki. Congenitális előfordulást is leírtak. Elsősorban az arcon, a fülon és a végtagokon szimmetrikusan mutatkozó rozetta, gyűrű vagy jelzőtárcsa formájú purpurás bőrelváltozások láthatók. A nyálkahártya-érintettség ritka. A klinikai kép ismételt jelentkezése nem jellemző, de előfordulhat. Acralis lokalizációjú oedema látható, amely lehet aszimmetrikus, a kéz- és a lábhatárt érinti, ráterjedhet a végtagokra és a hajas fejbőrön is megjelenhet. Az akut gyermekkori haemorrhagiás oedema 1–3 hét alatt magától gyógyul. Ritkán társul hozzá arthritis, hasi fájdalom, nephritis, gastrointestinális vérzés, bélbetüremkedés, scrotum fájdalom, heretorsio.

Specifikus etiológiai háttér nem ismert. Néhány eset alapján felmerült a bőr kisvénáinak immunkomplex mediált vasculitise. A klinikai kép kialakulását az esetek közel 50 százalékában vírusfertőzéssel, gyógyszerreakcióval (például antibiotikum) és védőoltással hozták összefüggésbe. Leírásra került *rotavírus gastroenteritisben*, *adenovírus felső légúti infekcióban*, *herpes simplex gingivostomatitis* esetében, *Coxsackie-vírus infekcióban*, a vizeletelvezető rendszer *Escherichia coli* fertőzésében, *Mycobacterium*, *Campylobacter mucosalis* és *Staphylococcus*-infekciókban, *Streptococcus pyogenes tonsillitisben*.

Gyermekkori aszimmetrikus periflexuralis kiütés

A gyermekkori aszimmetrikus periflexuralis kiütés a megbetegedés korábbi elnevezése (*asymmetrical periflexural exanthem of childhood* – APEC), újabban *unilateralis laterothoracicus exanthema* (ULE) néven kerül említésre. A betegség háttérében virális triggerhatást feltételeznek, *Epstein-Barr-vírus*, *adenovírus*- és *parvovírus-B19*-fertőzésekkel hozzák összefüggésbe. 1–5 éves korra jellemző, ritkán előforduló betegség. Gyakran felső légúti prodromális tünetekkel kezdődik. Láz, torokfájás, hányás, hasmenés kísérheti. Regionális nyirokcsomó-duzzanat jelentkezik. Ekcémajellegű, morbilliform vagy scarlatiniform kiütések láthatók. Kezdetben apró, kiemelkedő, rózsaszínű papulák észlelhetők, amelyeket halvány udvar vesz körül. A következő 1–2 hétben a kiütéses elemek ellaposodnak, közepük elhalványodik, szürke árnyalatúvá válik, és szürke pikkelyek jelennek meg rajtuk. A papulák hálószerűen vagy gyűrű alakban helyezkednek el. Esetenként apró hólyagocskák vagy purpurák is kialakulnak. A kiütések végül összefolynak, majd regrediálnak, amelyet hámlás követ. A bőrtünetek legfőképpen a felsőtest laterális részén, hónaljban, a felkar belső oldalán és az ágyéki területen láthatók. Megjelenhetnek azonban az arcon, a genitáliákon, a kézen, a lábon is. A bőrelváltozásokra féloldali vagy kétoldali aszimmetrikus megjelenés és viszketés jellemző. A kiütések több hétig láthatók, azonban a tapasztalatok szerint 3 hónapnál tovább nem maradnak fenn.

Pityriasis rosea

Pityriasis rosea (PR) háttérében virális etiológiát feltételeznek. Több esetben HHV-7-fertőzéssel hozták összefüggésbe, amely azonban mások által végzett tanulmányokban nem nyert megerősítést. Leginkább a HHV-6 és HHV-7 reaktivációjának kóroki szerepét találták alátámasztottnak. A HHV-7-fertőzés a HHV-6 reaktivációját is okozhatja, ez azonban fordítva nem igazolódott. A HHV-8 irányában történt kutatások egyes esetekben szintén mutattak pozitív eredményt. PR jellegű eruptiók

BCG-oltás, influenza-, H1N1-, diphteria-, fekete himlő, hepatitis B- és pneumococcus-védőoltásokat követően is jelentkezhetnek, amelynek háttérében feltételezhetően vaccina indukálta HHV-6 reaktiváció áll, vagy molekuláris mimikri következménye a vírus epitópja által indukált T-sejt mediálta immunválasz útján. A PR leggyakrabban 15–30 éves korban észlelhető. Családi halmozódás előfordul. Legfőképpen télen jelentkezik. A kiütéseket hányinger, fejfájás, fáradtságérzés, láz, torokfájás, nyirokcsomó-nagyobbodás és ízületi fájdalmak is kísérhetik. A bőrtünet 90 százalékban egy nagyobb plakk („hírnökfolt” vagy „anyaplakk”) megjelenésével kezdődik a váll- vagy a medenceöv régiójában, amelyet 5–10 nappal később további kiütések megjelenése követ, a folyamat 2 hét alatt generalizálódik. Rendszerint a törzsön alakulnak ki a papulák, illetve az 1–3 cm átmérőjű, ovális, rózsaszínű, szélein finoman hámló plakkok, amelyek a gerinctől két oldalra kiinduló, lehajló ágú fenyőfának megfelelő elrendezésben (karácsonyfa-tünet) láthatók. Olykor a nyakon és a végtagok proximális részén is megjelennek. A bőrelváltozások az arcot, a kezeket és a lábfejeket szabadon hagyják. A kiütések viszketethetnek, általában 4–8 hét után visszahúzódnak, a fényterápia elősegíti a visszafejlődés folyamatát, bár barnás pigmentáció hátramaradhat.

Többféle változata létezik, *atípusos bőrtünetekkel járó formái* is ismertek: vesicularis forma; purpurás-haemorrhagiás forma; urticaria jellegű forma; generalizált papulosus forma; lichenoid laesiók (gyógyszer által kiváltott, arany, captopril, barbituátok, D-penicillamine, clonidine); erythema multiforme jellegű; follicularis; Darier-féle gigantikus forma (5–7 cm-es plakkok és gyűrűk); exfoliatív dermatitis; atípusos hírnökfolt (az esetek 20 százalékában hiányzik/vagy a második eruptiókkal együtt jelenik meg/vagy az arcon, a hajás fejbőrön, a genitáliákon és egyéb helyen mutatkozik); néha két atípusos variáns együttesen jelentkezik. A PR atípusos megjelenése a bőrtünetek jellege alapján lehet: inverz; acralis; unilateralis; blaschkoid mintázatú; végtagövi; oralis-mucosalis; lokalizált.

Gyakrabban mutatkozik az immunrendszer működését befolyásoló állapotokban, például graviditásban vagy csontvelő-transzplantáció után. Az első 15 gestációs héten belül a tünetes gravidák közel 60 százalékában spontán abortus fordul elő. Egyes esetekben neonatalis hypotoniát, csökkent motilitást, hyporeaktivitást észleltek normál intrauterin növekedés ellenére.

Differenciáldiagnosztikaként felmerülhet a *szifilisz*től és *dermatophytosistól* való elkülönítése.

Pityriasis lichenoides

A *pityriasis lichenoides* (PL) elsősorban gyermekeket és fiatal felnőtteket érintő jóindulatú gyulladós bőrel-

változás. A bőrtünetek általában a törzsön és a végtagok proximális részén jelentkeznek. Előfordul a kiütések atípusos loklizációja (például tenyereken, talpakon) is.

A PL klinikai manifesztálódását három, egymástól nehezen megkülönböztethető forma jellemzi: *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA) vagy *Mucha-Habermann-betegség*; *pityriasis lichenoides chronica* (PLC); a nagyon ritkán előforduló *febrilis ulceronecroticus Mucha-Habermann-betegség* (FUMHD). Az „akut” és a „krónikus” elnevezések megkülönböztetését leginkább a szövettani vizsgálatok eredményei indokolják, a tapasztalatok szerint ugyanis a klinikai tünetek spektrumában és azok fennállásának időtartamában átfedések és átmenetek figyelhetők meg.

PLEVA: a kiütés hirtelen kezdődik parainfekciózus vagy posztinfekciózus folyamatok során. Először vörös színű maculák észlelhetők, amelyek papulovesiculosus elemekké fejlődnek, nekrotizálódhatnak, ulcerálódhatnak, és haemorrhagiás komponens is megjelenhet bennük. A polimorf bőrtüneteket leginkább a törzsön észlelhetjük. Legvégül hegnyomok és pigmentációs rendellenességek (*hyperpigmentatio* vagy *hypopigmentatio*) maradnak vissza. A kiütés lázzal és fájdalmas ízületi panaszokkal társul, néha viszketés kíséri.

PLC: a bőrön vörösbarna maculák vagy lichenoid papulák jelennek meg, jellemzően hámlással együtt. Bár a hisztológiai eltérések hasonlóak, a PLC nem hasonlít a PLEVA-ra. A szubjektív tünetek is hiányoznak. A klaszikus megkülönböztetés (akut és krónikus forma) az exanthemák morfológiai eltérésén alapul. A betegség a bőrtünetek eloszlása alapján is csoportosítható (diffúz, centrális, perifériás). A betegek többségénél a bőrelváltozások eloszlása diffúz (törzsön és a végtagokon is jelen vannak).

FUMHD: magas mortalitással jár (nagyobb, mint 10 százalék). Magas láz, emelkedett májenzimek, szeptikus állapot, többszervi elégtelenség jellemzi.

A PL incidenciájának csúcsa felnőttekben a 3. évtizedre esik, gyermekekben az 5–10. életévben a leggyakoribb. A betegség etiológiája ismeretlen. Különösen télen vagy ősssel jelentkező járványok idején a felső légúti rendszer fertőzései társulnak hozzá. Ezek alapján feltételezik a kórokozók trigger szerepét a PL kialakulásában. *Toxoplasma gondii*, herpesvírusok (EBV, VZV, HCMV, HHV-7), HIV és bakteriális (*Staphylococcus aureus* és béta-hemolizáló *Streptococcusok*) fertőzésekkel hozták összefüggésbe. *Mucha-Habermann-betegség* esetében a bőrlaesiók 30 százalékában mutatták ki a *parvovirus-B19* nukleinsavát és H1N1-influenza vakcinációt követően is beszámoltak a tünetek megjelenéséről. Gyermekekben a PLC és a *Mucha-Habermann-betegség* őszi-téli szezonális mutatókat mutat, ami fertőzés eredetre utal, és a tünetes időszak rövidebb lefolyású, mint felnőtteknél. Elsődlegesen immunkomplex vasculitis merült fel etiopatoge-

nezisként. Egyes vélemények szerint a PL kialakulása elsődlegesen lymphoproliferatív folyamat. Feltételezik, hogy infektív ágens hatására a lymphocyták (legfőképpen a citotoxikus T-sejtek) benignus reaktív proliferációja következik be, és ennek köszönhető a bőrtünetek kialakulása. Leírták PL-ből malignus lymphoma kifejlődését is.

Szövődmények: a PLEVA magas lázzal, kifejezett ulceronecrosissal járó változatához a bőrelváltozások szekunder infekciója és erőteljesen romlott általános állapot társul (torokgyulladás, hasi fájdalom, hasmenés, központi idegrendszeri eltérések, splenomegalia, arthritis, sepsis, interstitialis pneumonitis és conjunctiva ulcus). 25 százalékos letalitásról számolnak be.

Diagnózis: PL gyanúja esetén bőrbiopsiából származó mintából hisztológiai vizsgálat készül, és amennyiben szükséges, immunhisztokémiai (a CD8-sejtek predominanciája, rendszerint CD30-negativitás) és molekuláris genetikai tesztek (T-sejt receptor átrendeződés) végzése is javasolt.

Differenciáldiagnosztika PLEVA esetében: *varicella* (amelynél a mucosus membrán érintettsége sokkal általánosabb), *lymphomatooid papulosis* (CD4-sejtek túlsúlya, CD30-pozitivitás), *Gianotti-Crosti-szindróma*. PLC esetében: az egyéb erythemával, hámlással járó bőrrendellenességek, így jön szóba a *psoriasis guttata* (családi anamnesis, Auspitz- és Köbner-jelenség), *pityriasis rosea* (primér plakk, gallérszerű hámlás), 2. stádiumú szifilisz (gyakran érintettek a palmo-plantaris régiók).

Vírus-gyógyszer interakciók és differenciáldiagnosztikai kérdések

Vírus-gyógyszer interakciók

Egyes kiütéssel járó állapotokkal kapcsolatban megfigyelték, hogy azok *vírusok és gyógyszerek együttes jelenlétekor lejátszódó folyamatok* következményei lehetnek: *mononucleosis infectiosa ampicillin/amoxicillin terápiával összefüggő kiütései; herpesvírusokkal összefüggő eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (drug rush with eosinophilia and systemic symptoms/DRESS-szindróma) járó gyógyszerkiütések.*

Ampicillin/amoxicillin terápiával összefüggő kiütések. A mononucleosis infectiosában szenvedő gyermekek 10 százalékában fejlődik ki kiütés. Az *Epstein-Barr-vírus* fertőzés sajátossága azonban, hogy ampicillin/amoxicillin hatására a betegek 80 százalékában *gyógyszer-exanthema* alakul ki. Az antibiotikum terápia megkezdését követő 7–10. napon a kiütés a törzsön, a felső végtagokon kezdődik, majd az arcon és az alkarokon jelennek meg. A kanyaróhoz hasonlóan a kiütések kon-

fluálódásra hajlamosak. Ezekben az esetekben a bőrtünetek nem allergiás reakció, hanem vírus–gyógyszer interakció következményei. A betegség természetes lefolyása után a szóban forgó antibiotikumok ismételt alkalmazásakor a kiütéses tünetek nem jelennek meg, habár a gyógyszerérzékenység a betegség lefolyása során is jelentkezhethet.

Herpesvírusokkal összefüggő eosinophiliával és szisztémás tünetekkel (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms/DRESS-szindróma) járó gyógyszerkiütés. Egyes gyógyszerek hozzájárulnak a herpesvírusok (különösen a HHV-6) reaktivációjának előidézéséhez („trigger hatásként”). Ilyen lehetőséget hordoz az anti-convulzív carbamazepin, a fenitoin vagy a fenobarbital, az allopurinol, a dapsone, a minocyclin és a nevirapin. Tünetei láz, eosinophilia, lymphadenopathia és emelkedett májenzimértékek. Az exanthema morfológiája nagyon változatos lehet (hasonlíthat morbilliform kiütésekre, erythema multiforme exudativumra, erythrodermiára vagy toxikus epidermalis necrolysisre). Jellegzetes tünete a facialis oedema és a gyors hámlás, amely generalizált kontakt dermatitist utánoz.

Vírusok és gyógyszerek okozta differenciáldiagnosztikai kérdések

Az akut generalizált pustulosus kiütést (*acute generalized exanthematous pustulosis – AGEP, pustular drug eruption/toxic pustuloderma*) a IV. típusú hypersensitiv reakciók közé sorolják. Általában gyógyszeradást követően 5 nap múlva jelentkezik, zavaros vagy purulens tartalmú pustulosus jellegű, apró, vörös, vöröses-fehér viszkető kiütések láthatók. Láz kísérheti. Neutrophilia, eosinophilia, emelkedett vérsüllyedés és CRP jellemzi. A gyógyszer felfüggesztését követően általában 1–3 nap alatt megszűnik. Előfordul azonban, hogy a bőrtünetek hosszasan fennmaradnak, másodlagos bakteriális felülfertőződés követi, amely súlyossá válhat, és érinti a tüdőt, a májat, a vesét. Az esetek 90 százalékában különböző gyógyszerek váltják ki a tüneteket, néhány esetben azonban nem igazolható szerepük. Ilyenkor fertőzések állnak a kórkép hátterében, például *PVB19, EBV, CMV, Coxsackie B4, E. coli, Mycoplasma, Chlamidophyla pneumoniae, Echinococcus*.

A *Steven–Johnson-szindróma (SJS) és a toxicus epidermalis necrolízis (TEN)* kórképek szintén a gyógyszerek által kiváltott IV. típusú hypersensitiv reakciók közé tartoznak, azonban ezen esetekben is felmerül különböző vírusfertőzések kóroki szerepe.

Szervrendszerek fertőzéseihöz társuló bőrtünetek

Kiütéssel együtt járó légúti fertőzések

A felső légúti tünetek lehetnek jellemzően légúti megbetegedéseket okozó vírusok specifikus tünetei, azonban megjelenhetnek egyéb vírusfertőzések prodromális, illetve általános kísérő tüneteként (például parvovírus-B19, morbilli, rubeola stb.) vagy szövődményeként (például szekunder bakteriális fertőzés morbilliben). Légúti fertőzésekben változatos morfológiájú bőrtüneteket és bőrvérzéseket egyaránt észlelhetünk.

A felső légúti infekciókat okozó *adenovírus-fertőzésekben* diffúzan megjelenő *morbilliform* és *vesiculosus* kiütésekkel találkozunk. Immunkompromittált személyeknél a tenyereken és a talpakon kezdődő, majd disszemináltan szétterjedő *vesiculosus* és *keratotikus papulák* megjelenését tapasztalták.

Az *influenzavírus*-infekciók lázat, fejfájást, izomfájdalmat, köhögést és rhinitist okoznak. Nem jellemző a kiütés, azonban néhány esetben leírták bőrtünetek jelentkezését influenza-A (H1N1) pdm09, A/H7N9 és influenza-B-infekciókban. Influenza-A (H1N1) pdm09 fertőzés esetében összefolyó *maculopapulosus* kiütéssel járó tüneteket figyeltek meg, amely az arcot és a palmo-plantaris régiót nem érintette. Generalizált *morbilliform* kiütést inkább gyermekeknél észleltek.

Az *RSV- (respiratory syncytial virus)* fertőzésekre leginkább *maculosus* és összefolyó *erythematosus* kiütés jellemző, arcpír generalizáltan jelentkező piros maculákkal, más esetekben morbilliform kiütések, illetve az arcon vagy a törzsen jelentkező enyhe, nem specifikus *erythema* észlelhető. *Petechiák* és *maculosus eruptiók* együttes jelenlétét szintén leírták. A bőrtünetek 2–5 napig tartanak. Lokalizációjuk nem jellegzetes, megjelenhetnek a hason, a háton, a mellkason, fartájékon, a karokon, valamint perianálisan is.

Coronavirus-2- (SARS-CoV-2) fertőzés során az esetek 20 százalékában manifesztálódnak különböző morfológiájú bőrtünetek: (1) pernio jellegű (fagydaganatra hasonlító), (2) apró *vesiculosus*, (3) urticariform, (4) *maculopapulosus*, kanyarószzerű, (5) hámló pikkelyes, (6) hálózatos alakú bevérzések, (7) *livedo necrosis*. Fagydaganat jellegű bőrtünet esetén a fertőzés klinikai tünetei enyhébbek, *livedo necrosis* jelentkezésekor súlyosabbak. A *vesicularis* kiütések a megbetegedés korai időszakában, a pernio jellegű bőrelváltozás a megbetegedés késői stádiumában jelentkeznek. Más kiütéses tünetek a coronavirus-fertőzés egyéb tüneteivel együtt jelennek meg. A kiütések cephalo-caudalis irányban terjednek, enyhe

viszketéssel járnak, néhány napig tartanak, majd az erythema fokozatosan csökken, és néhány nap után hámlás észlelhető, majd nyomtalanul gyógyul. A bőrtünetek az arcon, a nyakon, a mellkason, a hason, a fartájékon, a végtagokon, a hajlatokban, a hajás fejbőrön észlelhetők, a tenyéri-talpi régióban nem jellemző az előfordulásuk.

A *humán parechovírusok* (lásd jelen fejezet Humán parechovírusok c. rész) általában csecsemő- és kisgyermekkorban előforduló megbetegedéseket okoznak.

Idegrendszeri tünetekkel járó kiütéses megbetegedések

A kiütéses megbetegedést okozó vírusfertőzések aktuális következménye központi vagy perifériás idegrendszeri szövődmények kialakulása is lehet (*encephalitis, encephalomyelitis, myelitis transversa, postinfectiosus encephalitis, akut disseminált encephalomyelitis*). A kórokozók rendszertani besorolása igen szerteágazó (*enterovírusok, adenovírusok, flavivírusok, herpesvírusok, parvovírus-B19, morbilli, rubeola* stb.). A tünetek a megbetegedés korai vagy későbbi szakaszaiban jelentkeznek. Az idegrendszeri tünetek patomechanizmusa lehet direkt vírushatás, immunválasz következménye, autoimmunfolyamatok, vasculitisek stb.

Gastroenteritist és kiütést okozó vírusfertőzések

- 1) A *gastrointestinalis* rendszer specifikus vírusfertőzései együtt járhatnak kiütéssel (pl. rotavírusok).
- 2) A különböző *szervrendszereket specifikusan érintő* (pl. légutak, idegrendszer, hepatitisek) vírusfertőzéseket is kísérheti hasmenés, hányás, és kiütések jelenhetnek meg.
- 3) *Klasszikus kiütéses megbetegedést* okozó infekciókban gyakran megfigyelhető prodromális vagy nem specifikus kísérő tünetként gastroenteritis (pl. kanyaró, kiáltóképpen csecsemőkorban).

Rotavírusok

A rotavírusok (*Reoviridae* család) legfőképp a csecsemő- és kisgyermekkorban, valamint az időskori hasmenések egyik legelterjedtebb kórokozói. A lappangási idő 1–3 nap. Kezdődhet hányással, alacsony lázzal, hasfájással. A hasmenés 3–8 napig tart, vizes, zöldszínű, bűzös szagú széklet észlelhető. Szövődményei súlyos *dehydratio, necrotizáló enterocolitis, haemorrhagiás gastroenteritis*. A legtöbb rotavírus-fertőzés bőrtünetek nélkül zajlik. Egyes esetekben a gastroenteritis enyhülését vagy elmúlását követően a betegség kezdetétől számított 3–6. nap táján erythemás, sötétrózsaszín-vörös árnyalatú,

2–3 mm átmérőjű, nem viszkető *maculosus/maculopapulosis (rubeoliform)* bőrtünetek jelentkeznek. A nyálkahártyákat nem érinti. A kiütés a törzsön kezdődik, majd a fartájékon, az alsó végtagokon, végül az arcon jelenik meg. A folyamat néhány óra alatt generalizálódik. 12–24 óra múlva főleg a törzsön és az alsó végtagokon a kiütések olykor megnövekednek és összefolynak. A bőrtünetek ugyanabban a sorrendben oldódnak, ahogy megjelentek, általában 3 nap alatt. Hámlás nem észlelhető. Amennyiben a kiütések a láz megszűnését követően 24–36 órán belül észlelhetők, a rotavírus-infekció utánoszhatja az *exanthema subitum* (klasszikus háromnapos láz) klinikai lefolyását. Találkozhatunk *Gianotti-Crosti-szindrómával* vagy *akut gyermekkori haemorrhagiás oedema* klinikai képével is. Amennyiben egy adott rotavírus-járványon belül exanthemával járó megbetegedés fordul elő, a kiütéses esetek halmozott jelentkezése figyelhető meg. A kiütéssel járó rotavírus-fertőzést leírták felnőttkori megbetegedéssel összefüggésben is, amelyet hepatitisssel együtt észleltek.

Laboratóriumi diagnosztika: a rotavírus-fertőzés igazolása rutinszerűen a rotavírus-antigén kimutatásával történik (latex agglutináció, enzim immunoassay), amelyhez székletminta szükséges.

Humán parechovírusok

A *humán parechovírusok* (HPeV) (*Picornaviridae* család, *Parechovirus*) többnyire enyhe légúti és gastrointestinális tünetekkel járó megbetegedést okoznak, szövődményként myocarditis és encephalitis alakulhat ki. Általában csecsemők és 2–5 év alatti kisgyermekek megbetegedéseit okozzák.

Hepatitist okozó vírusok és kiütések

Hepatitis-A-fertőzés prodromális időszakában lázat, kiütést és polyarthritist észleltek májfunkció-eltérés és sárgaság jelentkezése nélkül.

Egy gravida *akut hepatitis-B*-infekciójában írták le a viszkető urticaria jellegű, a közepükön sötétlila erythemás plakkok megjelenését, amelyek a gravidákra jellemző kiütéses bőrelváltozásokhoz hasonlítottak.

Idős személy *hepatitis-C*-fertőzésében észlelték a törzsön és a felső végtagon viszkető erythemás kiütéseket, pikkelyes bőrtüneteket és szignifikáns izomgyengeséget okozó dermatomyositis tüneteit, heliotrop bőrelváltozással (a szemhéjak periorbitalis erythemája) és Gottron-papulákkal (vörhenyes papulák MCP és IP ízületek felett) együtt.

Egyéb hepatitisssel járó vírusfertőzések: EBV, HCMV, PVB19, HSV-1 és -2, VZV, HHV6, ADV, EV, morbilli, mumpsz, connatalis rubeola.

Szexuális úton terjedő fertőzések/betegségek (STI/STD)

Többféle, közvetlen kontaktussal terjedő (cseppfertőzéssel, nyálkahártya-sérülésen át) vagy a kapcsolódó intravénás droghasználat útján fertőző, kiütést okozó infekcióval szembesülhetünk a nemi élet vonzataként. Elsősorban az *EBV*-, *HCMV*-, *hepatitis-B*-, *hepatitis-C*-, *HSV-1*- és *-2*-, *HIV*-fertőzések és a bakteriális eredetű *szifilisz* szerepe merül fel. Az STI kórokozók transzplacentaris úton és/vagy a szülőcsatornában is fertőzhetnek. A *papillomavírusok* verrucosus, papillomatosus bőr- és nyálkahártya-elváltozásokat okoznak.

Differenciáldiagnosztika: nem virális eredetű bőr-, illetve nyálkahártya-elváltozásokat okozó, lokális és/vagy generalizált tünetekkel járó fertőzések.

Humán immundeficiencia-vírus (HIV-) fertőzés

Az aktuális HIV-fertőzés mononucleosis infectiosára jellemző tüneteket mutat. Aktuális HIV-fertőzésre utalhat a láz, belövellt torok, fejfájás, lymphadenopathia, rossz közérzet, fáradékonyság, izomfájdalom. Hepatosplenomegalia, valamint meningitis, meningoencephalitis társulhat hozzá. A tünetek 2–3 hét alatt általában megszűnnek. Az aktuális HIV-fertőzés során 3–6 hét múlva típusos generalizált maculo-papulosus kiütések észlelhetők. A láz jelentkezését követően a kiütés rendszerint 2–3 nappal később kezdődik, 5–8 napig tart és fokozatosan múlik el. Ebben a szakaszban jól körülírt, kicsi, 5–10 mm átmérőjű, halványabb vagy élénkpiros erythemás maculák és papulák láthatók az arcon, nyakon, a mellkas felső részén. A bőrtünetek a végtagokon, a tenyereken, talpakon és a hajas fejbőrön is megjelenhetnek. A *szekunder szifiliszt* ki kell zárni. A másodlagos szifilisz roseoliform bőrtüneteit papulosquamosus kiütések követik, amelyek a törzsön, a végtagokon és a nyálkahártyákon észlelhetők, valamint jellegzetessége, hogy a tenyéren és a talpon szintén megjelennek. Számolni kell néhány olyan bőrelváltozással is, amelyek a megszokott képbe nem illenek bele. HIV-fertőzésben egyéb bőrtünetekkel is találkozhatunk. Ide sorolhatók a hirtelen kezdetű *seborrheás dermatitisek*, a *folliculitisek* és a *bőr gombás fertőzései*, *Kaposi-sarcoma*, *herpes simplex*, *herpes zoster*, *molluscum contagiosum*.

Kaposi-sarcoma (sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum)

Az AIDS szövődményeként előforduló Kaposi-sarcoma kialakulását a *humán herpesvírus-8 (HHV-8)* szerepével hozzák összefüggésbe. A nyálkahártyákon és a bőrön malignus, lividvörös, barnászöld multiplex elváltozások észlelhetők. Kezdetben foltok, majd bőrből

kiemelkedő csomók formájában láthatóak, hámlásuk előfordulhat. Később kifehélyesednek, véreznek. A bőr alatti szövetekben, nyirokcsomókban létrejövő beszűrődés nyirokpangást okoz. Megfigyelhető a kapillarisok és a perivascularis kötőszövet proliferációja, amelyhez monocytás beszűrődés és a vörösvértestek extravasális kilépése társul. A bőrelváltozások nagysága határozott nyomásra csökken, de eredeti méretük 10–15 másodperc után visszatér. Krónikus lefolyású betegség, akár két évtized is eltelik a halál bekövetkeztéig.

A Kaposi-sarcoma megjelenési formái:

- 1) A *Kaposi Mór* által leírt sporadikus forma inkább idősebb férfiak (ritkábban nők) alsó végtagján látható elváltozás.
- 2) Az Egyenlítő táján a közép-afrikai forma endémiás, amely testszerte, a nyálkahártyákon (kemény szájpad, bucca, nyelv) és a belső szerveken (máj, tüdő, gastrointestinalis rendszer) okoz elváltozásokat.
- 3) Az USA nagyvárosaiban járványszerű terjedését észlelték a homoszexuális férfiak között. HIV-betegséghez társulva egyéb rizikócsoporthoz (például intravénás kábítószer-élvezők) különböző gyakorisággal fordul elő.

Zoonózisok és egyéb vírusfertőzések differenciáldiagnosztikája

Lázzal, kiütéssel, polyarthritissel járó vírusfertőzések

Elhúzódó arthralgia, arthritis esetén a hazánkban előforduló vírusfertőzések közül elsődleges differenciáldiagnosztikai kérdést a *parvovírus-B19* és a szúnyogcsípés által terjesztett *West-Nile vírusfertőzések* jelentik. *Parvovírus-B19*-fertőzésen a populáció jelentős része gyermekkorban átesik, ízületi panaszokat leggyakrabban fiatal nőkben okoz. Hazai körülmények között a *rubeolafertőzés* a védőoltásoknak köszönhető elimináció következtében mára elveszítette gyakorlati jelentőségét. Egyéb vírusfertőzések szintén együttjárhatnak ízületi panaszokkal, például *mumpsz*, *légúti fertőzések*, *varicella*, *echovírus*, *adenovírus-7*, *hepatitis-B-vírus* stb. Külföldi endémiás területekről érkezőknél a lázzal és morbilliform kiütéssel járó arthralgia esetén a szúnyogcsípéssel terjedő *West-Nile vírus*, *Chikungunya-vírus*, *dengue-vírus*, *Zika-vírus*, *Sindbis-vírus*, valamint a kullancscsípés által terjesztett *Kongó-vírus* okozta megbetegedések gyanúja is felvetődik. A Zika-vírus a dengue- és a Chikungunya-fertőzések az esetek egy részében nagyon hasonló tünetekkel jelentkeznek. A dengue-vírus elterjedése közös területi lefedettséget mutat a Chikungunya-vírussal,

és a kettős fertőződés is gyakori. Enyhe morbilliform és skarlatiniform jellegű kiütések jellemzik, melyek az esetek 50 százalékában fordulnak elő. A bőrruptiók között kiütésmentes szigetek rajzolódnak ki. Minor haemorrhagiás elváltozások is kialakulhatnak. A bőrtünetek ritkán perzisztálnak két hétnél tovább. A második denguefertőzés esetében nagyobb az esélye a haemorrhagiás láz kialakulásának, azonban primér fertőzés alkalmával is találkozhatunk ezzel a formával.

West-Nile vírus/WN-vírus (*Flaviviridae* család, *Flavivirus*). A WN-vírus természetes rezervoárjai a madarak. Az ember szúnyogcsípés által fertőződik. Tünetei: hirtelen kezdetű láz, rossz közérzet, anorexia, photophobia, myalgia, lymphadenopathia, arthralgia és encephalitisre utaló neurológiai eltérések. West-Nile vírusfertőzésben a betegek 25 százalékában látható kiütés, amely nem specifikus jellegű. Generalizált, pontszerű, erythemás maculosus, maculopapulosus elváltozások jellemzik, amelyeknek a manifesztálódása a végtagokon a legkifejezettebb. A kiütéssel járó megbetegedéseket nem minden esetben kíséri központi idegrendszeri szövődmény.

Sindbis-vírus/SINV (*Togaviridae* család, *Alphavirus* genus). A SINV Finnországban a *Pogosta*-betegség kórokozója, előfordulása a késő júliustól kora októberig terjedő időszakra jellemző. Svédországban *Ockelbo*-betegség (más néven „*August-September disease*”), Oroszországban *Karéliai-láz* néven írtak le hasonló tünetekkel járó megbetegedéseket. A Sindbis-vírus Európában, Afrikában, Ausztráliában és Ázsiában terjedt el. A fertőzések halmozott jelentkezése azonban földrajzilag csak néhány behatárolt területre korlátozódik.

A SINV hordozói a rovarok és a gerincesek. A legfőbb vektorai a szúnyogok, amelyek a vírust a madarak között terjesztik. Legfontosabb rezervoárok a költöző madarak és a fajdfélék. A madarak által a vírus nagy földrajzi távolságokra is eljut. Tünetei: enyhe láz, hányinger, fáradtság, fejfájás, izomfájdalom, arthritis és kiütés. A kiütések kezdetben a törzsön, majd a végtagokon jelennek meg. Több ízületet érintő vándorló arthralgia társul hozzá. A betegek felében a vázizomrendszer tünete és az ízületi panaszok évekig fennállhatnak.

Chikungunya-láz (*Togaviridae* család, *Alphavirus* genus). Fő rezervoárjai a különböző majomfajok és az ember. A fertőzést szúnyogok közvetítik. Emberről emberre közvetlenül nem terjed. Inkubációs ideje 3–12 nap. Előfordulási helyei: Amerika, Afrika, Délkelet-Ázsia, Dél-Európa egyes országai. A Chikungunya-vírus fertőzés hirtelen kezdődik, hidegrázás, magas láz, rekuráló lázmenet, fejfájás, photophobia, conjunctivitis, hányás és hányinger észlelhetők, myalgiát és arthralgiát okoz. A végtagok ízületei fájdalmasan megduzzadnak, és felnőtt-

teknél a fájdalom hónapokig fennmaradhat. Az ízületi tüneteket 10 napon belül maculopapulosus kiütések követik, amelyek főleg a törzsre és a végtagokra lokalizálódnak. Kiütések a fertőzések 50 százalékában jelentkeznek. Leggyakrabban morbilliform bőrtünetek láthatók, amelyek főleg a felső végtagokon, az arcon, és a törzsön mutatkoznak, ritkábban érintik a lábakat. A kiütések 7–10 napig tartanak. Oralisan fekélyek jelennek meg. Az arcon és a kezeken hyperpigmentáció alakul ki. Bőrhámlás is megfigyelhető. Jellemző a már meglévő bőrbetegségek kiújulása (például a psoriasis). Gyermeknél neurológiai tünetek, benignus görcsök léphetnek fel. Ismert *haemorrhagiás formája* is.

Zika-vírus (*Flaviviridae* család, *Flavivirus* genus). A Zika-vírus fertőzés gyakran tünetmentesen zajlik. A fertőzöttek 20–25 százalékánál észlelhető kiütés. Láz, conjunctivitis, fejfájás, retroorbitalis fájdalom, oedema, hányás, arthralgia és myalgia jellemzi. A kiütés rendszerint morbilliform, az arcon kezdődik és cephalo-caudalisan terjed, a tenyerek és a talpak nem érintettek. A kemény szájpadláson petechiák alakulhatnak ki, a sclerán bevezés jelenhet meg.

Barmah Forest-vírus (*Togaviridae* család, *Alphavirus*). Előfordulását csak Ausztráliában írták le. A fertőzés szúnyogcsípés útján történik. Lappangási ideje 7–21 nap. Láz, arthralgia, myalgia, lethargia, étvágytalanság jellemzi. Kiterjedt erythemák, maculák, maculopapulák, vesiculák, purpurák jelentkeznek a törzsön, a végtagokon és az arcon. A kiütés 7 nap után elmúlik.

Semliki Forest-vírus (*Togaviridae* család, *Alphavirus*). Közép-, Kelet- és Dél-Afrikában fordul elő, szúnyogcsípés útján fertőz.

O'nyong-nyong-vírus (*Togaviridae* család, *Alphavirus*). Afrikában fordul elő. Szúnyog terjeszti. Lappangási ideje legalább 8 nap. Enyhe, 5 napig tartó láz jelentkezik. A betegség 4. napján morbilliform kiütések kezdődnek az arcon, majd a testre terjednek. Conjunctivitis, valamint hátsó cervikális nyirokcsomó-megnagyobbodás jellemezi. A kiütéseket nem követi hámlás. Az ízületi fájdalmak rendszerint szimmetrikusak, gyakran hosszasan fennmaradnak.

Ross River-vírus (*Togaviridae* család, *Alphavirus*). Vektorai egyes szúnyogfajok. Előfordulása: Ausztrália, az indonéz szigetvilág, Pápua Új-Guinea, Szamoa, Tonga, Kelet-Timor, a Salamon-szigetek és a Cook-szigetek. Lappangási ideje néhány naptól akár három hónapig is tarthat. Az esetek felében maculopapulosus kiütések fordulnak elő a törzsön és a végtagokon. A szájnnyálkahártyát is érintheti. A nyaki nyirokcsomók megnagyob-

bodnak. A betegség két héten belül gyógyul, de az ízületi fájdalom visszatérhet, s hónapokig, évekig elhúzódhat.

Mayaro-vírus (*Togaviridae* család, *Alphavirus*). Közép- és Dél-Amerikában fordul elő. Szúnyogcsípés által terjed. Lázás állapotban a kiütés az 5. napon jelenik meg a törzsön, a végtagokon, és három napig tart. Egyoldali inguinális nyirokcsomó-megnagyobbodás kísérheti, perzisztáló arthralgiával.

Colorado-kullancsláz vírusa (*Reovirus* család, *Coltivirus*). Kullancs (*Dermacentor andersoni*) közvetítésével terjed. Előfordulása az USA nyugati részére, elsősorban a Sziklás-hegységre jellemző. Lappangási idő 3–6 nap. 2–4 napig tartó lázas és láztalan időszakok követhetik egymást, a láz és a panaszok olykor háromszori visszatérésével. Komoly izomfájdalom, pharyngitis, rhinitis, fejfájás kíséri, és encephalitist okozhat. A fertőzés halvány kiütések formájában is megjelenhet. Jellegzetes tünete a leukopenia (2000–3000/ul) balra tolt vérképpel.

Vesicularis stomatitis vírus (*Rhabdoviridae* család, *Vesiculovirus*). Lovak, szarvasmarhák, sertések, ritkábban birkák, kecskék, lámák megbetegedése. Vérszívó rovarok útján és az állatok közötti kontaktus útján terjed. A fertőzött állatok lézióiból emberre is átterülhet a kórokozó. Inkubációs ideje 2–8 nap. Endémiás Közép- és Dél-Amerikában és Mexikó egyes részein. Az USA területén sporadikus esetek fordulnak elő. Emberben 3–5 napig tartó influenzaszerű tünetek (fejfájás, láz, izomfájdalom, elesettség) és hólyagos elváltozások jelennek meg a szájon, a szájbán, a garatban és az orrban.

Phlebotomus lázak (*Phenuiviridae* család, *Phlebovirus*). Vektorai a *Phlebotomus* fajok. Előfordulási helyei a Földközi-tenger körüli európai, észak-afrikai országok, Izrael, Irán, Pakisztán, Közép-India.

Vírusos haemorrhagiás lázak és thrombocytopeniával, purpurával, petechiával járó egyéb vírusfertőzések

Vírusos haemorrhagiás lázak

A vírusos haemorrhagiás lázak ízeltlábúak csípései (arbovírus-fertőzések), rágcsálók váladékai, denevérek vagy bozóthús feldolgozás és fogyasztás útján terjednek. Az *arbovírusok* (*arthropod-borne* vírusok) kifejezés emberekre terjedő, olyan rovarok, kullancsok vagy szúnyogok csípése által létrejövő fertőzéseket jelentenek, amelyek egyéb emlősállatoktól vagy madaraktól fertőződtek meg. A vérzéses lázakat okozó vírusok a *Flaviviridae*, *Filoviridae*, *Hantaviridae*, *Nairoviridae*, *Phenuiviridae*,

Arenaviridae család tagjai. Egyéb vírusfertőzések is előidézhetik a vérzéses láz tüneteit (lásd 46.3. táblázat).

A vírusos haemorrhagiás lázak eltérő súlyosságú, vérzéses tüneteket okozó (gingivavérzés, orrvérzés, haematemesis, melena, haematuria stb.), izomfájdalommal, magas letalitással járó megbetegedések. A 18/1998. [VI. 3.] NM rendelet felosztása alapján az alábbi szempontok szerint csoportosíthatók:

- Hazánkban is előfordul a kórokozója: *Hantaan-vírus*, *Krími-kongói haemorrhagiás láz*.
- Fennáll a lehetősége annak, hogy behurcolása esetén számos hazánkban is honos szúnyogfaj terjesztheti a kórokozót: *Rift-völgyi láz*.
- Legfőképpen az egészségügyi dolgozókat veszélyezteteti behurcolásuk (vér, véres váladékok révén történő terjedéssel): *Marburg*-, *Ebola-vírus*, *Lassa-láz*.
- Behurcolása nem okoz járványügyi szempontból különösebb veszélyt, de szükséges meghatározott járványügyi intézkedések meghozatala: *sárgaláz*, *dengue-láz*.
- *Egyéb vírusos haemorrhagiás lázak* behurcolásának nincs vagy nagyon kicsi a valószínűsége.

a) Hazánkban előforduló vírusos haemorrhagiás lázak

Hantaan-vírus (*Hantaviridae* család): *nephritissel* együttjáró haemorrhagiás lázat okoz. Emberre a környezetben lévő rágcsálók váladékaiból történő aerosolképződéssel és inhaláció útján terjed (vadon élő rágcsálók, kísérleti állatok, importált egzotikus állatok). Emberről emberre nem terjed. Inkubációs ideje néhány naptól két hónapig tarthat. A betegség általában 2–4 hét után gyógyul.

A betegség lefolyásának öt szakasza figyelhető meg: (1) Lázás szakasz (3–7 nap): magas láz, fejfájás, rossz közérzet, hasi vagy vesetáji fájdalom, émelygés, hányás, az arc kipirulása, petechiák (garatban, lágy szájpadon, bőrön), a kötőhártya belőveltsége észlelhető. (2) Hypotensív szakasz (néhány óra–3 nap): láz nincs, hypotensio, amelyet shock követhet, és haemorrhagiás tünetek láthatók. (3) Oliguriás szakasz (3–7 nap): a vérnyomás normalizálódik vagy hipertensio jön létre, hányinger, hányás, súlyos vérzések alakulnak ki, a vizelet mennyisége lecsökken. Az elhalálozás főként az utóbbi két szakaszban történik. (4) Diuretikus szakasz (3–6 liter/nap): megindul a gyógyulás. (5) Lábadozó szakasz: hetekig, hónapokig elhúzódhat.

Krími-kongói haemorrhagiás láz (*Nairoviridae* család): az ember kullancscsípés útján fertőződik, illetve fertőzött ember, esetleg állat vérével vagy testváladékával való kontamináció révén. Inkubációs idő: 3–12 nap. A helyi vírustörzsek patogenitásától függ, hogy tünetmentes vagy csak néhány napig tartó enyhe panaszokkal jár a fertőzés. A Krími-kongói haemorrhagiás láz vírusfertőzést lázas, arthralgiás panaszok jellemzik. Hirtelen kezdődik

hidegrázással, lázzal, fejfájással és végtagfájdalmakkal, már korán kifejlődik az arcduzzanat és a conjunctivitis. A lágy szájpadon, az uvulán és a torokban haemorrhagiás enanthema látható, a mellkason és a hasi tájékon petechiák alakulnak ki, amelyek a továbbiakban az egész testen megjelennek. A súlyos, rendszerint halálos kimenetelű megbetegedésekben, komoly vérzések is létrejönnek. A lázas állapot 5–12 napig tart, lehet kétfázisú is. A rekonvaleszcens szak igen elhúzódó. A kórházi ápolást igénylő eseteknek akár a 30 százaléka is végződhet halállal.

b) Hazánkba behurcolható vírusos haemorrhagiás lázak

- **Dengue-láz, dengue haemorrhagiás láz** (*Flaviviridae* család)
- **Lassa-láz** (*Arenaviridae* család)
- **Dél-amerikai [argentin (*Junin-vírus*), bolíviai (*Machupo-vírus*), venezuelai, braziliai] haemorrhagiás láz** (*Arenaviridae* család). A bolíviai haemorrhagiás lázzal szemben bizonyos fokú keresztimmunitást biztosít az argentin haemorrhagiás láz megelőzésére kifejlesztett élő attenuált vakcina.
- **Marburg- és Ebola-vírus** (*Filoviridae* család). Az ebola megelőzésére hatékonynak bizonyuló vakcinát fejlesztettek ki.
- **Rift-völgyi láz** (*Phenuiviridae* család)
- **Febris flava/sárgaláz** (*Flaviviridae* család). Védőoltással megelőzhető.

Dengue-vírus (*Flaviviridae* család): a klasszikus dengue-láz magas lázzal, fejfájással, retroorbitális fájdalommal, arthralgiával, myalgiával és morbilliform kiütéssel jár együtt, petechiák is megjelenhetnek. A kiütés megközelítőleg a betegek 80 százalékában észlelhető, nők esetében gyakoribb. A tünetek kezdetekor 24–48 órán belül az arc kipirul, átmeneti erythema észlelhető. A második kiütéses szak 3–6 nappal a tünetek kezdete után jelentkezik, morbilliform jellegű bőrelváltozásokkal, amelyek a hason, arcon, végtagokon, mellkason láthatók. A tenyerek és a talpak nem érintettek. Néhány esetben a kiütés elemei összefolynak, és petechiákkal együtt generalizált confláló erythema látható, amely körülveszi a bőr érintetlen, fehérén maradt területeit („fehér szigetek a vörös tengerben”). Az esetek több mint 25 százalékában viszketés és nyálkahártya-érintettség is észlelhető. A petechia, a purpura és az ecchymosis a súlyosabb formájú haemorrhagiás láz kifejlődésének a fenyegető jele, amely keringés-összeomlással járhat.

A *filovírusokhoz tartozó Ebola-, Marburg- és Lassa-vírusok* haemorrhagiás lázat okoznak. A **Marburg-vírus** okozta fertőzéseknek több, mint a felében a kiütések a tünetek kezdetét követően 4–5 nap múlva jelentkeznek. A kiütések a végtagokon, az arcon, a törzsön észlelhetők. Néhány nap múlva hámlás és hajhullás követi. A tonsillákon, a szájpadláson enanthemák jelennek meg gingivi-

tis, glossitis és fissurák kíséretében. Az *Ebola-* és a *Lassa-vírus* fertőzésre nem jellemző a kiütés.

Dengue-láz, dengue haemorrhagiás láz (*Flaviviridae* család): a forró égöv alatt (Amerikában, Afrikában, Délkelet-Ázsiában) epidémiás és endémiás esetek fordulnak elő. Szúnyogcsípés (*Aedes aegypti*) útján terjed. Inkubációs idő: 3–14 nap. A fertőzés forrása a majom, illetve az ember. A vírusnak négy szerotípusa ismert. Az ismételt fertőzések az eltérő szerotípusok között fennálló keresztimmunitás miatt a jelenlévő antitestek közreműködése által *haemorrhagiás láz* kialakulásához vezethetnek, amely igen súlyos formája a megbetegedésnek. Hasonló patomechanizmus alakul ki a maternális ellenanyagok jelenléte miatt is. A kezdeti tünetek láz, hányinger, hányás. A 2–3. napon megjelennek a petechiák és a purpurák. A vérzések a lázas időszakban kezdődnek. Egyes betegeken generalizált erythema látható. A maculopapulosus kiütések rendszerint a lázas időszakot követően jelentkeznek és 5 napig tartanak. Az *arthralgia* csonttörésre emlékeztető igen erős fájdalommal jár, ennek alapján kapta a kórkép a „*breakbone fever*” elnevezést. *Szisztémás lymphadenopathia* is észlelhető. Módosul a tapintás útján történő érzékelés, *hyperesthesia* alakul ki. Egyes megfigyelések szerint a 3-as szerotípus okozza a legkomolyabb formát. A haemorrhagiás láz letalitása az 50 százalékot is elérheti.

Lassa-láz (*Arenaviridae* család): a megbetegedés Nyugat-Afrikában fordul elő. Inkubációs ideje 6–14 nap. A fertőzés forrásai a rágcsálók, ritkábban a fertőzött ember. A vírus hordozó rágcsáló váladékaival szennyezett étel, ital fogyasztásával, szennyezett por belélegzésével, vérrrel, véres váladékokkal, esetleg anyatejjel, vizelettel való kontaktus, illetve sérülés révén percután terjed. A betegség teljes lefolyása lehet szubklinikus. A nosocomialis esetekre súlyos tünetek jellemzőek. Láz, fejfájás, retroorbitális fájdalom, myalgia és erős fájdalmak jellemzik. Conjunctivitis, a szájban fekélyek, pharyngitis, tonsilláris foltos lepedék, generalizáltan jelentkező petechiás bőrelváltozások, faciális oedema, myocarditis és encephalitis szintén kialakulhatnak. A thrombocytopeniából adódó haemorrhagia sokkhoz vezethet. A betegség mortalitása a kórházi ápolást igénylő esetekben kb. 20 százalék. Gravidákra vonatkozóan ez elérheti a 80 százalékot is. A betegséget túlélők kb. 20 százalékában különböző fokú halláscsökkenés alakul ki.

Terápia: kezelésére ribavirin alkalmazható.

Megelőzés: a beteg vérmintáit és testváladékait megfelelő védelem biztosításával kell kezelni. Megelőzése a rágcsálóirtáson alapul.

Dél-amerikai (argentin [*Junin-vírus*], bolíviai [*Machupo-vírus*], venezuelai, braziliai) haemorrhagiás láz: a tünetek sokkal inkább észlelhetők, mint Lassa-láz esetében. Lázás állapot jellemzi, változó mentális státusz, tremor és egyéb központi idegrendszeri tünetek jelennek

meg. A bőrön a petechiák és a szerveket, szervrendszeret érintő többszörös haemorrhagiák kialakulása thrombocytopenia következménye. Exanthemák ritkábban láthatók.

Terápia: ribavirin. Hyperimmunglobulin alkalmazásakor változó sikereket tapasztaltak.

Megelőzés: az ápolószemélyzetet profilaktikusan ribavirin kezelésben kell részesíteni. A fertőzésre perzisztáló, hosszan nyomon követhető viraemia jellemző, ezért a betegeknek a felépülésük után legalább egy hónapig tartózkodniuk kell a másokkal történő közvetlen kontaktusoktól. A bolíviai haemorrhagiás lázzal szemben bizonyos fokú keresztimmunitást biztosít az argentin haemorrhagiás láz megelőzésére kifejlesztett élő attenuált vakcina.

Marburg- és Ebola-vírus (*Filoviridae* család): a fertőzés forrása a fertőzött állat (majom) és az ember. Feltehetően a természetes rezervoárjuk a gyümölcssevő denevér lehet. Inkubációs idejük 2–21 nap. A fertőzött személy a tünetek megjelenése előtt nem fertőz. A fertőzések igen könnyen átvihetők személyes és direkt kontaktus útján, testváladékok, vér és ruházat által. Ebola-járványok Kelet-Közép-, Közép- és Nyugat-Afrika országaiban fordulnak elő (Uganda, Kongói Köztársaság, Kongói Demokratikus Köztársaság, Guinea, Liberia, Sierra Leone stb.), a Marburg-vírus jelenléte Angola, Kongó, Kenya, Dél-Afrika területére jellemző. Mindkét vírus igen magas letalitást okoz (25–90 százalék). A megbetegedés hirtelen emelkedő magas lázzal kezdődik, izomfájdalom, fejfájás, gyengeség, hányás, hasmenés kíséri (ekkor könnyen összetéveszthető a szintén ezen a területen endémiás maláriával). A haemorrhagia igen jellemző tünete (például fogínyvérzés, véres széklet), amely sok esetben fatális kimenetelűvé válik. A 6. naptól kezdődően maculopapulosus kiütés, haemorrhagiák (orr, tüdő, tápcsatorna, injekciók helye, sebek), máj- és veseelégtelenség, orchitis, vetélés lép fel. A betegeket szigorúan izolálni kell és a kontaktokat el kell különíteni. A túlélőkben a vírus az immunológiailag elzárt helyeken (pl. here, agy) hónapokig, évekig megmarad. A fertőzés szexuális úton is terjedhet férfiakról nőkre, nőkről férfiakra kevésbé valószínű. A vírus perzisztálása hereatrófiát, recurrens hepatitist, uveitist, hajhullást okoz. Jelenleg két hatékony vakcina van forgalomban, az Ervebo (rekombináns Ebola-vírus glikoproteinjét tartalmazó vezikuláris stomatitis vírus) és a Zabdeno/Mvabea (Ebola glikoproteinjét tartalmazó rekombináns poxvirus és adenovírus).

Rift-völgyi láz (*Phenuiviridae* család): az ember megfertőződése különböző szúnyogok csípése által, a fertőzött ember és legfőképpen a fertőzött állatok (birka, szarvasmarha, kecske, antilop, rágcsálók) vérével való kontamináció révén történik. Az állatorvosok, a hentesek és az állatgondozók kiváltképpen veszélyeztetettek.

Inkubációs ideje 2–7 nap. Hirtelen kezdet, hidegrázás, bifázisos lázmenet, fejfájás, myalgia jellemzi. Esetenként retinitis, encephalitis és vérzések jelentkeznek. Általában halálos kimenetelű. A fertőzést valószínűleg tünetmentes formában is át lehet vészteni.

Febris flava/sárgaláz (*Flaviviridae* család): a fertőzés forrása a fertőzött ember (városi sárgaláz), a majom, esetleg más állat (erdei sárgaláz). Szúnyogcsípéssel terjed, azonban emberről emberre közvetlenül nem kerül át a fertőzés. A városi sárgaláz vektora az *Aedes aegypti*, a dzsungelben egyéb szúnyogok csípése is okozhatja. Trópusi éghajlaton fordul elő (Dél-Amerika, Afrika). Az inkubációs idő 3–6 nap. Tünetei: hidegrázás, magas láz, fej- és hátfájás, izomfájdalom, conjunctivitis, hányinger, hányás, vérzések. A sárgaság a betegség kezdetén enyhe, később intenzívebbé válik. Gyakoribbak a gyermekkori enyhe lefolyású esetek. A betegség enyhe formája 3–4 nap alatt gyógyul. A betegek 15 százalékánál azonban egy második toxikus fázis lép fel, máj- és veseelégtelenséggel. Védőoltással megelőzhető.

Thrombocytopeniával, purpurával, petechiával járó egyéb vírusfertőzések

Purpurával, petechiával és lázzal járó tünetegyüttesrel találkozhatunk *HCMV*, *EBV*, *parvovirus-B19*, *influenza-A,B*, *parainfluenza-1,2,3*, *RSV*, *rhinovírus*, *enterovírusok* és *adenovírusok* okozta fertőzésekben és thrombocytopenia következményeként *mumpszfertőzésben* is megjelenhetnek a purpurák. A felső légúti infekciók tünetei olykor igen kifejezettek. A gyermekkori RSV-fertőzések közel 1,5 százalékában került észlelésre lázzal és petechiákkal járó tünetegyüttes. A láz kíséretében megjelenő petechiák háttérben az esetek több, mint 6 százalékában pedig RSV-fertőzést igazoltak. A petechiák mennyisége és lokalizációja segítséget nyújt az invazív bakteriális fertőzések és a benignus infekciók megkülönböztetéséhez. Noninvazív kórokozó azonban a gyermekek megbetegedésének mindösszesen 5 százalékában igazolódott.

Murray Valley-encephalitis és japán-encephalitis (*Flaviviridae* család, *Flavivirus* genus): a Murray Valley-encephalitis (MV) Pápua Új-Guineában, Északnyugat-Ausztráliában, Délkelet-Ausztráliában fordul elő. Inkubációs ideje: 5–28 nap. A japán-encephalitis (JE) Délkelet-Ázsiában és a Csendes-óceán nyugati régiójában endémiás. Lappangási ideje: 4–14 nap. Szúnyogcsípés által terjednek. Fejfájás, hányinger, myalgia, hasmenés és az esetek egy részében encephalitis zajlik. A legtöbb infekció latens formában vagy enyhe tünetekkel, lázzal, erythemás maculák és papulák kíséretében zajlik. A bőrtünetek a végtagokon sokkal kifejezettebben jelentkeznek. Szembetűnő thrombocytopenia alakulhat ki.

Poxvírusok

Humán poxvírusfertőzések

A *Poxviridae* családba sorolt és specifikusan humán megbetegedéseket okozó vírusok a *variolavírus* (*Orthopoxvírus* genus), amely a valódi himlő (*variola vera*, feketehimlő) kórokozója, és a *molluscum contagiosum*-vírus (*Molluscipoxvírus* genus).

Variola vera

A *Poxvirus variolae* eliminációja globális sikerként könyvelhető el a védőoltásoknak és a WHO erőfeszítéseinek köszönhetően, az utolsó természetes úton bekövetkezett fertőzést 1977-ben Szomáliában igazolták. Differenciáldiagnosztikai nehézséget elsősorban a VZV *haemorrhagiás formájától* és a *meningococcus-sepsistől* való elkülönítése jelentett.

Himlő esetén a fertőzést követően átlagosan 12 nap telik el a tünetek megjelenéséig és 14 ($\pm 1-2$) nap a kiütések kezdetéig. A típusos *variola vera* szakaszai:

Initialis szak: hirtelen megjelenő hidegrázás, magas láz, erős fejfájás, hányás, gerinc- és keresztcsonti fájdalom, herefájdalom, vérbő kötőhártya és fénykerülés észlelhető. A betegek kis hányadán erythema, átmeneti morbilliform vagy rubeoliform exanthema jelenik meg. A 3. nap végére a láz elmúlásával egyidőben javul az általános állapot, és kezdetét veszi a kiütéses szak.

Kiütéses szak: a kiütések az arcon kezdődnek, majd két nap alatt eléri a karokat, végül az alsó végtagokat. Kivételt képez az inguinalis tájék és a hónalj. A nyálkahártyák is érintettek, fájdalmasak (nyelés, köhögés, légzés, székelés, vizezés). Egy-egy testtájékon a kiütések azonos stádiumban vannak. Gombostűfejnyi maculák jelennek meg, amelyek továbbfejlődnek 3–4 mm átmérőjű papulákká, a 2. nap végére 5–6 mm átmérőjű vesiculákká, az 5. napra tovább növekedve 1 cm átmérőjű himlős pustulává alakulnak, és a betegség 8–10. napján gyulladással udvar észlelhető körülöttük. A 8–10. naptól romlik az általános állapot, és emelkedik a testhőmérséklet. A pustula közepén behúzódik, köldöke alakul ki, majd a 12–13. napon száraz pörkké alakul, és amikor leválik, rózsaszínű, hámos foltot hagy hátra. Hegesedés elsősorban az arcon marad vissza.

Reconvalescens szak: ez a szakasz a betegség 16–21. napján a láz megszűnésével kezdődik.

Variola confluens: súlyosabb esetekben a pustulák egybefolynak, a testet egybefüggő genny borítja, alatta a bőr oedemás. Az eseteknek több mint a fele halállal végződik.

Szekunder haemorrhagiás variola: petechiák, ecchymosisok keletkeznek és a pustulák is bevéreznek. Ez a forma szinte mindig letális.

Purpura variolosa (primer haemorrhagiás variola): halálos kimenetelű forma. Hirtelen kezdődő hidegrázás, fejfájás, gerincfájdalom, hányás, hyperpyrexia, skarlátra emlékeztető erythema jellemzi. Az utóbbi az inguinális hajlatról a törzsre, hónaljakra és a combokra terjed. A bőrön és a nyálkahártyákon petechiák, ecchymosisok alakulnak ki, és a testnyílásokban vérzés jelenik meg, esetleg néhány lapos, vérzéses hólyag is kifejlődik. Comához vezet, 1–2 napon belül collapsus jön létre, és bekövetkezik a halál. Lassúbb lefolyás esetén sem élnek meg a betegek a második hetet.

Attenuált variola (variolois) és a variola sine eruptione: elsősorban korábban védőoltásban részesült személyekben, azonban oltatlanokban is előfordul. A bőrön az eruptiók a himlőre jellemző eloszlásban láthatók, de módosult a morfológiájuk. A varicellás hólyagokat utánozzák, 3–4 nap alatt pörk képződik, amely felszínesebb és hamar leválik. A *variola sine eruptione* esetében a bőrön nem jelenik meg eruptio, csak a szájnyalkahártyán és a légutakban mutatkozik néhány elváltozás.

Variola minor (alastrim): a variola vera gyengébb virulenciájú vírusa okozza, a betegség enyhébb tünetekkel jelentkező másik formája, járványokat okoz.

Molluscum contagiosum

A *molluscum contagiosum* vírusfertőzés során 2–7 hét inkubációs időt követően *molluscum contagiosum* alakul ki, amely a bőr felszínes rétegében 2–5 mm átmérőjű, a bőrből kiemelkedő, fájdalommentes, gyöngyházfényű, bőr- vagy hússzínű, közepén behúzódó papulát, illetve csomót jelent, amely vörös színű és gyulladással lehet. Belsejében kinyomható, kásaszerű masszát tartalmaz. Egymagában vagy csoportosan bármely testtáján megjelenhet, kivéve a tenyereket és a talpakat. A csomó mechanikus úton eltávolítható.

Zoonózist okozó poxvírusok

A zoonózist okozó poxvírus-fertőzéseket hasonló bőr-elváltozások jellemzik, amelyek regionális adenopathiával és szisztémás tünetekkel járnak együtt. A fertőzések nagy része enyhe megbetegedést okoz és magától meggyógyul. A legtöbb esetben mindösszesen néhány bőr-elváltozás jelenik meg, morbiditása alacsony, foglalkozáshoz kötött, sporadikus fertőzés. Ez alól kivételt képez a majomhimlő. Az emberről emberre történő terjedés nem jellemző, azonban családi halmozódás során is észleltek már majomhimlőt és bivalyhimlőt.

A zoonózist okozó poxvírus-fertőzések immunokompromittált betegeknél komoly levertséget, szövődeményeket és a bőrtünetek disszeminálódását okozzák.

A *Poxviridae* család három genusa okoz humán zoonózist: *Orthopoxvírusok*, *Parapoxvírusok*, *Yatapoxvírusok*.

Orthopoxvírusok

Az *orthopoxvírusok* közé tartozik a majomhimlő, a tehénhimlő, a bivalyhimlő és a vacciniavírushoz közelálló vírusok.

Majomhimlő-vírus. A *majomhimlő* lappangási ideje 7–17 nap. A vírus bőrszerűen keresztül és inhaláció útján jut a szervezetbe. Endémiás területen többnyire sporadikusan előforduló megbetegedés. A majomhimlő Afrikában endémiás, főleg a Kongó és az Aranypart területén. Fő rezervoárjai a rágcsálófélék. A majmok nem rezervoárok. Az ember számára a vadhúsfogyasztási szokások jelentik az expozíciót. Nem jellemző a fertőzés emberről emberre terjedése, de előfordulhat. A valódi himlőtől (*variola vera*) klinikailag nehezen különböztethető meg, gyakran végződik halállal.

Tehénhimlővírus. A *tehenhimlő* (*variola vaccina*) lappangási ideje 7 nap. Az Egyesült Királyságban, Európában és Ázsiának a korábbi Szovjetunióval határos területein fordul elő. Rezervoárjai a rágcsáló kisállatok. Lázas, influenzaszerű rosszulállattal jár. Soliter bőrtünetet okoz, más esetben néhány bőrelváltozás jelenik meg főleg az arcon és a kezeken. Lokálisan *oedema*, *erythema* és *regionális adenopathia* jön létre. A kezdeti *erythematous papula* és hólyag később varasodó *escharrá* alakul, amely lassan gyógyul és mély, heges sebhelyet hagy hátra.

Vacciniavírus, Cantagalo- és Araçatuba-vírusok. A *vacciniavírúst* a variolavírus okozta megbetegedés megelőzése céljából védőoltásokban alkalmazták, amely feltételezhetően a *variola vera* elleni oltási kampány során az emberről a szarvasmarhára és a vízibivalyra került át vírustranszmisszió útján. Erre utalnak a Braziliában észlelt tehénhimlővírúshoz közelálló vacciniavírus variánsok, a *Cantagalo- és Araçatuba-vírusok*, amelyek a szarvasmarhákon és az embereken hasonló bőrelváltozásokat okoznak. Az állatokról az emberre továbbterjedő fertőzés a bőr inokulációja útján jön létre. Enyhébb lefolyású megbetegedés alakul ki, rendszerint néhány bőrtünet jelenik meg a kézen és a karokon, amely hasonló a tehénhimlőhöz. Apró, a himlőéhez hasonló heget hagy hátra.

Parapoxvírusok és Yatapoxvírusok

A zoonózist okozó *parapoxvírusok* a világ különböző területein endémiásan vannak jelen. A *Yatapoxvírusok*hoz sorolt *tanapoxvírus* Kenya ártérületein fordul elő. A zoonózist okozó *poxvírusok* közül a *legtöbb* bőrszerűen keresztül vagy vadállatok harapása útján fertőz, állatgondozóknál is észleltek infekciókat, esetenként rovarcsípéssel terjed. Rezervoárjaik többnyire rágcsálók.

Differenciáldiagnosztikai összefoglalás

A kiütéses megbetegedések differenciáldiagnosztikája során a részletes anamnézis felvétele és a klinikai tünetek támpontot jelentenek meghatározott kórokozók irányában végzendő célzott vizsgálatkérésekhez, amelyhez a 46.2. táblázat nyújt összefoglalást.

A vírusos kiütéses megbetegedések kórokozói és klinikai tünetek szerinti differenciáldiagnosztikájáról alfejezetünk végén a 46.3. táblázatban található összefoglalás. A *hazánkban gyakrabban észlelt* vírusos kiütéses megbetegedések közé sorolhatjuk az *enterovírusok* (*entero*, *echo*, *Coxsackie*) okozta megbetegedéseket, a *parvovírus-B19*, a *West-Nile vírus*, *HSV-1 és -2*, *VZV-* és a *HHV-6, -7 fertőzéseket*. A cseppfertőzéssel terjedő kiütéses megbetegedések eloszlása gyakran *szezonális*, például a légúti vírusfertőzések időszakában észlelhető járványok vagy sporadikus esetek. A légúti fertőzések szezonálitása azonban nem törvényszerű. A *parvovírus-B19* fertőzés bár mutat őszi, téli, tavaszi halmozódásokat, mindemellett a megbetegedés hazánkban egész évben megtapasztalható. Az *enterovírus*-fertőzések előfordulása nyári időszakban megemelkedik, szűnyogszezonban megjelennek a *West-Nile* vírusfertőzések is, amely megbetegedést kivételesen a meghúzódozó, áttelelő példányok is okozhatják.

Kiütés jelentkezhet *humán herpesvírusok* esetében (többek között EBV-, HCMV-fertőzésekben), *légúti* (adenovírusok, RSV, *influenza*, SARS-CoV-2), *gastrointestinális* (rotavírus), *idegrendszeri fertőzéseket* okozó vírusok (WN, EV, HSV, VZV, EBV, CMV), *hepatitis-A/B/C* és *STI-kórokozók* esetében is.

Hólyagos bőrtünetekkel a klasszikus (EV: kéz-láb-száj-betegség, Boston-kiütés, HHV-3: *varicella*, *herpeszoster*, HSV-1 és -2) és a kevésbé ismert vagy ritkább kórképekben, sőt zoonózisok esetében (pl. VSV, FMDV) egyaránt találkozhatunk.

Az *arthritisek* differenciáldiagnosztikája során kiváltképpen a hazai előfordulású és utazáshoz kötött, szűnyogok által terjesztett betegségek kerülnek előtérbe (pl. *West-Nile vírus*, *Chikungunya-vírus*, *dengue-láz*, *Kongó-vírus*), az egyéb vírusos arthritisek háttérben különböző víruscsaládok tagjai szerepelnek (*parvovírus-B19*, *varicella-*, *echovírus*, *adenovírus-7*, *hepatitis-B-vírus*, *behurcolt rózsahimlő*). Differenciáldiagnosztikai kérdés a bakteriális fertőzések kóroki szerepe, például a *Streptococcus*-fertőzések „második betegsége” (*febris rheumatica*), *Lyme-borelliosis* stb.

Jellemzően a morbilliform kiütések jelentős részének háttérben különböző vírusfertőzések állnak. *Scarlatiniform exanthema* képét szintén láthatjuk néhány vírusfertőzésben (*adenovírus-3*, *reovírus*, *echo-4*, *Coxsackie-A9*,

B4, rubeola scarlatinosa). A skarlátnak létezik *scarlatina sine exanthemate* formája, a jellegzetes hámlás azonban ilyenkor is észlelhető. *Scarlatina miliarisban* az egyes maculák közepén tűszúrásnyi fehér vesiculák láthatók. *Streptococcus*-fertőzésben a behatolási kaputól függően (sebek, nemi szervek) tonsillitist nem látunk.

A behurcolt esetek között találkozhatunk a ritkán előforduló *rubeola*- és *kanyaró*fertőzésekkel, valamint meghatározott földrajzi területekről érkező személyeknél a szúnyogcsípés által terjesztett *dengue*-, *West-Nile*, *Chikungunya*-, *Zika*-, *Sindbis-vírus* stb. okozta megbetegedésekkel.

46.2. táblázat. Anamnézis és differenciáldiagnosztikai kérdések kiütéses megbetegedésekben

Epidemiológiai adatok	földrajzi, szezonális eloszlás, terjedési mód; a kórokozó ellenálló képessége, virulenciája; kontagiozitás, lappangási idő, életkori eloszlás
Expozíció	ismert fertőző beteggel való kontaktus időpontja, időtartama; tünetmentes és szubklinikai forma; graviditás
Külföldiekkel való kontaktus, külföldi utazás	a klasszikus gyermekkori kiütéses megbetegedések oltott személyekben is előfordulhatnak; arbo- és robovírusok, trópusi megbetegedések okozta kiütések; STI/STD
A bőrtünetek jellemzői	<p>fizikális vizsgálat: hogyan reagál ujjnyomásra a bőrelváltozás/kapilláris-fragilitásra utaló Rumpel–Leede-próba;</p> <p>a bőrtünet változékonysága: a fekvő beteg felállításakor/levetkőztetésekor/hidegthatás következtében; fizikális terhelés, kimelegedés, napfény és fürdés során (intermittáló megjelenést vált ki például parvovírus-B19 fertőzésben)</p> <p>a megjelenés lokalizációja, a terjedés sorrendje, iránya (testtájékok, hajlatok, tenyerek, talpak, hajasfejbőr, napfénynek kitett területek stb.); körülírt, generalizált; szimmetrikus, aszimmetrikus; diffúz, centrális, perifériás eloszlás</p> <p>színe: halvány, élénk, rózsaszínű, piros, livid, vörös, barnás, gyöngyházfényű stb.</p> <p>morfológia: az elemek nagysága; a bőrből kiemelkedő (macula, papula); az elemek jellemzői azonos időben/azonos régióban (monomorf, multiform, polimorf); különálló/összefolyó elemek</p> <p>szubjektív panasz: égő, érzékeny, fájdalmas, egyes vírusherzókészleteknél a kiütés viszketéssel jár együtt</p> <p>a lefolyás időtartama (bőrtünetek kifejlődése, elhalványodás)</p> <p>a gyógyulás: nyomot nem hagy hátra, hámlás (finom lemezes; nagy lemezes; informatív a lokalizációja), hegesedés, bőrlaesio, hypo-/hyperpigmentáció</p>
Adott fertőzésre jellemző klinikai tünetek	lázmenet, nyirokcsomó-elváltozások, érintett szervek
Szövődmények	okozhatja a vírus, illetve szekunder fertőzések, immunreakciók, toxinok
Klinikai leletek	vércéptérések, AST, amylase, lypase, májfunkció, vesefunkció stb.
Immunstátusz	természetes átvészeltség, oltási anamnézis, immunhiányos állapotok
Perzisztáló vírusfertőzés/latens vírusok	például a PVB19 hosszas perzisztálása lehetséges; HHV-6, HHV-7, HCMV, EBV, HSV-1 és -2 latens jelenléte és vírusreaktiválódás; immunszuppresszió szerepe; vírus–gyógyszer interakció/triggerhatás szerepe
Csípések, zoonózisok	szúnyog, kullancs, egyéb ízeltlábú; állatkontaktus, harapás, bőrsérülés, belégzés
Iatrogén fertőzések	vércsízítványok (például PVB19); transzplantáció (HCMV stb.)
Szerológiai eredményeket befolyásoló terápiás beavatkozások	vércsízítványok, hemodialízis, immunszuppresszió
Szexuális élet	STI/STD és egyéb kórokozók terjedése
Egyéb betegség, állapot	allergia, anaphylaxia, gyógyszerek, toxikus ártalmak (erythema toxicum neonatorum; autoimmun (változatos bőrtünetek, lupus, psoriasis stb.); familiaris; neoplasia/paraneoplasia

Lényeges kérdés az anamnézisben szereplő nemzetközi utazás és a vírusos haemorrhagiás lázak lehetőségének tisztázása már a tünetek kezdetekor. A HSV- és a VZV-fertőzések haemorrhagiás formáját hazai viszonylatban a globális eradikáció előtt a variola verától kellett megkülönböztetni. A vírusos haemorrhagiás lázak további differenciáldiagnosztikája: *Chikungunya*-láz vérzéssel járó formája, *meningococcaemia* (*Neisseria meningitidis*), Sziklás-hegységi foltos láz, egyéb vasculitissal, *thrombocytopeniával* járó fertőzések stb.

Régebben az úgynevezett *toxikus skarlátban* bőrvérzés, keringési kollapszus lépett fel. Az anamnézisben szereplő skarlát nem zárja ki a kórkép ismételt kialakulását, az (eritrogén) exotoxinok többféle antigén-természetű variánsa van; másrészt a korai penicillinkezelés gátolja az antitoxikus immunitás kialakulását. Málnanyelvet és scarlatiniform kiütéseket nem csak skarlátban, hanem *Staphylococcus*-fertőzésben és az antibiotikus kezelésre nem reagáló Kawasaki-kórban is láthatunk. *Arcanobacterium haemolyticum*-fertőzés esetén szintén kifejlődhet a skarlát tünetegyüttese. Különösen fiatal felnőttekben, de bármely életkorban előfordulhat. Erythromycin/penicillinre reagál.

A sürgősségi ellátást igénylő bakteriális eredetű *meningococcus-sepsisben* láz, hurut és köhögés kíséretében maculopapulák, morbilliform exanthemák jelentkeznek, melyekhez petechiák és foltos bőrelváltozások is társulnak, mellékvese-bevérzéshez és ennek következményeként válságos állapothoz vezet (*Waterhouse-Friderichsen-szindróma*).

Rapidán kialakuló súlyos tünetek esetén differenciáldiagnosztikai kérdésként merülhet fel a *toxikus shock szindróma* (TSS), a *Kawasaki-kór* és a *gyógyszerallergia*.

A Kawasaki-kór mint differenciáldiagnosztikai kérdés

Legfőbb differenciáldiagnosztikai kérdésként elsősorban a morbillitól és a skarláttól való megkülönböztetése merül fel. A Kawasaki-kórt más néven *lymphadenopathia acuta febrilis mucocutanea*, *nyálkahártya-nyirokcsomó-bőr-szindrómaként* említik. Ismeretlen eredetű megbetegedés (felvetődött szuperantigén patológiai szerepe). Elsősorban 5 éves kor alatt fordul elő.

Prodromalis tünetek: (1) magas láz (több, mint 5 napig fennálló), (2) kétoldali, nem exudatív conjunctivitis, (3) fájdalmas nyaki nyirokcsomó-gyulladás.

Jellegzetes klinikai tünetek: (1) feltűnően vörös, berepedező ajkak, málnanyelv, szájnálkahártya-gyulladás, enanthema, torokgyulladás, rossz általános állapot. (2) Polimorf maculopapulós kiütések, morbilliform megjelenés, emlékeztethet skarlátra vagy erythema exudativum multiforme képére. (3) Erythemás tenyerek és a talpak, vizenyős kéz- és lábhat. Később lemezes hámlás az ujjbegyeken, amely ráterjed a tenyerekre.

Egyéb tünetek: hányás, hasmenés, ízületi fájdalom, központi idegrendszeri tünet (aszéptikus meningitis), májnagyobbodás, sárgaság.

Laboratóriumi eltérések: leukocytosis, emelkedett CRP, gyorsult vörösvértest-süllyedés, igen kifejezett *thrombocytosis* a 2–3. héttől. Transzaminázok emelkedése, proteinuria, a vizeletben megnövekedett leukocytaszám.

Szövődmények: myocarditis, pericarditis, coronariagyulladás, coronaria-occlusio és coronaria-aneurysma, veseerek károsodása.

Kezelése: iv. immunglobulin (IVIG), acetilszalicilsav (szükség esetén heparinkezelés, thrombolysis és prosztaglandinok adása).

Gyermekkori sokszervi gyulladás mint differenciáldiagnosztikai kérdés

A Kawasaki-kórhoz hasonló tüneteket okoz a SARS-CoV-2 fertőzésen átesett gyermekeknél súlyos szövődményként jelentkező sokszervi gyulladás (*Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – PIMS*), amely néhány héttel a fertőzést követően alakul ki. Elsősorban az 5 évnél idősebb gyermekeket érinti. Észlelték azonban 1 éves kor alatt is előfordulását. Tartósan magas láz, gyengeség, elesettség, aluszékonyság, váladék nélküli köthártya-gyulladás, vörös és cserepes ajkak, jellegzetes málnanyelv vagy epernyelv, nyaki nyirokcsomó-duzzanatok, izom- és végtagfájdalom, a fizikális terhelés korai kifáradást okoz. Hányás, hasmenés erős hasi fájdalom jelentkezik. Változatos bőrkiütések észlelhetők a végtagokon, a törzsön, valamint a pelenka alatti területen, amelyeket a tenyerek és a talpak duzzanata kísér.

A klasszikus klinikai megjelenési formáktól való eltérések okai

A kiütéses fertőző betegségek általában meghatározott klinikai tünetekkel jellemezhetők. Kórokozótól függően adódhatnak súlyosabb szövődményekkel járó megbetegedések, enyhébb vagy szubklinikai megjelenési formák.

- *Előzetesen oltott személyekben, aktuálisan vagy régebben történt (morbilli, mumpsz, rubeola és varicella elleni) védőoltásokat követően*, a betegség lappangási ideje módosulhat, lényegesen enyhébb lefolyású, a típusostól eltérő kiütéses tünetekkel jelenhet meg rövidebb idő alatt meggyógyulva (például az ún. *mitigált morbilli*). Hasonlóan megtapasztalhatjuk *varicella* megbetegedésben is, a kiütések többsége maculopapulós marad, alig néhány fejlődik vesiculává. Az utóbbi bőrelváltozások azonban fertőzőképesek (figyelni kell a környezetben lévő kismamák, immunhiányos személyek fokozott védelmére). A vad vírussal történt primer rubeolafertőzés a kanyarónál enyhébb tünetekkel jár, és az esetek közel felében észrevétlenül

vagy alig észrevehetően zajlik, a *rubeola* reinfekció oltott személyben általában tünetmentes.

Ezzel szemben például *flavivírus*-fertőzésekben gyakran klinikailag súlyosabb folyamat zajlik a víruscsaládhoz tartozó korábban lezajlott valamelyik vadvírussal történő fertőződés vagy flavivírus védőoltás következtében kialakult szerológiai keresztreakciók által (*antibody-dependent enhancement* – ADE). Hasonló folyamat zajlik *flavivírus* védőoltást követően a védettségi szintet el nem érő ellenanyagszint esetében is a vad vírussal történő fertőződéskor.

- Újszülötteknél, csecsemőknél a placentán átjutott specifikus anyai ellenanyagok a gyermeket megvédhetik, vagy a fertőzések enyhébb lefolyását vonják maguk után. Az első életév folyamán a szerológiai vizsgálatokhoz anya/gyermek savópár szükséges.
- *Profilaktikus célból adott passzív védőoltás/és a terápiás célból adott immunoglobulin terápia* szintén oka lehet az enyhébb lefolyásnak.
- *Előzetes antibiotikum kezelés* például skarlátban befolyásolja a betegség lefolyását, és enyhébb, atípusos bőrtüneteket okoz.
- *Szubklinikai lefolyás is előfordulhat* primer fertőződéskor. Tünetmentesen, *kiütések nélkül* vagy igen enyhe tünetekkel járhat az esetek jelentős részében például a *rubeola- és a parvovírus-B19 fertőzés*. A primer morbilli-fertőzésre ez nem jellemző.
- Érzékeny bőrű gyermekekben a kiütés morfológiája atípusos lehet, például rózsahimlő.

Fokozott kockázattal járó, szövődményekre hajlamosító állapotok

- *Gravidák* bőrtünetei esetén hazai körülmények között elsődlegesen kizárandó fertőzések a magzatkárosodások és megbetegedések szempontjából a *rubeola*, *parvovírus-B19*, *HCMV*, *VZV* (és az *atípusos vagy módosult varicella*), *HSV-1, -2*, *Toxoplasma gondii*, *hepatitis-B*, *hepatitis-C*, *enterovírusok*, *echovírus 11*, *HIV*, *szifilisz*.

Differenciáldiagnosztikai kérdést jelent az úgynevezett terhességi viszketés, a polimorf terhességi kiütés, a napfény-kiütések, a toxémia, az icterus stb. A *polimorf terhességi kiütés (Polymorphic Eruption of Pregnancy – PEP; Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy – PUPPP) vagy késői terhességi prurigo*. A kiütések változatosak, erősen viszketnek. Általában a terhesség 35. hetében kezdődik, szinte mindig a hason, a terhességi csíkok területén, de más területeken is megjelenhet. A köldök tájékát elkerüli. Ismeretlen eredetű, átlagosan kb. 6 hétig tart, 1–2 héttel a szülés után megszűnik.

- *A veleszületett vagy szerzett károsodott immunrendszerrel rendelkező személyek* a kiemelten veszélyeztetett

kockázati csoportba tartoznak. *Immunkompromittált személyekben* a betegség lefolyása és a kiütések lokalizációja, morfológiája eltérhet az adott fertőzésre jellemzőtől. Esetükben klinikailag súlyosabb formában, illetve a kiütések tekintetében tünetszegényen jelentkezhet a megbetegedés. Az ellenanyagválaszok hiánya vagy késlekedő immunválasz esetén a vírusnukleinsav kimutatása, illetve a vírus izolálása igazolja a fertőzést. Például a *varicella (HHV-3)* komoly és elhúzódó kimenetelű kórlefolyást mutat a celluláris immunitás (T-sejt specifikus) rendellenessége esetén. Egy héten túl is jelentkeznek új vesiculák, amelyek körül a lobos udvar hiányzik, majd továbbfejlődnek bullákká, a kiütések haemorrhagiás jellegűvé válnak, a pörkösödés hiányzik vagy elhúzódik, több szervet érintő (*hepatitis, pneumonitis, pancreatitis, encephalitis*) szövődmény alakul ki, gyakran fatális kimenetellel. Egyaránt szükségessé válik az antivirális kezelés és a szekunder bakteriális fertőzések antibiotikus kezelése. Hasonlóan súlyos a helyzet *morbilli-fertőzés* során is. A sejt immunválasz defektusai különösen veszélyt jelentenek, a Koplik-folt gyakran hiányzik, és a kiütések megjelenése módosult formában történik vagy egyáltalán nem észlelhető.

Immunszupprimáltaknál a latensen jelen lévő vírusok reaktiválódásával is számolni kell a klinikai tünetek hátterében.

- *Az egészségügyi személyzet, az újszülöttek, gyermekek, a családtervező korosztály, az idős korosztály, a közösségek fokozottabb veszélynek vannak kitéve a járványok terjedésekor, és esetükben gyakran a szövődmények kockázata is megnő.*
- *A szövődményekkel, valamint az életveszéllyel járó kórképek időben történő felismerésével* komoly egészségkárosodások válhatnak elkerülhetővé (például *skarlát, orbánc*), és az azonnal megkezdett célzott terápia életmentő lehet (például *meningococcus-sepsis, Kawasaki-kór, PIMS, TSS*).
- Olykor a *nyálkahártyákat érintő kiütéses tünetek* is súlyos panaszokhoz vezetnek. A kiütéses megbetegedést kísérő nehézlégzés, fulladás hátterében állhat például *croup, epiglottitis, légúti gyulladások, allergiánaphylaxia, idegentest stb.* A gége *varicellás eruptiója* esetén *glottis oedema* alakulhat ki, vagy az elzáródás veszélyével járhatnak a bakteriális vagy virális hátterű állhártyaképződések is (*diphtheria, skarlát, morbilli*).

Kiütéssel járó egyéb fertőzések

Anthrax cutaneous; Bartonella-fertőzések, például macskakarmolási betegség (maculopapulosus kiütés az arcon és a végtagokon, vagy erythema multiforme); Coxiella burnetii; lepra; Mycoplasma pneumoniae; Neisseria meningitidis; ornithosis; rickettsiosisok; treponematosissok;

lokális bakteriális fertőzések; *toxoplasmosis*; *bőrmycosisok*; rovarcsípés után szúracsatorna látható, amely körül a bőr fájdalmas, feszülő; kullancscsípés (*Lyme-kór*); pediculosis (*febris recurrens*: ruhatetű; *typhus exanthematicus*: ruha-/fejtetű, macularis kiütés először a törzsön

és a hajlatokban, majd a végtagokon); patkány és egyéb rágcsálók/bolhacsípés (*Yersinia pestis*, ritkán foltos, purpuraszerű bőrnecrosis); ektoparazitózis (*scabies*: az arc mindig szabad, kifejezett éjszakai viszketés, excoriatiók) stb.

46.3. táblázat. Vírusos kiütéses megbetegedések differenciáldiagnosztikai összefoglalása

Láz és kiütés	morbilli, rubeola, PVB19, HHV-6B/HHV-7, EBV, HCMV, EV, dengue, Zika, Chikungunya stb.
Hólyagos kiütések	EV (kéz-láb-száj-betegség, Boston-láz), primer vagy reaktiválódó humán herpesvírusok (HSV-1,2, varicella, herpes-zoster, HHV-6, HHV-7); zoonózisok: VSV, FMDV, Barmah Forest-vírus; egyéb: Gianotti-Crosti-sy., APEC/ULE, variola vera, tehénhimlő, ekzema herpeticum/atípusos kéz-láb-száj-betegség, atípusos pityriasis rosea, PLEVA, ADV, SARS-CoV-2, erythema multiforme major, scarlatina miliaris (bakteriális)
Kiütéssel járó szindrómák:	EV, HSV-1,2, VZV
▪ Kéz-láb-száj-betegség	
▪ Ekzema herpeticum	HSV-1,2; Coxsackie-A16, vaccinia, poxvírus zoonózisok
▪ Kesztyű-zokni-szindróma	PVB19, Coxsackie-B, morbilli, HCMV, hepatitis-B, EBV, HHV-6
▪ Gianotti-Crosti-szindróma	hepatitis-B, enterovírusok, echovírusok, Coxsackie-A16, EBV, HCMV, HHV-6, PVB19, influenza, RSV, ADV, parainfluenza, MMR-oltás, kombinált morbilli/hepatitis-B vakcina
▪ Erythema multiforme	HSV-1,2, EBV, ADV, Coxsackie-B5, echovírusok, enterovírusok, HCMV, HAV, HBV, HCV, influenza, kanyaró, mumpsz, paravaccinia, PVB19, poliovírusok, VZV, variola
▪ AHEI	rotavírusok, ADV, HSV-1,2
▪ APEC	PVB19, ADV, HHV-6, HHV-7, EBV
▪ Pityriasis rosea	HHV-6, HHV-7, HHV-8, influenza, hepatitis-B, variola
▪ Pityriasis lichenoides	EBV, VZV, HCMV, HHV-7, PVB19, H1N1 vakcina
▪ Vírus-gyógyszer interakciók: ampicillin/amoxicillin terápia	EBV
▪ DRESS-szindróma	HHV-6-reaktiválódás (trigger hatás)
▪ AGEP	vírus-gyógyszer interakció; vírusfertőzések: EV, ADV, EBV, CMV, HBV
Kiütés és légúti tünetek	ADV, influenzavírusok, RSV, SARS-COV-2, HPeV, PVB19, morbilli, rubeola
Kiütés és encephalitis	WN, Murray Vally, japán encephalitis, Colorado-kullancsláz, enterovírusok, ADV, flavivírusok, herpesvírusok, morbilli, rubeola, mumpsz (purpura)
Kiütés és gastroenteritis	rotavírusok, HPeV
Kiütés és hepatitis	HAV, HBV, HCV, EBV, HCMV, PVB19, HSV- 1,2, VZV, HHV-6, ADV, EV, morbilli, mumpsz, connatalis rubeola
Kiütés és STD/STI	HIV, hepatitisek, HIV/HHV-8 (Kaposi-sarcoma), HSV-1,2, EBV, CMV, papillomavírusok bőrelváltozásai
Láz, kiütés polyarthrit	zoonózisok: WN, SINV (Pogosta-betegség, Ockelbo-betegség, Karéliei-láz), Chikungunya-vírus, Zika-vírus, Barmah Forest-vírus, Semliki Forest-vírus, O'nyong-nyong-vírus, Ross River-vírus, Mayaro-vírus, Colorado-kullancsláz, VSV, Phlebotomus lázak humán eredetű: PVB19, rubeola, mumpsz, légúti fertőzések, varicella, echovírus, adenovírus 7, hepatitis B

46.3. táblázat. folytatás

Haemorrhagiás lázak	Hantaan-vírus, Krími-kongói láz, dengue-vírus, Lassa-láz, Dél-amerikai (argentin, bolíviai, venezuelai, brazilai) láz, Marburg-vírus, Ebola-vírus, Rift-völgyi láz, sárgaláz; Chikungunya-láz vérzéssel járó formája, meningococcaemia, sziklás-hegységi foltos láz, vasculitissel, thrombocytopeniával járó fertőzések; HSV- és VZV-fertőzések haemorrhagiás formája; variola vera haemorrhagiás formája
Thrombocytopenia, purpura, petechia	mumpsz, HCMV/connatalis HCMV, EBV, PVB19, influenza-A,B, parainfluenza-1,2,3, RSV, rhinovírus, EV, ADV, echovírus-9, Murray Vally, japán encephalitis, variola vera
Poxvírus-fertőzések	variola vera, molluscum contagiosum
<ul style="list-style-type: none"> ■ Humán poxvírus-fertőzések ■ Poxvírus-zoonózisok 	majomhimlő, tehénhimlő, vacciniavírus, <i>parapoxvírusok</i> , <i>Yatapoxvírusok</i>

Kiütéses megbetegedések virológiai vizsgálataihoz szükséges minták és vizsgálati módszerek

A vírusos kiütéses megbetegedések klinikai gyanúja a következő laboratóriumi módszerekkel támasztható alá: (1) az ellenanyagok szerológiai vizsgálataival, (2) a vírus-nukleinsav jelenlétének igazolásával, (3) a kórokozó antigénjének kimutatásával és (4) a kórokozó izolálásával. Meghatározott kórokozókkal szemben lehetőség van a celluláris immunválasz mérésére is, a vizsgálatra felkészült laboratóriumokban. Napjainkban a korszerű molekuláris technikák fejlődésének köszönhetően a kórokozók antigénjének kimutatása és a vírusizolálás többnyire háttérbe szorult néhány kórokozó kivételével (például rotavírus antigén kimutatás immunkromatográfiás eljárással, SARS-CoV-2 vírus antigén kimutatás, a globális elimináció keretében végzett kanyaró- és rubeolavírusok izolálása).

A mintavételezés és a mikrobiológiai vizsgálatok tervezésének kiemelt szempontjai

- A beteg, valamint a járványügyi okokból veszélyeztetett környezet érdekében már előzetesen célszerű átgondolni, hogy az adott fertőzsgyanú igazolásához szükséges mintavételezéssel párhuzamosan időben megtörténjen az egyéb mintaféleségek levétele is, amelyekből a differenciáldiagnosztikai szempontból szóba kerülő kórokozók vizsgálatai elvégezhetők (46.4., 46.5. táblázat).
- A vizsgálati minták és a diagnosztikai eljárások megválasztása a keresendő kórokozótól függően történik, a különböző fertőzésekben más-más vizsgálati minta szükséges a mikrobiológiai diagnosztika elvégzéséhez

(46.5. táblázat). A kórokozó jelenlétének igazolásához a leggyakrabban alkalmazott vizsgálati minták a következők: natív vérminta/EDTA-s vérminta; vírus-transzport médiumba (VTM-be, ennek hiányában 3–5 ml fiziológiás sóoldatba) belemosott orr-/garattörlet; vizelet-; székletminta.

Kiütésekhez társuló neurológiai tünetek esetén liquormintát is küldhető, azonban a liquor kórokozókra és antitestekre vonatkozó negatív eredménye nem elégséges a fertőzések kizárásához, a negatív eredmény alátámasztásához párhuzamosan el kell végezni a szakmai ajánlások szerint a vérmintából is a szerológiai vizsgálatokat, illetve az egyéb mintákból a kórokozók kimutatását.

A rutinszerűen alkalmazott vizsgálati minták mellett az egyéb jellegű minták vizsgálatai (például conjunctivaváladék kanyaróban; a garattörlet és a székletminta mellett a hólyagbennék enterovírus-fertőzésekben stb.) kiegészítő szereppel bírnak.

Külön említést érdemel azonban, hogy az enterovírusok, a HHV-1,2 és a HHV-3 jelenlétének igazolására a tünetek kezdetekor a terápia megkezdése előtt nyert hólyagbennék is döntő jelentőségű lehet. Például a kiütések területéről lokálisan nyert mintából preferált vizsgálati módszer a HSV-DNS kimutatása, amely azokban az esetekben is diagnosztikus értékű, amikor a szerológia nem igazol aktuálisan zajló fertőzést vagy vírus-reaktíválódást.

Az Enterovírusus genus tagjai (Coxsackie-vírusok, echovírusok, enterovírusok) által okozott fertőzések igazolására a legcélravezetőbb módszer a vírus-nukleinsav kimutatása (nukleinsav-alapú technikák, szükség esetén nukleotidsorrend meghatározással). A vizsgálatot leginkább székletből és garattörletből, hólyagsákból, valamint szövödményektől függően liquorból, pericardialis fluidumból érdemes elvégezni,

mivel a szerológiai vizsgálatokat a számos szerotípus és a keresztreakciók megnehezítik.

Kanyaró- és rubeolafertőzésekben a molekuláris vizsgálatokat az EDTA-s vérből, a garattörletből és a vizeletből rutinszerűen el kell végezni. Zoonózisokban (például West-Nile vírusfertőzésben) inkább az EDTA-s vérmintából és a vizeletből célravezető a vírusnukleinsav-kimutatás. Irodalmi adatok szerint *Sindbis*-vírus esetén a vérből és a bőreruptióból végzett vírusnukleinsav-kimutatás egyaránt sikeresnek bizonyult.

- *Graviditás esetén elsődlegesen az anyától szükséges a különböző mintákat levenni.* Amennyiben egyéb jellegű vizsgálatokra magzatvíz (vagy egyéb magzati eredetű minta) vétele is történik, érdemes a mikrobiológiai vizsgálatra is már előre gondolni. Szülés alkalmával úgyszintén nyerhetők különböző anyai és magzati eredetű vizsgálati minták az intrauterin történt fertőzések igazolására (46.4. táblázat).

A rutin diagnosztika néhány gyakorlati tapasztalata

- A tünetek és a kiütések általában időbeli eltéréssel manifesztálódnak, és a kiütéses elváltozások is eltérően, a megbetegedés korai vagy későbbi fázisában kezdődnek. Az egyéni fogékonyság terén és az immunválaszban különbségek adódnak. Az aktuális fertőzés igazolása vérmintából általában a kórokozóspezifikus ellenanyagok kimutatásával lehetséges. Gyakran indokolt a kórokozók nukleinsavának kimutatására is törekedni. *Mindig az adott fertőzésre jellemző, hogy mely vizsgálati minták vétele szükséges.*
- *A vizsgálati mintafélék vételének optimális időpontjai a megbetegedés különböző időszakaszaira esnek,* attól függően, hogy adott mintából milyen diagnosztikai módszerrel lehetséges leghamarabb a fertőzés gyanúját igazolni.
- *A kórokozó jelenlétének igazolása leggyakrabban akkor jár sikerrel, ha a tünetek kezdetétől számított néhány napon belül levett korai mintákból végezzük:* (1) elsődleges cél a vírusnukleinsav kimutatása, (2) további lehetőség egyes vírusok esetében a vírusantigének jelenlétének igazolása, (3) és a vírusok izolálása még mielőtt az immunválasz a vírus replikáló képességét megakadályozná.
- *Az ellenanyagok megjelenésére és kimutathatóságára a tünetek jelentkezéséhez képest általában néhány napos késéssel lehet számítani.* Például primer kanyaró- és a rubeolafertőzés esetében az IgM és IgA ellenanyagok kimutathatósága gyakran a kiütés megjelenése utáni 3. naptól lehetséges, a prodromális tünetek észleléséhez viszonyítva azonban még hosszabb a szerológiai ablakperiódus; a szerokonverzió igazolásához 7–10 napos időintervallum is szükséges

lehet. Az IgM ellenanyagok 6–8 hétig mutathatók ki. Ezzel szemben például a *Sindbis*-vírus okozta fertőzésekben az IgM ellenanyagok a megbetegedés első 8 napján belül, az IgG ellenanyagok az első 11 napon belül válnak detektálhatóvá és a betegek egyharmadánál az IgM antitest a fertőzést követően 5–6 hónapig jelen van.

- *Eltérő terminológiákat használunk védőoltottnál.* Amennyiben a védőoltást követően nem alakul ki az immunválasz, *elsődleges oltási/védettségi elégtelenségről (primary vaccine failure)* és fogékonyságról beszélünk; amennyiben a védettség kezdettől fogva csak részleges vagy az oltást követően bizonyos idő elteltével lecsengő tendenciát mutatva elégtelenné válik, *másodlagos oltási/védettségi elégtelenségnek (secondary vaccine failure)* nevezzük. Egyes kórokozók által okozott fertőzésekben másodlagos oltási elégtelenségből kifolyólag, vagy csecsemőknél az anyai ellenanyagok jelenléte miatt, illetve immunglobulin adását követően módosult lefolyású, enyhébb, ún. mitigált tünetek (pl. kanyaró, varicella) jelentkezésével is szembesülhetünk.

Oltott korosztálynál másodlagos oltási/védettségi elégtelenség (*secondary vaccine failure*) esetén, például a kanyarófertőzésben, a kórkép alakulása és lefolyása többnyire eltér a jellegzetes klasszikus tankönyvi leírástól. A vírusürítés időintervalluma megváltozik, feltételezhetően lerövidül. A betegek általában nem vagy lényegesen kisebb eséllyel adják tovább a fertőzést, a vírusnukleinsav-kimutatás és a vírusizolálás kevesebb alkalommal hoznak sikeres eredményt. Ilyenkor kiemelten fontos a vizsgálati minták mielőbbi vételezése a kórokozók jelenlétének igazolásához.

Korábban védőoltásban részesült személy esetében az IgM-teszt negatív eredménye alapján nem lehet kizárni a fertőzést (kanyaró, rubeola). Ilyenkor a kezdeti negatív szerológia lelet esetén (1) az IgA ellenanyagok kimutatása és az IgG szerokonverziójának igazolása szükséges; (2) amennyiben az első vizsgálati mintából IgG ellenanyag mutatható ki, az IgG klasszikus négyszeres titerváltozására támaszkodhatunk; (3) ezekben az esetekben is, de legfőképpen kezdeti magas IgA- és IgG-szintek esetén elsősorban a kórokozó jelenlétének mielőbbi igazolása célszerű.

- A tüneteket vagy *primer infekció* okozza, vagy a korábbi fertőzést követően a latensen jelen maradó vírusok *reaktíválódása*, kivételes esetekben azonban a *reinfecciónak* is lehet szerepe. A vírusok reaktíválódásakor a szerológiára a magas specifikus IgG ellenanyagszint, valamint az IgM reaktivitás hiánya jellemző, ezért célszerű az IgA ellenanyag vizsgálata és javasolt a vírusnukleinsav kimutatása a vérplazmából, a perifériás vér mononuclearis sejtjeiből, a bőrelváltozások területéről.

- *Aspecifikus reakció/keresztreakció miatt álpozitivitás vagy poliklonális ellenanyagválaszból kifolyólag létrejött pozitív reakció is előfordulhat. A szerológiai eredmények értékelése során, mind az IgM, IgG és IgA ellenanyag vizsgálatokor, minden esetben szükséges a poliklonális ellenanyagválaszok, a keresztreakciók és az aspecifikus reakciók kizárása. A Flavivirus család tagjai például a szerológiai vizsgálatokban egymással keresztreakcióban állnak korábbi átvészelttség vagy védőoltást követő immunválasz miatt, ami további differenciáldiagnosztikai nehézséget von maga után.*
 - *Immunszupprimált betegeknél elsődlegesen a kórokozó jelenlétének kimutatására kell törekedni, az el-*
- lenanyag-vizsgálatok kevésbé informatívak lehetnek. Esetükben számolni kell a latensen jelenlevő vírusok reaktiválódásával is.
- *Megtévesztő lehet a szerológiai vizsgálat eredménye akkor is, ha a közelmúltban vért/vérkészítményt/immunglobulint kapott a beteg, ha plazmaferezis vagy dialízis történt.*
 - *A virológiai vizsgálatok egy része referencia laboratóriumokban történik kötelező jelleggel, jogszabályban meghatározott módon (például kanyaró, rubeola, mumpsz, zoonózisok) vagy verifikáló vizsgálat céljából (például parvovírus-B19, HCMV), illetve differenciáldiagnosztikai okokból (például enterovírus-diagnosztika) (46.4. táblázat).*

46.4. táblázat. Kiütéses megbetegedések virológiai vizsgálatai

Vizsgálati minták	Diagnosztikai eljárások
natív vér	szerológia, vírusnukleinsav-kimutatas, izolálás
EDTA-s vér* (előnye: a szerológiai vizsgálatok többnyire ebből is elvégezhető, a vírusnukleinsav-kimutatas szignifikánsan nagyobb valószínűséggel lesz eredményes, mint natív vérből)	szerológia, vírusnukleinsav-kimutatas, izolálás
VTM** <ul style="list-style-type: none"> ■ orr-/garattörlet ■ hólyagbennék ■ conjunctivaváladék ■ biopsziából származó minta ■ chorionboholy-minta ■ post mortem szövetminták (pl. szívizom, tüdő, bél, nyirokcsomó, máj, bőr) 	vírusnukleinsav-kimutatas, izolálás, antigénkimutatas
vizelet***	vírusnukleinsav-kimutatas, izolálás
faeces	antigénkimutatas, vírusnukleinsav-kimutatas, izolálás
liquor****	vírusnukleinsav-kimutatas, antitestkimutatas, izolálás
csontvelő (EDTA-s)	vírusnukleinsav-kimutatas
pericardiális fluidum****	vírusnukleinsav-kimutatas, izolálás
anyai vérminta (natív vér/EDTA-s vér)	szerológia, vírusnukleinsav-kimutatas, izolálás
magzatvíz (amniocentesis útján vagy intrapartum)	vírusnukleinsav-kimutatas, izolálás
corionboholy-minta	
köldökzsinórvér	szerológia, vírusnukleinsav-kimutatas, izolálás
savópár: anyai vérminta/újszülött vérminta (0,5–1 éves korig)	izolálás

*vírusnukleinsav-kimutatóhoz EDTA-s vérminta javasolt

**Vírus Transzport Médiumba (VTM)/vagy 3–5 ml fiziológiás sóoldatba belemosott garattörlet, illetve egyéb minta behelyezése

*** min. 10 ml vizelet

**** vérmintával együtt küldendő

Az alábbiakban összefoglaljuk a referencia laboratóriumokban végzett járványügyi szempontból kötelezően vizsgálandó és a leggyakrabban előforduló kiütéssel járó vírusfertőzések igazolásához szükséges diagnosztikai eljárásokat 46. 5. táblázat).

IRODALOM

COVID-19 – Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020, *Weekly/August 14, 2020 / 69(32)*;1074-1080.

Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 1.: Classic exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009, 7, 309-316.

Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 2.: Other viral exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009, 7, 414-418.

Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood. Part 3.: Parainfectious exanthems and those associated with virus-drug interactions. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009, 7, 506-510.

Fölster-Holst R. Other Viral Infections of the Skin. In: Plewig G, French L, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M. (eds) *Braun-Falco's Dermatology.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2020, https://doi.org/10.1007/978-3-662-58713-3_10-1

Kim DS. Kawasaki Disease. *Yonsei Med J.* 2006, 47(6), 759-772.

Kurkela S, Manni T, Myllynen J, et al. Clinical and laboratory manifestations of Sindbis virus infection: prospective study, Finland, 2002-2003. *J Infect Dis.* 2005, 191(11), 1820-1829.

Muzumdar S. MD, Rothe MJ. MD, Grant-Kels JM. MD. The rash with maculopapules and fever in children. *Clinics in Dermatology* 2019, 37,119-128.

Muzumdar S. MD, Rothe MJ. MD, Grant-Kels JM. MD. The rash with maculopapules and fever in adults. *Clinics in Dermatology* 2019, 37,109-118.

Ónodi-Nagy, et al. Antibiotic Induced Cutaneous Rash in Infectious Mononucleosis: Overview of the Literature. *J Allergy Ther.* 2015, 6:5 DOI: 10.4172/2155-6121.1000222

46.5. táblázat. Vírusos kiütéses fertőzések referencialaboratóriumokban végzett vizsgálatai

Kórokozó	Diagnosztikai eljárás	Vizsgálati minta
Morbillivírus, Rubeolavírus	szerológia vírusnukleinsav-kimutató vírusizolálás szöveten	natív vér/EDTA-s vér orr-/garattörlet, vizelet
Parvovírus-B19	szerológia vírusnukleinsav-kimutató	natív vér/EDTA-s vér csontvelő, liquor magzatvíz, intrapartum vett anyai és magzati minták
West-Nile vírus	szerológia vírusnukleinsav-kimutató	natív vér/EDTA-s vér (liquor), vizelet
Enterovírusok (Coxsackie-, echo-, enterovírusok)	vírusnukleinsav kimutató	orr/garattörlet (VTM), faeces, liquor, hólyagbennék (natív vér/EDTA-s vér)
Herpesvírusok	szerológia vírusnukleinsav-kimutató	natív vér/EDTA-s vér liquor, hólyagbennék
Adenovírusok	szerológia vírusnukleinsav-kimutató	natív vér/EDTA-s vér tünetegyütttestől függően: orr-/garattörlet, liquor, faeces, vizelet
Vírusos haemorrhagiás lázak, arbovírusok	szerológia vírusnukleinsav-kimutató	natív vér/EDTA-s vér vizelet (testvadásatok)
Újszülöttnél intrauterin fertőzés gyanúja (congenitalis rubeola- szindróma, HCMV, parvovírus-B19, enterovírusok)	szerológia vírusnukleinsav-kimutató	anyától: natív vér/EDTA-s vér újszülöttől: natív vér/EDTA-s vér, orr-/garattörlet, vizelet; illetve javasolt már az intrapartum nyerhető minták (elsősorban magzatvíz) vétele is; indokolt esetben liquor

47. A SZEM VÍRUSFERTŐZÉSEI

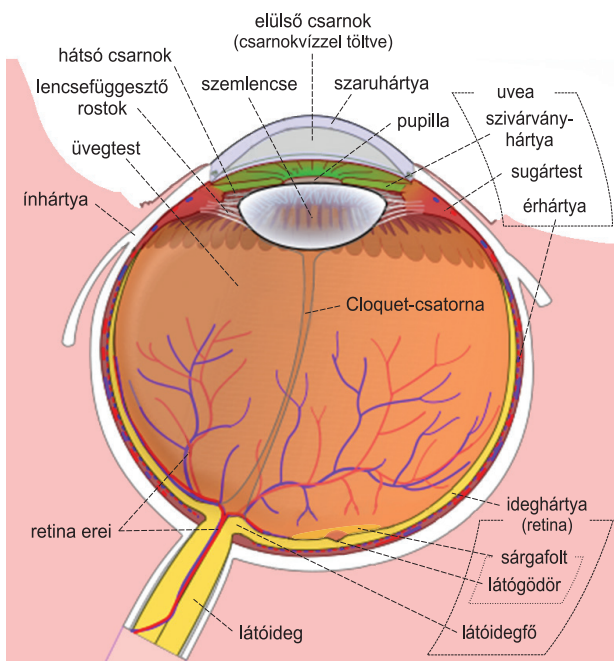
CSISZÁR CSENGE

A szem anatómiáját a 47.1. ábra mutatja be. Kívülről befelé haladva a szem egyes részeinek gyulladását a következőképpen nevezzük:

- *Blepharitis* a szemhéj (blepharon) gyulladása.
- *Conjunctivitis* a kötőhártya (conjunctiva) gyulladása.
- *Keratitis* a szaruhártya (cornea) gyulladása.
- *Scleritis* az ínhártya (sclera) gyulladása.
- *Iritis* a szivárványhártya (iris) gyulladása.
- *Cyclitis* a sugártest (corpus ciliare) gyulladása.
- *Choroiditis* az érhártya (chorioidea) gyulladása.
- *Retinitis* az ideghártya (retina) gyulladása.

A gyulladás gyakran nem izolált, hanem egyszerre a szem több részét is érinti:

- *Blepharoconjunctivitis* a szemhéj és a kötőhártya együttes gyulladása.
- *Keratoconjunctivitis* a szaruhártya és a kötőhártya együttes gyulladása.
- *Uveitis* az ún. uvea, vagyis a szivárványhártya, a sugártest és az érhártya együttes gyulladása.
- *Iridocyclitis* a szivárványhártya és a sugártest együttes gyulladása.
- *Chorioretinitis* az érhártya és az ideghártya együttes gyulladása.



47.1. ábra. A szem anatómiája (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/Herpes_simplex_keratitis#/media/File:Herpes_simplex_blepharitis.jpg)

A szemhéj vírusfertőzései

Herpes simplex vírus (HSV) fertőzés

A herpes simplex blepharitist a 47.2. ábra mutatja be. Primer HSV-fertőzés esetén alakulhat ki. Az ödémás szemhéjon kezdetben erythemás foltok, majd csoportosan elhelyezkedő vesiculák figyelhetők meg. A vesiculák átalakulnak pustulákká, majd pörkösödést követően néhány hét után gyógyulnak. A fertőzés egyoldali, az alsó szemhéjat gyakrabban érinti, de átterjedhet a felső szemhéjra, illetve az arc más részeire is. A bőr elváltozásaihoz gyakran conjunctivitis társul.

Diagnózis: klinikai kép, mikrobiológiai vizsgálat.

Terápia: acyclovir orálisan és/vagy lokálisan.



47.2. ábra. Herpes simplex blepharitis (forrás: https://hu.wikipedia.org/wiki/Szem#/media/F%C3%A1jl:Schematic_diagram_of_the_human_eye_hu.svg)

Varicella-zoster vírus (VZV) fertőzés

A herpes zoster ophthalmicus a 47.3. ábra mutatja be. Recurráló VZV-fertőzéskor alakulhat ki, ha a vírus a nervus trigeminus első, ophthalmicus ága mentén szóródik. Ilyenkor a homlokon, a felső szemhéjon és az orrgyökön jelennek meg a kiütések, nem átterjedve a középvonalon túlra, élesen kirajzolva az ideg ellátási területét. Az ún. Hutchinson-jel, vagyis az orr hegyén lévő kiütés jelzi a nervus nasociliaris, ezáltal az intraocularis érintettségét.



47.3. ábra. Herpes zoster ophtalmicus (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/Herpes_zoster_ophtalmicus#/media/File:Trigeminal_herpes_with_uveitis_and_keratitis.jpg)

A papulákból vesiculák, majd pustulák lesznek, melyek egy-két hét után pörkösödnek. Az ideg ellátási területén erős fájdalom, ill. érzészavar jelentkezik, mely a kiütések megjelenésével enyhülhet, de postherpeticus neuralgia is kialakulhat. A kiütésekhez szemhéjödéma és conjunctiva-vérbőség társul, fájdalom, fényérzékenység, könnyezés kíséretében. Kezelés hiányában a fertőzés továbbterjedhet a szem mélyebb rétegeibe, így kialakulhat keratitis, uveitis is.

Diagnózis: klinikai kép, mikrobiológiai vizsgálat.

Terápia: acyclovir orálisan és/vagy lokálisan.

Humán papillomavírus (HPV) fertőzés

A HPV cutan típusai a bőrön bárhol, így a szemhéjon is okozhatnak szemölcsöket. A szemölcs az alakja alapján lehet ún. verruca vulgaris (közönséges szemölcs), verruca plana (lapos szemölcs) vagy verruca filiformis



47.4. ábra. Verruca filiformis a szemhéjon (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Wart_filiform_eyelid.jpg)

(fonalas szemölcs) (47.4. ábra). A 2–10 mm átmérőjű, kerek vagy szabálytalan formájú, karfiolszerű vagy sima felszínű, kemény tapintású, bőrszínű vagy barnásvörös csomók gyakran többszörösen fordulnak elő. Nem fájdalmasak, de viszkethetnek, a vakarással további bőrtünetek fertőződhetnek. Ha a szemölcs a szemhéjszálen alakul ki, krónikus papillaris conjunctivitist tarthat fenn. Az elváltozások általában maguktól gyógyulnak fél-egy éven belül.

Diagnózis: klinikai kép, szövettani vizsgálat.

Terápia: műtéti eltávolítás.

Molluscipoxvírus-fertőzés

A molluscipoxvírus okozta molluscum contagiosum bármely testtájék bőrén, így a szemhéjon is kialakulhat. Az izoláltan vagy csoportosan elhelyezkedő szemölcs-szerű képleteket uszodaszemölcsnek is nevezik, az egyik gyakori terjedési módra utalva. A 2–5 mm átmérőjű, kerek, gyöngyház fényű, viaszos csomók közepén köldökszerű behúzódnak, melyből nyomásra fehér kátság folyadék ürül. Nem fájdalmasak, de viszkethetnek, a vakarással további bőrtünetek fertőződhetnek. Környezetük békés, de ha a szemhéjszálen helyezkednek el, follicularis conjunctivitist tarthatnak fenn. Ép immunrendszerű beteg esetén az elváltozások fél-egy éven belül maguktól elmúlnak, de sérült immunrendszerű betegeknél a csomók perzisztálhatnak, összeolvadhatnak, 1–2 cm nagyságú molluscum giganteum alakulhat ki.

Diagnózis: klinikai kép, szövettani vizsgálat.

Terápia: műtéti eltávolítás.

Virális conjunctivitisek

Adenovírus-fertőzések

Az ún. keratoconjunctivitis epidemicát a 47.5. ábra mutatja be. Leggyakrabban a 8-as vagy a 19-es típusú adenovírus okozza. A fertőzés nagyon ragályos, a terjedés megakadályozásához fokozottan kell figyelni a kéz-, felület- és eszközfertőtlenítésre. 5–12 napos inkubáció után kisebb láz, fejfájás, levertség kíséretében jelentkeznek a conjunctivitis tünetei: szűrő idegentestérzés, fényérzékenység, heves könnyezés, bőséges váladékozás, ún. chemosis (kötőhártya-duzzanat), belövelltség. Egyik jellegzetes tünet a belső szemzugban a plica semilunaris conjunctivae (félhold alakú kötőhártyaredő) és a caruncula lacrimalis (könnyhúsocska) duzzanata és kivörösödése. A bőséges serosus-fibrines váladékozás miatt álhártya, esetleg ún. symblepharon (bulbaris és tarsalis conjunctiva összenövése) is kialakulhat. Ún. folliculus (csomó) képződés esetenként szintén megfigyelhető. A másik jellegzetes tünet a betegség 10. napja körül ki-



47.5. ábra. Keratoconjunctivitis epidemica (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Keratoconjunctivitis_epidemica_2.jpg)

alakuló szaruhártya-beszűrődések. Először epithelialis, majd subepithelialis kerek homályok alakulnak ki, melyek hetekig–hónapokig fennállhatnak, és látásromlást okozhatnak.

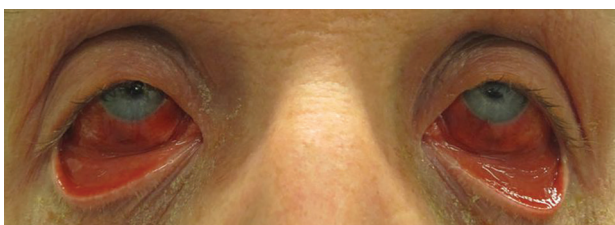
Az ún. pharyngoconjunctivalis lázat leggyakrabban a 3-as vagy a 7-es típusú adenovírus okozza. A betegség jellemzően gyerekeket érint, és nyáron halmozódik. 4–6 napos inkubáció után láz, fejfájás, izomfájdalom, pharyngitis mellett conjunctivitis jelentkezik. A conjunctivitis általában a kötőhártya alsó áthajlását érinti, folliculus képződéssel jár. A betegség rendszerint két hét alatt magától gyógyul.

Diagnózis: klinikai kép, szemészeti vizsgálat, mikrobiológiai vizsgálat.

Terápia: oki kezelés nincs. Tüneti kezelés: lokális érösszehúzó, lokális antibiotikum a felülfertőződés megakadályozására, lokális kortikoszteroid subepithelialis corneahomály esetén.

Enterovírus-fertőzések

Az ún. akut haemorrhagiás conjunctivitist a 47.6. ábra mutatja be. Leggyakrabban az enterovírus-70 vagy különböző Coxsackie-vírusok okozzák. Nagyon rövid, 18–30 órás inkubáció után alakulnak ki a subconjunctivalis bevezések, főleg a bulbaris, de a tarsalis conjunctiván is. A folyamat az egyik oldalon kezdődik, de gyorsan átterjed a másik oldalra is. A betegség egy hét alatt magától gyógyul.



47.6. ábra. Akut haemorrhagiás conjunctivitis (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Acute_hemorrhagic_conjunctivitis.jpg)

Diagnózis: klinikai kép, szemészeti vizsgálat, mikrobiológiai vizsgálat.

Terápia: oki kezelés nincs. Tüneti kezelés: lokális érösszehúzó, lokális antibiotikum a felülfertőződés megakadályozására.

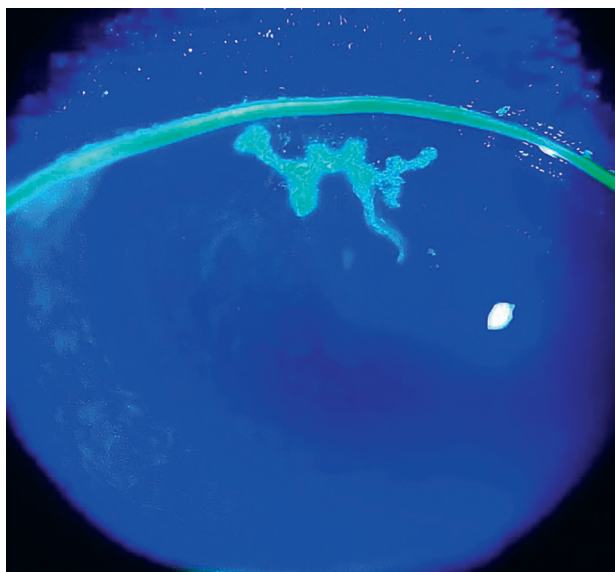
Virális keratitisek

HSV-fertőzés

Herpes simplex keratitis recurráló HSV-fertőzés esetén alakulhat ki, ha a vírus a nervus trigeminus első, ophtalmicus ága mentén szóródik. Az első recidívák általában a cornea hámszéljében jelentkeznek, epithelialis keratitist okozva, a későbbi recidívák a cornea mélyebb rétegeit érintik, stroma keratitist okozva.

Epithelialis keratitis esetén a szaruhártya hámszéljében beszűrődések keletkeznek, amelyek áttetsző homály formájában láthatók. A beszűrődések közepén a duzzadt hámsejtek hamar megrepednek, aminek következtében hámhiány alakul ki a beszűrődés területében. A hámhiányok fluoreszcenciával zöldesen festődnek, a környező szaruhártyarészek tiszták. Az elváltozás elhelyezkedhet diffúz pontokban (keratitis punctata), csillag alakban (keratitis stellata), fonalszerűen (keratitis filiformis), faág alakban (keratitis dendritica) (47.7. ábra). A cornea érzékenysége jelentősen csökkent, a fájdalom a kísérő iritis miatt van. Kezelés nélkül 4–6 hétig is eltarthat, de a cornea nem vagy csak nagyon ritkán hegesedik és éreződik.

Stroma keratitis esetén a stromában korong alakú, szürkésfehér beszűrődés keletkezik (keratitis disciformis).



47.7. ábra. Keratitis dendritica (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Dendritic_corneal_ulcer.jpg)

mis). Fölötte a hám duzzadt, átlátszósága csökkent, de hámszél általában nincs. A kísérő iridocyclitis miatt precipitátumok alakulnak ki a cornea hátsó felszínén. Recidívák esetén a folyamat egy nagy, egyenetlen határú fekélybe torkolhat (ulcus herpeticum). Kezelés nélkül a folyamat akár hónapokig eltarthat, a hegesezés és az erődés miatt nagyfokú látásromlás maradhat vissza.

Diagnózis: klinikai kép, szemészeti vizsgálat, mikrobiológiai vizsgálat.

Terápia:

Epithelialis keratitis: acyclovir oralisan és/vagy lokálisan. Lokális kortikoszteroid kontraindikált, mert fekélyt és perforációt okozhat.

Stroma keratitis: lokális kortikoszteroid, orális acyclovirral kiegészítve.

VZV-fertőzés

A herpes zoster ophthalmicus érintheti a szaruhártyát is. Először felszínes, majd mély keratitis alakulhat ki, melyet iridocyclitis is kísérhet. Megfelelő kezelés nélkül szaruhártyahomály alakulhat ki, mely nagyfokú látásromláshoz vezethet.

Diagnózis: klinikai kép, szemészeti vizsgálat, mikrobiológiai vizsgálat.

Terápia: acyclovir oralisan és/vagy lokálisan.

Virális (epi)scleritisek

Az ínhártya felszínes gyulladását episcleritisnek, a mélyebbre terjedő gyulladását scleritisnek nevezzük. A megbetegedések több, mint fele autoimmun megbetegedésekhez társul. A betegség létrehozásában jelentős azoknak az immunfolyamatoknak a szerepe is, amelyeket kórokozók, köztük vírusok, pl. HSV, VZV, EBV váltanak ki.



47.8. ábra. Episcleritis (forrás: <https://en.wikipedia.org/wiki/File:Episcleritis.jpg>)

Az episcleritist a 47.8. ábra mutatja be. Jellemző a kis, körülírt sárgásbarna csomó, amely körül tág sclera erek láthatók. Felette előfordulhatnak tágult kötőhártyaerek. Scleritis esetében a sclera a gyulladt területen kékes színű, mérsékelten előbaltosul. Egyidejűleg iritis, iridocyclitis állhat fenn. Mindkét kórképben jellemző a fájdalom. Episcleritisben a fájdalom a szemgolyóra gyakorolt nyomáskor jelentkezik (vongálásos fájdalom). Scleritisben a fájdalom állandósulhat, a hátsó pólus scleritisében néha a tűrhetetlenségig fokozódhat. A fájdalom mellett fényérzékenység és könnyezés jelentkezik, váladekozás azonban nincs.

Mind az episcleritis, mind a scleritis spontán gyógyulhat, de a recidívák mindkét esetben gyakoriak. Ismétlődő scleritisek esetében a sclera elvékonyodik, perforáció alakulhat ki.

Diagnózis: klinikai kép, szemészeti vizsgálat, esetleg mikrobiológiai vizsgálat.

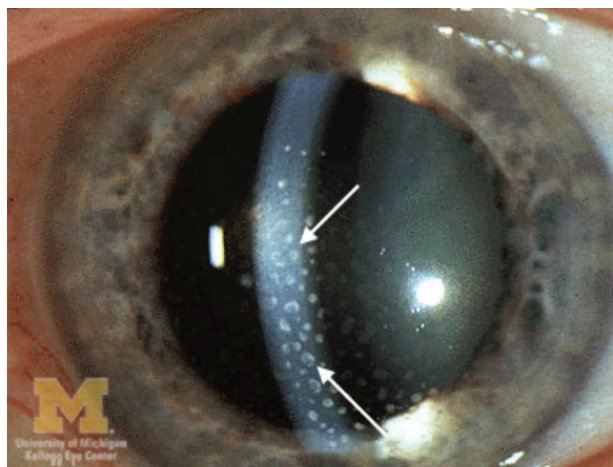
Terápia:

Episcleritis: lokális kortikoszteroid vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentők.

Scleritis: szisztémás kortikoszteroid, esetleg az alapbetegség kezelésével összefüggően kombinált immun-suppresszív terápia.

Virális iridocyclitisek

Az iridocyclitis erős fájdalommal, fényérzékenységgel, látáscsökkenéssel jár. A ciliaris erek tágulata következtében a cornea széle körül lilásvörös gyűrű látható (ún. ciliaris injectio). Az iris rajzolata elmosódott, állománya duzzadt, színe piszkoszöld. A pupilla szűk, fényre nem vagy renyhén reagál. Az iris pupillaris széle kezeletlen esetben lenő a lencse elülső tokjához, ezáltal a csarnokvíz keringési útja a hátulsó és az elülső csarnok között elzárul, így másodlagos zöldhályog (szekunder glaucoma)



47.9. ábra. Cornealis precipitátumok (forrás: <https://en.wikipedia.org/wiki/File:Keratic-precipitates.jpg>)

alakulhat ki. A gyulladás következtében az iris és a corpus ciliare ereiből exsudatio indul meg, a csarnokvízben fehérje és alakos elemek jelennek meg, melyek a cornea hátsó felszínén lerakódnak, ún. precipitátumok alakulnak ki (47.9. ábra). A cornea borúsága látásromláshoz vezethet. A betegség eredete az esetek felében ismeretlen, de gyakran van a háttérben autoimmun megbetegedés. A betegség létrehozásában jelentős azoknak az immunfolyamatoknak a szerepe is, amelyeket kórokozók, köztük vírusok, pl. HSV, VZV, mumpsz, influenza váltanak ki.

Diagnózis: klinikai kép, szemészeti vizsgálat, esetleg mikrobiológiai vizsgálat.

Terápia: lokális pupillatágító az iris lenövésének és a szekunder glaucomának a megakadályozására. Lokális kortikoszteroid vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentők. Súlyos, recidiváló folyamatokban szisztémás kortikoszteroid, esetleg az alapbetegség kezelésével összefüggően kombinált immunszuppresszív terápia.

Virális chorioretinitisek

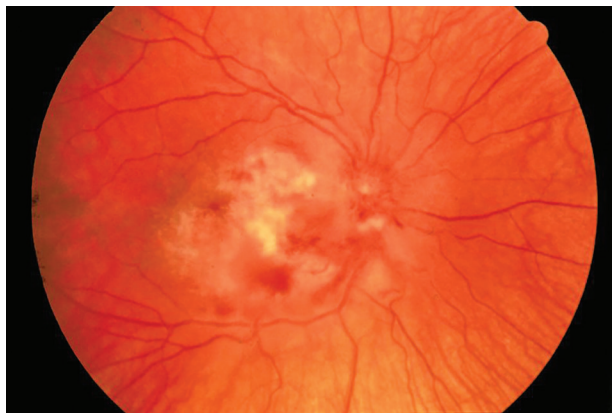
A gyulladás általában egyszerre érinti a chorioideát és a retinát. Egy vagy több gyulladással góc jelentkezhet (monofokális, multifokális, disszeminált chorioretinitis). Akut esetben az ödéma miatt a gócok életlen szélűek, szürkésfehér színűek, kissé kiemelkedhetnek. Az akut gyulladás lezajlása után elkezdődik a hegesedés, retina- és chorioideahiányos területek alakulnak ki. Az ödéma megszűnése miatt a gócok éles szélűekké válnak. A gócok szélén hiperpigmentáció alakul ki. A gócok számától és elhelyezkedésétől függően különböző mértékű látótérkiesés, szikralátás, torz látás jön létre. A betegség eredete sokszor ismeretlen, de az esetek egy részében valamilyen fertőzés áll a háttérben, köztük virális fertőzések, pl. CMV-, HSV-, VZV-fertőzés.

CMV-fertőzés

Immunkompromittált betegekben a primer vagy a reaktiválódó CMV-fertőzés oportunistá fertőzősként különböző szerveket tud megbetegíteni, köztük a szemet is. A CMV-chorioretinitist a 47.10. ábra mutatja be. Jellemző több, apró, sárgásfehér góc a hátsó pólus környékén, perivascularis exsudatumokkal és bevérzésekkel. A gyulladás általában az egyik szemben kezdődik, de később mindkét szem érintett lehet. Kezeletlen esetben a folyamat gyorsan progrediál, 2–3 héten belül vakáshoz vezethet.

Diagnózis: klinikai kép, szemészeti vizsgálat, mikrobiológiai vizsgálat.

Terápia: oki kezelés akkor lehetséges, ha sikerül az etiológiát tisztázni. CMV-chorioretinitisben szisztémás



47.10. ábra. CMV-chorioretinitis (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Fundus_photograph-CMV_retinitis_EDA07.JPG)

vagy intravitrealis ganciclovir, HSV- vagy VZV-chorioretinitisben szisztémás acyclovir adható. Tüneti kezelésként szisztémás kortikoszteroidok és immunszuppresszív szerek adhatóak.

A szem vírusfertőzéseinek mikrobiológiai diagnosztikája

A szem vírusfertőzéseinek lehetséges kórokozóit és az adott kórképben beküldendő mintákat a 47.1. táblázat foglalja össze.

Direkt víruskimutatás

A szemfertőzések diagnosztikájában a folyamat helyéről vett direkt minta vizsgálata az ajánlható módszer. A mintát általában szemészeten kell levenni, előzetesen konzultálva a laboratóriummal. A levett mintát a betegágy mellett azonnal vírus transzport médiumba (VTM) kell belemosni, majd minél hamarabb a laboratóriumba eljuttatni. Ha a mintából a vírus vagy annak valamely alkotórésze kimutatható valamilyen módszerrel (sejtenyésztés, direkt immunfluoreszcencia, PCR), az adott vírusfertőzés igazolható.

A direkt minta lehet vattapálcával vett törlet, spatulával vett kaparék, biopsziás vagy műtéti anyag (cornea, csarnokvíz, üvegtest).

Ellenanyag-kimutatás

A szemfertőzések diagnosztikájában a szerológiai vizsgálatok nem annyira ajánlottak.

Egyrészt mivel sokszor nem szisztémás, hanem lokális folyamatról van szó, az ellenanyagválasz nem feltétlenül mutatható ki. Másrészt a kórokozóként szóba jövő vírusokkal nagyfokú a népesség átfertőzöttsége, így a

47.1. táblázat. A szem vírusfertőzéseinek lehetséges kórokozói és az adott kórképben beküldendő minták

Kórképek	Kórokozó vírusok	Beküldendő minták
szemhéj fertőzései	HSV, VZV HPV, molluscipox	szemhéjtörlet, natív vér biopsziás minta
conjunctivitis	adenovírusok, enterovírusok	conjunctivatörlet, natív vér
keratitis	HSV, VZV	corneakaparék, műtéti minta (cornea), natív vér
(epi)scleritis	HSV, VZV, EBV	natív vér
iridocyclitis	HSV, VZV, mumpsz, influenza	natív vér, műtéti minta (csarnokvíz)
chorioretinitis	CMV, HSV, VZV	natív vér, műtéti minta (csarnokvíz, üvegtest)

kimutatott ellenanyag nem feltétlenül az aktuális fertőzés következménye. Harmadrészt a herpesvírusok (HSV, VZV, EBV, CMV) reaktiválódásakor nem feltétlenül emelkedik az ellenanyag szint. Negyedrészt az adenovírusoknak és az enterovírusoknak nagyon sokféle típusa létezik, a különböző típusok ellen termelődött ellenanyagok keresztreakálnak, ezért az ellenanyag-vizsgálat nehézségekbe ütközik.

Mindezekről függetlenül meg lehet kísérelni a vérsavból az ellenanyag-kimutatást különböző módszerekkel (pl. ELISA, indirekt immunfluoreszcencia). Az adott vírusra specifikus IgM vagy IgA jelenléte, vagy az IgG

legalább négyszeres titeremelkedése – természetesen a megfelelő klinikai képpel együtt – valószínűsíti az adott vírusfertőzést.

IRODALOM

- Balaton Cs. Fertőzéses eredetű szembetegségek. In Szalka A. Infektológia. Budapest, Medicina, 2005, 641-653.
- Süveges I. Szemészet. Budapest, Medicina, 2020.
- https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_szemeszet/adatok.html

48. A HÚGY- ÉS NEMI SZERVEK VÍRUSFERTŐZÉSEI

KÓNYA JÓZSEF

Mind a húgy- mind az ivarszervekről elmondhatjuk, hogy viszonylag kevés vírus számára szolgálnak elsődleges célszervként, és lényegesen hosszabb azoknak a vírusfertőzéseknek a listája, amelyek a húgy- és/vagy ivarszervekbe is szóródhatnak és ott elváltozásokat okozhatnak, ill. onnan ürülhetnek. A 48.1. táblázat a klinikai viselkedés alapján sorolja fel a virális kórokozókat.

Molluscum contagiosum vírus

Közvetlen kontaktussal, ill. szexuális érintkezéssel terjed. Utóbbi következtében az anogenitális régióban jelennek meg a fertőzésre jellemző léziók, amelyek annyiban hasonlítanak a többi poxvíruséhoz, hogy a hámburjánzás makroszkóposan papulában nyilvánul meg, a lézió belső részében némi sejtpusztulás zajlik, ami a papula tetején köldökszerű behúzódnást okoz. Testhajlatokban a léziók begyulladhatnak és kifekélyesedhetnek. AIDS-ben tar-

tósan és nagy számban perzisztálhatnak több hónapig a léziók.

Diagnosztika, differenciáldiagnosztika: a jellegzetes makroszkópos morfológia alapján a diagnózist nagy biztonsággal meg lehet állapítani. Kifekélyesedő léziókat a genitális herpestől kell elkülöníteni. Bizonytalanság esetén a lézió PCR vizsgálata segít az etiológia eldöntésében. Soliter lézió esetén onkológiai folyamatot kell kizárni szövettani vizsgálattal.

Humán papillomavírus (HPV)

A humán papillomavírusok által okozott léziók egy-egy fertőzött gócból fejlődnek ki, lehetnek exophytikus és endophytikus terjedésűek. Az exophytikus, azaz a felszínről kifelé növekvő léziókat az anogenitális régióban „genital wart”, azaz genitális szemölcs néven emlegetik, és a különböző megjelenési formákra jellemző valami-

48.1. táblázat. A vírusfertőzések húgy- és nemi szervi vonatkozásai

Megbetegedés/vírusfertőzés	In vitro diagnosztikai mintavétel (ea;a;p;c;h;t)*
<i>szövetburjánzást okozó anogenitális vírusfertőzések</i>	
molluscum contagiosum	nem szükséges (lehet: biopszia, h; p)
human papillomavírus (HPV)	exfoliált hámsejt VTM/LCM*-be (p; c) (biopszia, h)
<i>genitális fekély virális etiológiája</i>	
herpes simplex vírusok	törlet VTM*-be (p; cp*) szérum (ea)
<i>genitálisan ürülő vírusok lokális tünetek nélkül</i>	
humán cytomegalovírus (HHV-5)	szérum (ea), EDTA-vér (p), vizelet (p)
humán herpesvírus-8 (HHV-8)	nem szükséges
hepatitis-B-vírus (HBV)	szérum (ea; a; p)
HIV	szérum (ea;a), EDTA-vér (p)
Zika-vírus	szérum (ea), EDTA-vér (p), vizelet (p), ondó (p)
vérzéses lázat okozó filovírusok	EDTA-vér (p), vizelet (p; a; t), ondó (p; t), (szérum, ea), PM*
<i>vírusfertőzések belső nemi szerveket érintő szövődménnyel</i>	
mumpsz	szérum (ea; p), EDTA-vér (p), vizelet (p), torokmosó (p)
varicella-zoster vírus (HHV-3)	szérum (ea), EDTA-vér (p)
Nyugat-nílusi vírus	szérum (ea; p), liquor (ea; p), EDTA-vér (p), vizelet (p)
lymphocytás choriomeningitis vírus**	szérum (ea), liquor (ea; p)

48.1. táblázat. folytatás

Megbetegedés/vírusfertőzés	<i>In vitro</i> diagnosztikai mintavétel (ea;a;p;c;h;t)*
<i>urethritis, cervicitis virális</i> kórokozói	
herpes simplex vírusok	törlet VTM-be (p), szérum (ea),
adenovírusok	törlet VTM-be (p; t)
<i>hemorrhágiás cystitis</i>	
BK-vírus	vizelet (p), EDTA-plazma (p)
adenovírus	vizelet (p)
herpes simplex vírusok	vizelet (p)
humán cytomegalovírus (HHV-5)	vizelet (p), szérum (ea)
<i>graft vese kilökődése</i>	
BK-vírus	vizelet (p), EDTA-plazma (p)
<i>akut vesekárosodás a szisztémás tünetegyüttesben hemorrhágiás láz vese-szindrómával (HFRS)</i>	
Hantaan-vírus, Seoul-vírus, Dobrava-vírus	szérum (ea, p), vizelet (p), EDTA-vér (p), PM*
nephropathia epidemica (Puumala-vírus)	szérum (ea, p), vizelet (p), EDTA-vér (p)
sárgaláz	szérum (ea), PM*
<i>akut vesekárosodás szövödménye lehet a szisztémás fertőzésnek</i>	
dengue-vírus	szérum (ea, p), EDTA-vér (p, a)
Krími-kongói vérzéses láz	szérum (ea, p), EDTA-vér (p)
varicella-zoster vírus (HHV-3)	szérum (ea), EDTA-vér (p)
vérzéses lázat okozó filovírusok	EDTA-vér (p), vizelet (p; a; t), ondó (p; t), (szérum, ea), PM*
vérzéses lázat okozó arenavírusok	EDTA-vér (p), vizelet (p; a; t), ondó (p; t), (szérum, ea), PM*
<i>vizelettel ürülő vírusok vesekárosodás nélkül</i>	
humán cytomegalovírus (HHV-5)	szérum (ea), EDTA-vér (p), vizelet (p)
Nyugat-nílusi vírus	szérum (ea; p), liquor (ea; p), EDTA-vér (p), vizelet (p)
rubeola, kanyaró, mumpsz	szérum (ea; p), EDTA-vér (p), vizelet (p), torokmosó (p)
SARS-CoV, SARS-CoV-2	légúti minta (p; a), széklet (p),
enterovírusok	légúti minta (p), liquor (p), vizelet (p)
Hendra-vírus	légúti minta (p), vizelet (p)

*Táblázat rövidítései: a: antigénkimutatás, c: citológiai vizsgálat, cp: citopátiás hatás mikroszkópos vizsgálata, ea: ellenanyagvizsgálat, h: szövettani vizsgálat, LCM: liquid based cytology medium, p: PCR vizsgálat, PM: *post mortem* szövetből kimutatás, t: tenyésztés, izolálás, VTM: vírus transzport médium

***orchitis* mint ritka szövödmény miatt került a táblázatba

lyen szabálytalanság. Utóbbi mögött az áll, hogy a papillomavírusok osztódásra és előbb-utóbb szabálytalan proliferációra készítetik a *stratum spinosum* fiziológiásan nem osztódó sejtjeit. A lézió lehet lapos, de egyenetlen felszínű, hasonlóan a kután szemölcsökhöz, vagy lehet hegyesen növekvő és akár el is ágazhat a hegyes növekedés. Utóbbi esetben *condyloma acuminatum* néven írják le. Mindkét forma szövettanilag jóindulatú, fertőző elváltozás, amit alacsony kockázatú HPV-típusok szoktak okozni. Megtalálható bennük a jellegzetes papillomavírusos zárványtestes citopátia, a *koilocytosis*. Egyes alacsony kockázatú HPV-típusok azonban ritkán okoz-

hatnak Bowenoid-papullosist, ill. Buschke-Löwenstein-tumort. Az előbbit a vörösesbarna színe különbözteti meg más lapos, de egyenetlen felszínű genitális szemölcsöktől, és szövettanilag magasan differenciált *in situ* *carcinomának* tekinthető és ennek megfelelően kell kezelni. A Buschke-Löwenstein-tumor megjelenésében, szerkezetében óriás, karfiolszerűen növekvő *condyloma*-ként írható le, szövettanilag viszont magasan differenciált *carcinoma verrucosa* áll a háttérben.

Az endophytikusan növekvő léziók az intraepiteliális neoplázia I., II., III. fokozataiba tartoznak: az I. fokozat szövettanilag jóindulatú léziót takar, míg a III. fokozat

carcinoma in situ léziót. Az anatómiai elhelyezkedés alapján cervikális, anális, *vulva*, ill. *penis* intraepiteliális neopláziákat (CIN, AIN, VIN) különböztetnek meg. A II., III. fokozatú intraepiteliális neopláziákat (pl. CIN-2, CIN-3) magas kockázatú HPV-típusok (HPV-16, -18, -31 stb.) okozzák és premalignus elváltozásnak tekinthetők. Ép immunrendszer mellett az intraepiteliális neopláziák kialakulására messze a legérzékenyebb anatómiai terület a méhnyak transzformációs zónája. A magas kockázatú HPV-típusok leggyakrabban méhnyakrákot okoznak, a méhnyakszűrés bevezetése előtt a méhnyakrák incidenciája sokszorososan magasabb volt, mint az anális, *vulva*- és *peniscarcinomáké* együtt. A perianális terület, a *vulva* és *penis* neopláziái egyszerű fizikális vizsgálattal is láthatóak, míg a méhnyaké csak nőgyógyászati vizsgálattal és mintavétellel közelíthetők meg.

Diagnosztika: a méhnyakrák szekunder prevenciója, a méhnyakszűrés sok évtizedes múltra tekint vissza, és még a HPV-vakcinálás elterjedése után is legalább néhány évtizedig fenn kell tartani. A méhnyakszűrés célja, hogy a neopláziás folyamatokat még intraepiteliális, azaz jól gyógyítható stádiumban felismerje és szükség esetén sebészi eltávolítással elejét vegye a folyamat progressziójának. A méhnyakszűrésben vezető vizsgálat a citológia. A citológiai szűrés hatékonyságát lényegesen javítja, ha minden citológiai eredményhez HPV-eredmény is társul. (A hazai gyakorlatban a citológiai szűrés együtt történik a kolposzkópos szűréssel olyan jó hatékonyságot eredményezve, amelyen harmadik vizsgálatként már a HPV sem tud lényegesen tovább javítani.) A nemzetközi gyakorlatban viszont a HPV-asszisztált citológia alapú szűrés terjedt el, mert az a szakmai munkaerőforrásokat jóval hatékonyabban tudja kiaknázni, fajlagosan lényegesen több szűrésre képes.

A HPV-asszisztált citológiai szűrés egy morfológiai és egy HPV-vizsgálatból áll. Az ideális mintavétel „cytobrush” (citológiai kefe) eszközzel történik folyadék alapú citológiai folyadékba mintegy 10^8 /mL sejtszuszpenziót eredményezve. Reprezentatív és kellően sejtgazdag mintát akkor lehet venni, ha méhnyak hámterületei legalább 3 hónapja nem voltak mintázva, bolygatva, a megelőző 3 hónapban nem történt a területen semmilyen beavatkozás. Az eszköz kialakítása olyan, hogy mind az *ectocervix*ről, mind az *endocervix*ről reprezentatív mintát lehet vele venni. A folyadék alapú citológiai mintavétel előnye, hogy a szuszpenzió szobahőmérsékleten több napig tárolható a diagnosztikus egységbe szállításig, ahol ugyanabból a mintából el lehet végezni a citológiai vizsgálatot és a HPV-kimutatást. A HPV-kimutatást nukleinsav amplifikációs módszerrel (PCR) kell végezni. Az alkalmazott módszernek legalább a magas kockázatú HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68 típusokat ki kell mutatnia <500 kópia/mL citológiai szuszpenzió érzékenységgel.

A citológiai vizsgálat még mindig munkaigényes. Egyes HPV-teszt forgalmazók a harmadik világ számára primer HPV-szűrésre validálták rendszereiket, azaz csak HPV-vizsgálat történik meg mindenkinél, és aki nem negatív, annak a mintájából elvégzik a citológiai vizsgálatot is. További ígéretes fejlesztések is vannak, vaginális váladék önmintavételből történhetne a HPV-szűrés, és a nem negatív eseteket hívnák be citológiai és további vizsgálatokra.

A terápiásan *in toto* eltávolított léziókból kötelező szövettani vizsgálatot végezni, amelynek eredménye egyrészt visszacsatolást jelent a szűrés színvonalára, másrészt meghatározó a beteggel kapcsolatos további teendők tekintetében. Nagyméretű exophytikus lézióból vagy kiterjedt malignus elváltozásokból diagnosztikus kimetszés végezhető szintén szövettani vizsgálat céljából.

Herpes simplex vírus-2 (HSV-2, HHV-2), herpes simplex vírus-1 (HSV-1, HHV-1)

Az anogenitális régió herpesfertőzéseit elsősorban a HSV-2, ritkábban a HSV-1 vírus okozza. A primer HSV-2 fertőzés általában szexuálisan aktív életkorban következik be. Az anogenitális régióban a primer HSV-fertőzés súlyosabb tünetekkel szokott járni, mint a reaktiválódó fertőzés. Férfiakban a hímvessző, ill. a *glans penis*, nőkben a *vulva* fájdalmas, kifeléyesedő elváltozása esetén elsősorban genitális herpeszre kell gondolni. A gáton vagy a fartájékon mindkét nemből kialakulhat herpesz lézió. Anális közösülés következtében anális léziót és *proctitist* is okozhatnak a herpesz simplex vírusok. A kifeléyesedő léziók differenciáldiagnosztikájában elsősorban a *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* bakteriális nemi betegségeket kell számításba venni. A szexuális fertőzések ko incidenciás kockázata miatt *syphilis*, hepatitis-B, hepatitis-C, HIV szerológiai vizsgálat indokolt.

A genitális HSV ráterjedhet az *urethrára*. Differenciáldiagnosztika szempontjából az adenovírus és a *nemgonorrhoeás urethritisek* kórokozóira (*Chlamydia trachomatis*, *genitális mycoplasmák*, *Trichomonas vaginalis*) kell gondolni. Nőkben *cervicitist* is okozhat a HSV-2. Differenciáldiagnosztikailag elkülönítendő a *Chlamydia trachomatis* és *Neisseria gonorrhoeae* által okozott mukopurulens *cervicitis* a kolposzkópos kép alapján vagy a kórokozókra specifikus PCR vizsgálattal.

Diagnosztika: a genitális herpesz fertőzésben vagy annak gyanújában a további vizsgálatok indikációját nagyban szélesíti, hogy az acyclovir hatékony és szinte mellékhatásoktól mentes gyógyítást tesz lehetővé. Amennyiben az orvosi vizsgálat manifeszt kifeléyesedő léziót tár fel, akkor a lézió aljáról vett kaparék, ill. ha még megvan a vesicula, akkor hólyagbennék jelenti a célzott

mintavételt. Sikeres mintavétel esetén a vírus tenyésztéssel is izolálható. A PCR igen jó diagnosztikus érzékenységgel kimutatja a vírust. A célzott mintavételhez tamponpálcás mintavevő és vírus transzport médiumban hűtve szállítás, ill. a szállításig hűtve tárolás szükséges. A kaparékból *kenet* is készíthető tárgylemezre a helyszínen, sokmagvú sejtek, nukleáris zárványtest formájában megjelennek a vírusra jellemző fénymikroszkópos citopátiás hatások.

Ha manifeszt herpeses lézió hiányában célzott mintavételt nem lehet végezni, akkor genitális váladékból (*urethra*, hüvely) tamponpálcával kell mintát venni vagy a méhnyakról exfoliált sejteket kell gyűjteni vírus transzport médiumba PCR vizsgálatra. Az ellenanyag-vizsgálat primer fertőzés kimutatására alkalmas az IgM-ellenanyagválasz vagy az IgG-szerokonverzió alapján.

Varicella-zoster vírus (VZV, HHV-3)

A VZV-fertőzés súlyos disszeminálódott formájában számos belső szervet érinthet a fertőzés következtében kialakuló gyulladás. Így a disszeminálódott fertőzésnek komplikációja lehet a vesekárosodás is és az *orchitis* is. Utóbbi inkább csak a primer fertőzés ritka komplikációja, akárcsak a glomerulus működésre korlátozó, immunmediált *nephrosis-szindróma* és *hemolytikus uraemiás szindróma*. A védőoltás következtében primer VZV-fertőzéssel egyre kevésbé kell számolni, és az előbb említett kórfolyamatok etiológiájában egyre inkább csak elméleti differenciáldiagnosztikai lehetőség lesz a VZV.

A reaktiválódó fertőzés immunszupprimált gazdaszervezetben könnyen disszeminálódhat. A véráram révén a vesébe is eljut a fertőzés, ahol az *interstitiumban* gócos fertőzést, gócos nekrozist okoz. A sérült tubulusok miatt alakul ki a *nephritis* vezető tünete, a *hematuria* (vvt-ürítés, vvt a vizeletüledékben) és a gyulladás a glomerulusokra is ráterjedhet.

Diagnosztika: normál lefolyás mellett a klinikai kép alapján felállítható a diagnózis, amit szükség esetén ellenanyag-vizsgálattal meg lehet erősíteni. A disszeminálódott fertőzésekben a klinikai képpel és a renális komplikációkkal egybeeső *viraemia* utal a VZV kóroki, kórfolyamati szerepére. Alvadásgátolt vérből PCR módszerrel detektáljuk a *viraemiát*.

Humán cytomegalovírus (HCMV, HHV-5)

A latens HCMV-fertőzésnek az egyik fontos helyszínei a vesetubulusokat alkotó hámszövetek, amelyekből a vizeletbe ürül a vírus. Ez a folyamat nem jár sem gyulladással,

sem mérhető funkcióvesztéssel, viszont lehet rendszeres vagy tartós. Különösen hosszán, a születés után évekig fennállhat a HCMV-*viruria* az intrauterin HCMV-fertőzésekben, de a kora csecsemőkori HCMV-fertőzések vagy immunkompromittált betegek primer HCMV-fertőzése után is hónapokig ürülhet a vírus a vizelettel. A HCMV ritkán és akkor is inkább immunkompromittáltakban okozhat *hemorrhagiás cystitist* (48.2. táblázat). A tünetmentes genitális HCMV-ürítés rendszeresen előfordulhat immunkompetens személyekben is, és akár a fertőzés átviteléért felelős lehet, bár nem ez a fő átviteli módja a HCMV-nek.

Diagnosztika: ép immunvédekezés mellett a HCMV-diagnosztika az IgM és IgG ellenanyagok kimutatásán, valamint az IgG-aviditás mérésén alapul. Éretlen immunrendszer vagy immunszuppresszió mellett alvadásgátolt vérből kvantitatív PCR, vizeletből kvalitatív PCR meghatározást érdemes végezni. Aktív HCMV-replikációra utal, ha a vénás vérben 1000 genomi kópia/mL értéket meghaladó vírusterhelés mérhető. A vizelet HCMV PCR eredmény jó kiegészítője a vérből nyert eredménynek, de önmagában a fent részletezett okokból nemigen interpretálható.

Szisztémás STD-vírusfertőzések tünetmentes genitális ürítéssel

A genitális ürítés és a szexuális átvitel a *hepatitis-B*- és a *HIV*-vírusok lényeges tulajdonsága. Magát a fertőzöttséget mindkét vírussal szerológiai módszerekkel igazolják, és a kezeletlen fertőzés ténye önmagában elegendő kockázatot jelent a szexuális átvitelre mechanikus védekezés hiányában. Ezért a genitális ürítésnek elvi jelentősége van, diagnosztikusan nem informatív. Szintén ürülhet genitálisan a *humán herpesvírus-8* (HHV-8), és az átvitelében is kiemeltnek tűnik a szexuális kontaktus szerepe. Azonban a HHV-8 vírusfertőzés kimutatásának gyakorlatilag nincs rutin diagnosztikai indikációja.

Adenovírusok

A számos szerotípussal rendelkező adenovírusok többnyire mukozálisan fertőznek. Nem túl gyakran azonban immunkompetens személyben is kialakulhat *viraemia* és szóródás többek között a húgyutak irányában. Immunszuppresszióban fokozott a disszeminálódó fertőzés kockázata. Gyermekek fájdalmas *hemorrhagiás cystitis*ének elsődleges kórokozói az adenovírusok 11 és 21 szerotípusai. Klinikailag a *hemorrhagiás cystitist* a súlyosabb, rosszabb prognózisú *nephritis*ektől, *glomerulonephritis*ektől fontos eldifferenciálni, ill. a klinikai diagnózis megalapozása után a nem infekciós és a 48.2. táblázatban felsorolt

48.2. táblázat. Hemorrhágiás cystitisek infekciós etiológiája*

Vírusok	adenovírus, herpes simplex vírusok, cytomegalovírus, JC-vírus
Baktériumok	<i>Escherichia coli</i> , BK-vírus, <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella spp.</i>
Paraziták	schistosomiasis, echinococcosis
Gombák	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Candida glabrata</i>

*Manikandan et al (2010) nyomán

infekciós okokat kell elkülöníteni a helyes kezeléshez. Egyes adenovírus-típusok (37, 56, 64) *nem-gonorrhoeás urethritist* okozhatnak. Ugyanezek a szerotípusok egyébként járványos *keratoconjunctivitiseknek* is kórokozói.

Diagnosztika: a virális etiológiát (adenovírus, HSV, BKV) vizeletből, húgycsőváladékból PCR módszerrel lehet kimutatni. Ugyan az adenovírusok tenyésztése nem tartozik a rutin diagnosztikai körbe, de lehetővé teszi a fertőző szerotípus meghatározását. A nem virális infekciós etiológiát részben PCR, részben tenyésztéses, részben morfológiai vizsgáló módszerekkel lehet lefedni.

BK-vírus (BKV)

A BK-vírus legfontosabb célszerve a vese, bár más szervekben is képes szaporodni és szervkárosodást okozni. Felnőttekben a szeroprevalencia 80–90 százalékos és a szeropozitívak nagy része – ha nem mindegyik – latensen hordozza a BK-vírust a vesetubulus hámsejtekben, ill. az uroepitheliumban. Immunkompetens személyekben is előfordulhat BKV-ürítés a vizeletben anélkül, hogy a vese károsodna. A terhességgel járó átmeneti immunváltozások szintén fokozzák a BKV-viruria valószínűségét, akárcsak a HIV-fertőzés következtében kialakuló tartós immunszuppresszió.

Jellegzetes szervkárosodásokat az immunszuppresszió alatt reaktiválódó és a tubulusból más szöveti elemekre terjedő fertőzés okoz. A peritubuláris kapillárisokat elérve BKV-*viraemia* alakul ki, amely révén a fertőzés akár a kiválasztó rendszerhez tartozó szervekben, akár távoli szervekben (központi idegrendszer, retina, tüdő) okozhat szervkárosodást, gyulladást.

A transzplantációkkal járó immunszuppresszált állapot különösen fogékonyra teszi a gazdaszervezetet a reaktiválódó BKV-fertőzés következtében kialakuló megbetegedésre. A magas szeroprevalencia miatt sem donor, sem recipiens oldalon nem szűrnek BK-vírusra a transzplantációk előtt. A klinikum oldaláról a vesetranszplantációhoz és a csontvelő-transzplantációhoz társuló BKV-betegséget érdemes megkülönböztetni.

A vesetranszplantációban a BKV-betegség forrása igazoltan a donor vese (*az atrofizált saját vesében nem várható vírusreplikáció*). A vesetubulus hámsejtek lízisét

okozza az immunszuppresszió alatt reaktiválódó fertőzés, majd az *interstitiumra*, végül a peritubuláris kapillárisokra terjed, *viraemiát* okozva. Utóbbi révén a glomerulusra is ráterjedhet a fertőzés. A kimenetelt a szöveti károsodás kiterjedtsége, a gyulladás és a fibrózis mértéke határozza meg. Amikor a vesefunkciók károsodnak, BK-*nephropathiáról* beszélünk, amely kezeletlen esetben a graft kilökődéséhez szokott vezetni. Egyéb manifesztáció lehet az *ureter stenosis*, amelyben szintén kulcsszerepet játszanak a gyulladáshoz vezető mechanizmusok. A BK-*nephropathiát* az immunszuppresszív kezelés csökkentésével, modulálásával lehet megelőzni vagy korai stádiumban meggyógyítani.

A csontvelő-transzplantációhoz társuló BKV-betegség forrása a saját veséből, esetleg uroepitheliumból reaktiválódó fertőzés, amely *hemorrhágiás cystitisben* nyilvánul meg. A kórfolyamat első szakaszára jellemző, hogy az immunszuppresszió mellett szerepet játszik az antirejectió terápia alkalmazott hatóanyagok direkt toxicitása az uroepitheliumon. A második szakaszban a sikeres graft megtapadás után kiterjedő anti-BKV sejtes immunitás kiterjedt gyulladással jár. A fő terápia a markánsan forszirozott diuresis és fájdalomcsillapítás, amelyet ki lehet egészíteni cidofovir antivirális kezeléssel. Amennyiben egyéb okból antibiotikum adása is indokolt, akkor maximális adható dózisban a fluorokinolonokat érdemes preferálni, mivel marginális hatásuk lehet a BKV-replikációra is. Egyéb szervtranszplantációkat követően, HIV-fertőzésben, súlyos diabetesben is kialakulhat BKV-*cystitis*, esetleg *-nephritis*, de jóval ritkábban, mint csontvelő-transzplantáció után. A *hemorrhágiás cystitisnek* számos nem infekciós oka is lehet (gyógyszer, szerves vegyületek, sugárátalomból, szisztémás betegségek), az infekciós okokat a 48.2. táblázat mutatja be.

Diagnosztika: a diagnosztika célja, hogy elkülönítse a szervkárosodást okozó és a szervkárosodással nem járó BKV-replikációt és -ürítést.

- A vizeletüledékben a víruszárványt hordozó „decoy” sejtek vagy az összeapályozott víruszárványok (Hauften-testek) megjelenése vesekárosodásra utal.
- A 10^4 genomi kópia/mL mennyiséget tartósan elérő vagy meghaladó *viraemia* vesekárosodásra utal és az immunszuppresszió csökkentését indikálja.
- A *viruria* vizsgálata DNS-PCR módszerrel kiegészítve a *viraemiára* vonatkozó eredményt. Ha tartósan 10^7

genomi kópia/mL mennyiséget ér el az ürülő vírus, akkor nagy valószínűséggel a *viraemia* is a határérték felett van.

- A vizeletből a víruskapszid-protein 1 (VP1) mRNS PCR kvantitálása szintén ígéretes, de az interpretáláshoz szükséges az ürített össz-mRNS mennyiségre vonatkoztatni, ami nehézkessé teszi a standardizálást.
- Jelenleg a korai poszttranszplantációs időszakban ütemezetten szűrő jelleggel történik a kvantitatív DNS PCR vizsgálat. A különböző centrumok vagy szérum-vizelet mintapárból vagy csak az egyikből, vagy csak a másikkól végzik a szűrést. Akik csak vizeletből szűrnek, markáns *viruria* esetén vérplazmában is elvégzik a vizsgálatot.
- A fenti algoritmus a tünetmentes esetek gondozására vonatkozik. Amennyiben a vesefunkció romlik vagy akut rejekcióra utaló tünetek állnak fenn, akkor vesebiopsziát is végeznek, ahol a BK-*nephropathiára* jellegzetes hisztológiai elváltozások mellett a BK-vírusra jellemző sejtzárványokat is keresik. A biopszia szövettani vizsgálatának az akut rejekció vonatkozásában nagyon jó a diagnosztikus értéke, míg BK-*nephropathia* vonatkozásában a gócos megjelenése miatt mérsékelt a diagnosztikus érzékenység. A biopszia és *viraemia* eredményei együtt határozzák meg, hogy milyen irányba módosítsák az immunszuppressziót.

Hemorrhágiás láz renális szindrómával (HFRS), *nephropathia epidemica*

Óvilági hantavírusok (Hantaan-vírus, Seoul-vírus, Dobrava-vírus, Puumala-vírus) fontos célszerve a vese, a vesekárosodás a tünetegyüttes meghatározó eleme. Az első lázas fázist követi a hipotenzív szakasz, amikor a kután és mukozális vérzéses tünetek már megjelennek. A következő és egyben legsúlyosabb szakaszt a vesekárosodást jelző oliguria vagy anuria uralja. A Puumala-vírus által okozott *nephropathia epidemica* enyhébb tünetekkel jár, mint a HFRS.

Diagnosztika: a PCR módszerrel detektálható *viraemia* gyakorlatilag megszűnik, mire a jellegzetes tünetek kifejlődnek. Vizeletből, *post mortem* vese-, tüdő-, lépszövetekből végeznek víruskimutatást. Az antivirális ellenanyagok kimutatásával szokott sikerülni a fertőzés laboratóriumi azonosítása.

Sárgaláz

A betegség első fázisát hirtelen kezdet, magas láz, valamint markáns *viraemia* jellemzi sokszervi szóródással. A

betegség második fázisában jelenik meg az *icterus* (amiről a betegség a nevét kapta), a veseelégtelenség (*proteinuria*, *oliguria*) és a vérzéses tünetek (bőr bevérvései, ínyvérzés, orrvérzés, vérhányás, véres széklet). Sok esetben a keringés összeomlik, hipotenzió, shock alakul ki. A veseelégtelenség háttérben akut tubuláris károsodás/necrosis és a shock miatti elégtelen perfúzió áll.

Diagnosztika: az első fázisban a vérből a sárgalázvírust ki lehet tenyészteni vagy PCR módszerrel kimutatni. Elhunytakból a májszövetből mutatják ki a vírust *post mortem*. A jellegzetes tünetek megjelenése után egyre csökken a direkt kimutatás esélye a vérből. Ilyenkor segít az ellenanyagválasz kimutatása savópárból. Differenciáldiagnosztikai szempontból a többi vérzéses láztól, *malignus leptospirosistól* kell elkülöníteni.

Dengue-vírus

A dengue-láznak szintén az első szakaszát jellemzi a markáns *viraemia*. A dengue-láz súlyos, magas halálozással járó formái a dengue hemorrhágiás láz és a dengue shock szindróma. Előbbi háttérben a thrombocytoopenia és a vér *extravasatioja* állnak, utóbbit plazmaszivárgás miatti intravaszkuláris volumencsökkenés és szöveti oedema okozza. Az akut vesekárosodás gyakori szövődménye a súlyos dengue-kórformáknak, ritkán az alapfolyású dengue-lázban is kialakulhat.

Diagnosztika: az első szakaszban a vérből a denguevírust ki lehet tenyészteni vagy PCR módszerrel kimutatni. Később inkább az antivirális ellenanyagok kimutatásától várható a diagnózis laboratóriumi megerősítése.

Nyugat-nílusi vírus (WNV)

A humán nyugat-nílusi vírus fertőzésekben is kialakul a *viraemiás* szakasz, aminek a húgy- és ivarszervekre nézve két vonatkozása lehet: (1) hosszan tartó viruria, (2) nagyon ritka komplikációként *orchitis*.

Diagnosztika: a vizeletből végzett WNV PCR fontos eleme a nyugat-nílusi láz laboratóriumi diagnosztikájának, ui. a fertőzés által kiváltott ellenanyagválasz más flavivírusokkal keresztreagáló ellenanyagokat is tartalmaz, valamint a *viraemia* és betegség gyanúját felvető tünetek csak részben fednek át időben. Így a *viraemiánál* hosszabban elhúzódó *viruria* segítheti a kórokozó kimutatását.

Zika-vírus

A gazdaszervezetten belül szintén *viraemiával* szóródik. Az akut szakasz után tartós ürítés maradhat vissza a ge-

nitális váladékokban, elsősorban az ondóban, valószínűleg szexuálisan is átvihető a fertőzés.

Diagnosztika: az ellenanyag és a viraemia PCR vizsgálatát ennél a flavivírusnál is jól kiegészíti a vizelet, ill. a genitális váladékok PCR vizsgálata.

Filovírus hemorrhágiás vírusfertőzések (Ebola-vírus, Marburg-vírus)

A legtöbb vérzéses lázzal ellentétben komoly veszély az emberről emberre terjedés, a beteg vére és a különböző testváladékok erősen fertőzőek. A genitális ürítés a gyógyulás után több hónapig elhúzódhat és a fertőzés szexuális úton való átviteléhez vezethet.

Diagnosztika: a nagyarányú elhalálozás többnyire az előtt megtörténik, mielőtt az ellenanyagválasz kialakulna. Ellenanyag-vizsgálatoknak a gyógyuló vagy meggyógyult esetekben van helye. A tünetes szakasz laboratóriumi vizsgálataiban a vírus direkt kimutatását (antigén, vírus-RNS, tenyésztés) végzik vérből, vizeletből, ondóból, *post mortem* szövetekből (lép máj, vese).

Egyéb hemorrhágiás vírusfertőzések

A hemorrhágiás láz szindrómát számos további vírus okozhatja. A különböző kórokozók patogenezisében közös pontok a viraemia, a sokszervi érintettség, a szisztémás gyulladáshoz vezető válaszreakció, a teljes vascularis rendszer károsodása. Az erek barrier funkciójának sérülése és gyakori konzumpciós koagulopathiás (DIC) szövődmény a vér *extravasatió*ját okozza, ami tünetként a bőr bevezésében (*petechia, purpura, ecchymosis*) és a nyálkahártyák vérzésében (orrvérzés, vérhányás, véres széklet) nyilvánul meg. Egyes vérzéses láznak hypotensio vagy shock jelzi a keringés összeomlását. A vesék funkcióját prerenálisan rontja a hypotensio/shock miatt lecsökkent vagy leálló vérértáramlás, renálisan a fő kórfolyamati tényező a vesetubulusok károsodása. Szövődményként megjelenhet a vesekárosodás Krími-kongói vérzéses lázban, Rift-völgyi láz vérzéses formájában, arenavírus vérzéses lázokban (Lassa-vírus, Junin-vírus, Machupo-vírus)

Diagnosztika: a viraemia, ill. a vérből PCR módszerrel történő vírus-RNS kimutathatósága a betegség első napjaira jellemző. A megbetegedések későbbi szakaszában az antivirális ellenanyagválasz alapján igazolhatók ezek a fertőzések is. Lassa-láz irányában végzett laboratóriumi vizsgálatoknak része a vírusantigén vagy -RNS kimutatása vizeletből.

Rubeola, kanyaró, mumpsz

A három vírust nemcsak a közös vakcina kapcsolja össze, hanem az azonos terjedés és a fertőzés során kialakuló *viraemia* is. Mindhárom vírus megjelenhet a vizeletben a fertőzés alatt. A kongenitális rubeolával fertőzött csecsemő hosszan ürítheti a vírust a vizeletben. A mumpsz-*viruria* társulhat enyhe vesefunkciós eltérésekkel, valamint a serdülőkortól szövődménye lehet *orchitis, epididymitis, oophoritis*.

Diagnosztika: a védőoltások miatt inkább differenciáldiagnosztikai jelentősége van a kimutatásának. Mindhárom vírusfertőzés igazolható antivirális ellenanyagválasz alapján, ill. vérből, torokmosó folyadékból, vizeletből a PCR kimutatással.

Egyéb vírusok tünetmentes viruriával

A SARS-CoV és SARS-CoV-2 fertőzések kicsiny, de nem elhanyagolható részében viraemia alakul ki, ami *viruriá*val is járhat. A zoonotikus Hendra-vírus a légúti minták mellett a vizeletben is megjelenhet. Az enterovírusok által okozott egyes kórképekben is lehet *viruria*. A tünetmentes *viruria* kimutatása PCR módszerrel, esetleg vírusizolálással kiegészítheti a célzott laboratóriumi vizsgálatok repertoárját.

IRODALOM

- Alcendor Donald J. BK Polyomavirus Virus Glomerular Tropism: Implications for Virus Reactivation from Latency and Amplification during Immunosuppression (Review). *J Clin Med.* 2019, 8, 1477; doi:10.3390/jcm8091477 www.mdpi.com/journal/jcm
- Cubie H.A. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology* 445 (2013) 21-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.007>
- Dropulic LK, and Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008 January; 41(1): 11-18. doi:10.1038/sj.bmt.1705886
- Manikandan R, Santosh Kumar, and Lalgudi N. Dorairajan: Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian J Urol.* 2010 Apr-Jun; 26(2): 159-166. doi: 10.4103/0970-1591.65380
- Pal E, Korva M, Resman Rus K, et al. (2018) Sequential assessment of clinical and laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *PLoS ONE* 13(5): e0197661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197661>

49. VIRÁLIS CARDITISEK

BARCSAY ERZSÉBET

Endocarditisek

A szív belhártyájának elsősorban baktériumok által kiváltott gyulladása az *infektív endocarditis*. A fertőzést okozhatják még gombák, *rickettsiák*, *chlamydiák*, *mycoplasmák*; a vírusos eredet nem jellemző. A gyulladásos folyamat leginkább a billentyűket érinti, de ráterjedhet a fali endocardiumra is. A kórfolyamat jellegzetes elváltozása a vegetáció, amely kicsapódott thrombocytákból, fibrinből álló amorf tömeg, tele mikroorganizmusokkal és gyulladásos sejtekkel. Kezelés nélkül halálos lefolyású betegség.

Myocarditisek

A *myocarditis* a szívizom gyulladásos megbetegedése. Lehet akut, szubakut és krónikus, érintheti diffúzan az egész szívizomzatot, de állhat fokális elváltozásokból is. Az esetek nagy részében tünetmentesen zajlik, az akut megbetegedések többsége jóindulatú, de ismert fulmináns, sokszor halálhoz vezető klinikai kép is. Különös jelentőséget ad a virális myocarditiseknek az, hogy az „ismeretlen eredetű” felnőttkori *dilatatív cardiomyopathiák* (DCM) hátterében nagyon gyakran korábban, akár észrevétlenül vagy banális légúti fertőzés formájában lezajlott virális myocarditisek állnak. A myocarditiseknek számos kiváltó oka lehet: infekció (vírusok, baktériumok, rickettsiák, spirochaeták, gombák, protozoonok, férgek), toxinok, hyperszenzitiv reakciók, autoimmun betegségek. A fejlett világban a leggyakoribbak a vírusinfekciók: *Coxsackie-A*, *-B-vírus*, *adenovírus*, *echovírus*, *parvo-B19 vírus*, *HHV6*, *influenza- és Epstein-Barr-vírus*, valamint a gyermekkori fertőző betegségeket okozó *mumpsz*-, *kanyaróvírus*.

A SARS-CoV-2 pandémia során sok myocarditis eset is kialakult, amelyet elsősorban a vírus által kiváltott citokinvihar, másrészt a vírus direkt sejtkárosító hatása okozott. Irodalmi adatok szerint a súlyos SARS-CoV-2 fertőzöttek kb. 35–50%-ában fordul elő különböző súlyosságú myocardialis érintettség. Már a 2002-ben zajló SARS-járvány betegek között is gyakran előfordultak a myocarditis tünetei, és a betegek 35%-ában a biopsziás mintákból a SARS-CoV-RNS kimutatható volt. A MERS-járvány betegek között is számos myocardistist jeleltettek.

Klinikum

A myocarditisek lefolyása az aszimptomatikus kórformától a ventriculáris tachycardia vagy fibrillatio miatt bekövetkező hirtelen szívhalálig széles spektrumban változhat. A virális myocarditisek leggyakoribb tünetei korai fázisban: láz, myalgia, izomérzékenység, influenzaszerű tünetek, melyeket felső légúti vagy gastrointestinális tünetek is kísérhetnek, gyakran cardialis tünet nélkül. A kifejezett fáradtság, fáradékonyság a myocardialis diszfunkció következménye. Jelentkezhet mellkasi fájdalom, ami általában a társuló pericarditis következménye. Ez a mellkasi fájdalom gyakran utánozhat myocardialis ischaemiát is. Ritmuszavar, például sinus tachycardia, supraventricularis tachycardia, extrasystolék, kamrai tachycardia léphet fel, kamrafibrillatio, hirtelen halál is előfordulhat. Szívelégtelenség alakulhat ki, és mivel általában mindkét szívfél érintett, a jobb oldali elégtelenség tünetei (fokozott juguláris vénás nyomás, hepatomegalia és ödéma) jelentkeznek.

Patológia és patogenezis

Myocarditis négyféle mechanizmus alapján alakulhat ki, mely mechanizmusok keveredhetnek is:

- az infektív ágens direkt citopátiás hatása,
- keringő toxin (exogén vagy bakteriális) okozta károsodás,
- immunmediált reakció,
- gyulladásos folyamathoz társuló nem specifikus károsodás.

A myocardium érintettsége lehet diffúz vagy fokális, kiterjedhet egy vagy mind a négy szívüreg izomzatára. Súlyos szívizomgyulladás jelentős dilatációhoz vezethet, fali thrombus kialakulásával vagy anélkül. A gyulladás érintheti a myocytákat, az ingerületvezető rendszert és az ereket. Szövettanilag a myocyták nekrozisa és a gyulladásos – többnyire mononukleáris, ritkábban granulocytás vagy eosinofil – sejtek infiltrációja jellemzi. A vírusinfekció részben direkt károsítja a myocytákat, részben a posztvirális gyulladásos folyamat következtében. A vírusreplikációs folyamat 2–3 hétig is fennállhat, de utána még hónapokig tarthat a myocyták károsodása és a gyulladásos folyamat. Kifejezett kezdeti immunválasz esetén a vírus eliminálódik, ha nem, perzisztáló fertőzés alakulhat ki. A DCM (dilatatív cardiomyopathia) kiala-

kulása attól függ, hogy a vírusinfekciót elszenvedő beteg genetikailag predisponált-e arra, hogy autoimmun folyamat alakuljon ki a szívizomzatban, vagy sem. Az is tisztázatlan még, hogy egyáltalán miért fejlődik ki néhány betegben a szívizom gyulladása. Az emberek több mint 90 százaléka vészel át olyan triviálisnak mondható vírusfertőzéseket az élete folyamán, mint az *adenovírus*, az *enterovírus*, a *humán herpesvírus-6*, a *parvovírus-B19*, és csak elenyésző kis százalékban alakulnak ki cardialis klinikai tünetek.

Epidemiológia

A myocarditisek valódi gyakorisága nem ismert, mivel a betegség jelentős része tünetmentesen vagy nem felismert módon zajlik. Veszélyeztetett populációnak tekinthetők a gyermekek, különösen az újszülöttek, a fiatal férfiak, a terhes nők és a csökkent immunitású betegek. A myocarditis prevalenciáját több mint 42 százalékban találták 35 évnél fiatalabb, ismeretlen okból meghaltak között.

Diagnosztika

A cardialis jelek és tünetek sok betegnél elég szegényesek lehetnek. Mindenképpen gondolni kell a virális myocarditisre mint lehetséges diagnózisra, ha a betegnél gyorsan *progreddáló cardiomyopathia*, *idiopathiás kamrai arrhythmia*, a keringés összeomlása jelentkezik és/vagy az EKG-n

akut myocardialis infarctusra utaló jeleket találunk jól működő coronariák mellett. A kardiológiai diagnosztikai eljárások és protokollok leírása nem ennek a könyvnek a feladata. A virológiai kóreredet tisztázására a rutin diagnosztikában két alapvető módszer jöhet szóba: a szerológia és a molekuláris vizsgálatok. A szerológiai vizsgálatoknak, illetve eredményeknek sajnos ebben az esetben viszonylag alacsony a specificitása és a szenzitivitása. Ha a szerokonverzió bekövetkeztével (alacsony IgG, emelkedett IgM és IgA) egy időben vannak jelen a cardialis tünetek, akkor ez utalhat a vírusfertőzés cardialis manifestációjára. Viszont pusztán a pozitív szerológiai eredmények cardialis tünetek nélkül nem vetik fel az esetleges szívizom-érintettséget. Másik oldalról viszont a negatív szerológiai eredmény nem zárja ki teljes biztonsággal az esetleges lokális vírusreaktivációt (például herpesvírusok) jelenlétét. Az endomyocardialis biopszia (EMB) elvégzése a myocarditisek hisztológiai diagnosztikájához ma már szinte elengedhetetlen. Ez a minta megfelelően tárolva és szállítva alkalmas a molekuláris virológiai vizsgálatok elvégzésére is. Az új molekuláris technikák bevezetésével, mint a PCR és az *in situ* hibridizáció, számos új vírus kóroki szerepére derült fény a myocarditisekkel kapcsolatban. Számos tanulmány számol be arról, hogy az EMB-s mintákból szövettanilag myocarditisnek diagnosztizált betegek között 15–60 százalékban mutatták ki parvovírus-B19 (PVB19) és 8–30 százalékban humán (HHV6) jelenlétét. Hasonló prevalenciákat találtak DCM-es betegeknél is, ami alátámasztja azt a feltételezést, hogy a

49.1. táblázat. A myocarditisek legfontosabb okai

Vírusok	adenovírus, arbovírus, arenavírus, Coxsackie-vírus, cytomegalovírus, echovírus, Epstein–Barr-vírus, encephalomyocarditis vírus, hepatitis-B-vírus, hepatitis-C-vírus, humán herpes vírus-6, humán immundeficiencia vírus, influenzavírus, morbillivírus, mumpszvírus, parvovírus-B19, poliomyelitisvírus, respiratory syncytial vírus, rubeolavírus, Saffold-vírus, varicella–zoster vírus, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2
Baktériumok	<i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Brucella</i> fajok, <i>Clostridium</i> fajok, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Leptospira interrogans</i> , <i>Mycobacterium</i> fajok, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Nocardia</i> fajok, <i>Rickettsia</i> fajok, <i>Salmonella</i> fajok, <i>Staphylococcus</i> fajok, <i>Streptococcus</i> fajok, <i>Treponema pallidum</i>
Gombák	<i>Aspergillus</i> fajok, <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Sporothrix schenckii</i>
Paraziták	<i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Toxocara canis</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Leishmania donovani</i> , <i>Taenia solium</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
Cardiotoxinok	alkohol, arzén, antracyclin, catecholaminok, kokain, nehézfémek, szén-monoxid
Hiperszenzitív reakciók	antibiotikumok, diuretikumok, lítium, rovarcsípés, tetanusztoxoid
Szisztémás betegségek	autoimmun betegségek, hypereosinophilia, Kawasaki-betegség, sarcoidosis, thyreotoxicosis, Wegener-granulomatosis

vírusfertőzés hosszú távon fokozza a szív károsodását és diszfunkcióját.

Differenciáldiagnózis

A szívizomgyulladásoknál számos más mikrobiális kóroderet is szóba jöhet, de ki kell zárni a myocardialis infarctust, az óriássejtes myocarditist, az eosinophil myocarditist, a peripartum cardiomyopathiát és a cardialis sarcoidosist is (49.1. táblázat).

Terápia

Akut myocarditises betegeknél elsődleges az ágynyugalom, hiszen vírusfertőzésnél a fizikai aktivitás növelheti a vírusreplikációt, ezáltal súlyosbíthatja a kórlefolást. Szükség esetén adható a szívelégtelenség standard terápia: diuretikumok, béta-blokkolók, angiotensin-konvertáló enzim-inhibitorok vagy angiotensin II receptor-blokkolók. Az arrhythmákat monitorozni és kezelni kell. Súlyos esetben szükség lehet a szívműködés mechanikus támogatására is, áthidaló megoldásként a gyógyulás vagy a transzplantáció bekövetkeztéig.

Ezek végül is pusztán tüneti kezelések. A cél az lenne, hogy megállítsuk a betegség progresszióját, a DCM kialakulását a fennálló vírusfertőzés vagy a kialakult autoimmun folyamat kezelésével. Az a kihívás, hogy ezeket az elsődleges okokat tudjuk befolyásolni, megszüntetni, megköveteli a kórok részletes, pontos diagnózisát és a patológiai folyamatok részletes ismeretét. Jelenleg inkább csak próbálkozások vannak az oki terápia irányában. Ha sikerül a kórokozó vírus azonosítása, szóba jöhet az antivirális terápia. Vannak biztató eredmények enterovírus és adenovírus által kiváltott myocarditisek esetében β -interferon használatával. Standard kezelési protokollok és algoritmusok kialakításához még sok kutatásra van szükség.

Pericarditisek

A pericarditis a pericardium gyulladással járó betegsége, amely nemcsak fertőzőes eredetű lehet, hanem számos egyéb megbetegedés tüneteiként is jelentkezhet. Lehet akut, szubakut vagy krónikus. A gyulladás elsődleges következménye a pericardiális folyadék normálisan ≤ 25 ml-es mennyiségének jelentős – akár az egy liter is elérő – megnövekedése. A tünetek jelentős részéért is ez felelős.

Klinikum

A klinikai kép spektruma a benignus, spontán vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre jól gyógyuló víru-

sos vagy idiopathiás pericarditistól a társbetegség gyanúját keltő kiújuló állapotokon át a tumoros betegségekhez társuló pericardialis áttétek okozta, ijesztő klinikai tünetekkel járó kardiális tamponádig terjedhet.

Az akut pericarditis jelentkezhet az anginás mellkasi panasztól eltérő mellkasi, pericardialis fájdalommal, dyspnoéval. Hőemelkedés vagy láz kísérheti. A jelentkező mellkasi fájdalom jellegzetes; tompa vagy éles precordiális vagy substernális fájdalom, ami a nyakba, a trapézizom felé vagy a vállba sugározhat. A fájdalom erőssége az enyhétől a súlyosig változhat, a mellkasi mozgások, a köhögés és a belégzés általában fokozza; felülésre és előrehajlásra enyhülhet. Jelen lehet még szapora szívverés és improduktív köhögés. Jellegzetes tünet a típusos pericardialis dörzszöre, amely systolében és diastolében is hallható. Ez a zörej azonban gyakran váltakozóan jelentkezik, és könnyen el is tűnik. A nagymennyiségű pericardiális folyadék (> 250 ml) tompíthatja a szívhangokat, megnövelheti a szívtempulatót és megváltoztathatja a szívárnyék formáját és méretét. Jellemző tünet lehet még a pulsus paradoxus, amikor a systolés vérnyomás belégzésre létrejövő normális csökkenése tovább csökken. A 10 Hgmm-nél nagyobb nyomásesés kórjelző. A sorozatosan készített 12-elvezetéses EKG-felvételek sajátos eltérései, a gyulladással járó markerek emelkedett szintje, valamint a szív specifikus ultrahang-vizsgálati képe is jellemzik a kórképet.

Krónikus pericarditis esetén a pericardiális fibrózis vagy meszesedés lehet tünetmentes, ha nem áll fenn constrictív pericarditis. Ha igen, megjelennek a nagyvérköri pangás tünetei egy korai diastolés hanggal együtt, ami belégzéskor hallható, és pulsus paradoxus is kísérheti.

Etiológia

A pericarditisek hátterében számos infekciós és nem infekciós ok húzódhat meg (49.2. táblázat). Az okok aránya a különböző vizsgálatok szerint:

- infekciók: 27%
- malignus betegségek: 25%
- irradiatio: 14%
- autoimmun betegségek: 12%

A myocardiumot érintő virális infekciók érinthetik a pericardiumot is: *Coxsackie-vírusok* és *echovírus-8* a leggyakrabban identifikált kórokozók, de más vírusok is szerepet játszhatnak a betegség kialakításában. *HCMV* okozhat pericarditist immunkompetens betegeknél is, például *HCMV* mononucleosis szindrómában, de gyakran előfordul – mint patogén – HIV-fertőzött betegeknél is. A *herpes simplex vírust* is megtalálhatjuk az AIDS-es betegek pericardiális folyamatainak hátterében, hasonlóan az urémiásoknál is.

49.2. táblázat. A pericarditisek legfontosabb okai

Metabolikus	urémia, hypothyreosis
Malignus betegségek	tüdőrák, mellrák, leukémia, lymphoma, melanoma
Szisztémás betegségek	akut rheumás láz, szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, scleroderma, Wegener-granulomatosis, polyarteritis nodosa, sarcoidosis, amyloidosis
Szív- és érrendszeri betegségek	akut myocardialis infarktusz, post-myocardialis infarktusz-szindróma (Dressler-szindróma), dissecáló aorta aneurizma
Traumás	mellkasi trauma, nyelőcső-ruptúra, sebészi beavatkozás utáni haemopericardium, szívkatéterezés
Vírusok	adenovírus, Coxsackie-A-vírus, Coxsackie-B-vírus, cytomegalovírus, echovírus, Epstein-Barr-vírus, herpes simplex vírus, humán immundeficiencia vírus, influenzavírus, mumpszvírus, varicella-zoster vírus, SARS-CoV-2
Baktériumok	<i>Actinomyces</i> fajok, <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Brucella</i> fajok, <i>Campylobacter</i> fajok, <i>Francisella tularensis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Listeria</i> , <i>Mycobacterium pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma</i> fajok, <i>Neisseria</i> fajok, <i>Rickettsia</i> fajok, <i>Staphylococcus</i> fajok, <i>Streptococcus</i> fajok, <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Gombák	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Paraziták	<i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>

A purulens pericarditisek hátterében régebben elsősorban a *Streptococcus pneumoniae*, egyéb streptococcusok, a *Staphylococcus aureus* álltak; az antibiotikumok elterjedése óta azonban a Gram-negatív pálcák szerepe került előtérbe. Gyakorlatilag minden baktérium okozhat szív-burokgyulladást, beleértve az anaerobokat és a mycoplasmákat is. Az AIDS megjelenésével a *Mycobacterium tuberculosis* kóroki szerepe növekedett. A csökkent immunitású betegek számának növekedésével párhuzamosan nő a gombás pericarditisek száma is.

Patológia és patogenezis

A heveny pericarditis lehet fibrines, savós, vérrel festenyzett, véres vagy gennyes. A sejtes reakció mértéke és minősége az októl függ. A szívburók ép viszonyok mellett kevés pericardiális folyadékot tartalmaz, de ez a különböző betegségekben felszaporodhat. Infekció ritkán vezet olyan hirtelen és jelentős mennyiségű folyadékszaporulathoz, amely szívtamponádot okozhat. A szívbelhártya alatti szívizom felszíni rétegei is érintettek lehetnek. A virális pericarditisek csak haematogén úton, míg a purulens folyamatok többféle módon keletkezhetnek. A kórokozó átterjedhet direkt módon egy intrathoracalis gócból (pneumonia, empyema, oesophagus perforatio), myocardialis abscessusból, subdiaphragmatikus purulens folyamatokból, műtéti perforatio vagy sérülés következtében.

Diagnosztika

Virális pericarditisben a klinikai tünetek általában enyhébbek, purulens pericarditisben kifejezettebbek. Az AIDS-ben kialakuló pericardiális folyamat többnyire panaszmentes.

A pericarditis klasszikus fizikális jele a pericardiális dörzsölés, ami a betegek 85 százalékában jelentkezik. Ha a pericardiális folyadék mennyisége több, mint 250 ml, akkor a középárnyékon láthatóvá válik. Az EKG a betegek több, mint 90 százalékában kóros elváltozásokat mutat, 50 százalékukban ez az elváltozás tipikus. A betegség első fázisában sok elvezetésben ST-eleváció jelenik meg QRS-eltérés nélkül, majd az ST normalizálódásával elapadosodik a T-hullám, és negatívvá válik. Meghatározó jelentőségű a diagnosztikában az echokardiográfia. Már 25 ml folyadék is látható lehet kamrai systolében. Jelentősebb mennyiségű folyadék először a bal kamra hátsó fala mögött figyelhető meg.

Az esetek mintegy 60 százalékában a pericardiális folyadék eredete következik az alapbetegségből, a megmaradó 40% kóreredetének tisztázása csak ritkán (10–20 százalékban) sikerül. Az akut pericarditisek jelentős része vírusfertőzés vagy idiopathicus folyamat eredménye, ami egyébként egészséges, többnyire fiatal embereknél alakul ki és szalicil- vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentő-kezelés hatására meggyógyul. A diagnózis megállapításában akkor kell továbblépni, ha a nagy mennyiségű

gű folyadék miatt szívtamponád kialakulásának veszélye áll fenn, vagy az alapvizsgálatok, laborleletek alapján felmerül egyéb kóroki tényező lehetősége is. Főleg nagyobb mennyiségű folyadékgyülemnél van diagnosztikus és terápiás jelentősége a pericardiocentézisnek. A potenciális szövődmények miatt a jelenlegi álláspont szerint csak akkor indokolt a végzése, ha a tamponád jelei fennállnak, a klinikai kép purulens, esetleg tuberculosus folyamatra utal, illetve ha a nagy mennyiségű pericardiális folyadék tartósan, 3 hétnél tovább fennáll. A virológiai kóreredet tisztázására lehetőség van a biopsziás anyagból vagy a pericardiocentézissel nyert pericardiális folyadékból a vírus direkt kimutatására akár *in situ* hibridizációval, akár PCR-technikával vagy direkt immunfluoreszcenciával. Vírusos eredetre utalhat a specifikus IgM, IgA típusú ellenanyagok megjelenése vagy a négyes IgG-titernövekedés.

Terápia

A benignus virális pericarditis terápiájában elsődleges az ágynyugalom, a tüneti kezelés és a beteg hemodinamikai státusának megfigyelése. Leginkább alkalmazott terápia az aspirin 2–4 g/nap és nem-szteroid gyulladáscsökkentők. Szteroidok adása az esetlegesen fennálló virális folyamatok miatt nem javasolt, bár rekuráló pericarditis esetén szóba jöhet. Empirikus terápiában célszerű széles spektrumú antibiotikumot adni, ami lefedi a leggyakoribb kórokozókat, mint például a staphylococcusokat, a streptococcusokat és a Gram-negatív pálcákat.

IRODALOM

- Bhurint Siripanthong, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020;17:1463-1471 Published by Elsevier Inc. on behalf of Heart Rhythm Society.
- Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008, 29, 2073-2082.
- Ludwig E, Trethon A. 9.3. fejezet. In: Szalka A, Tímár L, Ludwig E, Mészner Zs. *Infektológia*. Budapest, 2005, Medicina Kiadó. 396-403. old.
- Nichols WG, Corey GR. Chapter 58. In: Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. Vol. 2. London, 2004, Mosby. pp 641-667.
- Noel R. Rose. Viral Myocarditis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 July ; 28(4): 383-389. doi:10.1097/BOR.0000000000000303
- Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, et al. Viral Myocarditis-Incidence, Diagnosis and Management. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Jun;34(6):1591-1601. doi: 10.1053/j.jvca.2019.12.052. Epub 2020 Jan 7. PMID: 32127272 Review.
- Shereif H. Rezkalla, Robert A. Kloner. Viral myocarditis: 1917–2020: From the Influenza A to the COVID-19 pandemics. *Trends in Cardiovascular Medicine* 31 (2021) 163-169.
- Zoll J, et al. Saffold Virus, a Human Theiler's-Like Cardiovirus, Is Ubiquitous and Causes Infection Early in Life. *Plos Pathol*. 2009, 5, 5.

50. VIRÁLIS ARTHRITISEK

NAGY ORSOLYA

Vírusfertőzések következtében kialakuló akut vagy krónikus arthritis hátterében állhat direkt ízületi infekció, a vírusfertőzés hatására kialakuló immunválasz okozta károsodás vagy autoimmun jellegű folyamat. Az akut ízületi gyulladások mintegy 1%-át okozza vírusfertőzés. Egyes vírusok szerepe a védőoltások hatására háttérbe szorult (rubeola), míg más vírusok jelentősége a földrajzi elterjedésük kiszélesedésével fokozódott (arbovírusok). Mivel az ízületre lokalizálódó tünetek hasonlóak, ha nem jelentkeznek egyéb, a kórokozóra specifikus tünetek (pl. sárgaság hepatitisvírus okozta fertőzésben), vagy nem ismertek olyan járványügyi adatok, melyek utalhatnak az etiológiai ágensre (pl. trópusi területre történt utazás bizonyos arbovírusok esetében vagy kontaktus kiütéses gyermekkel parvovírus-B19 fertőzés kapcsán), diagnózisuk mikrobiológiai vizsgálatok nélkül nehézkes. A virális arthritisek legfontosabb tünetei az ízületi fájdalom és gyulladás, melyeket sok esetben kiütések kísérnek. A felsoroltak lehetnek a fertőzés domináns tünetei (pl. *Togaviridae*, *Flaviviridae*, Hepatitis-B, parvovírus-B19) vagy az infekció ritka manifesztációi (pl. HSV, VZV, mumpsz, adenovírus).

A virális arthritisek hátterében álló patomechanizmusok

A vírusfertőzések által indukált arthritisek patomechanizmusa sokat tanulmányozott, de még nem teljesen feltérképezett folyamat, melyben számos tényező szerepet játszhat:

- Autoimmun folyamatok: vírusfertőzések kapcsán ismert folyamat, hogy molekuláris mimikri segítségével próbálják elkerülni az immunválaszt. Így azok a T- és B-sejtek, amik a mikrobából származó, de a gazdasejt molekuláival keresztreakáló epitópokat felismerik, károsítják a szervezet saját molekuláit is.
- Vírusok direkt károsító hatása: számos virális arthritis esetében kimutatható a vírusok felszíni antigénje vagy genetikai örökítőanyaga az ízületi szövetekből, mely direkt szöveti infekciót és eróziót bizonyít.
- Vírusok által kiváltott immunválasz okozta károsodás: a fertőzés szerteágazó immunológiai folyamatokat aktivál: citokinek, kemokinek, reaktív oxigéngyökök felszabadítását váltja ki, komplementaktivációt indukál, melyeknek szövetskárosító hatásuk van. A keringő

vírusantigének és a hozzájuk kapcsolódó vírusspecifikus antitestek által formált immunkomplexek lerakódása további ízületi panaszokat okozhat.

- Egyéb tényezők: a gazdaszervezet genetikai háttere (bizonyos HLA genotípusok szerepe), vírusok virulenciafaktorai (egyes vírustörzsek invazívabb ízületi infekciót okoznak), fennálló autoimmun arthropathia (már fennálló autoimmun ízületi károsodás talaján nagyobb arányban alakul ki krónikus virális arthritis).

A legfontosabb virális arthritisek összefoglalása az 50.1. táblázatban olvasható.

Parvovírus-B19

A *Parvoviridae* család *Erythrovirus* nemzetségébe tartozó ssDNS-vírus, mely cseppfertőzéssel terjed. Tünetes fertőzés során erythema infectiosum alakul ki, melyet ötödik gyermekbetegségnek vagy pillangó-kórnak is hívnak, mert a fertőzésen a populáció nagy része gyerekkorban átesik, ilyenkor kiütések és az arcon pillangószerű vörös folt alakul ki. Gyermekkori fertőzés során arthritis kb. a fertőzöttek 10%-ában jelentkezik, míg felnőttkorban 50% fölötti az arány, nők esetében gyakoribb. Az ízületi tünetek általában szimmetrikusak és a kisízületekre lokalizálódnak, gyerekeknél aszimmetrikus oligoarthritis is több esetben leírtak, mely főleg a térdet vagy a bokát érinti. Az ízületek duzzadtak, fájdalmasak, merevek. A tünetek akutan jelentkeznek és néhány hét alatt szűnnek, de előfordulhat hónapokig perzisztáló ízületi érintettség is. Fertőzés során az arthritis kialakulása időben egybeesik a parvovírus-specifikus ellenanyagok kialakulásával, mely felveti az immunkomplexek szerepét a tünetek kialakulásában. Mivel a synoviális folyadékból és ízületi mintákból a parvovírus-DNS kimutatható, nem zárható ki, hogy az arthritises panaszokat vírusreplikáció is okozza. Számos autoantitest átmeneti megjelenését kimutatták, a parvovírus-arthritis során: rheumatoid faktor (RF), antinukleáris antitest (ANA).

A tünetek legtöbbször enyhülnek nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre, perzisztáló viraemiával járó parvovírus-arthritis esetén intravénás immunglobulin eredményesen csökkentette a panaszokat. A diagnózist a klinikum mellett a parvovírus-specifikus IgM és alacsony aviditá-

sú IgG ellenanyagok, valamint a synoviális folyadékból PCR vizsgálattal kimutatott parvovírus-B19 DNS támasztja alá.

Rubeolavírus

A *Matonaviridae* család *Rubivirus* nemzetségébe tartozó pozitív szálú RNS-vírus, mely cseppfertőzéssel terjed, de az elsősorban kiütéses gyermekbetegséget okozó fertőzés előfordulása napjainkban a védőoltásnak köszönhetően jelentősen visszaszorult. A fertőzöttekben a kiütések mellett az egyik leggyakoribb tünet az arthralgia/arthritisz, ami a parvovírus-B19 infekcióhoz hasonlóan felnőtt nőkben gyakoribb. Oltás után is leírtak RV-arthritist, bár ritkábban és enyhébb tünetekkel, de csakúgy, mint a vad vírusfertőzés során, az élő attenuált vakcina esetében is kimutatható a rubeolavírus örökítőanyaga a synoviális aspirátumból, ami direkt vírusreplikációra és károsító hatásra utal a kórkép hátterében. További irodalmi adatok alapján a lerakódó immunkomplexek hatása sem zárható ki. A jellemző manifesztáció a kéz kisízületeire, csuklóra, bokára, térdre lokalizálódó,

gyakran vándorló rheumatoid arthritisszerű polyarthritisz, mozgáskorlátozottsággal, duzzanattal, melegséggel és pírrel. Periarthritisz, tenosynovitis és karpális alagút szindróma kísérheti. A tünetek megjelenése a kiütések kialakulása utáni 1 hétben jellemző és 1–2 hét alatt szűnik, de ritkábban perzisztáló ízületi panaszok is fennmaradhatnak. A rubeolafertőzés és a későbbi juvenilis, illetve felnőttkori rheumatoid arthritisz közötti kapcsolat szakmai vita tárgyát képezi. A tünetek NSAID terápiával mérsékelhetőek, specifikus terápia nem áll rendelkezésre. A klinikai diagnózist alátámasztja a szérumban jelen lévő anti-rubeola IgM és IgG ellenanyagok mellett a synoviális mintából detektálható vírus-RNS is.

Hepatitis-B-vírus

A *Hepadnaviridae* család *Orthohepadnavirus* nemzetség tagja, részben kettősszálú DNS-genommal rendelkező, parenterálisan terjedő vírus, mely védőoltással hatékonyan megelőzhető. Az elsősorban májérintettséggel járó HBV-infekció során az arthritisz szintén nagyon gyakori, van, hogy az egyetlen manifeszt tünet. Akut HBV-fertő-

50.1. táblázat. A legfontosabb virális arthritisek összefoglalása

Vírus	Terjedés, epidemiológia	Klinikai tünetek	Diagnosztikus vizsgálatok
Parvovírus-B19	cseppfertőzés, kontaktus kisgyermekkel	gyerekekben oligoarthritis, felnőttekben RA-szerű tünetek, kiütések	IgG-, IgM-kimutatás, nukleinsav-kimutatás (PCR)
Rubeolavírus	cseppfertőzés, kontaktus oltatlan személlyel	bármely ízületre lokalizálódhat, nőkben gyakoribb, oltás után is kialakulhat, kiütések	IgG-, IgM-kimutatás, nukleinsav-kimutatás (PCR)
Hepatitis-B-vírus	parenterális	RA-szerű arthritisz, mely napokig/hónapokig eltart, kiütés jelentkezhet, sárgaság	HBsAg, Anti-HBc, HBV-DNS-kimutatás
Hepatitis-C-vírus	parenterális	RA-szerű tünetektől kezdve a nem erozív oligoarthritisig változik, sárgaság, kiütések	anti-HCV, HCV RNS, cryoglobulinok kimutatása
<i>Retroviridae</i> : HIV, HTLV-1,2	parenterális	oligoarthritisz, Reiter-kór, fájdalmas articularis szindróma, nyirokcsomóduzzanat, (kiütés)	szserológia és nukleinsav-kimutatás
Alphavírusok: Chikungunya, Sindbis, Mayaro, Ross-River, Onyong-nyong	ízeltlábú vektorok csípésével	kiütés és főleg a kisízületeket érintő arthropathia, krónikus arthralgia maradhat vissza	IgG-, IgM-, RNS-kimutatás
Flavivírusok: dengue, Zika, Nyugat-nílusi vírus	ízeltlábú vektorok csípésével	kiütés és főleg a kisízületeket érintő arthropathia, thrombocytopenia, neurológiai tünetek	IgG, IgM, IgA, NS1 antigén, RNS-kimutatás

zésben az arthritis kialakulása a prodromális szakasz során indul és napokig–hetekig is eltarthat, tipikusan a sárgaság megjelenésekor szűnik. Jellemzően szimmetrikus, polyartikuláris érintettségű (kéz kisízületei, boka, térd), rheumatoid athritisszerű. Kialakulását vírusantigének és az ellenük termelődött specifikus antitestek formálta immunkomplexek lerakódása okozza az ízületi szövetekben. Az esetek nagy részében emelkedett RF-szint mérhető, 40%-ban csökkent a C3 és C4 komplementek szintje. Krónikus HBV-fertőzés 25%-ában alakul ki arthritis, a perzisztáló ízületi panaszok esetén fontos egyéb társult immunkomplex depozit kórképek, mint pl. a polyarthritis nodosa (PAN) vagy a cryoglobulinaemia kivizsgálása is. A mikrobiológiai diagnózis részét képezik a szerológiai vizsgálatok (HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HBe) és a vírusnukleinsav-kimutatás. Akut HBV-fertőzésben jelentkező ízületi panaszok önmaguktól szűnnek, tüneti terápia alkalmazható. A krónikus HBV-arthritis kezelése nagy kihívást jelent a rendelkezésre álló gyógyszerek (NSAID, szteroidok, DMARD – disease modifying anti rheumatic agents: methotrexate, leflunomide) potenciális májkárosító hatása miatt, ezekben az esetekben ajánlott az antivirális terápia megkezdése az arthritises tünetek gyógyszeres kezelése előtt.

Hepatitis-C-vírus

A *Flaviviridae* család *Hepacivirus* nemzetségébe tartozó, parenterálisan terjedő, pozitív szálú RNS-vírus. HCV-fertőzésben gyakoriak az extrahepatikus manifesztációjú tünetek, arthritis a betegek 7–19%-ában alakul ki. Két eltérő ízületi manifesztáció jellemző: a gyakoribb, erózió nélküli, rheumatoid athritisszerű, kisízületeket érintő, szimmetrikus polyarthritis és a mono- vagy oligoarthritiszel társult II. vagy III. típusú cryoglobulinaemia. Az utóbbi kórképhez társulhat purpura, kiütés, perifériás neuropahtia és glomerulonephritis is. Az arthritis kialakulásának hátterében álló patomechanizmus máig nem egyértelműen tisztázott: immunkomplex depozit, citokin kiváltotta károsodás és az ízületi szövetekben zajló víruszaporodás kóroki szerepe is felmerül. Vérvizsgálatok során az emelkedett májenzimeken kívül a rheumatoid faktor (RF) is magas az arthritissel járó HCV-infekcióban. Mikrobiológiai diagnosztika során HCV-specifikus ellenanyagok és HCV-RNS kimutatása támaszthatja alá a klinikai diagnózist. A HBV-arthritishez hasonlóan a jóindulatúbb polyarthritis formában NSAID terápia alkalmazható a tünetek enyhítése céljából, de a cryoglobulinémiával társult esetekben a rendelkezésre álló terápiás szerek májkárosító hatásának kivédése céljából az ízületi panaszok kezelésének megkezdése előtt antivirális terápia javasolt.

HIV

A *Retroviridae* család *Lentivirus* nemzetségéhez tartozó pozitív szálú RNS-vírus, mely parenterálisan terjedve latens fertőzést okoz, és hosszú távon a fel nem ismert, kezeletlen fertőzés szerzett immunhiányos szindrómához vezet. Arthritis a HIV-fertőzés bármelyik stádiumában jelentkezhet, de az ízületi tünetek spektruma a kórkép előrehaladtával és a kombinált antiretrovirális terápia bevezetésével változik. Az arthralgia a primer HIV-fertőzéshez kapcsolódó tünetek egyik jellemző manifesztációja. Később a kezeletlen fertőzés során mono- vagy polyarthritis képében jelentkezhet az ízületi érintettség, a betegség előrehaladtával és az opportunista fertőzések megjelenésével, azok triggerelő hatásával párhuzamosan reaktív arthritis kialakulása jellemző. Az antiretrovirális terápia bevezetésével immun rekonstitúciós gyulladássos szindróma (IRIS), szepikus arthritis, oszteonekrózis alakulhat ki. A HIV-hez társult arthritis általában 6 hét alatt spontán szűnik, kevés felszíni erózióval jár. A synoviális szövetekből p24 antigén és a HIV-nukleinsav kimutatható. Az ízületi tünetek megjelenése HIV-fertőzött esetén jelentkezhet más, szexuális úton terjedő fertőzések okozta ko-infekció hatására is (pl. HCV, HBV, *Neisseria gonorrhoeae*, syphilis), ezért a mikrobiológiai diagnosztikus vizsgálatokat a HIV-fertőzésre irányuló antigén- és antitest- (és pozitív esetben nukleinsav-) kimutatáson kívül ki kell terjeszteni más STI patogének irányába is.

Alphavírusok

A *Togaviridae* család *Alphavirus* nemzetségéhez tartozó pozitív szálú RNS-vírusok közül számos trópusi arbovírus (Chikungunya, Mayaro, Ross-River, Onyong-nyong) és Európában is endémiás (Sindbis) faj okoz különböző mértékű ízületi panaszokat. Közös jellemzőjük, hogy ízeltlábú vektorok csípésével terjednek, és többek között kiütéssel és ízületi érintettséggel járnak. A klinikai diagnózist nagyban elősegíti a betegek utazási anamnézisére vonatkozó információ, de fontos megjegyezni, hogy az éghajlati körülmények változásával a vektorok elterjedése is növekszik, így az importált eseteken kívül autochtón fertőzések is előfordulhatnak Európa (főleg déli) területén is. Az ízületi érintettség szimmetrikus polyarthritis képben jelentkezik, mely a kis- és nagyízületekre is kiterjedhet, kifejezett erős arthralgia és mozgáskorlátozottság jellemző. A tünetek pár hét alatt maguktól szűnnek, enyhítésükre tüneti terápia javasolt, de a hasonló tünetekkel járó és átfedő elterjedési területtel rendelkező flavivírus-infekció kizárásáig a nem-szteroid gyulladáscsökkentők

használata mellőzendő a lehetséges vérzéses szövődmények miatt. A mikrobiológiai diagnosztika alapját elsősorban szerológiai módszerek képezik (IgM- és IgG-kimutatás), de a kezdeti rövid viraemiás szakasz alatt a vírus-RNS detektálása is megkísérelhető. Az alphavírus-fertőzések 15–25%-ában krónikus arthritis alakulhat ki, mely hónapokig, akár évekig is fennállhat, 45 év felett és nőkben gyakoribb. Szubakut alphavírus-arthritis kezelésében alacsony dóziszú szteroid terápia, gyenge opioidokkal (tramadol) kiegészítve, míg krónikus tünetek esetén methotrexát és szulfaszalazin használata bizonyult hatásosnak. Az alphavírus-arthritis hátterében a makrofágok által kiválasztott proinflammatorikus citokinek és mátrix metalloproteinázok okozta immunológiai hatás áll. A vírus-RNS perzisztálása megfigyelhető a synoviális szövetekben krónikus arthritisben.

Flavivírusok

A *Flaviviridae* család *Flavivirus* nemzetségéhez tartozó pozitív szálú RNS-genommal rendelkező arbovírusok bizonyos trópusi (dengue-vírus, Zika-vírus) és Európában (köztünk hazánkban) is honos (Nyugat-nílusi vírus – WNV) fajai által okozott fertőzésre is jellemző az arthritis kialakulása. Mindhárom felsorolt vírus esetében kiütések jelentkezése mellett kisízületeket érintő

polyarthritis jellemző, dengue esetében kifejezett csontfájdalommal kísérve. Az alphavírusokkal hasonló ízületi tünetek differenciáldiagnosztikájában segítséget jelent a thrombocytopenia jelentkezése vérképvizsgálatok során, és a mikrobiológiai vizsgálatokkal kimutatott flavivírus-specifikus IgM, IgG (IgA) ellenanyagok, NS1-antigén és vírusnukleinsav (mely vérből és vizeletből is detektálható). Krónikus arthritist dengue-fertőzésben is leírtak. Mivel antivirális terápia nem áll rendelkezésre, az ízületi panaszok enyhítésére tüneti kezelés, azon belül is a paracetamol alkalmazható a vérzéses szövődmények elkerülése miatt.

IRODALOM

- Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med (Lond)*. 2016 Apr;16(2):129-34. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-129.
- Outhred AC, Kok J, Dwyer DE. Viral arthritides. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 May;9(5):545-54. doi: 10.1586/eri.11.34.
- Pathak H, Mohan MC, Ravindran V. Chikungunya arthritis. *Clin Med (Lond)*. 2019 Sep;19(5):381-385. doi: 10.7861/clinmed.2019-0035.
- Suhrbier A, Mahalingam S. The immunobiology of viral arthritides. *Pharmacol Ther*. 2009 Dec;124(3):301-8. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.09.005

51. CONGENITALIS ÉS PERINATALIS FERTŐZÉSEK

CSISZÁR CSENGE

Bevezetés

A congenitalis és perinatalis fertőzésekkel mindenképp érdemes külön is foglalkozni, hiszen a magzatok, illetve az újszülöttek egy különösen érzékeny populációt jelentenek. A kialakulóban levő szervek, illetve a fejletlen immunrendszer következtében az őket érintő fertőzések sokszor súlyosabb következményekkel járnak, mint az átlag populációban, esetenként akár maradandó elváltozásokat vagy halált okozva.

Congenitalis (veleszületett) vagy intrauterin (méhen belüli) fertőzésről beszélünk, ha a magzat a születés előtt fertőződik az anyától. Az anyai vérben jelen levő vírus, baktérium, parazita (viraemia, bacteriaemia, parasitaemia) a méhlepényen keresztül, ún. transzplacentáris úton átjuthat a magzatba. Ritkábban az urogenitalis tractust érintő anyai fertőzés felszálló, ún. ascendáló módon is átkerülhet a magzatburokra és a magzatra.

Perinatalis fertőzésről beszélünk, ha az újszülött a születés körüli időben fertőződik. Az újszülött fertőződik a születés közben a szülőutakon áthaladva, az anya vérével, nemi váladékával, székletével érintkezve. A hüvelyt és a méhnyakat érintő anyai fertőzés ascendáló módon is átkerülhet az újszülöttre, melyet a korai burokrepedés elősegít, utat nyitva a mikroorganizmusoknak. Az újszülött fertőződik a születése után a táplálása, gondozása során is, pl. anyatejjel, nyállal, esetleg vér vagy vércsízmény adásával.

A magzat vagy az újszülött fertőzését értelemszerűen megelőzi az anya fertőzése. Az anyai fertőzés azonban sok esetben tünetmentesen zajlik, csak az esetleges szűrővizsgálatok derítenek rá fényt. A magzat vagy újszülött fertőzésének kockázata független attól, hogy az anya fertőzése tünetekkel vagy tünetmentesen zajlik.

Congenitalis fertőzések esetén az elváltozások súlyossága nagymértékben függ attól, hogy a fertőzés a várandósság hányadik hetében történt. Általában minél korábbi gesztációs hétben történt a fertőzés, annál súlyosabb elváltozásra számíthatunk, hiszen az embrióban az első 12 hétben zajlik a szervek kialakulása, az ún. organogenesis. Ha a fertőzés ebben az időszakban történt, akkor fejlődési rendellenesség alakulhat ki, mely akár vetéléshez, halva születéshez vezethet. Későbbi, a másod-

dik vagy harmadik trimeszterben történt fertőzés esetén kevésbé súlyos következményekre számíthatunk. Jelentkezhet koraszülés, intrauterin atrophia, prematuritás. Az újszülött mutathatja az akut megbetegedés tüneteit, de lehet tünetmentes is, azonban a kórokozó ilyenkor is tovább szaporodhat, és hónapokkal vagy évekkel később maradványtünetek jelentkezhetnek.

A congenitalis és perinatalis fertőzések megelőzése érdekében a várandósgondozás során fontos bizonyos mikrobiológiai szűrővizsgálatok elvégzése. Magyarországon jelenleg két fertőzésre kötelező szűrni a várandósokat: a *Treponema pallidum* és a hepatitis-B-vírus fertőzésre. Emellett vannak ajánlott mikrobiológiai szűrések is, melyeket szokás az ún. TORCH-vizsgálat néven emlegetni. A *torch* angolul fáklyát jelent, a betűszó a következő kórokozókat jelöli: *Toxoplasma gondii*, rubeolavírus, cytomegalovírus, herpes simplex vírus. Kibővített értelmezésben a betűszóban szereplő „O” (others) több más kórokozóra utalhat: *Treponema pallidum*, parvovírus-B19, varicella-zoster vírus, lymphocytás choriomeningitis vírus, Zika-vírus stb. A TORCH-vizsgálat a szakmában közkeletűen használt, ám mára kissé elavult kifejezés, hiszen az utóbbi időben egyes kórokozók háttérbe szorultak (pl. rubeolavírus), míg más kórokozók előtérbe kerültek (pl. Zika-vírus).

A congenitalis és perinatalis fertőzések leggyakoribb kórokozóit az 51.1. táblázat foglalja össze.

A congenitalis vírusfertőzések jellemző tüneteit és a fertőzés igazolásához beküldendő mintákat a fejezet végén található 51.2. táblázat foglalja össze.

A perinatalis vírusfertőzések jellemző tüneteit és a fertőzés igazolásához beküldendő mintákat a fejezet végén található 51.3. táblázat foglalja össze.

Cytomegalovírus (CMV)

A cytomegalovírus congenitalis és perinatalis fertőzést egyaránt okozhat. A kétféle fertőzési módot fontos elkülöníteni, hiszen teljesen más következményekkel járnak. Míg a congenitalis CMV-fertőzés fejlődési rendellenességeket és súlyos maradványtüneteket okozhat, addig a perinatalis CMV-fertőzésnél ezekkel nem kell számolnunk.

51.1. táblázat. A congenitalis és perinatalis fertőzések leggyakoribb kórokozói

	Congenitalis fertőzések	Perinatalis fertőzések
Vírus	cytomegalovírus rubeolavírus parvovírus-B19 varicella-zoster vírus herpes simplex vírus 1, 2 enterovírusok hepatitis-E-vírus lymphocytás choriomeningitis vírus Zika-vírus	cytomegalovírus herpes simplex vírus 1, 2 varicella-zoster vírus enterovírusok hepatitis-B-vírus hepatitis-C-vírus humán immundeficiencia vírus humán papillomavírusok
Baktérium	<i>Treponema pallidum</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> B csoportú <i>Streptococcusok</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Protozoon	<i>Toxoplasma gondii</i>	

Congenitalis CMV-fertőzés (cCMV)

Előfordulás: a cCMV a leggyakoribb veleszületett fertőzés, az újszülöttek 0,2–2%-át érinti világszerte. A cCMV egyben a fejlődési rendellenességek, ezen belül a szeno-neuralis halláskárosodás és a pszichomotoros retardáció leggyakoribb fertőzéses oka. Szeroepidemiológiai vizsgálatok alapján a produktív korban levő nők CMV-átfertőzöttsége 40–80% közötti, az átfertőzöttség alacsonyabb a jó körülmények között élőkben. A fertőzés forrásai főleg a bölcsődés-óvodáskorú kisgyermek, akik vizeletükkel, nyálukkal nagy számban ürítik a vírust. Így a fertőzés kockázatának leginkább a bölcsődés-óvodás kisgyerekekkel családban vagy intézményben szorosan érintkezők vannak kitéve. A fertőzés átvitelében a szexuális kontaktusnak is fontos szerepe van.

Tünetek: várandósokban a CMV-fertőzés – az átlagpopulációhoz hasonlóan – legtöbbször tünetmentesen zajlik, esetenként enyhe mononucleosis infectiosa-szerű betegség jelentkezik.

A magzatot nem egyformán veszélyezteti az anya primer vagy rekurrens (reaktiváció vagy reinfekció) CMV-fertőzése. Míg primer anyai fertőzés esetén a magzat kb. 40%-ban fertőződik, addig rekurrens anyai fertőzésben csak 0,5–1%-ban, és utóbbi esetben általában a tünetek is jóval enyhébbek a már jelen levő anyai ellenanyagok védő hatása miatt.

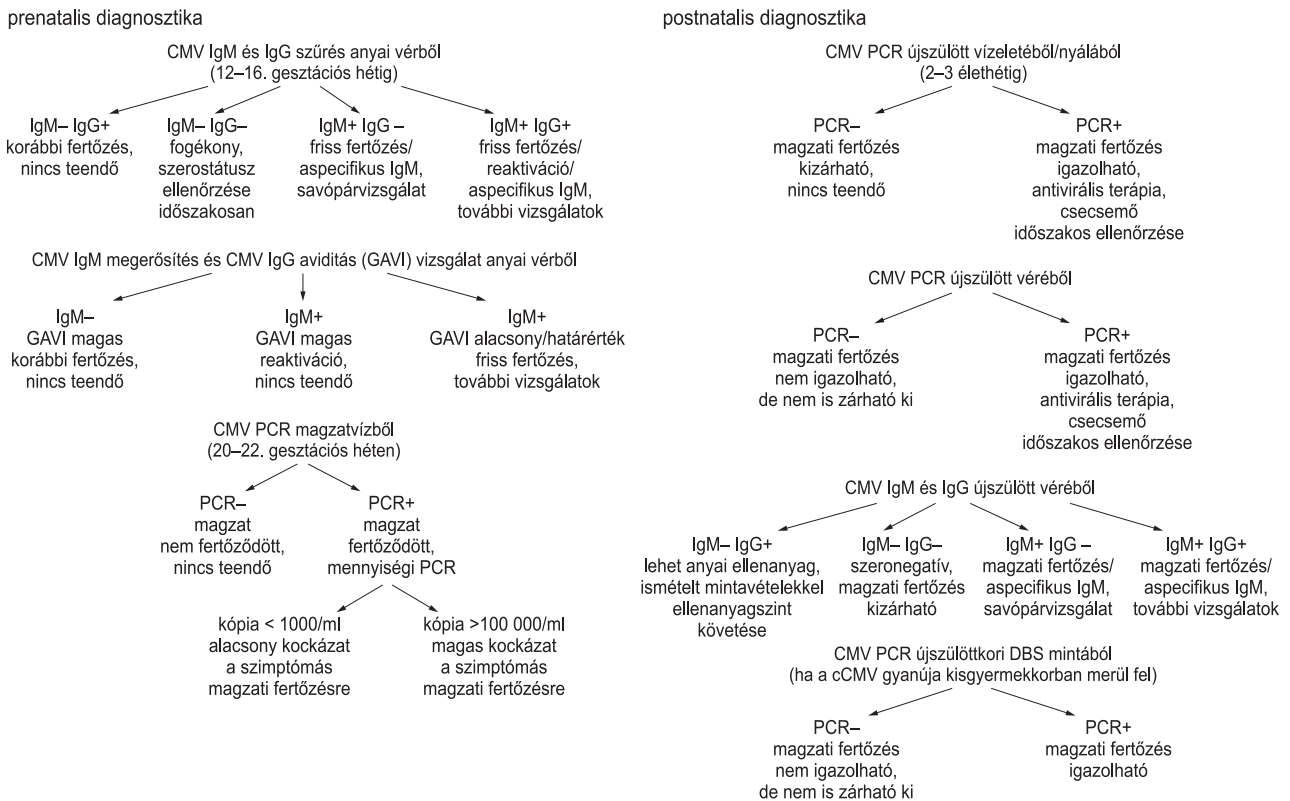
A cCMV-t elszenvedett újszülöttek 85–90%-a tünetmentes a születéskor, és csak 10–15%-ban észlelhetők tünetek. Legjellemzőbb tünetek a koraszülöttség, intrauterin atrophia, hepatosplenomegalia, icterus, petechiák, microcephalia, intracranialis calcificatio, hyper-

hypotonia, görcsök, letargia, chorioretinitis. Jellemző laboratóriumi eltérések a direkt hyperbilirubinaemia, anaemia, thrombocytopenia, transzamináz-emelkedés. A súlyos sokszervi károsodások, mint máj-, tüdőelégtelenség, DIC, szepszis következtében a halálozás 20–30%. Tünetes újszülöttek 50%-ában, tünetmentes újszülöttek 10–15%-ában alakulhatnak ki maradványtünetek, mint hallás- és látáskárosodás, pszichomotoros retardáció.

Diagnózis: a cCMV laboratóriumi diagnosztikája történhet prenatálisan és postnatálisan (51.1. ábra).

A cCMV prenatális diagnosztikájában az első lépés a CMV szerostátusz meghatározása, mely optimális esetben a családtervezés vagy a koraterhesség idején, de legkésőbb a várandósság 12–16. hetéig megtörténik. A CMV-specifikus IgM és IgG kimutatása valamilyen szűrő módszerrel, pl. ELISA vizsgálattal történik. Második lépcsőben a szűrésben kapott IgM-pozitív eredményt meg kell erősíteni valamilyen más módszerrel, pl. LIA vizsgálattal, egyúttal el kell végezni az IgG-aviditás (GAVI) vizsgálatot. A magas aviditás 4 hónapnál régebben – még a várandósság előtt – lezajlott primer fertőzésre utal. Az alacsony aviditás 4 hónapon belül – a várandósság ideje alatt – történt primer fertőzést valószínűsít. Harmadik lépcsőben szükség lehet a magzatvíz vizsgálatára is, a magzati fertőzés megítéléséhez. A 20. gesztációs hét után vett magzatvízből ajánlott elvégezni a CMV-DNS kimutatást PCR módszerrel. Korábban vett magzatvízből álnegatív eredmény lehetséges. Pozitív eredmény esetén célszerű meghatározni a kópiaszámot mennyiségi PCR vizsgálattal.

A cCMV postnatális diagnosztikájára az ajánlott módszer az újszülöttől a születést követően 2–3 héten



51.1. ábra. A cCMV laboratóriumi diagnosztikája

belül levett vizelet vagy nyál CMV PCR vizsgálata, melynek pozitivitása igazolja, negativitása kizárja a cCMV-t. Későbbi mintavétel esetén a pozitívítás a perinatalisan átvitt fertőzéstől is adódhat. CMV PCR vizsgálatot végezhetünk az újszülöttről vett vérből is, ennek pozitívítása ugyanúgy igazolja a cCMV-t, negativitása azonban nem zárja ki azt, mivel egy korai magzati korban elszennvedett fertőzés esetén lehet, hogy már nincs viraemia. Természetesen végezhetünk szerológiai vizsgálatokat is az újszülött vérből. A CMV-IgM pozitív eredmény igazolja a cCMV-t, bár álpozitív eredmény is lehetséges, ezért megerősítés szükséges más módszerekkel. A CMV-IgG pozitívítás anyai eredetű is lehet, ilyenkor szükség lehet újabb mintavételekre az ellenanyagszint követésére. Ha az ellenanyagszint csökken, anyai ellenanyagról volt szó, ha stagnál vagy nő, újszülött eredetű. CMV-szeronegativitás, vagyis ha az IgM és az IgG is negatív, kizárja a cCMV-fertőzést.

Ha a cCMV gyanúja csecsemő- vagy kisgyermekkorban merül fel, a fertőzés utólagos igazolása lehetséges az újszülöttről szűrőpapírra levett és éveig megőrzött szárított vércsepp- (DBS) minta vizsgálatával. Az ún. Guthrie card az örökletes anyagcsere-betegségek kötelező újszülöttkori szűrésére használatos. A szárított vércsepp utólag beoldható, és elvégezhető belőle a CMV PCR vizsgálat. Sajnos az érzékenysége viszonylag alacsony ennek a vizsgálatnak. Pozitív eredmény igazolja a cCMV-t, negatív eredmény azonban nem zárja ki azt.

Kezelés, megelőzés: igazolt cCMV esetén fontos az újszülött utánkövetése, időszakos hallás-, látás-, fejlődésneurológiai vizsgálat javasolt az esetleges késői szövődmények mihamarabbi felfedezése céljából. Gancyclovir, ill. valgancyclovir kezeléssel a maradványtünetek kialakulása mérsékelhető. A cCMV megelőzése sajnos nem megoldott kérdés. Fontos a higiénés szabályok, ill. a biztonságos szex betartása, de ezek sokszor nem elégségesek a fertőzés megakadályozására. Igazolt anyai primer CMV-fertőzés esetén a magzati fertőzés kivédésére meg lehet kísérelni CMV hyperimmunglobulint adását. Hatásos és biztonságos vakcina egyelőre nem áll rendelkezésre.

Perinatalis CMV-fertőzés

Előfordulás: a perinatalis CMV-fertőzés meglehetősen gyakori, az újszülöttek 2–10%-át érintheti. A fertőzés történhet a szülőutakon való áthaladáskor a genitális váladékok és vér, illetve az újszülött gondozása során az anyatej vagy nyál közvetítésével, esetleg vér vagy vérércsítmenyek adásával.

Tünetek: a perinatalis CMV-fertőzés időre született, érett újszülöttekben általában tünetmentesen zajlik, kivéve a ritkán előforduló interstitialis pneumonitist. Koraszülött, kis súlyú babákat azonban a fertőzés súlyosabban érintheti, hepatosplenomegalia, icterus, direkt hyperbilirubinaemia, anaemia, thrombocytopenia,

transzamináz-emelkedés jelentkezhet. Anyatejjel közvetített CMV-fertőzés általában még koraszülöttekben sem okoz súlyos megbetegedést, így az anyatejes táplálás ez esetben sem kontraindikált. Vér vagy vérkészítmény adásával történt CMV-fertőzés azonban súlyos, akár végzetes lefolyású lehet, különösen igen kis súlyú koraszülött, CMV-szeronegatív anya, CMV-szeropozitív donor esetében. Ilyenkor a transzfúziót követő 4–12. héten hepatitis, pneumonitis, szepszis alakulhat ki.

Diagnózis: a perinatalis CMV-fertőzés kimutatásához elsősorban az újszülöttől-csecsemőtől a tünetek kezdetkor levett natív vért kell küldeni. IgM-pozitivitás vagy PCR-pozitivitás igazolja az akut fertőzést. Kópiaszám-meghatározással monitorozható a kezelés sikeressége. Vizeletből vagy nyálból is végezhető PCR vizsgálat, de pozitivitás esetén congenitalis fertőzés is felmerülhet. Légúti minta, ill. anyatej is küldhető víruskimutatásra.

Kezelés, megelőzés: a perinatalis CMV-fertőzés általában nem igényel terápiát. Súlyosabb fertőzés esetén gancyclovir, ill. valgancyclovir adható. A poszttranszfúziós CMV-fertőzés megelőzése érdekében a PIC-osztályokon CMV-szeronegatív donoroktól származó vagy leukocytamentesített vérkészítményt alkalmaznak. Anyatejjel közvetített fertőzés megelőzhető az anyatej pasztörizálásával.

Rubeolavírus

A rubeolavírus congenitalisan fertőzheti a magzatot.

Előfordulás: a rubeola elleni védőoltás bevezetése előtt a rubeolavírus volt a veleszületett fertőzések és a következményes fejlődési rendellenességek harmadik legfőbb kórokozója, a CMV és a *Toxoplasma gondii* után. Az oltás bevezetése előtt tízezres nagyságrendben volt évente a bejelentett rubeola-esetszám hazánkban, majd ez drasztikusan lecsökkent. A kétezres évek közepétől a rubeola-esetszám 0–10/év, többségük igazolhatóan importált fertőzés. Congenitalis rubeola szindrómát utoljára 1997-ben jelentettek, kivéve 2004-ben egy importált esetet.

Tünetek: a várandósok rubeolafertőzése – az átlagpopulációhoz hasonlóan – az esetek felében-kétharmadában jár jellegzetes tünetekkel, lázzal, kiütéssel, polyarthralgiával, az esetek harmadában-felében azonban tünetmentesen vagy jellegtelen tünetekkel zajlik.

A rubeolavírus magzati átvitelének kockázata az első trimeszterben 55–90%, a második trimeszterben 25–35%, majd a szülés előtt ismét elérheti a 90%-ot. A fejlődési rendellenességek kockázata annál nagyobb, minél korábban történt a rubeolafertőzés, az 1. hónapban 50%, a 2. hónapban 25%, a 3. hónapban 12%, a 4. hónapban 4–5%.

A congenitalis rubeolafertőzés tünetei lehetnek átmenetiek, mint intrauterin atrophia, hepatosplenomegalia, lymphadenopathia, thrombocytopenia, krónikus

rubeoliform exanthema. A fertőzés okozhat maradandó károsodásokat is, tulajdonképpen ekkor beszélünk *congenitalis rubeola szindrómáról* (CRS). Lehet sensorialis halláskárosodás, látáskárosodás (cataracta, retinopathia), szív- és nagyérfejlődési rendellenességek (szeptumdefektusok, billentyűdefektusok, pulmonalis stenosis, ductus arteriosus persistens), endocrinopathiák (diabetes mellitus, pajzsmirigyműködési zavar, növekedési hormon hiány).

Diagnózis: a congenitalis rubeolafertőzés laboratóriumi diagnosztikája történhet prenatalisan vagy postnatalisan. Prenatalis diagnosztikában a kismama véréből rubeolavírus elleni ellenanyagokat mutatunk ki. HAG vizsgálattal az összellenanyag-titert tudjuk mérni, szükség esetén savópárvizsgálattal a titerváltozást követhetjük. ELISA vizsgálattal az IgM és IgG ellenanyagokat külön tudjuk meghatározni. Postnatalis diagnosztikában az újszülöttől és az anyától párhuzamosan vett vér ellenanyagszintjeit hasonlíthatjuk össze. Lehetőség van a rubeolavírus-RNS kimutatásnak is PCR vizsgálattal, az újszülöttől vett garattörletből vagy vizeletből.

Kezelés, megelőzés: a rubeola elleni védőoltás 1990 óta szerepel az életkorhoz kötött kötelező védőoltások között hazánkban. Az első oltás 15 hónapos korban, majd az emlékeztető oltás az általános iskola 6. osztályában esedékes. Ezen kívül kampányoltásokkal immunizálták az 1976. szeptembertől született lányokat, illetve az 1977. szeptembertől született lányokat és fiúkat. Tehát gyakorlatilag a szülőképes korú nők elsőprő többsége rubeolavírus ellen immunizált, bár meg kell jegyezni, hogy az oltottság nem jelent minden esetben védettséget is.

Parvovírus-B19 (PVB19)

A parvovírus-B19 congenitalisan fertőzheti a magzatot.

Előfordulás: a congenitalis PVB19-fertőzés az újszülöttek mintegy fél ezrelékét érintheti. Szeroepidemiológiai vizsgálatok alapján a PVB19-átvérszeltség 15 éves korra 50% körüli, 20–29 éves korra eléri a 80%-ot. A vírus cseppfertőzéssel terjed, az állandó sporadikus megbetegedések mellett 4–6 évente járványokat okoz, főleg iskolákban. Így a fertőzés kockázatának leginkább az iskoláskorú gyerekek családban vagy intézményben szorosan érintkezők vannak kitéve.

Tünetek: várandósokban a PVB19-fertőzés esetén – az átlagpopulációhoz hasonlóan – a jellegzetes kórkép az erythema infectiosum és/vagy polyarthralgia, az esetek mintegy negyede azonban tünetmentesen zajlik.

A PVB19 az anyai viraemia során a terhesség bármely szakában átjuthat a magzatba, az átvitel kockázata mintegy 30%.

Az első, ill. második trimeszterben vetélés, ill. magzati elhalás lehetséges. A második trimeszterben non-

immun hydrops foetalis (NIHF) alakulhat ki, a NIHF-esetek mintegy 10–15%-át okozza a PVB19. Ennek mechanizmusa a magzati vörösvértestképzés károsítása miatt kialakuló magzati anaemia, és a következményes congestív szívelégtelenség miatt kialakuló ascites, pleurális, pericardialis folyadékgyülem, szöveti ödéma. A szívelégtelenséghez az esetleges myocarditis is hozzájárulhat. A magzati korban elszenvedett PVB19-fertőzés következménye lehet veleszületett *pure red cell anaemia* (PRCA) is. Ebben a kórképben krónikus anaemia alakul ki, a magzati immunrendszer éretlensége miatt a PVB19 a csontvelőben folyamatosan szaporodik, de a perifériás vérbe nem kerül ki, így neutralizáló ellenanyagok nem képződnek.

Diagnózis: a congenitalis PVB19-fertőzés diagnosztikája történhet prenatalisan vagy postnatalisan. Prenatalis diagnosztikában a kismama véréből PVB19 elleni IgM és IgG típusú ellenanyagokat mutathatunk ki pl. ELISA vizsgálattal, illetve magát a vírust mutathatjuk ki pl. PCR vizsgálattal. Ellenanyag-kimutatásnál az IgM jelzi az akut fertőzést, az IgG a korábban átvészelt fertőzést, azonban álpozitív és álnegatív eredmények egyaránt előfordulnak, ezért érdemes párhuzamosan a PCR vizsgálatot is elvégezni. Igazolt anyai PVB19-fertőzés vagy NIHF észlelése esetén a magzatvízből PCR vizsgálattal víruskimutatást lehet végezni. Postnatalis diagnosztikához célszerű az újszülöttől és az anyától párhuzamosan vett vért küldeni, és ezekből az ellenanyag- és a víruskimutatást egyaránt elvégezni. Veleszületett PRCA esetén a vérben nem található meg sem a vírus, sem az ellene képződött ellenanyagok, a csontvelőből azonban kimutatható a vírus.

Kezelés, megelőzés: igazolt akut anyai PVB19-fertőzés esetén ajánlott a magzatot UH-vizsgálattal szorosan monitorozni, az esetlegesen kialakuló NIHF időbeli felismeréséhez. Doppler-vizsgálattal lehet mérni az ún. middle cerebral artery – peak systolic velocity (MCA-PSV) értéket, mely jól korrelál a magzati anaemiával. Magzati anaemia jeleinek észlelése esetén intrauterin transzfúzió megkísérelhető. Igazolt akut anyai PVB19-fertőzés esetén a magzati fertőzés kivédésére meg lehet kísérelni IVIG adását. Vakcina egyelőre nem áll rendelkezésre.

Herpes simplex vírus 1 és 2 (HSV-1, HSV-2)

A herpes simplex vírus perinatalis és congenitalis fertőzést egyaránt okozhat.

Neonatalis HSV-fertőzés

Előfordulás: a neonatalis HSV-fertőzés incidenciája 1:3500-1:5000 élveszülésre tehető. Az újszülött leggyakrabban a születés közben a vírustartalmú genitális

váladék útján fertőződhet (többnyire HSV-2), lényegesen ritkábban a születés után az anya vagy gondozó személyzet száján, mellén, kezén levő herpeszes lézió révén (többnyire HSV-1).

Tünetek: az anya genitális herpesze nem jár mindig jellegzetes léziókkal vagy prodromalis tünetekkel, főleg recurrens, de akár primer fertőzés esetén sem. Sokszor tünetmentes vírusürítés történik, mely az újszülöttet ugyanúgy fertőzheti. Legnagyobb átviteli kockázat (50%) az anya szülés körüli primer genitális herpesze jelenti, mivel ilyenkor a vírus hosszú ideig (3–4 hétig) és nagy számban (>10 millió kópia/ml) ürülhet, ezen kívül még nincsenek jelen védő anyai ellenanyagok. Non-primer vagy recurrens genitális herpesz esetén az átviteli kockázat sokkal kisebb (2–25%), mivel a vírus sokkal rövidebb ideig (3–4 napig) és kisebb számban (100–1000 kópia/ml) ürül, ezen kívül már jelen vannak heterológ vagy homológ védő anyai ellenanyagok.

A neonatalis HSV-fertőzés három fő formáját különböztetjük meg: mucocutan (40–50%), központi idegrendszeri (30–35%), disszeminált (25–30%) forma.

Mucocutan formában a bőr, a szem és a száj érintett. A 7–10. életnapon jelennek meg a jellegzetes vesiculák, főleg a szülésnél előlfekvő testrészekben, melyek antivirális kezelés ellenére is hónapokon keresztül többször kiújulhatnak. A 2–14. életnap között jelentkezhet keratoconjunctivitis, melynek szövődménye lehet az antivirális terápia ellenére is chorioretinitis, retinaleválás, cataracta.

Központi idegrendszeri formában a 16–28. életnapon encephalitis jelentkezik, egyidejű vagy megelőző bőrtünetekkel vagy azok nélkül. Jellemző tünetek a láz, hányás, irritabilitás, majd lethargia, görcsök. Kezelés nélkül a halálozás 50%. Bár az antivirális kezelés csökkenti a halálozást, ennek ellenére súlyos maradványtünetek alakulhatnak ki, mint micro- vagy hydrocephalia, spasticus bénulások, pszichomotoros retardáció, vakság.

Disszeminált formában a 9–11. életnapon máj-, tüdő-, központi idegrendszeri károsodás tünetei jelentkeznek, mint hepatomegalia, icterus, cyanosis, pneumonitis, görcsök, DIC, szepszis. Kezelés nélkül a halálozás 75–80%, de antivirális kezeléssel is meghaladja az 50%-ot, és a túlélők többségében súlyos maradványtünetek alakulnak ki.

Diagnózis: a neonatalis HSV-fertőzés esetén PCR vizsgálattal kimutatható a vírus a bőr-, nyálkahártya-, szemléziókból vett bennékből vagy törletből, liquorból, légúti mintából, vérből. Vérből vagy liquorból kópia-szám-meghatározással a kezelés sikerességét lehet monitorozni. Vérből vagy liquorból ellenanyag-kimutatás is végezhető, de így sokszor csak utólag igazolható a fertőzés.

Kezelés, megelőzés: a neonatalis HSV-fertőzés kezelésében fontos, hogy amint felmerül a fertőzés gyanúja, a virológiai vizsgálatok kezdeményezésével egy időben

azonnal el kell kezdeni az újszülött antivirális kezelését intravénás acyclovirrel, mivel csak így van remény a halálózás és a maradványtünetek érdemi csökkentésére. A HSV-fertőzésben szenvedő újszülöttet a többi újszülöttől elkülönítetten kell ápolni. Amennyiben az anyánál a szüléskor vagy közvetlenül előtte jellegzetes genitális léziók vagy prodromális tünetek észlelhetők, császármetszés javasolt. Ha az anya anamnézisében visszatérő genitális herpesz szerepel, meg lehet fontolni a szuppresszív antivirális terápiát orális acyclovirral a 36. gesztációs héttől. Vakcina egyelőre nem áll rendelkezésre.

Congenitalis HSV-fertőzés

Előfordulás: congenitalis HSV-fertőzés elméletileg lehetséges az anya viraemiával járó primer vagy esetleg nonprimer HSV-fertőzésénél, de ennek előfordulása igen ritka.

Tünetek: a congenitalis HSV-szindróma tünetei lehetnek az intrauterin atrophia, heges vagy ritkábban hólyagos bőrelváltozások, chorioretinitis, keratoconjunctivitis, micro- vagy hydrocephalia.

Diagnózis: a várandósok TORCH szűrése keretében elvégzett HSV-ellenanyag-vizsgálat egy problémás terület. Tünetmentes esetben a rutinszerű szűrés nem ajánlott, mert nagyon gyakoriak az álpozitív eredmények, különösen IgM- és IgA-kimutás esetében.

Ha a kismamánál herpeszes elváltozás (ajak- vagy genitális herpesz) jelentkezik, az anamnézis és a mikrobiológiai vizsgálatok alapján célszerű meghatározni, hogy primer, nonprimer vagy recurrens HSV-fertőzésről van-e szó. A léziókból történő víruskimutató (pl. PCR vizsgálattal) és a vérből történő ellenanyag-kimutató (pl. ELISA vizsgálattal) optimális esetben típusspecifikus, vagyis a HSV-1 és -2 típus elkülöníthető. A párhuzamosan történő típusspecifikus vírus- és ellenanyag-kimutató alapján elkülöníthető a primer, nonprimer vagy recurrens HSV-fertőzés.

Primer HSV-fertőzésről beszélünk, ha a HSV-1 IgG és HSV-2 IgG egyaránt negatív, miközben a HSV-1 vagy HSV-2 PCR pozitív. Nonprimer HSV-fertőzésnél a HSV-1 IgG-pozitivitás és HSV-2 IgG-negativitás mellett HSV-2 PCR-pozitivitás vagy a HSV-1 IgG-negativitás és HSV-2 IgG-pozitivitás mellett HSV-1 PCR-pozitivitás mutatható ki. Recurrens HSV-fertőzésről beszélünk, ha ugyanaz a HSV-típus mutatható ki a léziókból, ami ellen IgG-ellenanyag van a vérben.

Kezelés, megelőzés: igazolt anyai primer HSV-fertőzésnél orális acyclovir, a várandósokban igen ritkán előforduló disszeminált HSV-fertőzés esetén intravénás acyclovir adása javasolt. Az acyclovir csökkenti a viraemiát és ezzel az esetleges magzati átvitelt is.

Varicella-zoster vírus (VZV)

A varicella-zoster vírus congenitalis és perinatalis fertőzést egyaránt okozhat.

Congenitalis VZV-fertőzés

Előfordulás: a congenitalis VZV-fertőzés az újszülöttek mintegy egy-két tizedrelékét érintheti. Szeroepidemiológiai vizsgálatok alapján a VZV-átvételtség 14 éves korra eléri a 90%-ot. A vírus cseppfertőzéssel terjed, főként óvodákban-iskolákban okoz járványokat. Így a fertőzés kockázatának leginkább az óvodás-kisiskolás gyerekekkel családban vagy intézményben szorosan érintkezők vannak kitéve. A bejelentett varicella-esetszám tízezres nagyságrendben van évente hazánkban, de ez a közeljövőben várhatóan jelentősen csökkenni fog a kötelező védőoltás bevezetése miatt.

Tünetek: a várandósok varicella-fertőzése – az átlagpopulációhoz hasonlóan – csaknem mindig jellegzetes tünetekkel, lázzal, hólyagos kiütésekkel jár. Az anyánál, főként a harmadik trimeszterben, fokozott kockázata van a varicella-pneumonitis kialakulásának. Az anya varicella-pneumonitise a magzat hypoxiás károsodása miatt vetélést, magzati elhalást okozhat.

A magzat a viraemia alatt transzplacentárisan fertőződhet, ennek kockázata 1–2%. Fontos megjegyezni, hogy csak a primer VZV-fertőzés – vagyis varicella – jár viraemiával, reaktiváció – vagyis herpes zoster – esetén a vírus csak helyileg szaporodik, nem kerül a vérbe, így a magzatot sem veszélyezteti.

A terhesség első felében elszenvedett varicella esetén a magzatban *congenitalis varicella szindróma (CVS)* alakulhat ki. CVS jellemző tünetei lehetnek az intrauterin atrophia, végtag-hypoplasia, csökevényes/hiányzó ujjak, végtag-paresis, heges bőrelváltozások, chorioretinitis, microphthalmia, micro- vagy hydrocephalia, görcsök. Végtag-hypoplasia esetén a gerincvelő és a cervicalis vagy lumbosacralis plexus destruktója miatt a primordialis végtagbimbók denerválódnak, ezáltal a végtag csont- és izomnövekedése gátolt. A heges vagy ritkábban hólyagos bőrelváltozások dermatomális elhelyezkedésűek, hasonlóan a herpes zosterhez.

Diagnózis: a várandósok varicella-fertőzése a jellegzetes tünetek alapján általában diagnosztizálható. Kérdéses esetben a gyanú megerősíthető a vérből történő ellenanyag-kimutatóval, illetve a léziókból történő víruskimutatóval. Igazolt anyai varicella-fertőzés esetén a magzatvízből PCR vizsgálattal víruskimutatót lehet végezni.

Kezelés, megelőzés: a CVS megelőzése érdekében célszerű lenne még a gyerekvállalás előtt tisztázni, hogy a leendő anyuka fogékony-e a vírusra. Ha nincs meg-

bízható adat korábbi átvészelt varicellára, szerológiai vizsgálattal tisztázni kell a szerostátuszt. VZV IgG-pozitivitás védetségét, a negativitás fogékonyságot jelent. Fogékonyság esetén javasolt a védőoltás beadása a gyermekvállalás előtt. Várandósság alatt, ha a kismama varicella-expozíciónak volt kitéve, ugyanúgy tisztázni kell a szerostátuszt, azonban varicella-védőoltás nem adható, mivel az oltóanyag élő vírust tartalmaz.

A varicella elleni védőoltás 2019. szeptember óta szerepel az életkorhoz kötött kötelező védőoltások között hazánkban. Az első oltás 13 hónapos korban, a második 16 hónapos korban esedékes. A kötelező védőoltás bevezetésével a közeljövőben várhatóan jelentősen csökkeni fog a varicellás megbetegedések száma, egyúttal a CVS kialakulásának a kockázata is.

Neonatalis VZV-fertőzés

Előfordulás: neonatalis varicella alakulhat ki, ha az anyánál a terhesség utolsó 2–3 hetében vagy a szülést követő első 2 napon jelentkezik a varicella. A vírus ilyenkor transzplacentárisan átjuthat a magzatba, mintegy 20–25%-os eséllyel.

Tünetek: az újszülöttnél a tünetek súlyossága attól függ, hogy volt-e idő az anyai védő ellenanyagok képződésére és transzplacentáris átjutására.

Ha az anya a szülés előtti 5. nap, ill. a szülés utáni 2. nap között lesz bárányhimlős, a vírus már átkerül a magzatba, a védő ellenanyagok még nem. Az újszülöttnél ilyenkor az 5. életnapon túl jelentkezik a varicella, mely súlyos, progresszív formát ölthet, pneumonia, hepatitis alakulhat ki, a halálozás meghaladhatja a 30%-ot antivirális kezelés nélkül.

Ha az anya a szülés előtti 5. napot megelőzően lesz bárányhimlős, a védő ellenanyagok is kellő mennyiségben átkerülnek a magzatba. Az újszülött ilyenkor vagy már varicellás hólyagokkal születik, vagy az első 5 életnapon belül jelentkezik a varicella, azonban a lefolyás enyhe, szövődménymentes, halálozás gyakorlatilag nincs.

Diagnózis: neonatalis varicella esetén a léziókból vett bennékből vagy törletből kimutatható a vírus PCR vizsgálattal. Vérből ellenanyag-kimutató is végezhető, de így sokszor csak utólag igazolható a fertőzés.

Kezelés, megelőzés: ha az anya a szülés előtti 5. nap, ill. a szülés utáni 2. nap között lesz bárányhimlős, az újszülöttnél a születés után 48 órán belül, de lehetőleg minél hamarabb varicella-zoster specifikus immunoglobulint (VZIG) ajánlott adni, mellyel a neonatalis varicella jó eséllyel kivédhető vagy enyhíthető. Az újszülöttet el kell különíteni az édesanyától és a többi újszülöttől is, mivel nem biztosan, de potenciálisan fertőzött. Ha mégis kialakul a neonatalis varicella, intravénás acyclovirt kell adni, mellyel a halálozás jelentősen csökkenthető.

Hepatitis-B-vírus (HBV)

A hepatitis-B-vírus elsősorban perinatalis, ritkábban congenitalis fertőzést okozhat.

Előfordulás: a HBV-fertőzés parenteralis és szexuális úton terjed. Az újszülött fertőződhet az anya krónikus HBV-fertőzése vagy ritkábban a terhesség vége felé kialakuló akut HBV-fertőzése esetén. Az átvitel valószínűsége 20–40%, ha az anya HBsAg-pozitív, 80–90% egyidejű HBeAg-pozitivitás esetén. A HBV-hordozók aránya 0,5–1% körül van hazánkban.

Tünetek: a fertőzött újszülöttek mintegy 90%-ában krónikus hepatitis alakul ki az immuntoleráns állapot miatt, mely 20–40 év elteltével májcirrhosishoz és hepatocellularis carcinomához vezethet.

Diagnózis: az anya fertőzését a HBV szerológiai markerek vizsgálatával lehet tisztázni, konfirmált HBsAg-pozitivitás igazolja a fertőzést. Kérdéses esetben víruskimutató végezhető PCR vizsgálattal. A vírusszám meghatározható mennyiségi PCR vizsgálattal, mellyel a kezelés sikeressége is monitorozható. Az újszülött fertőzését HBsAg-vizsgálattal lehet tisztázni. Perinatalis fertőzést igazol a születéskor HBsAg-negatív, majd 1–3 hónapos korban HBsAg-pozitív eredmény.

Kezelés, megelőzés: a HBV-hordozó anyát hepatológiai gondozásba kell venni. Amennyiben a vírusszám 200 000 IU/ml felett van, a várandónál a 24–28. hét között antivirális kezelést kell kezdeni tenofovirral, melyet a szülést követően 12 hétig folytatni kell. Interferon, pegilált interferon várandónak nem adható a teratogenitása miatt. A szoptatás nem ellenjavallt.

A várandósok HBsAg-szűrése 1995 óta kötelező hazánkban, ezzel a vizsgálattal a HBV-hordozó anyák felderíthetőek, és az újszülöttek védőoltásban részesülhetnek.

A HBsAg-pozitív anya újszülöttjét aktív-passzív immunizálásban kell részesíteni. A születés után 12 órán belül hepatitis-B-specifikus immunoglobulint (HBIG) kell adni, ezzel egyidejűleg el kell kezdeni az aktív immunizálást is, melyet 1 és 6 hónap múlva meg kell ismételni. Ha a szülés időpontjában nem áll rendelkezésre a kismama HBsAg-eredménye, a szűrővizsgálatot azonnal el kell indítani, az újszülött aktív immunizálását pedig 12 órán belül meg kell kezdeni. Ha bebizonyosodik, hogy az anya HBsAg-pozitív, az újszülöttnél azonnal, de legkésőbb a születéstől számított egy héten belül HBIG-t kell adni. Ha már több, mint egy hét telt el a születéstől számítva, a passzív immunizálás már nem hatékony, ilyenkor az aktív immunizálás adása gyorsított séma alapján javasolt 0, 1, 2 hónapos, ill. 1 éves korban. Ha a szűrővizsgálat során kiderül, hogy az anya HBsAg-negatív, a megkezdett oltási sorozatot akkor is be kell fejezni.

Ezzel az oltási sémával az anyáról az újszülötre történő átvitel lecsökkenthető 1% alá. Az oltás sikerességét

15 hónapos korban levett natív vér HBsAg és anti-HBs vizsgálatával kell ellenőrizni.

A HBV elleni védőoltás 1999 óta szerepel az életkorhoz kötött kötelező védőoltások között hazánkban. Kezdetben az általános iskola 8. osztályába járókat oltották, majd a 7. osztályra előrehozták az oltást. A tartós védelemhez két oltás kell 6 hónap különbséggel. Így az 1985 után születettek már részesültek HBV elleni védőoltásban, vagyis a szülőképes korú nők jó része már az immunizáltak csoportjába tartozik, bár meg kell jegyezni, hogy az oltottság nem jelent minden esetben védettséget is.

Hepatitis-C-vírus (HCV)

A hepatitis-C-vírus elsősorban perinatalis, ritkábban congenitalis fertőzést okozhat.

Előfordulás: a HCV-fertőzés parenteralis és szexuális úton terjed. Az újszülött fertőződhet az anya akut vagy krónikus HCV-fertőzése esetén. Az átvitel valószínűsége mintegy 5–10%, különösen nagy a kockázat a magas vírusszámmal rendelkező, rendszerint HIV-pozitív terhesek esetében. A HCV-hordozók aránya 0,7–1% körül van hazánkban.

Tünetek: a fertőzött újszülöttekben akut vagy ritkán krónikus hepatitis alakulhat ki. Congenitalis átvitel esetén intrauterin atrophia is jelentkezhet.

Diagnózis: az anya fertőzését szerológiai és molekuláris vizsgálatokkal igazolhatjuk. Anti-HCV-pozitív eredmény esetén víruskimutatás végezhető PCR vizsgálattal, a vírusszám meghatározható mennyiségi PCR vizsgálattal. Ha az anya HCV-fertőzése igazolt, a gyermek fertőzését az egy-két hónapos korban végzett HCV-PCR vagy a 18 hónapos korban végzett anti-HCV-vizsgálattal lehet tisztázni.

Kezelés, megelőzés: a HCV-hordozó anyát hepatológiai gondozásba kell venni. Az antivirális kezelés a szülés és szoptatás utánra halasztandó, mivel mind a régebben használt interferon, pegilált interferon, ribavirin, mind az újabban használt direkt ható antivirális szerek adása kontraindikált terhesség alatt. Spontán gyógyulást figyeltek meg a posztpartum periódusban. A szoptatás nem ellenjavallt, a mellbimbó berepedése, vérzése HIV-koinfekció esetén azonban a szoptatás felfüggesztése megfontolandó. Vakcina egyelőre nem áll rendelkezésre.

Hepatitis-E-vírus (HEV)

A hepatitis-E-vírus congenitalis fertőzést okozhat.

Előfordulás: a HEV-fertőzés enterális úton terjed, fertőzött víz vagy élelmiszer fogyasztásával. Fejlődő országokban gyakoriak az ún. vízjárványok. Fejlett orszá-

gokban sporadikus esetek fordulnak elő, melyeket összefüggésbe hoznak fertőzött és nem kellően hőkezelt vaddisznó- vagy házisertéshús fogyasztásával. Szeroepidemiológiai vizsgálatok alapján az átvészeltés 5–10%-os az egészséges felnőttek között.

Tünetek: a várandósokat a HEV-fertőzés súlyosabban érintheti, mint az átlagpopulációt, az esetek negyedében fulmináns hepatitis alakul ki, magas mortalitással. Ennek valószínű magyarázata, hogy a vírus a méhlepényen átjutva a magzatban szaporodik, majd felpasszálódva visszafertőzi a kismamát. A magzati átvitel mintegy 50%-os. A súlyos anyai fertőzés gyakran jár koraszüléssel, magzati, illetve újszülöttkori elhalálózással.

Diagnózis: az anya fertőzését HEV-IgM és HEV-PCR, az újszülöttét HEV-PCR vizsgálattal igazolhatjuk.

Kezelés, megelőzés: az anya fulmináns hepatitisé esetén intenzív osztályon való kezelés szükséges. Antivirális szerként ribavirint lehetne használni, de várandósoknak nem adható a teratogenitása miatt. A higiénés és a konyhatechnikai szabályokat célszerű betartani, nyers hús kóstolását kerülni kell. Vakcina egyelőre nem áll rendelkezésre.

Humán immundeficiencia vírus (HIV)

A humán immundeficiencia vírus elsősorban perinatalis, ritkábban congenitalis fertőzést okozhat.

Előfordulás: az anyáról a magzatra, illetve újszülöttre való átvitel kockázata az anya antiretrovirális kezelésének hiányában mintegy 20%, egyidejű anyatejes táplálás esetén mintegy 40%. Amennyiben a kismama HAART-kezelésben részesül, az újszülöttre való átvitel kockázata 5% alatt van. Ez a kockázat tovább csökkenthető, 2% alá, amennyiben a szülés tervezett császármetszéssel történik, az újszülött 12 órán belül elkezdett antiretrovirális profilaxisban részesül, illetve táplálása anyatej helyett tápszerrel történik.

Tünetek: az anya fertőzése – a kezdeti mononucleosis infectiosaszerű akut fázist leszámítva – hosszú ideig (évekig–évtizedekig) tünetmentes lehet, míg jelentkeznek az ún. AIDS-related complex (ARC) tünetei, úgymint fáradtság, fogyás, láz, hasmenés, generalizált lymphadenopathia, végül kialakul maga az AIDS-betegség opportunista fertőzésekkel, daganatokkal, központi idegrendszeri károsodásokkal. Az újszülöttnél intrauterin atrophia, generalizált lymphadenopathia, hepatosplenomegalia, súlyvesztés jelentkezik, majd néhány hónapos-éves korban kialakul az AIDS-betegség.

Diagnózis: a várandósok általános HIV-szűrése hazánkban jelenleg nem indokolt a még mindig viszonylag alacsony prevalencia miatt. Ha azonban a HIV-fertőzés gyanúja felmerül akár a várandósban, akár a kezelő-

orvosában, a szűrés bármikor kérhető. Az anyai HIV-fertőzés diagnosztikája a szokásos protokoll szerint történik, natív vérből először szűrés kombinált Ag-Ab ELISA-teszttel, majd megerősítés LIA-vizsgálattal. Igazolt HIV-fertőzés esetén alvadástól vérből kópia-szám- és gyógszerrezisztencia-vizsgálatot kell végezni. Az újszülött esetleges fertőzését az anyai ellenanyagok jelenléte miatt szerológiai vizsgálatokkal nem lehet eldönteni. Az újszülöttől alvadástól vért kell küldeni, a plazmából RNS-PCR vizsgálattal a vírust, a mononuclearis sejtekből DNS-PCR vizsgálattal a provírust lehet kimutatni. Congenitalis fertőzést bizonyít az újszülött 2 napos korán belül levett vér PCR-pozitivitása, az ezen túli pozitivitás perinatalis fertőzés következménye lehet.

Kezelés, megelőzés: igazolt HIV-fertőzés esetén a kismamát azonnal gondozásba kell venni, és az antiretrovirális kezelését meg kell kezdeni. A fertőzött újszülött antiretrovirális kezelését is minél előbb, akár már néhány hetes korban meg kell kezdeni. Hatásos és biztonságos vakcina egyelőre nem áll rendelkezésre.

Enterovírusok (EV)

Az enterovírusok congenitalis és perinatalis fertőzést egyaránt okozhatnak.

Előfordulás: az enterovírusok enterális úton terjednek, ahogy a nevük is utal rá. Mérsékelt égövön általában nyári–ősi szezonálitással okoznak halmozott fertőzéseket, elsősorban kisgyermekekben.

Tünetek: várandósokban – az átlagpopulációhoz hasonlóan – a fertőzés legtöbbször tünetmentesen vagy enyhe lázas betegséggént zajlik.

A congenitalis EV-fertőzés vetélést, magzati elhalást, koraszülöttséget, veleszületett szívhibákat, inzulindependens diabetes mellitust (IDDM) okozhat.

Perinatalis EV-fertőzés esetén az újszülött lehet tünetmentes, de akár fatális kimenetel is lehetséges. Egyhetes életkor körül láz, táplálási nehézség, irritabilitás, letargia jelentkezhetnek. Maculopapulosus kiütések az esetek 50%-ában, légúti tünetek 50%-ban, gastrointestinalis tünetek 20%-ban jelentkezhetnek. Myocarditis, meningoencephalitis, májnekrozis, DIC, szepszis alakulhat ki.

Diagnózis: az EV-fertőzések diagnosztikájában a szerológiai vizsgálatoknak korlátozott a felhasználhatósága a sokféle szerotípus és a nagyfokú átvészelttség miatt. Direkt víruskimutatás végezhető PCR vizsgálattal garattörletből, székletből, liquorból, post mortem szervmintából.

Kezelés, megelőzés: a higiénés szabályokat célszerű betartani. A fertőzékenység újszülöttet izolálni kell a többi újszülöttől. A fertőzés súlyosságát mérsékelni lehet IVIG adásával. Specifikus antivirális kezelés, illetve védőoltás egyelőre nem áll rendelkezésre.

Lymphocytás choriomeningitis vírus (LCMV)

A lymphocytás choriomeningitis vírus congenitalis fertőzést okozhat.

Előfordulás: az LCMV zoonotikus vírus, rezervoárja a háziegér, annak váladékaival terjed. Világszerte előfordul, mérsékelt égövön főleg ősszel és télen fordulnak elő az emberi fertőzések.

Tünetek: várandósokban – az átlagpopulációhoz hasonlóan – influenzaszerű megbetegedés, aszeptikus meningitis jelentkezhet. A magzatba transzplacentárisan átkerülve hydrocephalus, chorioretinitis, görcsök, pszichomotoros retardáció alakulhat ki.

Diagnózis: vérből és liquorból ellenanyag-kimutatással, liquorból és vizeletből PCR vizsgálattal igazolható a fertőzés.

Kezelés, megelőzés: specifikus antivirális kezelés, illetve védőoltás egyelőre nem áll rendelkezésre.

Zika-vírus (ZIKV)

A Zika-vírus congenitalis fertőzést okozhat.

Előfordulás: a ZIKV zoonotikus vírus, rezervoárja a majomfélék, vektora az *Aedes aegypti* és más *Aedes* szúnyogfajok. Trópusi területeken fordul elő. 2015–2016-ban Dél-Amerikában volt egy nagyobb járvány, mely elsősorban Brazíliát érintette, több mint másfél millió fertőzéssel és mintegy 3500 microcephaliás esettel. Ekkor írták le a transzplacentáris átvitel mellett a szexuális kontaktus, illetve a transzfúzió útján történő átvitelt is.

Tünetek: várandósokban – az átlagpopulációhoz hasonlóan – a fertőzés legtöbbször tünetmentes, néha láz, kiütés, conjunctivitis, arthralgia jelentkezhet. A magzatba transzplacentárisan átkerülve intrauterin atrophia, microcephalia alakulhat ki.

Diagnózis: ha a várandós anamnézisében fertőzött területen történő utazás szerepel, vérből elvégezhető az ellenanyag-kimutatás, kérdéses esetben a PCR vizsgálat.

Kezelés, megelőzés: specifikus antivirális kezelés, illetve védőoltás egyelőre nem áll rendelkezésre.

Humán papillomavírusok (HPV)

A humán papillomavírusok elsősorban perinatalis fertőzést okozhatnak.

Előfordulás: a humán papillomavírusoknak rengeteg genotípusa létezik, a különböző típusok a bőrön vagy a nyálkahártyákon okoznak jóindulatú vagy rosszindu-

latú daganatos elváltozásokat. Az anogenitalis típusok szexuális kontaktus útján terjednek, ezek prevalenciája a fiatal felnőtt korban a legmagasabb. Az anya anogenitalis HPV-fertőzése esetén az újszülött a szülőutakon áthaladva fertőződhet, az átvitel valószínűségét 30–60%-ra becsülik.

Tünetek: a perinatalisan fertőzött kisgyermekben 2–3 éves korban gégepapilloma jelentkezik, rekedtséggel, nehézlégzéssel. Recurrens respiratoricus papillomatosis is előfordulhat. Szemölcsök jelentkehetnek a nemi szervek vagy a végbélnyílás környékén is.

Diagnózis: a diagnózis általában a jellegzetes elváltozás alapján felállítható. Az eltávolított szemölcsből molekuláris vizsgálatokkal a HPV-DNS kimutatható, illetve a HPV genotípusa meghatározható. Gégepapillomából a leggyakrabban a 6 és 11 típus mutatható ki.

Kezelés, megelőzés: a gégepapillomát műtéti úton el lehet távolítani, de hajlamos a kiújulásra. Specifikus antivirális kezelés nem áll rendelkezésre.

A HPV elleni védőoltás hazánkban 2014-től ingyenesen kérhető az általános iskola 7. osztályába járó lányok, 2020-tól a fiúk számára is. A tartós védelemhez két oltás kell 6 hónap különbséggel. Kezdetben a bivalens

(HPV16, 18 típus), majd 2018-tól a nonavalens (HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 típus) oltás kérhető. Idősebbek részére térítés ellenében vehető igénybe az oltás.

IRODALOM

- Deborah SB. Congenital infections. PedSap 2018, Book 3: 7-29.
- Hagymási K, Lengyel G. Vírushepatitisek és terhesség. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2018, 3: 120-124.
- Hajdi Gy. Intrauterin és neonatalis fertőzések, Budapest, EOS 2000 Kft., 2006.
- Mezey I. Transzplacentáris és perinatális fertőzések. In Takács M, Kárpáti J: Klinikai és járványügyi virológia, Veszprém, Vox Medica Kiadói Kft., 2010, 647-667.
- Palasanthrian P, et al. Management of perinatal infections, Sydney, Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) Inc., 2014.
- Tokodi I, et al. A congenitalis cytomegalovírus-fertőzés diagnosztikájának és terápiájának aktualitásairól esetünk bemutatása kapcsán. Gyermekgyógyászat 2020, 3: 171-178.

51.2. táblázat. A congenitalis vírusfertőzések jellemző tünetei, a fertőzés igazolásához beküldendő minták

Kórokozó	Tünetek	Beküldendő minták
CMV	<i>kismama:</i> legtöbbször tünetmentes néha mononucleosis	natív vér (szűrés esetén lehetőleg az első 12–16 gesztációs hétben)
	<i>magzat:</i> magzati ultrahangon eltérések vetélés, magzati elhalás	magzatvíz post mortem szervminta
	<i>újszülött:</i> koraszülöttség, intrauterin atrophia hepatosplenomegalia, icterus, petechiák direkt hyperbilirubinaemia, anaemia, thrombocytopenia, transzamináz-emelkedés microcephalia, intracranialis calcificatio hyper- vagy hypotonia, görcsök, letargia máj-, tüdőelégtelenség, DIC, szepszis	natív vér vizelet (lehetőleg az első 2–3 élet- hétben) nyál (lehetőleg az első 2–3 élet- hétben) liquor post mortem szervminta
<i>csecsemő, ill. kisgyermek:</i> sensoneuralis halláskárosodás chorioretinitis, opticus atrophia pszichomotoros retardáció	natív vér vizelet Guthrie card	

51.2. táblázat. folytatás

Kórokozó	Tünetek	Beküldendő minták
Rubeola-vírus	<p><i>kismama:</i> az esetek felében-kétharmadában jellegzetes rubeolás tünetek: láz, kiütés, polyarthralgia az esetek harmadában-felében tünetmentes vagy jellegtelen tünetek</p> <p><i>magzat:</i> magzati ultrahangon eltérések vetélés, magzati elhalás</p> <p><i>újszülött:</i> koraszülöttség, intrauterin atrophia hepatosplenomegalia, lymphadenopathia, thrombocytopenia, petechiák, krónikus rubeoliform exanthema szív- és nagyérfejlődési rendellenességek microcephalia, meningoencephalitis</p> <p><i>csecsemő, ill. kisgyermek:</i> sensoneuralis halláskárosodás cataracta, retinopathia pszichomotoros retardáció endocrinopathiák</p>	<p>natív vér (lehetőleg savópár)</p> <p>magzatvíz post mortem szervminta</p> <p>natív vér (lehetőleg anyától is) vizelet garattörlet liquor post mortem szervminta</p> <p>natív vér (lehetőleg anyától is)</p>
PVB19	<p><i>kismama:</i> az esetek háromnegyedében jellegzetes tünetek: erythema infectiosum, polyarthralgia az esetek negyede tünetmentes</p> <p><i>magzat:</i> magzati ultrahangon eltérések vetélés, magzati elhalás</p> <p><i>újszülött:</i> nonimmun hydrops foetalis veleszületett pure red cell anaemia</p>	<p>natív vér</p> <p>magzatvíz post mortem szervminta</p> <p>natív vér (lehetőleg anyától is) csontvelő</p>
VZV	<p><i>kismama:</i> csaknem mindig jellegzetes varicellás tünetek (varicella-pneumonia kockázata magasabb)</p> <p><i>magzat:</i> magzati ultrahangon eltérések vetélés, magzati elhalás</p> <p><i>újszülött:</i> intrauterin atrophia végtag hypoplasia, csökevényes/hiányzó ujjak, végtag paresis, heges bőrelváltozások chorioretinitis, microphthalmia, micro- vagy hydrocephalia, görcsök</p>	<p>natív vér léziókból vett bennék vagy törlet</p> <p>magzatvíz post mortem szervminta</p> <p>natív vér</p>
HSV	<p><i>kismama:</i> primer herpesfertőzésben kifejezett tünetek non-primer fertőzésben enyhe vagy tünetmentes lefolyás</p> <p><i>magzat:</i> magzati ultrahangon eltérések vetélés, magzati elhalás</p> <p><i>újszülött:</i> intrauterin atrophia, heges vagy hólyagos bőrelváltozások chorioretinitis, keratoconjunctivitis, micro- vagy hydrocephalia</p>	<p>natív vér léziókból vett bennék vagy törlet</p> <p>magzatvíz post mortem szervminta</p> <p>natív vér</p>

51.2. táblázat. folytatás

Kórokozó	Tünetek	Beküldendő minták
HEV	<i>kismama:</i> az esetek negyedében fulmináns hepatitis, magas mortalitás <i>magzat, ill. újszülött:</i> magzati, ill. újszülöttkori halálozás	natív vér széklet natív vér széklet
Enterovírusok	<i>kismama:</i> legtöbbször tünetmentes vagy enyhe lázas betegség <i>magzat, ill. újszülött:</i> vetelés, magzati elhalás, koraszülöttség veleszületett szívhibák, IDDM	garattörlet széklet post mortem szervminta
LCM	<i>kismama:</i> influenzaszerű megbetegedés aszeptikus meningitis <i>magzat, ill. újszülött:</i> hydrocephalus, chorioretinitis, görcsök, pszichomotoros retardáció	natív vér liquor vizelet natív vér liquor vizelet
Zika-vírus	<i>kismama:</i> legtöbbször tünetmentes néha láz, kiütés, conjunctivitis, arthralgia <i>magzat, ill. újszülött:</i> intrauterin atrophia, microcephalia	natív vér natív vér

51.3. táblázat. A perinatalis vírusfertőzések jellemző tünetei, a fertőzés igazolásához beküldendő minták

Kórokozó	Tünetek	Beküldendő minták
CMV	hepatosplenomegalia, icterus, direkt hyperbilirubinaemia, anaemia, thrombocytopenia, transzamináz-emelkedés, pneumonitis, szepszis	natív vér vizelet nyál légúti minta anyatej
HSV	<i>mucocutan forma:</i> bőrön és/vagy szájban vesiculo-bullosus léziók, keratoconjunctivitis	natív vér bőr-, nyálkahártya-, szemléziókból vett bennék vagy törlet
	<i>encephalitises forma:</i> láz, hányás, irritabilitás, letargia, görcsök	natív vér liquor
	<i>disszeminált forma:</i> hepatomegalia, icterus, cyanosis, pneumonitis, görcsök, DIC, szepszis	natív vér liquor légúti minta
VZV	ha az anya a szülés előtti 5. nap, ill. a szülés utáni 2. nap között lesz bárányhimlős progresszív varicella, pneumonia, hepatitis	natív vér léziókból vett bennék vagy törlet
HBV	krónikus hepatitis	natív vér
HCV	akut vagy krónikus hepatitis	natív vér
HIV	generalizált lymphadenopathia, hepatosplenomegalia, súlyvesztés, AIDS néhány hónapos-éves korban	alvadásgátolt vér
Enterovírusok	láz, táplálási nehézség, irritabilitás, letargia maculopapulosus kiütések, légúti tünetek, gastrointestinalis tünetek myocarditis, meningoencephalitis, májnekrózis, DIC, szepszis	garattörlet széklet liquor natív vér (savópár) post mortem szervminta
HPV	gégepapilloma, recurrens respiratoricus papillomatosis	műtéti minta

52. VÍRUSOK OKOZTA AUTOIMMUN KÓRKÉPEK

JANKOVICS ISTVÁN

Bevezető

Régóta ismert tény, hogy bizonyos vírusok által okozott fertőzések fontos szerepet játszanak számos autoimmun betegség kialakulásában, a betegség lefolyásának modulálásában. A vírusfertőzések szerepe viszonylag jól körvonalazható az 1. típusú cukorbetegség (T1D), a szisztémás lupus erythematosus, a reumás ízületi gyulladás, Sjögren-szindróma, cöliákia és a sclerosis multiplex betegségek tekintetében.

A másik oldalról ugyanakkor az látható, hogy még mindig kevés olyan adat áll rendelkezésre, amely pontosan leírná a vírusfertőzés és az immunrendszer közötti egyértelmű kapcsolatot az autoimmunitás kiváltása tekintetében. Ezért minden adat, mely a pontos patomechanizmus kimunkálásában segít, közelebb visz a betegség hatékony kezeléséhez.

A fertőzések következtében kialakuló autoimmun folyamatok általános mechanizmusai

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a vírus által indukált autoimmunitás számos mechanizmuson keresztül aktiválható. Jelenleg négy alapvető mechanizmus jelátviteli rendszere tekintetében áll rendelkezésre pontos adat, amelyek alapján az autoimmunitás fertőzés-sel összefüggő mechanizmusai az alábbiak:

- 1) „Epitope spreading”: a tartós fertőzés eredményeként az antigénbemutató sejtek (APC-k) felveszik a mikrobiális antigéneket, és ezeket az antigéneket mikrobákra specifikus T-sejteknek prezentálják. Az ezt követően aktivált gyulladáshoz vezet a tartósan fertőzött helyen a szövetek károsodását és a saját antigének APC-k általi felvételét eredményezi. Ezeknek a saját antigéneknek a reaktív T-sejteknek való bemutatása immunreakciót eredményez a saját szöveti rész ellen. Ezért az immunreakció a mikrobiális antigén epitópokkal szembeni saját epitópokra terjed át.
- 2) Rejtett epitópok aktiválódása: mikrobiális fertőzés esetén, a megváltozott gyulladáshoz vezet a saját antigének, olyanok, melyek a normális immuno-

logiai funkciók esetén rejtve maradnak, feldolgozásra kerülhetnek az APC-k által. A feldolgozási folyamat eredményeként olyan T-sejt klónok aktiválódnak, melyek saját epitópokat képesek támadni, ezáltal autoimmun választ indítanak el.

- 3) „Bystander” aktiválódás: egy mikrobiális fertőzés olyan gyulladáshoz vezet, amely aktiválja, amelyek véletlenül az önreaktív T-sejtek aktiválódását eredményezik.
- 4) Molekuláris mimikri: a mikrobiális antigéneknek hasonló epitópjai lehetnek a gazdasejt bizonyos proteinjével. Amikor ezeket a saját antigén-utánzatokat az APC bemutatja a keresztreaktív T-sejteknek, amelyek felismerik mind a mikrobiális mintázatot, mind a megfelelő saját antigént, autoimmun reakció léphet fel.

Az egyre jobb terápiás lehetőségek figyelembe vételével indokolt az immunrendszerrel kapcsolatos molekuláris folyamatok jobb megértése a vírus által indukált autoimmunitásban.

Az autoimmun folyamatok aktiválásában szerepet játszó fontosabb vírusok

DNS-vírusok: *Epstein-Barr-vírus (EBV)*; *humán herpeszvírus-6 (HHV-6)*; *CMV*.

RNS-vírusok: *kanyaróvírus*, *rubeolavírus*, *parvovírus-B19*, *Coxsackie-B*, *SARS-CoV-2*.

Epstein-Barr-vírus (EBV)

A herpeszvírusokat, köztük a mononucleosis infectiosa (fertőző mononukleózis – IM) okozó EBV-t régóta összefüggésbe hozzák olyan autoimmun betegségekkel, mint a szisztémás lupus erythematosus (SLE), sclerosis multiplex (SM) és a reumatoid arthritis (RA). Sok laboratóriumi vizsgálat igazolta, hogy az EBV ellenes ellenanyagok magasabb titerben detektálhatóak SLE- és RA-betegekben szenvedőknél, valamint a betegek PBMC-mintáiban is magasabb a specifikus virális genom-PCR-pozitivitás az egészséges kontrollokhoz ké-

pest. Az RA-ban szenvedő betegeknél a PBMC mellett EBV-specifikus DNS nagyobb százalékban mutatható ki a nyálban, szinoviális szövetekben, mint az egészséges kontrolloknál.

Ezenkívül a vírusos kapszid antigén (VCA), az EBV nukleáris antigén-1 (EBNA-1) és a korai antigén (EA) ellenes ellenanyagokat is gyakrabban tudtak kimutatni az SLE-betegek szérumában. A humorális immunitás mellett az EBV ellenes CD8+ T-sejt aktivitás, amely fontos szerepet játszik az EBV-vel fertőzött sejtek elpusztításában, csökken SLE-s betegeknél.

A sclerosis multiplex, amely a központi idegrendszert (CNS) érinti, bizonyos esetekben szintén összefüggésben állhat az EBV-vel. Kimutatták, hogy az EBV-fertőzés fiatal felnőtteknél az MS kialakulásának kockázatát növeli, melyet alátámasztott az a laboratóriumi adat, hogy a magasabb anti-EBV ellenanyag titerrel rendelkezők MS kockázata magasabb. Támogatja az etiológiai szerepet, hogy progresszív fázisban lévő SM-betegek mindegyikének agyszövetében EBV-vel fertőzött plazmasejtek mutathatók ki.

Számos mechanizmus magyarázhatja az EBV szerepét az SM fejlődéséhez. A molekuláris mimikri révén az EBV antigéneknek kitett T-sejtek keresztreakcióba léphetnek a központi idegrendszer antigéneivel, például a mielin antigénekkal; például bázikus mielin fehérjéssel (MBP).

Az autoimmunitás kiváltásában játszott szerep összefüggésben van az EBV által modulált specifikus immunológiai reakciókkal. Az EBV-DNS serkenti a gyulladást elősegítő interleukin-17A (IL-17A) termelését állatkísérlet modellben. Ismeretes ugyanakkor, hogy az IL-17A jelentős szerepet játszik az autoimmun betegségek kialakulásában. A TLR9 is részt vesz az IL-17A-termelés növekedésében, mivel az ODN 2088 TLR9 inhibitorral végzett kezelés az IL-17A-szint jelentős csökkenéséhez vezetett. Egerekben az EBV-DNS-kezelést követően megfigyelték az IL-17A-termelésnek ezt a fokozódását. Ezzel párhuzamosan az EBV-DNS modulálja a szabályozó T-sejt markereket, amelyek jelentős gátló hatással vannak a CTLA4 gén expressziójára, miközben fokozzák a Th17 markerek expresszióját.

Érdeemes megjegyezni, hogy az EBV egy széles körben elterjedt vírus, amely az emberi populáció körülbelül 90%-át fertőzi meg. Ez a tény felvet egy releváns kérdést: ha az EBV képes nagyszámú autoimmun mechanizmust kiváltani, miért csak az emberek viszonylag kis töredéke érintett? A kérdésre adott választ aláhúzhatja az a tény, hogy sok más, egyénenként eltérő elem befolyásolhatja az autoimmunitás kialakulását. Ezek közé az elemek közé tartoznak a környezeti és életmódbeli tényezők, például az éghajlat, a táplálkozási szokások, a D-vitamin szintje, a stressz és a dohányzás.

Humán herpesvírus-6 (HHV-6)

A HHV-6-fertőzés a CD4+ limfocitákat és monocitákat érinti, ezekben a sejtekben képes a legjobban szaporodni. A fertőzést követően latencia alakul ki, későbbi reaktivációval. Ez a vírus kétévesnél fiatalabb gyermekeknél exanthema subitumot, más néven roseola infantumot okozhat. A HHV-6 két változatát azonosították HHV-6A és HHV-6B elnevezéssel. Ennek a két változatnak nagyon hasonló a genomja, de biológiailag és immunológiailag eltérőek. Kimutatták, hogy a HHV-6 összefüggésben van az autoimmun betegségek kialakulásával is. Az ilyen összefüggés első bizonyítékát az a tanulmány szolgáltatta, amely beszámolt a HHV-6A antigén jelenlétéről az MS-betegek oligodendrocitáiban, és annak hiányáról a kontroll páciensekben. Más későbbi vizsgálatok szerológiai szempontból is bizonyították ezt az összefüggést azzal, hogy magas szintű HHV-6A/B-specifikus antitesteket mutattak MS-ben szenvedő betegeknél az egészséges kontrollokhoz képest, amellyel, hogy kimutatták a HHV-6A/B DNS-t az agyban, a CSF-ben és a szérumban is az MS-betegekből. Ezenkívül a recidiváló-remittáló SM eseteiben fellépő exacerbációk egybeestek a megnövekedett vírustiterrel mind a szérumban, mind a PBMC-ben, ami azt jelzi, hogy a visszaesés összefüggésben lehet a latens HHV-6 reaktivációjával. Ezenkívül a HHV-6 DNS gyakrabban van jelen az MS-eltérésekben, mint ugyanazon agyszövetek normális régióiban. Továbbá az SM-betegek agyán végzett immunhisztokémiai vizsgálatok során vírusfehérjéket észleltek az asztrocitákban és az oligodendrocitákban, valamint gyakrabban mutattak ki demielinizáló elváltozásokat ugyanazon agyak normális területeihez képest. Aminosav szintű vizsgálatok rávilágítottak, hogy van egy közös peptidszekvencia a HHV-6A U24 fehérje és a humán bázikus mielin fehérje (MBP) között, amely hét azonos aminosav-maradékot tartalmaz. Az antitestek és az e szekvencia felé irányuló T-sejtek által közvetített immunreakciók fokozottak voltak az MS-betegekben, ami arra utal, hogy a molekuláris mimikri kialakulásának mechanizmusa következik be. Meg kell említeni, hogy a HHV6/MS kapcsolódását több vizsgálat is megkérdőjelezte, ezért további vizsgálatokra van szükség, hogy a pontos etiológiai háttér megállapítható legyen. Az ellentmondások okát további vizsgálatokkal kell tisztázni, azonban az egyik lehetséges tényező az a vizsgált betegek eltérő genetikai profilja lehet.

Gyakori HHV-6A/B-reaktivációt észleltek az SLE-ben más autoimmun kötőszöveti betegségekben szenvedőknél. A Hashimoto-féle pajzsmirigygyulladásban (HT) szenvedő betegek szövettani mintáiban igazolható volt a HHV-6 jelenléte.

A HHV-6 esetében is hasonló kérdések merülnek fel az autoimmunitást kiváltó szereppel kapcsolatban, mint

az EBV esetében. Ugyanis a populáció világszerte magas százalékban akvirálja a fertőzést, ugyanakkor az autoimmunitás csak nagyon ritkán alakul ki a fertőzést követően. Ebben az esetben is fontos szerepet játszik az adott páciens immunogenetikai háttere, különösen a veleszületett immunitás területén.

Humán cytomegalovírus (HCMV)

A legtöbb esetben az immunkompetens HCMV-fertőzött egyének csekély vagy semmilyen tünetet nem mutatnak. A HCMV-fertőzések azonban súlyos szisztémás megbetegedésekhez vezethetnek olyan személyeknél, akiknek gyengült az immunitása, például vastagbélgyulladás, nephritis, splenomegalia, retinitis és encephalitis. A HCMV számos jellemzője alkalmassá teszi a vírust az autoimmun betegségek aktiválására, ideértve a világméretű elterjedtségét, a célsejtek és szövetek széles skáláját, az immunfunkciók modulálásának jelentős mértékét és a latenciát. A HCMV-t összefüggésbe hozták szisztémás szklerózissal (SSc) (vagy szklerodermával), ami egy krónikus, kötőszövetet érintő megbetegedés. Sok vizsgálat azonosított magas HCMV elleni specifikus ellenanyagtitert SSc-s betegekben a kontroll csoporttal szemben. Az SSc-ben szenvedő páciensek több, mint 90%-a rendelkezik ellenanyagokkal az UL94 HCMV fehérjével szemben.

Az SSc mellett a HCMV-t is összefüggésbe hozták az SLE-vel, azonban azok a tanulmányok, amelyek összefüggést találtak a HCMV és az SLE között, viszonylag ritkák az SLE és az EBV összefüggéseket kimutató vizsgálatokhoz képest. Ennek ellenére vannak adatok arra vonatkozóan, hogy az SLE-ben szenvedő betegekben az egészséges kontrollokhoz képest megnövekedett anti-HCMV IgM ellenanyagok mutathatók ki, azonban az anti-HCMV IgG antitestek szintje mindkét vizsgált csoportban azonos volt; ez a megállapítás azt jelzi, hogy valószínűbb, hogy az SLE-s betegekben latens HCMV-reaktiváció következik be az immunszuppresszív gyógyszerekkel való kezelés miatt, nem pedig a HCMV az SLE kiváltója.

Az első autoantitestet SLE-betegnél a hatvanas években sikerült azonosítani, és ez anti-Sm néven vált általánosan ismertté. Az Sm hét fehérjéből áll és kölcsönhatásba lép a kis nukleáris RNS-ekkel (snRNS-ek), kialakítva egy nagyon stabil kis nukleáris ribonukleoprotein (snRNP) magot. Az ilyen típusú autoantitestek gyakrabban voltak kimutathatók azoknál az SLE-betegeknél, akiknél magasabb volt az anti-HCMV IgG antitestek szintje. Sok tanulmány vizsgálta a HCMV és a T1D között kapcsolatot, azonban szignifikáns összefüggést nem sikerült igazolni.

Kanyaróvírus

Kanyaróvírus-fertőzéseket többnyire SM-mel társították. Az SM-betegek körülbelül 75%-ában jelentek meg kanyaróvírus ellenes specifikus ellenanyagok a CSF-ben, és az antitesttiter magasabb volt az MS-betegek szérumban is, az egészséges kontrollok csoportjához képest. Általában a kanyaróvírus elleni ellenanyagszint az életkorral csökken, akár kanyarófertőzés, akár oltás után alakult ki a humorális válasz. Ezzel szemben az ellenanyagszint mind a szérumban, mind a CSF-ben növekvő tendenciát mutat a kor előre haladtával az SM-ben szenvedő betegekben.

Rubeolavírus (RV)

A RV-fertőzés általában enyhe tünetekkel járó fertőző betegség. Az RV-fertőzést összefüggésbe hozták autoimmun betegségekkel, többnyire a T1D-vel. Az RV átvitele az anyáról a magzatra az első trimeszterben veleszületett rubeola-szindróma (CRS) kialakulásához vezethet, ahol a különböző szervek kialakulásának rendellenességei fordulnak elő. A magzat HLA-DR3 haplotípusa predisponáló tényező az autoimmun T1D kialakulásában. A CRS/T1D betegekben végzett laboratóriumi vizsgálatok a hasnyálmirigy szöveteihez kötődő auto-antitesteket detektáltak. Állatkísérletek azt is kimutatták, hogy az újszülött hörcsögöknél a cukorbetegség kiváltható az újszülöttek RV-vel történő fertőzése révén. A RV által kiváltott gyulladásos folyamatok aktiválódását követően a CRS/T1D betegségben szenvedő pácienseknél olyan T-sejteket mutattak ki, melyek reagálnak két RV peptid szekvenciával, melyek a vírus E2 fehérjéjén fejeződik ki. Nagyon sok esetben vizsgáltál a specifikus RV ellenes humorális válasz szerepét az autoimmun mechanizmusok kialakulásában, azonban szignifikáns összefüggést nem sikerült bizonyítani.

Parvovírus-B19 (PVB19)

A PVB19-et gyakran és sokféle autoimmunbetegséggel hozták kapcsolatba, többek között az RA-val, az SLE-vel, a Kawasaki-betegséggel. A lehetséges mechanizmus, hogy a PVB19 Vp1 és Vp2 fehérjék elleni ellenanyagok keresztreakcióba lépnek több gazdasajt eredetű antigénnel, például humán citokeratinnal és GATA1-gyel, kardioli-pinnel.

Coxsackie-B-vírusok

Számos vizsgálatban mutatták ki a CVB-RNS jelenlétét az 1. típusú cukorbetegség vérében. Epidemiológiai felmérésekben is bizonyított, hogy a CVB4-re adott T-sejt-

válasz következtében (a 4-es szerotípusú Coxsackie-vírus-B) fokozódik az 1. típusú cukorbetegség kialakulása, és ennek oka, hogy az enterovírus-specifikus T-sejtek a hasnyálmirigy inzulintermelő sejtjeit károsítják. A vírus képes béta-sejteket fertőzni, ami a béta-sejtek funkcionális károsodásához és erős Natural Killer (NK) sejtek által közvetített gyulladáshoz vezet. Az ennek következtében kialakuló I. típusú interferon (IFN-1) magas expressziójának tudható be a CVB-fertőzést követő béta-sejtek gyors pusztulása. A gyulladás és a béta-sejtek közvetlen citolízise következtében olyan autoantigének aktiválódnak, amelyek autoimmun folyamatot indítanak meg. Fontos szempont, hogy az életkor jelentős szerepet játszik a vírus által kiváltott cukorbetegség kialakulásában. Az autoimmunitás molekuláris hátterében a gyulladós faktorok mellett a molekuláris mimikri is szerepet játszik, ugyanis a vírus 2C proteinje és a hasnyálmirigy béta-sejtjein nagy számban expresszálandó GAD65 (Glutamic acid decarboxylase) között átfedő epitópotokat tartak fel.

SARS-CoV-2

Már a COVID-19-pandémia első szakaszában több közlemény hívta fel a figyelmet a betegséget kiváltó SARS-CoV-2 és az autoimmunfolyamatok kapcsolatára. A vírusfertőzés és az autoimmunitás kapcsolatának relevanciáját az adta, hogy nagyon gyorsan kellett egy új kórokozó ellen oltóanyagot előállítani. Félő volt, hogy az új platformon készült vakcinák reaktogenitása túlságosan magas lesz. Szerencsére az adatok nem támasztották alá ezt a feltevést, a felhasznált több 100 millió oltóanyag beadása után sem emelkedett az oltottak között az autoimmun reakciók száma.

Annak ellenére, hogy még sok adat feldolgozás alatt áll, a fertőzést követő autoimmun mechanizmusok között az alábbiakat bizonyították klinikai mérések.

Az immunrendszer túlzott stimulálása. A COVID-19 a gyulladást elősegítő citokinek szérumkoncentrációjának nagyfokú növekedésével jár, ami a betegség közepes vagy súlyos formája esetén fordul elő. Különösen az IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-17, TNF, GM-CSF szérumszintjének növekedését mérték, ezt más néven „citokinvihar” névvel jellemezzük. A tanulmányok azt is kimutatták, hogy a COVID-19-fertőzésben elhunytak között magasabb a ferritin szintje. A megváltozott gyulladós környezet számos autoimmun mechanizmus kialakulását segítheti.

Molekuláris mimikri. A vírus azon képességével párhuzamosan, hogy az immunrendszer hiperstimulációját indukálja, a legújabb eredmények rámutattak az elsődleges szekvencia homológiájára a humán proteinek és a

SARS-CoV-2 összetevői között. Ezek a keresztreakáló ellenanyagok a molekuláris mimikri alapján hozzájárulnak az autoantitestek termeléséhez.

Neutrofil extracelluláris csapdák szerepe. A neutrofil extracelluláris csapdák (NET) aktiválása egy dinamikus folyamat, amely fontos szerepet játszik a veleszületett immunitásban. A neutrofilek antimikrobiális aktiválása számos előnnyel jár kórokozók elpusztításában, miközben minimálisan csökkenti a gazdasejtek károsodását. A NET-ek az extracelluláris rostok hálózata – amelyek elsősorban DNS-ből és a hozzá kapcsolódó fehérjékből állnak, és a neutrofilekből alakul ki – megkötik a kórokozókat. Azonban a NET-ek saját antigéneket tartalmaznak, ami bizonyos esetekben autoimmun folyamatok beindítását eredményezheti. Így a túlzott NET-képződés szerepet játszhat az autoimmun válasz kialakulásában SLE, RA és MS esetén. Továbbá a túlzott NET-aktivitás szerepet játszik a korai érrendszeri öregedésben és a szív- és érrendszeri betegségek, az SLE súlyos szövődésmegnyek kialakulásában.

A túlzott NET-képződés és a neutrofil-asszociált citokinválaszok szintén összefüggésben állnak a SARS-CoV-2 patogenezissel, általuk a vírus autoimmun folyamatokat indukálhat.

Autoantitestek COVID-19-ben szenvedő betegeknél. Egy közel 1000 fős klinikai vizsgálat kimutatta, hogy életveszélyes COVID-19 tüdőgyulladásban szenvedő betegek közül több, mint 10%-nak volt neutralizáló ellenanyaga az I. típusú interferonokkal (IFN) szemben. Ezt a jelenséget tünetmentes vagy enyhe SARS-CoV-2-fertőzésben szenvedő egyének esetében nem tapasztalták. Az IFN-ek a citokinek kiterjedt altípusa, amelyek kulcsfontosságúak az immunválasz megfelelő szabályozásában, így az ellenük irányuló autoantitestek egyes személyeknél hozzájárulhatnak a súlyos COVID-19 kialakulásához.

Autoimmun betegségek SARS-CoV-2-fertőzött betegeknél. A SARS-CoV-2 immunrendszer hiperstimulált állapotát kezdeményező, az autoantitestek szintéziséhez vezető adatok mellett bizonyított, hogy a fertőzésben szenvedő betegek között új autoimmun betegségek alakulnak ki, mint például: Guillain-Barré-szindróma, Graves-kór, Kawasaki-betegség, gyermekeknél az 1-es típusú cukorbetegség, az autoimmun hemolitikus vérszegénység (AIHA).

A molekuláris mimikri a súlyos COVID-19 alapja lehet, és kifejezetten hozzájárulhat az autoimmun betegségek kialakulásához. Fontos hangsúlyozni, hogy a SARS-CoV-2 és a humán fehérjék közötti keresztreakció potenciális kockázata sokkal nagyobb, ha figyelembe vesszük, hogy a vírus szerkezeti fehérjéinek pentapeptid mintázata sok humán fehérjével mutat átfedést.

Következtetés

Az autoimmunitás kialakulása többnyire különböző tényezők kombinációjától függ, mint például a genetikai hajlam, a hibás immunválasz és a környezeti kiváltó tényezők, közöttük vírusfertőzések. E tényezők mindegyike, beleértve a vírusok által okozott infekciókat, hozzájárul az autoimmun betegségek kialakulásához. Azonban még mindig nem világos a pontos összefüggés molekuláris szinten. Fontos megjegyezni azt is, hogy az autoimmun betegségben szenvedő betegek nagy részét immunszuppresszív gyógyszerekkel kezelik, amelyek hozzájárulhatnak a fertőzés súlyosbodásához, vagy megfelelő környezetet teremtenek a latens vírus újbóli aktiválásához és replikációjához.

Másrészt az autoimmun betegségekre vonatkozó szakirodalom többnyire Európában és az Egyesült Államokban alapuló tanulmányokból áll. Tekintettel a gene-

tikai háttér különbségeire a fejlett világban meglehetősen megalapozott kutatási eredmények nem feltétlenül alkalmazhatók kevésbé jól tanulmányozott populációkban és országokban.

Befejezésül fontos felhívni a figyelmet arra, hogy sok vírusfertőzés megelőzésére rendelkezésre áll hatékony, aktív immunterápia, az oltóanyagok. Az autoimmun mechanizmusok jobb megértése, főleg a vírus által indukált betegségek esetében hozzájárulhat az autoimmun betegségek oltóanyagok segítségével történő terápiájához.

IRODALOM

- Petrányi Győző. Klinikai immunológia. Medicina, 2000.
Takács Mária. Klinikai és járványügyi virológia. Vox Medicina, 2010.
Erdei Anna. Immunológia. Medicina, 2012.
Ludwig Endre. Infektológia. Medicina, 2021.

53. VÍRUSFERTŐZÉSEK IMMUNSZUPPRIMÁLT ÁLLAPOTBAN

VARGA MARINA

Vírusinfekció és az immunrendszer

Az egészséges ember számára a vírusfertőzések nagy része nem jelent életveszélyt. A gyógyulásban kiemelt szerepe van az immunrendszernek, amely feladata az idegen antigének felismerése, a saját és az idegen eredetű fehérjék elkülönítése, az idegen anyag eliminálása és a hosszú távú védettség kialakítása. Az immunitás összetett humorális, celluláris és idegi folyamatok révén biztosítja a szervezet épségét a nem sajátként felismert mikroorganizmusokkal szemben.

Az immunhiányos állapotok ismeretének fontos gyakorlati jelentősége van. A humorális immunitás csökkenésével járó állapotok elsősorban örökletes betegségek formájában fordulnak elő, míg a celluláris immunrendszer funkcióromlása leggyakrabban az átvészelt fertőzés vagy jatrogéniaként immunosuppresszív vagy kemoterápiás kezelés miatt jön létre.

A szervátültetés a XX. századi medicina egyik legnagyobb sikertörténete. A több mint fél évszázaddal ezelőtt végzett első veseátültetés óta a transzplantáció folyamatosan növekvő teret nyer a végstádiumú szervelégtelenségek kezelésében. A várható túlélési idő egyre nő, és a sebészeti technikák és a gyógyszeripar vívmányainak köszönhetően több szervtípust lehet sikeresen transzplantálni.

Az immunosuppresszió biztosítja az átültetett szerv (graft) tartós védelmét a kilökődéssel szemben, alkalmazására a szervátültetést követően folyamatosan szükség van, elhagyása a heveny kilökődési reakció lehetőségét hordja magában, a graft károsodását eredményezheti. Azonban az immunosuppresszió a szervátültetés olyan szükséges velejárója, amely nem kívánt, hátrányos következményekkel is járhat. A gyógyszeresen csökkentett működésű immunrendszer nem támadja meg a beültetett szervet, ugyanakkor nem biztosít kellő védelmet a szervezet részére a fertőzésekkel és onkológiai betegségekkel szemben. Már a szervátültetés történetének korai időszakában észlelték, később pedig egyértelművé vált, hogy a súlyos és szokatlan formában zajló infekciók a

transzplantált betegek körében gyakoribbak, mint az ép immunitású személyekben. A megnövekedett fertőzés- és daganatgyakoriságot a gyógyszeresen ledált celluláris immunrendszer antivirális és tumorelles szerepének károsodása okozza. A vesetranszplantált betegek mortalitásának okait elemző vizsgálat adatai szerint a halálozás közvetlen oka 29%-ban fertőzés: ebből 35%-ban szepszis, 22%-ban bakteriális fertőzés, 24%-ban invazív virális fertőzés és 18%-ban invazív gombainfekció.

Az immunosupprimált állapotban gyakran előforduló jellegzetes fertőzések kórokozói között kiemelt szerepe van a vírusoknak. A vírusokkal szembeni védelemben mind a celluláris, mind a humorális immunitás szerepe fontos. Az immunosuppresszív szerek jelentős része befolyásolja a sejt immunitás működését: gátolja a T-sejtek aktivációját, proliferációját és funkcióját, akadályozza a limfociták migrációját. A celluláris immunitásnak olyan vírusok elleni védelemben van nagy szerepe, amelyek a primer fertőzést követően nem tűnnek el a szervezetből, hanem – általában tünetmentesen – jelen vannak az egyén élete végéig. Ilyenek a *Herpesviridae*, *Polyomaviridae*, *Papillomaviridae* családba tartozó vírusok. Az immunosuppresszív szerek alkalmazásakor a celluláris immunrendszer nem képes az időnként a gazdasejtekből kiszabaduló vírusokat inaktiválni, és tünetekkel járó reaktiválódás (szekunder fertőzés) következik be. A súlyosabb tünetekkel járó primer fertőzés esetén a szeronegatív recipiens leggyakrabban szeropozitív donorból származó szervvel fertőződik.

Immunosuppresszió mellett kialakult vírusfertőzésnek számos olyan jellegzetessége van, amelyek megnehezítik a diagnózis gyors felállítását:

- Az fertőzés korai stádiumában a még enyhe tünetek gyorsan átcsaphatnak súlyos – intenzív terápiát igénylő és életet veszélyeztető – állapotba.
- A klinikai tünetek jellegtelenekek, nem típusosak, ezért a megfelelő diagnosztikai módszereket és a célzott terápiát nehéz kiválasztani.
- A diagnosztikai lehetőségek csökkent immunitású betegek esetében korlátozottak: a hagyományos esetekben jól értékelhető szerológiai módszerek alkalmazása elővigyázatosságot igényel, mivel az akut

vírusinfekcióra jellemző specifikus IgM megjelenése immunszuppresszió mellett késik vagy elmarad, de ha megjelenik, akkor az akut fertőzés lezajlása után még hónapokig kimutatható. Transzplantáció után a heveny vírusfertőzés kimutatására törekedni kell olyan diagnosztikai eljárás alkalmazására, amely a vírus vagy összetevőinek a kimutatásán alapszik vérből, egyéb testi folyadékokból vagy szöveti mintából: direkt vírusizolálás, antigenemia (immuncytokémia), immunhisztokémia és a mára már széles körben elterjedt modern molekuláris technológián alapuló módszerek (Nucleic Acid Testing – NAT). A laboratóriumi szakemberek világszerte elindították azt a munkát, amely a molekuláris diagnosztikai eljárások harmonizációjához vezet. Fontos lépés volt a laboratóriumok közötti eredményvariabilitás csökkentése érdekében a közös kalibrátor alkalmazásának bevezetése. Ezt az igényt szolgálják a Biológiai Standardok és Kontrollok Nemzetközi Intézete (NIBSC) által kifejlesztett WHO nemzetközi standardok (IS). A nemzetközi standardok alkalmazása javítja a NAT minőségét, de további összehasonlító tanulmányokra van szükség.

A transzplantált betegek ellátását és követését számos rendszeresen megújuló nemzetközi ajánlás szabályozza. Az infekciókra vonatkozó ajánlások és protokollok köve-

tése és egységes alkalmazása segíti a transzplantált betegek sikeres ellátását.

A vírusfertőzések jellegzetességei és diagnosztikája az immun-szupprimált betegek ellátásában

Az alábbiakban olyan vírusfertőzések jellegzetességeiről lesz szó, amelyek lefolyása, diagnosztikája és terápiája odafigyelést és jártasságot igényel immunszupprimált állapotú betegek esetében, különös tekintettel szolid-organ transzplantáción átesett és immunszuppresszív kezelésben részesülő személyekre.

Herpesviridae család

A gazdasejtben latensen megbúvó vírusok közé tartoznak a *Herpesviridae* család tagjai (53.1. táblázat).

A lakosságban széles körben elterjedt *humán herpes simplex vírus-1 és -2* szerotípusai (HHSV-1, -2) gyakran okoznak lokális elváltozásokat mind a sérült, mind az egészséges immunitású egyének között, de az immunhiányos betegek esetében ritkán ugyan (kevesebb, mint 1%-ban) súlyos lefolyású viscerális HSV-fertőzés (hepatitis, oesophagitis, colitis, encephalitis) vagy generalizált infekció (pustulosis varicelliformis Juliusberg–Kaposi)

53.1. táblázat. A *Herpesviridae* család emberre patogén vírusai

Hivatalos név	Használt név	Alcsalád/a gazdasejt típusa és a replikációs ciklus jellemzői alapján	Leggyakoribb betegségek
Human Herpesvirus 1	<i>herpes simplex vírus-1 (labialis)</i>	alfa	labiális kiütés, keratoconjunctivitis, encephalitis
Human Herpesvirus 2	<i>herpes simplex vírus-2 (genitalis)</i>	alfa	genitális kiütés, congenitális herpeszbetegség
Human Herpesvirus 3	<i>varicella-zoster vírus</i>	alfa	bárányhimlő, övsömör, encephalitis
Human Herpesvirus 4	<i>Epstein–Barr-vírus</i>	gamma	mononucleosis infectiosa, Burkitt-lymphoma
Human Herpesvirus 5	<i>humán cytomegalovírus</i>	béta	mononucleosis, hepatitis, pneumonia, gastroenteritis, retinitis
Human Herpesvirus 6 A-B		béta	exanthema subitum, pneumonia
Human Herpesvirus 7		béta	pityriasis rosea, pneumonia
Human Herpesvirus 8	<i>Kaposi-sarcoma-asszociált herpesvírus (KSHV)</i>	gamma	Kaposi-sarcoma

is kialakulhat. A jellegzetes bőr- és nyálkahártya-elváltozások a klinikai vizsgálat során felismerhetők, de az infekció szükség esetén mikrobiológiai módszerekkel is bizonyítható: a bőrelváltozások – a hólyagbennék, bőrkaparék vagy a biopsziás minta – NAT vizsgálattal. A szerológiai elemzést elsősorban a szervrecipiensek védetségének vizsgálatára alkalmazzák (specifikus IgG kimutatása). Az encephalitis diagnózisához vérsavó és liquor párhuzamos szerológiai és PCR vizsgálatára van szükség. Súlyos esetben a kezelés magas dózisu intravénás acyclovirral történik.

A *varicella-zoster vírus* (VZV) szeronegatív transzplantált betegek 4–7%-ában magas mortalitással járó, súlyos fertőzést okozhat (pneumonia, enteralis varicella, hepatitis, encephalitis). Ilyen esetekben fontos a mielőbbi antivirális kezelés megkezdése magas dózisu acyclovirral. Szükséges a transzplantációs listára felvett recipiensek VZV-vel szembeni védetségének megállapítása szerológiai módszerrel. Ha a recipiens szeronegativnak bizonyul, még lehetőleg a transzplantáció előtt el kell végezni a beteg aktív immunizálását. A VZV-ellenes oltóanyag élő gyengített vírust tartalmaz, ezért az ajánlásoknak megfelelően az oltásokat még az immunrendszert gyengítő terápia megkezdése előtt kell elvégezni annak érdekében, hogy az immunválasz megfelelő legyen, és tartós immunitás alakuljon ki VZV ellen, továbbá annak érdekében, hogy ne alakuljon ki szövődmény. De tapasztalatok szerint szükség esetén a transzplantált gyermekek aktív immunizálása is elvégezhető megfelelő óvintézkedések betartása mellett. Az akut infekció laboratóriumi vizsgálata és a súlyos esetek kezelése azonos a HSV-vel kapcsolatban leírtakkal.

Az *Epstein-Barr-vírus* (EBV) a mononucleosis infectiosa szindrómától kezdve egészen az életet veszélyeztető lymphoproliferatív megbetegedések kialakulásáig különböző súlyosságú kórkép formájában jelentkezhet. Transzplantációt követően kialakult tumorok 2–9%-a lymphoretikuláris neopláziák (poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség – PTLD) közé sorolható. A poszttranszplantációs lymphomák 85%-a B-sejt eredetű, melynek mintegy 80%-a EBV-asszociált. A PTLD leggyakrabban olyan transzplantáltaknál alakul ki, akik EBV-szeronegativak voltak recipiensként (leggyakrabban gyermekek), és a primer fertőzést már immunszupprimált állapotban kapták meg. A PTLD kockázatának 10–20-szoros növekedését jelenti, ha EBV-szeronegativ recipiens EBV-szeropozitiv donortól kap szervet.

A transzplantáció előtt már lezajlott EBV-infekcióra utaló védetség kimutatására szerológiai vizsgálatot kell végezni mind a donor, mind a recipiens esetében, így kiderülhet, mely betegek tartoznak a magas rizikócsoportha a PTLD-kialakulás szempontjából. Transzplantáció után különös figyelmet kell fordítani a követés során az

esetleges EBV-fertőzés kimutatására, amely kvantitatív PCR (NAT) vizsgálattal történik vérből szűrés jelleggel: az EBV genomi kópiaszámát követik vérplazmában és mononukleáris sejtfrakcióban. A PTLD szempontjából fontos határértékek a következők: vérplazmában 10 000 db kópia/ml, mononukleáris sejtekben 5000 db kópia/mikrogramm DNS. Amennyiben EBV-titeremelkedés észlelhető, az immunszuppresszív kezelés csökkentése lehet szükséges, és a beteget PTLD irányába kell tovább vizsgálni. Korai stádiumban gyakran sikeres a polikemoterápia, az immunterápia (anti-CD-20) és az immunszuppresszív kezelés csökkentése. A lymphomák többsége poliklonális, de immunszuppresszió esetén előfordul monoklonális átalakulás is (szelekció). Ilyenkor a lymphoma növekedése az immunszuppresszív terápia megszüntetésekor sem áll meg. Irodalomban beszámoltak arról, hogy szervtranszplantációt követően profilaxis céljából tartósan alkalmazott immunglobulin vagy hyperimmunglobulin csökkentette a korai PTLD kialakulását.

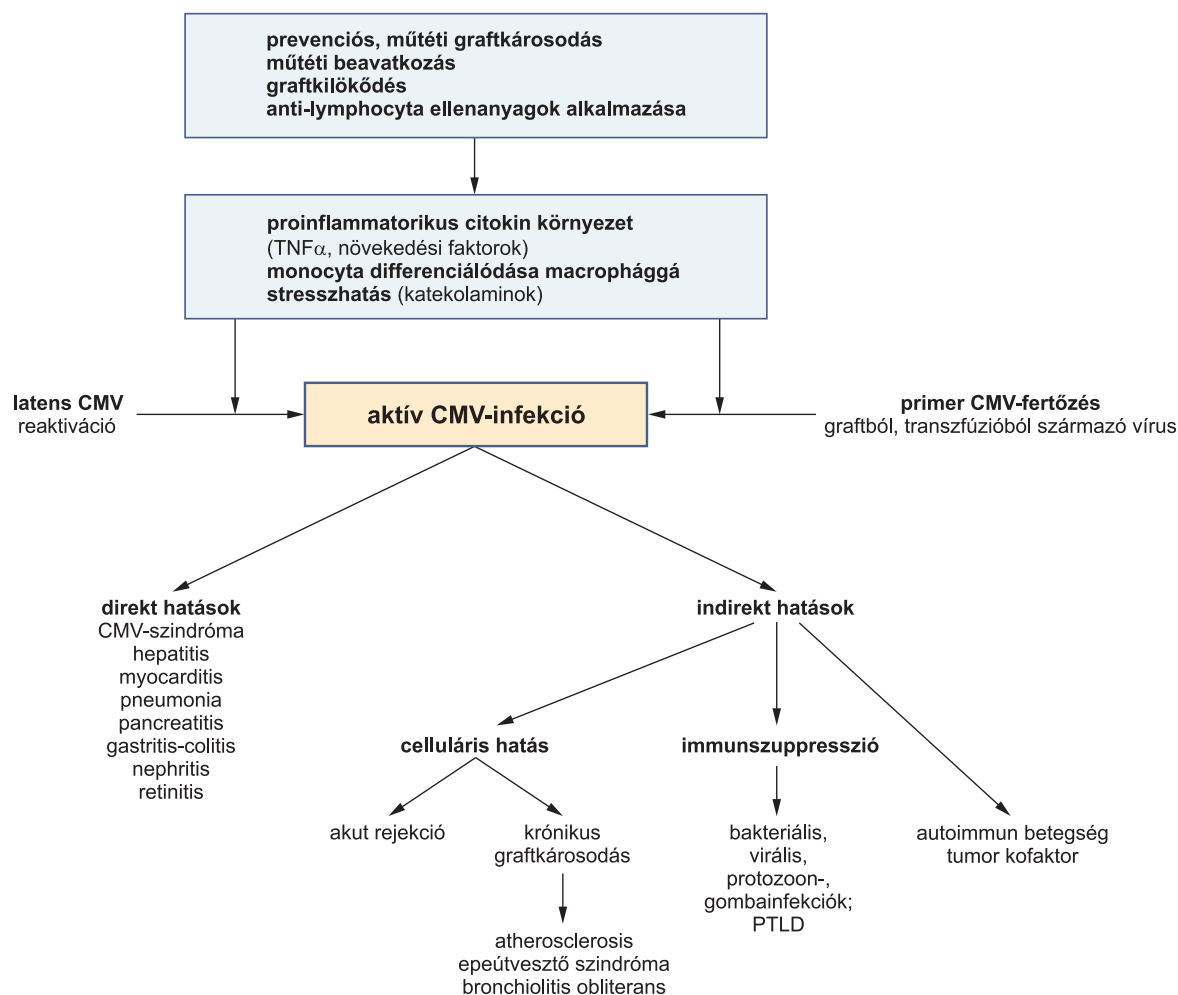
A *humán cytomegalovírus* (CMV) átvészeltsege Magyarországon a fiatal felnőtt lakosságban 86%-os. Klinikailag manifeszt fertőzés ritka, legtipusosabb megjelenési formája a mononucleosis infectiosa szindróma. Azonban immunszupprimált állapotban a különböző súlyosságú tünetekkel járó CMV-infekció az egyik leggyakoribb virális infekció. A transzplantált betegek 60–90%-ában alakul ki tünetes vagy tünetmentes, de pozitív laboratóriumi eredményekkel járó CMV-fertőzés. Az infekció előfordulása és súlyossága szervátültetetteknél több tényezőtől függ, a rizikófaktorokat az 53.2. táblázatban foglaltuk össze. Súlyos tünetek (pneumonia, gastrointestinitis, hepatitis) akkor alakulnak ki leggyakrabban, amikor a primer fertőzés transzplantáció után – immunszupprimált állapotban – következik be. Megelőzés szempontjából fontos lenne, hogy a szeronegativ recipienseknek szeronegativ szerv- és vérdonort válasszanak. A szeronegativ donorok alacsony száma miatt más preventív stratégiákhoz kell folyamodni. Ilyen a szeronegativ recipiens profilaktikus kezelése antivirális gyógyszerekkel (valganciclovir) a korai poszttranszplantációs időszakban (poszttranszplantációs első 100 vagy 200 napban). Ez az eljárás költséges ugyan, de bizonyítottan csökkenti a primer CMV-fertőzés előfordulásának gyakoriságát és súlyosságát, csökkentve a súlyos esetek kezelésének és a hospitalizációnak a költségeit. Ami még fontosabb, hogy a profilaxis javítja a graft és a beteg túlélését. A másik lehetőség a preemptív terápia alkalmazása, amikor a beteg szoros klinikai és laboratóriumi követés mellett csak akkor kap CMV-ellenes kezelést, amikor a CMV-fertőzés tünetei még nem fejlődtek ki, de a laboratóriumban a beteg mintáiban a CMV szaporodása már észlelhető. Ez a megközelítés jól felszerelt és nagy kapacitású laboratóriumot és a beteg oldaláról

megfelelő együttműködést igényel. Megfelelő megoldás lenne a CMV ellenes vakcina alkalmazása szeronegatív recipiensekben. Különböző technológiával készült vakcinák sokaságával folynak vizsgálatok. Van, amelyik már fázis II. vizsgálati stádiumban van, de még nem rendelkezünk gyári oltóanyaggal, amely alkalmazható lenne CMV-szeronegatív recipiensekben vagy fiatal nőkben (a congenitalis CMV-fertőzés kivédése érdekében).

Jelenleg a legtöbb transzplantációs központban – *Kotton Camille* nevével fémjelzett – 2018-ban és 2019-ben aktualizált irányelveket alkalmaznak mind az infekciók profilaxisa, mind az akut fertőzések terápiája kérdéseiben.

A latens CMV reaktivációjának menetét és az akut fertőzés hatásait immunuszupprimált állapotban az 53.1. ábrán foglaltuk össze. A fertőzés első kritikus lépése – akár primer fertőzésről, akár reaktivációról van szó – a vírus aktivációja, kikerülése a latenciából. A CMV-latencia egy stabil állapot. A latens állapot megszűnéséhez, vagyis a reaktivációhoz speciális ingerekre van szükség: a fő kiváltó ok a gyulladásos környezetben magas mennyiségben termelődő Tumor Necrosis Faktor (TNF- α). A ke-

ringésben felszaporodó TNF- α kötődik a CMV-hordozó sejtek TNF-receptoraihoz. Ezzel aktiválja a proteinkináz C-t és a nukleáris transzkripció faktor (NF- κ B), ennek eredményeképpen egy aktivált heterodimer termék bekerül a magba, kötődik a CMV azonnali-korai enhancer régióhoz, és elindítja a virális replikációt. Másik vonalon a stressz katekolaminok – adrenalin és noradrenalin – megemelik az intracelluláris ciklikus AMP (cAMP) szintjét, amely szintén stimulálja a virális azonnali-korai enhancer/promóter régiót. A cAMP-n keresztül hatnak a gyulladásos folyamatokban termelődő proinflammatorikus prosztaglandinok is. Ezek a reaktiváló mechanizmusok magyarázatot adnak arra a megfigyelésre, hogy a CMV-infekció szervtranszplantáltaknál különböző folyamatokhoz kapcsolódik: szepszishez, allograft rejekcióhoz, májelégtelenséghez, antithymocita globulin (ATG) adásához. A felsorolt folyamatok mind rendelkeznek TNF- α szintemelő hatással. Érthetővé válik a „második hullám fenomen” is: fertőzéses eredetű gyulladások (urosepsis, *Streptococcus pneumoniae* eredetű tüdőgyulladás, peritonitis) után 2–3 héttel megemelkedik a CMV replikációs rátája.



53.1. ábra. A latens CMV reaktivációjának menete és az akut fertőzés hatásai immunuszupprimált állapotban (készült Preiksaitis-ábra felhasználásával)

A CMV direkt hatásai a fertőzés tüneteiben nyilvánulnak meg. *Ljungman* 2002-ben határozta meg a transzplantáltak CMV-fertőzésével és betegségével kapcsolatos fogalmakat, amelyeket később, 2017-ben az öszszegyűlt tapasztalatoknak megfelelően megújított (53.3. táblázat). Azóta a legtöbb közlemény – némi kiegészítéssel – *Ljungman* besorolása szerint osztályozza a fertőzés jeleit, amelyek származhatnak lokális CMV-infekcióból, viraemiával járó fertőzésből és szövetinvaszív vírusszaporodásból.

A súlyos CMV-fertőzés kialakulásának elkerülése érdekében fontos a mielőbbi diagnózis felállítása és az antivirális kezelés megkezdése.

Ismeretlen eredetű, de CMV-fertőzésre jellemző tünetekkel járó betegség esetén (pl. virális pneumonia) fontos a *Herpesviridae* család többi tagjának, a légúti vírusok (influenza, parainfluenza, RSV, adenovírus, koronavírus stb.) és egyéb mikroorganizmusok irányába is elvégezni a laboratóriumi vizsgálatokat. A CMV-fertőzés diagnosztikája összetett, mindenképpen arra kell törekedni, hogy a kiválasztott laboratóriumi módszer a vírusantigének és/vagy a nukleinsav kimutatására irányuljon a beteg váladékaiból (vérből, pneumonia esetén bronchusmosó folyadékából [BAL]). A CMV-fertőzés diagnosztikai lehetőségeit immunszuppresszió mellett az 53.4. táblázatban, a CMV Kvantitatív PCR (QPCR) eredményeinek értékelési szempontjait az 53.5. táblázatban foglaltuk össze.

A laboratóriumi vizsgálatokkal igazolt akut CMV-fertőzés kezelése intravénás ganciclovir, ritkán előforduló ganciclovir-rezisztencia esetén foscarnet, hyperimmun gammaglobulin adásával lehetséges. A valganciclovir (ganciclovir valin észtere) orális gyógyszer, amely segítségével egyszerűbb lett a profilaxis, biohasznosulása 10-szer nagyobb, mint az orális gancicloviré.

Az utóbbi időkben új CMV-ellenes antivirális szerek kerültek a klinikusok látókörébe: letermovir, maribavir, artesunate. Hatásmechanizmusuk eltér a ganciclovirétől, ezért előzetes eredmények alapján ganciclovir-rezisztens CMV törzsek esetében is hatékonyan alkalmazhatók, és a ganciclovir egyes toxikus mellékhatásai is kivédhetők. Súlyos, elhúzódó CMV-fertőzés esetén hyperimmun gammaglobulin adása is indokolt lehet. Csontvelő-transzplantáció után kialakult súlyos, kezelésrezisztens CMV-fertőzés gyógyítására az említett antivirális terápia mellett új hatékony eljárást is alkalmaznak: CMV-szeropozitív donortól származó ex vivo manipulált vírusspecifikus T-lymphocytá transzfúzióval nemcsak CMV-, hanem EBV- és adenovírusfertőzést is kezelnek sikeresen.

A *humán herpesvírus-6* (HHV-6) az exanthema subitum, a 6. kiütéses gyermekbetegség kórokozója. A kiütésekkel és lázzal járó betegség a lakosság nagy részében még gyermekkorban lezajlik. A primer infekciót követően – a többi herpesvírushoz hasonlóan – a HHV-6 is latens állapotban van jelen a szervezet sejtjeiben. Az immunszupprimált betegek esetében a CMV-fertőzés

53.2. táblázat. A CMV-fertőzés rizikótényezői transzplantált személyekben

	Rizikótényező	Hatásai
1.	Recipients-/donor+ CMV-szerostátusz – magas rizikó	Immunszupprimált állapotban a CMV primer fertőzés súlyosabb tünetekkel jár, mint a rekurrens infekció: 92% viraemia, 40–65% tünetes fertőzés, 10–15%-ban szövetinvaszív CMV-betegség alakul ki az első 3 hónapban profilaxis nélkül.
2.	Az immunszuppresszív kezelés minősége	Immunszuppresszív szerek magas vérszintje esetén nő a CMV-fertőzés előfordulása. Magas mycophenolate mofetil emeli a CMV eredetű gastrointestinitis kialakulásának veszélyét.
3.	A graftkilökődés és kezelése	Immunmoduláló hatása és a rejekció kezelésekként alkalmazott fokozott immunszuppresszió elősegíti a reaktiválódott CMV szaporodását. Sztteroidrezisztens graftkilökődés miatt alkalmazott poliklonális ellenanyagok (ATG) négyzseresére emelik a CMV-infekció kialakulásának veszélyét.
4.	A beültetett szerv típusa	A legmagasabb rizikót a tüdő- és béltranszplantáció jelenti a szervek magas lymphoid szövettartalma miatt. A veszélyeztetettség a következő sorrendben csökken: tüdő-, bél-, szív-, hasnyálmirigy-, máj- és vesetranszplantáció.
5.	Egyéb rizikótényezők	<ul style="list-style-type: none"> ▪ donor és recipients „HLA-mismatch” ▪ a recipients egyes HLA-típusai: HLA-A2, HLA-DR6, -DR7, HLA-DQ3 ▪ CMV kevert törzseivel történt fertőzés ▪ retranszplantáció ▪ HHV-6 és HHV-7 koinfekció ▪ mTOR inhibitor alkalmazása a rizikót csökkenti

gyanús tünetek (láz, pneumonia, hepatitis) hátterében a HHV-6-infekció (reaktiváció) is állhat.

A *humán herpesvírus-7* (HHV-7) a HHV-6-hoz hasonlóan a primer fertőzést követően a T-lymphocytákban szaporodik. Növekedési tulajdonságai is a HHV-6-tal azonosak, és a két vírus epitópjai részleges keresztreaktivitást mutatnak. Bár mindeddig a HHV-7-et még nem sikerült igazolni tünetes megbetegedés okaként, az összegyűlt adatok alapján valószínű, hogy a herpes-7 vírusnak is szerepe lehet az immunhiányos egyének megbetegedéseiben.

Immunszuppresszió esetén HHV-6-nak és HHV-7-nek bizonyítottan kofaktor szerepe van a pneumóniával járó súlyos állapotok kiváltásában (ARDS kialakulása). Kimutatásuk immunszupprimált állapotban NAT-tal történik.

A *Kaposi-sarcoma* (KS) időskorban előforduló vascularis tumor. Ez a malignitás egészséges immunitá-

sú egyéneknél ritka, de a transzplantált betegek között gyakrabban fordul elő – éppúgy, mint az AIDS-es homoszexuálisok körében. *Chang* felvetette a KS infekciós eredetét. A KS-sejtekben a gammaherpesvirusok tagjainak DNS-ével homológ, de nem azonos szekvenciákat talált, ami a humán herpesvírus-8 (HHV-8/KSHV) létezését igazolja. A KS kialakulásában szerepet játszó faktoroknak csak egyike lehet a HHV-8. Transzplantációt követően a fertőzés pancytopeniával járó általános lázas állapot tüneteivel jelentkezik, közben a proinflammatorikus cytokinek felszaporodása (Kaposi-sarcoma herpesvirus-associated inflammatory cytokine syndrome – KICS) miatt graftkárosodás alakulhat ki. A mediterrán régióban magasabb az átfertőzöttség: szervrecipiensek 2,1%-ában alakul ki tünetes fertőzés. Ezért endémiás területen javasolt a donorok/recipiensek szerológiai szűrése.

53.3. táblázat. A transzplantáltak CMV-fertőzésével, betegségével és a diagnosztikával kapcsolatos fogalmak Ljungman szerint

I. Alapfogalmak

1. *CMV-infekció*: bizonyítja a CMV izolálása vagy a vírusfehérjék vagy a nukleinsav kimutatása bármely váladékból (plazma, savó, liquor, vizelet, BAL, szövet)
2. *CMV-replikáció*: CMV-szaporodás
3. *Primer CMV-fertőzés*: olyan személyekben fordul elő, akik előzőleg nem találkoztak a CMV-vel, nincs szerológiai jele a régebbi fertőzésnek
4. *Rekurrens CMV-fertőzés*: új CMV-fertőzés olyan személyben, akinél kimutatható a régebbi CMV-fertőzés (szerológia), de legalább 4 hétig nem volt jele az akut infekciónak. Lehet a latens vírus reaktivációja (endogén) vagy reinfekció (exogén)
5. *CMV-reinfekció*: új CMV-törzssel történt infekció
6. *CMV-reaktiváció*: előző CMV-törzs azonos a jelen fertőzést okozó törzssel

II. CMV-betegség

1. *CMV-szindróma* – csak a szolid organ transzplantált betegek esetében használható a fogalom. A következő tünetek közül legalább egy előfordul: legalább 2 napig tartó láz ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$), gyengeség, izom-ízületi fájdalom, leukopenia (<3500 sejt/mikroL), thrombocytopenia ($<100\ 000$ sejt/mikroL), atípusos lymphocyták megjelenése ($>5\%$), májenzimek legalább kétszeres emelkedése (nem májtranszplantált betegek esetében) és CMV-pozitív vérvizsgálati teszt (CMV-antigenemia vagy NAT)
2. *CMV-betegség (szervi manifesztációkkal jár)*: a szerv betegségének megfelelő tünetek jelenléte és – lehetőség szerint – a szervből vett biopsziamintából történt vírusizoláció, immunhisztokémiai vagy DNS-hibridizációs vizsgálat
A következő gyulladásozó kórképek alakulhatnak ki a végszervekben: pneumonia, gastrointestinális betegség, hepatitis, retinitis, encephalitis, nephritis, cystitis, myocarditis, pancreatitis.

III. Laboratóriumi diagnosztikai alapfogalmak

1. *Viraemia* – vírusizolálással történt CMV-kimutatás vérből
2. *Antigenemia* – a CMV pp65 antigén kimutatása polimorfonukleáris leukocytákban
3. *DNAemia* – CMV-DNS kimutatása vérmintákból, WHO CMV nemzetközi standardok alkalmazása javasolt
4. *RNAemia* – CMV-RNS kimutatása vérmintából (genom transzkripció bizonyítása), ritkán alkalmazott módszer

53.4. táblázat. A CMV-fertőzés diagnosztikája szervtranszplantációval kapcsolatban

A szerológiai vizsgálat alkalmas a transzplantáció (Tx) előtti kivizsgálásra

1. Recipiens/donor szerostátusz kivizsgálás transzplantáció előtt:
R-/D+ CMV-szerostátusz a fertőzési rizikó prediktora, a konstelláció ismerete befolyásolja a profilaxis tervezését
2. Transzplantáció után a CMV-fertőzést követően eredetileg szeronegatív R-ben az anti-CMV IgG megjelenése a rekonvaleszcencia jele
3. Szerológiának nincs szerepe az akut CMV-fertőzés diagnosztikában szolid szervtranszplantációt követően

A celluláris immunitás vizsgálata – leggyakrabban a CMV-specifikus CD4+ és CD8+ sejtfunkció vizsgálata – prediktív értékű lehet magas rizikó megítélésére.

Gyakorlatban – a 100 napig tartó CMV-fertőzés profilaxis után segít eldönteni, hogy folytassák-e a profilaxist még 100 napig.

Javasolt CMV-fertőzés diagnosztika szolid szervtranszplantáció után:

Az CMV-fertőzés kimutatására és a beteg követésre „viral load” meghatározó tesztek alkalmasak:

1. Antigenemia-teszt (pp65 virális Ag kimutatása vérből – immuncitokémiai módszerrel)
2. QNAT (quantitative nucleic acid amplification testing)
3. Szövetinvaszív CMV-betegség esetén – biopsziával nyert szövet immunhisztokémiai vagy DNS hibridizációs vizsgálata

53.5. táblázat. A CMV-fertőzés laboratóriumi kimutatása kvantitatív NAT módszerrel – az eredmények értékelési szempontjai

A kvantitatív NAT eredmény értékelésénél figyelembe venni:

- a beteg állapotát–tüneteit, milyen rizikóval rendelkezik, milyen típusú transzplantációról van szó, részesült-e a beteg rejekcióellenes terápiában – egyedi értékelés
- a „viral load” kinetikát kell figyelni, nem az eredmény abszolút értéket
- az első poszttranszplantációs 3 hónapban magas rizikó esetén hetente 1x kell vizsgálni szűrés jelleggel – ez a preemptív terápia feltétele
- egyforma módszerrel, ugyanolyan típusú mintából kell követni a beteget
- a titer minimum 2-3-szoros változását tartják szignifikáns változásnak (preemptív terápia kezdése/abbahagyása és akut infekció esetén – iv. kezelés szempontjából)

Papillomaviridae család

A Papillomaviridae családba tartozó humán papillomavírus (HPV) esetében genotípusokról (DNS-típusokról) beszélünk, mert a HP-vírusok különbségei csak genomvizsgálattal mutathatók ki. Az 1-3., 6., 11., 16., 18., 26., 40., 42., 43., 44., 54. stb. genomtípusok okoznak leggyakrabban benignus daganatokat. Ezek immunkárosodott állapotokban extrém nagyságúvá válhatnak, de malignus elváltozásokká is fajulhatnak, pl. a 6. genomtípusú HPV okozta condyloma acuminatum.

Egészséges egyéneknél a megfelelően működő immunmechanizmusok révén a papillomavírus leggyakrabban eltűnik a szövetekből, immunszuppresszió mellett azonban gyakrabban fordul elő malignus transzformáció, elsősorban, ha a fertőzést onkológiai szempontból magas rizikójú genotípusok okozzák (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 70). Az ano-

genitális tumorok mellett a szájüregi, fej-nyak daganatok megjelenésének egy része is összefüggésbe hozható a vírus jelenlétével. Ma már széles körben ajánlják a szexuális életet még nem élő gyermekek oltását. A 4-valens oltóanyag mellett jelenleg már elérhető 9-valens HPV-ellenes vakcina is. A nemzeti irányelvek alapján bevezetett oltási programok az egész populációban csökkentik a HPV-hez kötött malignomák kialakulásának valószínűségét. Profilaktikus HPV sub-unit (nem fertőző partikulumokból álló) oltóanyaggal történő vakcináció immunszupprimáltakban biztonságos és megfelelően immunogén, erősen javasolt még csökkent immunitás esetén is (3 oltásból álló séma). Kiemelten fontos a veszélyeztetett immunszupprimált populáció rendszeres nőgyógyászati, bőrgyógyászati, szájüregi és egyéb szűrése is. A HPV-fertőzés diagnózisa a szövetekből (leggyakrabban az érintett nyálkahártyáról vett sejtes minta) készült PCR vizsgálattal történik.

Polyomaviridae család

Az igen elterjedt *Polyomaviridae* család sok tagjából 14 species mutatható ki az emberi szervezetből, és a genom szekvenciájuk is ismert. Azonban csak néhányhoz köthető konkrét klinikai kórkép. A JC- és BK-vírusok széles körben elterjedtek, a lakosság 60–80%-a szeropozitív. A vírusok különböző szervek szöveteiben perzisztálnak: lymphoid szervekben, idegszövetben, vese epitheliális szövetben. A reaktiváció során bekövetkezett vírusszaporodás – immunszupprimált állapotban – különböző kórképeket okozhat: pneumonitis, hepatitis, retinitis, meningoencephalitis. A JC-vírusnak elsősorban az AIDS-es betegek progresszív multifokális leukoencephalopathiájának (PML) kialakulásában van szerepe, de ritkán transzplantációt követően is okozhat oligodendrociták pusztulásával járó idegrendszeri tüneteket. A BK-vírus etiológiai szerepet játszhat a csontvelő-transzplantáció után előforduló hemorrhagiás cystitisben. Vesetranszplantáció után kialakult BKV-indukálta nephropathia (alapja a tubulointerstitialis nephritis vagy ureteralis stenosis) 40–60%-ban vezet graftvesztéshez. A diagnózis felállítása vesebiopsziával nyert anyag szövettani vizsgálatával, vizeletből és vérből történő kvantitatív NAT-tal és vizeletből a jellegzetes „decoy” sejtek (a vese tubulusaiból és az uroepitheliumból származó fertőzött sejtek) kimutatásával (immuncitokémia) lehetséges. Molekuláris vizsgálatban, amennyiben a plazmában a virális load meghaladja a 10 000 kópia/ml értéket, kezelés és immunszuppresszió-csökkentés válik szükségessé. A gyógyszeres kezelés még nem megoldott, bár biztató eredményekről számoltak be cidofovirral és leflunamid-dal. Az immunszuppresszív kezelés csökkentése is lehet eredményes, ilyenkor természetesen nő a graftkilökődés veszélye. A Merkel-sejtes polyomavírus és a trichodysplasia spinulosa polyomavírus által okozott bőrelváltozások gyakrabban fordulnak elő immunszuppresszió mellett. A diagnózis biopsziás mintából végzett hisztológiai és PCR vizsgálattal történik.

Légúti vírusok

A széles körben elterjedt számos légúti vírus között az influenzavírus, a parainfluenzavírus, a humán orthopneumovírus (régi nevén Respiratory Syncytial Vírus) és az adenovírus okozhatnak súlyos tünetekkel járó fertőzést – leggyakrabban pneumóniát – immunszupprimált állapotban. A diagnosztika számos hagyományos módszerét mára elsősorban a felső és alsó légúti váladékból végezhető NAT vizsgálat váltotta fel. Különösen jól alkalmazhatók a multiplex panelekben végzett PCR vizsgálatok, amikor egy mintából egyszerre több vírus kimutatása zajlik. Pneumonia gyanú esetén súlyos állapotú betegnél komplex légúti kivizsgálásra kell törekedni: vírusvizsgá-

laton (légúti mellett CMV, HHV6-7) kívül a légutakból nyert mintából bakteriális és gombatenyésztést is kell végezni. Szükséges a mintából elvégezni a *Pneumocystis jirovecii* PCR vizsgálatot és a vizeletből a Legionella-antigén kimutatást. Továbbá az atípusos pneumonia esetén Mycoplasma- és Chlamydia-fertőzésre is kell gondolni.

Influenza-A, -B-vírusok (Orthomyxoviridae) elsősorban járványos időszakban jelentenek veszélyt az immunszupprimált betegek részére. A tünetek hasonlóak az ép immunitású személyek influenzájához, de gyakrabban fordul elő gépi lélegeztetést igénylő alsó légúti fertőzés és szövődményes bakteriális vagy gomba eredetű pneumonia. Az influenza-B-vírus lényegesen ritkábban okoz megbetegedést, mint az influenza-A-vírus. De leírták influenza-B-vírus okozta alsó légúti hurutot; gastrointestinális, neurológiai szövődménnyel járó fatális kimenetelű fertőzéseket is. Influenzafertőzés kezelésére neuraminidáz inhibitorokat alkalmaznak (oseltamivir, zanamivir), de a vírusellenes hatásuk csak a tünetek megjelenésétől számított 48 órán belül megkezdett terápia esetén érvényesül. A régebben használt – virális M2 proteingátló – amantidin alkalmazhatósága mára csökkent a magas virális rezisztencia miatt. Kötelező lenne az immunszupprimált betegek, hozzátartozóik és az ápolószemélyzet immunizálása évente a szezonálisan várható influenza-időszak előtt, erre számos különböző gyártmányú oltóanyag létezik. Mára bebizonyosodott, hogy az immunszupprimált állapotban végzett influenzaellenes oltás is védő hatású.

A 4 ismert szerotípussal rendelkező *parainfluenzavírus* a *Paramyxoviridae* családba tartozik. Leggyakrabban a 3. szerotípus okoz megbetegedést az immunszupprimált betegekben. Az infekció tünetei az enyhe, kezelés nélkül is gyógyuló felső légúti huruttól, lázzal, interstitialis tüdőbeszűrődéssel és hypoxiával járó, 50%-ban halálos kimenetelű tüdőgyulladásig terjednek. Súlyos esetekben az aeroszol formában alkalmazott ribavirin-kezelést ajánlják.

A légúti óriássejtes vírus, a *humán orthopneumovírus* (régi nevén RSV – *Pneumoviridae* család) is okozhat súlyos pneumóniát. Gyermekeknél járványos időszakban az alsó légúti megbetegedések több, mint 80%-ában az RSV a kóroki ágens. A betegek 2%-a szorul kórházi kezelésre. Klinikai tünettanába tartozik a respiratorikus epithelium necrosis, extrém nyáktermelés, lymphocytás beszűrődés miatt fellépő tüdővizényő. A súlyos, életet veszélyeztető kórformák elsősorban immunszupprimált betegekben alakulnak ki. Az RSV eredetű bronchiolitis miatt kórházba szállított betegek nagy része gépi lélegeztetésre szorul, és az időben elkezdett aeroszolos ribavirin, immunoglobulin és aeroszolos béta-2-agonisták adása életmentő lehet. A kórházban ápolott betegek RSV-infekciója nosocomiálisnak tekinthető, a vírus

terjedésében szerepe van a nem megfelelő módon fertőtlenített felületeknek és kéznek. Az *Adenoviridae* családból leggyakrabban a 11., 34., 35., 42-52. szerotípusok okoznak légúti fertőzést (felső légúti hurut, pneumonia) immunszupprimált állapotban. Csontvelő-, ill. veseátültetés után az adenovírus a betegek 11%-ában mutatható ki, legtöbbször felső légúti tünetekkel jár együtt, de hemorrhagiás cystitisszel és nephritisszel járó letális kimenetelű generalizált infekciókról is beszámoltak elsősorban csontvelőtranszplantált betegek esetében. Májtranszplantált gyermekeknél az A, B, C, E, G alcsoportok tagjai által kiváltott hepatitisz, gastroenteritist írtak le. Az izolálás során leggyakrabban a B alcsoport tagjait, a 11., 21., 34., 35. szerotípusú törzseket mutatták ki. De előfordulhatnak a D alcsoportba tartozó ritka vagy új intermedier törzsek is. A fertőzés kimutatása laboratóriumban vírusizolálással vagy PCR vizsgálattal történik a beteg mintáiból (vér, köpet, toroktörlet, széklet). Immunszupprimáltak hosszú ideig üríthetik a vírust. Csontvelőtranszplantáltaknál ajánlott a PCR vizsgálattal történő követés, titeremelkedés és tünetek megjelenése esetén cidofovir korai adása megkísérelhető, profilaktikus adagolása nem kivitelezhető a szer toxicitása miatt. Cidofovir kezelés elégtelenség esetén immunoglobulin terápia és a CMV fejezetben már említett adoptív vírusspecifikus T-sejt transzfer megoldást jelenthet.

Az elsősorban légúti fertőzést okozó koronavírusok a *Coronaviridae* család tagjai, az embert megfertőző koronavírusok az *Alphacoronavirus* és a *Betacoronavirus* génuszokba tartoznak. Külön problémakört jelent a legújabb pandémiát okozó koronavírus SARS-CoV2-fertőzés immunszupprimált betegekben. Az elsődleges Kínából származó beszámolók szerint ebben a betegcsoportban nincs jele a fokozott veszélynek. Ugyanakkor az Eurotransplant szervezet jelzése szerint a transzplantáltak körében a súlyos lefolyású betegség és a mortalitás duplázódását észlelték a többi fertőzőtőhöz képest. A fertőzés kimutatása orr-torok váladékból végzett PCR vizsgálattal történik, a vírus már az inkubációs periódusban is, de a tünetes fázisban és a fertőződés után akár hetekig kimutatható. A szerológiai vizsgálatok a tünetek megjelenése utáni 8–15. nappal válnak pozitívvá (előbb IgM, utána IgG), de immunszuppresszió alatt előfordulhat, hogy sokáig nem látunk immunválaszt. Azzal kapcsolatban, hogy mennyire válik védetté az egyén szerokonverzió után, és mennyire tartós a védettség, az idő előrehaladtával egyre több adat lát napvilágot. Különösen érdekes ennek a kérdésnek a vizsgálata a megjelent hatékony vakcinák alkalmazásának tükrében. Több tanulmány foglalkozik a transzplantáltak körében elvégzett oltások eredményességének kérdésével. Összehasonlítva az adatokat az oltott általános populációban és az oltott, illetve nem oltott immunszupprimált populációban, egyértelműen bebizonyosodott, hogy a kétszer oltott

csökkent immunitásúak körében alacsonyabb szintű védettség alakul ki az ép immunitásúakhoz képest (a szervátültetettek körében az áttöréssel fertőzés kialakulásának veszélye 41-szeres!), és náluk átlagosan a specifikus ellenanyagok szintje alacsonyabb, mint az immunkompetenseknél (bár egyelőre nincs meghatározva az effektív ellenanyag szint határértéke). Ugyanakkor egyértelműen védettebbek a fertőzéssel szemben a kétszer oltott immunszupprimált egyének a nem oltottakhoz képest: több tízezres résztvevő adatainak felmérése alapján oltást követően 0,83%-ban alakult ki súlyos tünetes fertőzés, nem oltott immunszupprimáltak esetében 5%-ban. Az átlag oltott populációban az áttöréssel fertőzés csupán 0,01%-ban fordult elő. A kórházi kezelést igénylő esetek száma ugyanilyen arányban alakult.

A tapasztalatokat összefoglalva több transzplantációval foglalkozó szervezet (így a Magyar Transzplantációs Társaság is) ajánlásokat fogalmazott meg a transzplantált betegek részére. A leglényegesebbek:

- feltétlenül javasolt a teljes sorú SARS-CoV2 ellenes vakcináció,
- amennyiben lehetséges, az oltást még a transzplantáció előtt kell elvégezni,
- javasolt a harmadik, sőt negyedik oltás a korábban kialakított immunválasz megerősítése vagy kialakítása érdekében,
- immunszupprimáltak részére javasolt továbbra is a személyes védőeszközök használata és a higiénés szabályok betartása (maszk hordása, távolságtartás, közeli hozzátartozók oltása).

Parvoviridae család

A *Parvoviridae* családba tartozó *parvo-B19-vírus* célsejtjei az erythroid progenitor- és erythroblast-sejtek. A humán populációban az átvészelttség magas, több mint 60%-os. Terjedése cseppinfekció, de vérkészítmények útján is történhet. A fertőzés klasszikus tünetegyüttese a lázzal és kiütésekkel járó 5. gyermekbetegség (erythema infectiosum). Okozhat még ízületi gyulladást, anaemiában aplasztikus krízist. Immunszupprimált állapotban vagy magzati fertőzés esetén a krízis állandósulhat, és krónikus csontvelői működészavar, majd ennek eredményeként egyre mélyülő perzisztáló anaemia alakulhat ki, amely transzfúzió alkalmazását igényli. Laboratóriumi diagnózis szerológiai és NAT módszerekkel lehetséges. Súlyos esetekben immunoglobulin adása javasolt.

Hepatitis-vírus fertőzések

Sok vírusherfertőzés járhat hepatitiszsel, de kifejezetten hepatotrop vírusok közé soroljuk a hepatitis-B- (HBV), hepatitis-C- (HCV) és a hepatitis-E-vírust (HEV). Mivel a hepatitis-A-vírus (HAV) jellemzően nem okoz króni-

kus fertőzést, az időben elvégzett HAV-ellenes oltásokkal megelőzhető a komplikációk.

Az akut HBV-fertőzést (*Hepadnaviridae* család) követően 2–6%-ban marad tartós a vírus hordozás. Transzplantációt követően kialakult friss fertőzés után a vírus hordozás kialakulásának valószínűsége nagyobb. A szervrecipiensek HBV-szűrését el kell végezni, és a HBsAg-, anti-HBs- és anti-HBc-negatív recipiensek esetében a védőoltásokat még a szervátültetés előtt el kell végezni és ellenőrizni kell a védettség kialakulását (anti-HBs megjelenése). Fontos a szerv- és a vérdonorok több virális markerre kiterjedő szűrése is. Ismert HBV-fertőzés esetén (pl. HBV eredetű májelégtelenség miatt elvégzett májtranszplantáció után) a betegség kiújulását és lefolyását más laboratóriumi vizsgálatok mellett kvantitatív PCR-rel kell követni. Számos vírusellenes gyógyszer áll rendelkezésre: elsősorban a nukleozid analógok bizonyultak hatékonynak (régábban lamivudin, adefovir-dipivoxil, jelenleg entecavir, telbivudine és tenofovir), amelyek alkalmazhatók profilaxisként és terápiás céllal.

A 30 éve bevezetett HBV-ellenes oltásnak köszönhetően a HBV eredetű májbetegség előfordulásának csökkenését várjuk. Nagy előrelépésnek tekinthető a kilencvenes években bevezetésre került hazai gyermekkori HBV-ellenes oltásprogram. Remélhetőleg ez az eljárás csökkenti a HBV terjedését.

Az immunosuppresszív kezelés kedvez a HCV (*Flaviviridae* család) okozta krónikus májgyulladás kialakulásának. A HCV-fertőzést kísérő immunkomplexek vese-recipienseknél az átültetett vesében súlyos glomerulonephritis kialakulásához vezethetnek. Immunosuppresszió mellett előfordulhat, hogy a HCV-fertőzést szerológiai módszerekkel nem, csak molekuláris módszerrel lehet diagnosztizálni. Szervtranszplantáció kapcsán kötelező elvégezni a donor és a recipiens HCV-szűrését. Régében a májtranszplantációkat 40–50%-ban a HCV-fertőzés miatt kialakult májelégtelenség miatt végezték. HCV-ellenes oltás jelenleg nem létezik, de az utóbbi idők kutatásainak óriási eredménye az anti-HCV-ellenes gyógyszerek felfedezése és bevezetése a mindennapi betegellátásba. A legjobb eredményt a direkt ható antivirális szerekkel történő kezelés nyújtja, a gyógyszereket gyakran kombinációban alkalmazzák. Eddig a kezelést a vírus genotípusa (1–6) határozta meg, de jelenleg már léteznek olyan gyógyszerek, amelyek alkalmazása nem igényel előzetes vírus-genotípus meghatározást (pangenotypic direct acting antivirals). A HCV-fertőzött immunosupprimált betegek ellátása, kezelése ugyanúgy történik, mint az egészséges immunitású fertőzött betegek esetében. A kezelés és követés menetét megfelelő nemzetközi útmutatók szabályozzák. Az antivirális kezelés sikerét mutatja az a tény is, hogy mára szinte teljesen eltűnt a HCV eredetű májelégtelenség a májtranszplantáció indikációk sorából.

A *Hepeviridae* családba tartozó hepatotróp *orthohepevirus-A* (hepatitis-E-vírus – HEV) embert megbetegítő képviselői az *Othohepevirus* genusba (species A) tartoznak. Az ismert 8 genotípusból az 1. és 2. csak embert fertőz faecal-oralis úton, szennyezett vízzel terjed, a 3. és 4. genotípus házi és vaddisznókban endémiás és emberekben zoonotikus fertőzést okoz. A többi genotípus vírusai állati fertőzést okoznak. A fertőzés tünetmentes vagy rövid hepatitis jellegű fertőzésben nyilvánul meg, krónikus betegség kialakulása ritka. Azonban magas halálozást írtak le terhesek (25%) és krónikus májbetegségben szenvedő betegek fertőzése esetén. Az utóbbi időben a HEV okozta fertőzések száma Európában megnőtt, ezért akut hepatitis esetén feltétlenül javasolják a HEV kimutatására irányuló laboratóriumi kivizsgálást (szerológia, HEV-antigén kimutatás és/vagy NAT) egyéb hepatotróp vírusok mellett.

Immunosupprimált beteg estében előfordulhat, hogy az akut fertőzést követően a HEV nem tűnik el a szervezetből, és krónikus fertőzés alakul ki (3. és 4. genotípus). Krónikusnak kell tekinteni a fertőzést, ha a HEV-perzisztencia 6 hónapon keresztül fennáll. A betegek egy részénél a fertőzés tünetmentesen zajlik, de nem ritka a májfibrózis és a cirrhosis kialakulása sem. EASL ajánlása szerint laboratóriumi módszerekkel HEV irányába is kell szűrni azokat az immunosupprimált betegeket, akik májenzim-emelkedést mutatnak. A HEV-szűrés és a kezelés hatékonyságát ezeknél a betegeknél NAT (HEV-RNS kimutatás) módszerrel ajánlott végezni, mert a szerológiai vizsgálatok nem megbízhatóak ebben az esetben. Krónikus HEV-fertőzés kezelése transzplantált betegek esetében az immunosuppresszió csökkenésével és ribavirin 3–6 hónapos alkalmazásával történik, nem transzplantált – csökkent immunitású – betegnél a kezelés pegy-lált interferon-alfával is kiegészíthető.

A világon széles körben elterjedt – de földrajzilag nem egyenletes előfordulása – az *Anelloviridae* családba tartozó *Torque Teno virus* (TTV) kóroki szerepét egyértelműen nem sikerült bebizonyítani, azonban egy-egy esetben felmerült, hogy májbeteggekben a hepatitis okozója lehet. Az emberi populációban 70–100%-os átfertőzöttséget írtak le. Úgy tűnik, hogy a TTV az emberi virobiota leggyakrabban előforduló tagja. Az immunosupprimált betegek körében a TTV-t nem a patogén hatása miatt kezdték vizsgálni. Jelenleg nem rendelkezünk olyan markerrel, amely megbízhatóan jelezne az immunosuppresszió mértékét. Kutatások bizonyították, hogy összefüggés van a TTV „viral load” (PCR) és az immunosuppresszió intenzitása között májtranszplantáltak és hematológiai betegek esetében: erős immunosuppresszió esetén emelkedik a TTV „viral load” értéke. Felmerült, hogy ezt a paramétert az immunosuppresszió mértékének „biomarkereként” lehetne használni. Azonban ezzel az elmélettel kapcsolatban sok kérdés merül fel:

- az egyéb hepatotróp vírusfertőzés mennyire befolyásolja a TTV titerét (úgy tűnik, hogy a transzplantált betegek körében, akiknél eleve magas a HEV-prevalencia, HEV-fertőzés vagy titeremelkedés esetén csökken a TTV „viral load”);
- a graftkilökődés befolyásolja-e a TTV „viral load”-ot;
- amennyiben „biomarkerként” szeretnénk alkalmazni, meg kellene határozni az értékelési határértékeket;
- tanulmányozni kellene azt, hogy a beteg állapotát meghatározó egyéb megbetegedés vagy infekció mennyire befolyásolja a TTV-replikációt;
- olyan területeken, ahol magas a TTV-prevalencia, az immunszupprimált egyének krónikus expozíciója befolyásolhatja-e a TTV „viral load”-ot és a vírus patogén hatását.

Összességében további kutatások segítségével eldőlhet, hogy a TTV-viraemia meghatározás alkalmas lehet-e az immunszuppresszió mértékének megítélésére.

Idegrendszeri tünetekkel, lázzal járó megbetegedések

Idegrendszeri tünetekkel, lázzal járó megbetegedésekben a jól ismert *kullancsencephalitis*, *HSV- és VZV-encephalitis*, *Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV)* okozta encephalitis mellett gondolni kell az eddig Magyarországon ritkán diagnosztizált *West-Nile vírus (WNV)* fertőzésre is, amely a *Flaviviridae* család tagja.

A fertőzöttek 20%-ában alakul ki a közepes súlyosságú West-Nile láz, amely rossz közérzettel, hányással, izomfájdalommal, kiütésekkel, nyirokcsomó-duzzanattal jár, de nem ritka a felső légutakat érintő tünetek kialakulása sem. A betegek 1%-ában egy agresszívabb forma is kifejlődhet, főleg encephalitist, meningitist vagy petyhüdt izombénulással járó fertőzést (acute flaccid paralysis) okozva. Immunszupprimált betegeknél gyakrabban alakulnak ki súlyos neurológiai tünetek és akár halállal is végződő komplikációk. A WNV-fertőzést a specifikus vírusellenes ellenanyagok és a vírusnukleinsav kimutatásával (NAT) vérből és liquorból történő vizsgálattal lehet bizonyítani. Az oki terápia nem megoldott.

Picornaviridae család

A *Picornaviridae* családba tartozó, a vírus okozta cytopathiás hatásnak megfelelő régebbi besorolás szerinti polio-, Coxsackie-A, -B, echovírusokat jelenleg a genetikai hasonlóság szerint 4 speciesbe sorolják (A-D, több, mint 110 enterovírus). A fertőzések gyakran járványos formában jelentkeznek (foeco-oralis út), elsősorban nyáron és ősszel. Az enterovírus-fertőzés tünetei változatosak: felső légúti hurut, herpangina, bőrelváltozások, myocarditis, aszeptikus meningitis, encephalitis,

akut flaccid myelitis, gastroenteritis és virális pneumónia. Immunszuppresszió mellett és újszülöttek körében ezek a tünetek életet veszélyeztető állapotot hozhatnak létre. A diagnózis elsősorban a beteg mintáiból (széklet, nyál, liquor – neurológiai tünetek esetén) történő víruskimutatáson alapszik (vírusizolálás, PCR), a szerológiai vizsgálatok kevésbé informatívak immunszupprimált betegek esetében.

Antivirális terápia jelenleg nem áll rendelkezésre, azonban biztató kutatások folynak új vírusellenes szerek (pleconaril, pirodavir és vapendavir) és vakcinafejlesztés céljából. Jelenleg súlyos esetben IVIG alkalmazása javasolt.

Oncogén vírusok

Jelentőséget kell tulajdonítanunk az *oncogén vírusok* szerepének a karcinogenezisben, hiszen a leggyakoribb poszttranszplantációs daganatok összefüggésbe hozhatók a vírusfertőzésekkel. A HPV, EBV, HHV-8 karcinogén hatásáról már esett szó. További lehetséges kapcsolat van a Távol-Keleten és a Karib-térségben előforduló humán T-sejtes leukaemia-vírus (HTLV-1 – *Retroviridae*) és a T-sejtes lymphoma/leukaemia kialakulása között. A hepatitis-B-, -C-vírusok krónikus gyulladással fenntartása útján a májszöveti szerkezet átépüléséhez vezetnek, amely cirrhosist és hosszú távon májrák kialakulását eredményezheti. 2008-ban írták le először a Merkel-sejtes polyomavírus és az elsősorban transzplantált és AIDS-ben szenvedő betegek körében előforduló Merkel-sejtes carcinoma (MCC) közti összefüggést. Az MCC sejteinek 80%-ában kimutatható a vírus. Ezen vírusok kimutatása a szövetmintából végzett NAT vizsgálattal történik. Bizonyított fertőzés esetén az immunszupprimált beteg szoros követése nélkülözhetetlen.

Zika-vírus (*Flaviviridae* család)

Érdekes téma a járványt okozó *Zika-vírus (Flaviviridae* család) szerepe az immunszupprimált betegek körében. A klímaváltozással kapcsolatban a Föld északi féltékéjén is várható olyan fertőző betegségek megjelenése, amelyeket eddig csak a déli országokban előforduló szúnyogok terjesztenek. Így a 2017-ben Dél-Amerikában zajló Zika-vírus-járvány áterjedt Észak-Amerikába, és Európában is jeleztek behurcolt eseteket. A transzplantált betegek körében fontos, hogy ne kerüljön vírus a recipiens szervezetébe a fertőzött szerv- vagy vérdonorból, ezért járvány idején a donorok szűrését javasolták. Az irodalomban leírtak eseteket, amikor transzplantációt követően alakult ki a betegség, de nem lehetett kideríteni, hogy a recipiensek a grafttal, transzfúzió útján vagy szúnyog közvetítésével fertőződtek. A közölt esetekben a fertőzés lefolyása hasonló volt az átlag populá-

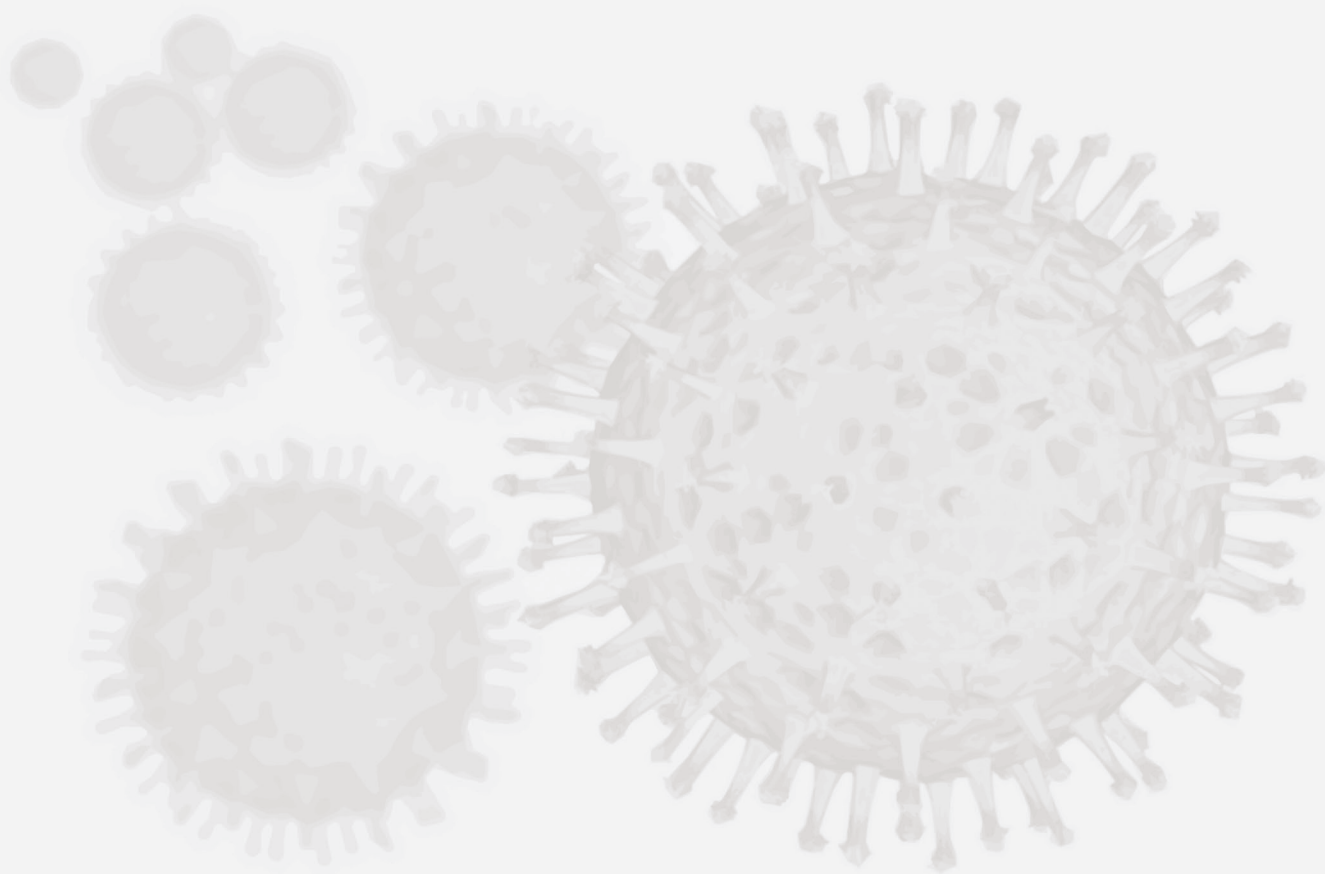
cióban észleltekhez, de grafftunkcióromlást és thrombocytopeniát is leírtak. Egy esetben jelentettek súlyos tünetekkel járó (meningoencephalitis és disseminatio) fatális kimenetelű Zika-vírus-infekciót szívtranszplantált betegben. A genetikai vizsgálatok bizonyították, hogy az infekciót Brazíliából hurcolták be az USA-ba. Immunszuppresszió esetén, ha felmerül a fertőzés lehetősége, NAT vizsgálat javasolt sérumból, vizeletből, liquorból.

A virológiai diagnosztikának kiemelt szerepe van az immunszupprimált egyének megfelelő egészségügyi ellátásában és hosszú távon az egészségük megőrzésében. A klinikusok munkáját segítő mikrobiológus szakembereknek ismerni kell a csökkent immunitás mellett kialakuló vírusfertőzések ismérveit és a ma széles körben elérhető legmodernebb diagnosztikai eljárásokat, amelyeket a beteg körülményeinek ismeretében megfelelően kell alkalmazni.

IRODALOM

- Boyarsky BJ, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*, 2021,325 (21):2204-2206.
- Caroline X. Qin, et al. Risk of Breakthrough SARS-CoV-2 Infections in Adult Transplant Recipients. *Transplantation* Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/TP.0000000000003907
- EASL Clinical Practice Guidelines. <https://easl.eu/publications/clinical-practice-guidelines/>
- KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J of Transplant*. 2009, 9 (Suppl.3): 1-157.
- Kotton CN, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*, 2018, 102(6): 900-931.
- Kotton CN, et al. Updates on antiviral drugs for cytomegalovirus prevention and treatment. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019, 24(4): 469-475.
- Ljungman P, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2017, 1;64(1):87-91.
- Michael R. Lucey, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplant*. 2013, 19 (1): 3-26.
- Preiksaitis JK. Are We There Yet? Impact of the First International Standard for Cytomegalovirus DNA on the Harmonization of Results Reported on Plasma Samples. *Clin Infect Dis*. 2016,63(5):583-589.
- Takács M. Klinikai és járványügyi virológia. *Vox Medica* Kiadói Kft., 2010.
- WHO: Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, 2018. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>.

SPECIÁLIS KÉRDÉSEK



54. A VIRÁLIS EREDETŰ FERTŐZŐ BETEGSÉGEK JÁRVÁNYÜGYI FELÜGYELETE

CSOHÁN ÁGNES

A fertőző betegségek elleni küzdelem a nemzetközi és a hazai járványügyi felügyelet keretében történik, a járványügyi biztonság megteremtése, illetve megőrzése érdekében.

A vírusok által okozott fertőző betegségek járványügyi jelentőségét az határozza meg, hogy milyen az általuk okozott fertőzés/betegség incidenciája, prevalenciája, milyen súlyos a betegség, milyen a halálozási arány, milyen a járványos terjedésre való képességük, és mindennek milyen a társadalmi-gazdasági hatása. Ez földrészenként, országonként különböző lehet, ezért minden országban a járványügyi és a társadalmi szempontok alapján döntenek a felügyelet alá helyezett virális eredetű fertőző betegségekről.

Célok, feladatok, alapelvek

A járványügyi felügyelet célját és alapelveit tekintve a különböző etiológiájú fertőző betegségek vonatkozásában azonos. Nem lehet azonban figyelmen kívül hagyni azt a tényt, hogy a XXI. század eddigi jelentős járványainak többségét vírusok okozták. 2003-ban bukkant fel a SARS, amelyről addig nem is hallottunk. 2009-ben kezdődött az új influenzavírus által okozott pandémia. 2014-ben az Ebola-járvány, 2015-ben a Zika-vírus követelt nemzetközi járványügyi készültséget. 2019-ben jelent meg a SARS-CoV-2, példátlan nemzetközi horderejű közegészségügyi-járványügyi szükséghelyzetet/vészhelyzetet teremtve.

A hazai jogszabályi definíció szerint a *járványügyi surveillance célja* az egészségügyi adatok folyamatos és szisztematikus gyűjtése, elemzése, értelmezése és terjesztése, különös tekintettel a fertőző betegségek idő- és térbeli előfordulására, valamint az ilyen betegségek kockázati tényezőinek elemzésére, a megfelelő megelőző és visszaszorító intézkedések megtételének elősegítése céljából.

A *járványügyi surveillance feladata*: az endémiás betegségek trendjének monitorozása, a járványok felderítése, a fertőző betegségek leküzdésére irányuló nemzeti és nemzetközi programok teljesítésének folyamatos érté-

kelése, a járványok előrejelzése, a felügyelet alá vont betegségek egészségügyi és társadalmi következményeinek prognosztizálása.

A surveillance során azonban nemcsak adatgyűjtés, hanem a betegség előfordulását és terjedését meghatározó azon tényezők folyamatos ellenőrzése is megvalósul, melyeknek alapvető szerepe van a hatékony járványügyi védekezésben. Ehhez az alábbi információk rendszeres gyűjtésére és értékelésére van szükség:

- 1) megbetegedésekre és a halálozásokra vonatkozó adatok;
- 2) járványok és egyedi esetek kivizsgálására vonatkozó jelentések;
- 3) a laboratóriumok által izolált és identifikált kórokozók adatai;
- 4) a védekezésben használt vakcinák, immunglobulinok, fertőtlenítőszeres, inszekticidek és egyéb anyagok elérhetőségére, felhasználására és nem kívánt hatásaira vonatkozó adatok;
- 5) a lakosság bizonyos csoportjainak immunitására vonatkozó adatok; egyéb releváns epidemiológiai adatok.

Alapelv, hogy azokat a jelentéseket, amelyek a fenti adatok feldolgozása és elemzése alapján készülnek, el kell juttatni az adatszolgáltatásban közreműködőknek és mindazoknak, akiknek arra szüksége van a megfelelő döntések meghozatalához és az intézkedések megtételéhez. *Az eljárás a népegészségügy minden szervezetére/szintjére vonatkozik, a helyitől a nemzetköziig.*

Alapelv az is, hogy a surveillance tevékenység egységes és gyors legyen. Ennek feltétele az egységes elvek alapján működő járványügyi hálózat megfelelő infrastruktúrával és folyamatosan korszerűsödő informatikai háttérrel. A surveillance csak akkor eredményes, ha megfelelő létszámú, jól képzett, motivált munkatárs működteti.

A felügyelet tágabb értelmezésben keretbe foglalja a fertőző betegségek előfordulása esetén szükséges intézkedések megtételét és annak ellenőrzését.

A *felügyeleti intézkedések* a fertőzési lánc három tényezőjére: a fertőzőforrásra, a kórokozó terjedési módjára

ra és terjesztő közegére, valamint a fogékony szervezetre irányulnak. A fertőzőforrás izolálását vagy felszámolását szolgálja a betegek elkülönítése és ellenőrzése, kezelése, a tünetmentes kórokozóhordozók felügyelete; az exponáltak megfigyelése, kemoprofilaxisa; állatról emberre terjedő betegségek esetén az állati rezervoár felügyelete. A fertőzés terjedési módjára irányuló intézkedések a terjesztő közeg eliminálására, a szennyezett felületek fertőtlenítésére, az egészségügyi személyzet és a lakosság megfelelő magatartásának tudatosítására, bizonyos esetekben a vektor-kontrollra irányulnak. Az intézkedések harmadik csoportja a fogékonyak védelmére alapoz aktív vagy passzív immunizálás révén.

A virális fertőző betegségek globális felügyelete

A Covid-19 világjárvány is bebizonyította, hogy a fertőző betegségek nem ismerik az államhatárokat, globális kihívást jelentenek, globális következményekkel járnak. A válasz csak akkor hatékony, ha globális szintű, és közösen lefektetett elveken alapul.

A fertőző betegségek nemzetközi felügyeletét az Egészségügyi Világszervezet irányítja. Tevékenységének egyik legfontosabb eszköze a tagállamok által elfogadott Nemzetközi Egészségügyi Rendszabályok érvényesítése (a továbbiakban NER), melyet hazánkban az Országgyűlés 2009-ben törvényben hirdetett ki. A NER által egy olyan globális ellenőrzési, kommunikációs és reagálási rendszer van érvényben, amely alkalmas a nemzetközi horderejű közegészségügyi-járványügyi szükséghelyzetek kezelésére, azaz olyan rendkívüli járványügyi események felismerésére, jelentésére, amelyek kockázatot jelentenek más államokra is a nemzetközi terjedése révén, és esetlegesen összehangolt nemzetközi reagálást tesz szükségessé. Ilyen szokatlan vagy váratlan esemény például a SARS, egy új altípus által okozott humán influenza, a vad vírus okozta poliomyelitis előfordulása, amely súlyos közegészségügyi következményekkel járhat, ezért 48 órán belül be kell jelenteni az Egészségügyi Világszervezetnek. Sárgaláz, vírusos haemorrhagiás lázak (Ebola, Lassa, Marburg) vagy egyéb regionális jelentőségű fertőző betegségek (Zika-láz, Rift-völgyi láz) észlelése esetén megadott algoritmus szerint kell értékelni az eseményt és annak megfelelően eljárni.

A NER alapján *minden országnak kötelessége olyan nemzeti felügyeleti rendszer fenntartása*, amely lehetővé teszi, hogy a Nemzetközi Egészségügyi Szabályzatban nevesített fertőző betegségek felbukkanása/terjedése esetén összehangolt reagálás keretében lehessen biztosítani az érintettek egészségbiztonságát.

A WHO gyorsriasztási rendszere révén a világ bármely részén bekövetkező nemzetközi jelentőségű köz-

egészségügyi-járványügyi eseményről időben értesülhetnek a részes államok.

A virális fertőző betegségek felügyelete az Európai Unióban

A fertőző betegségek európai szintű felügyeletét az ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), hivatalos magyar nevén az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ koordinálja. Legfontosabb feladatai: a járványügyi felügyelet alá vont betegségekre vonatkozó adatok gyűjtése, értékelése és terjesztése. Az európai surveillance közel 60 fertőző betegségre és két egészségügyi problémára, a nosocomialis infekciókra és az antimikrobiális rezisztenciára terjed ki. A virális fertőző betegségek közül specifikus programok biztosítják a HIV-fertőzés és az AIDS, az influenza és a vektor által terjesztett betegségek európai megelőzését és kontrollját.

2018-ban az Európai Bizottság három új vektor által terjesztett víruseredetű betegség járványügyi felügyeletének elrendeléséről döntött. Tekintettel a Chikungunya-vírus által okozott hazai eredetű olaszországi (2007) és franciaországi (2010 és 2014) járványokra, és a kórokozó terjesztéséért felelős (kompetens) vektor (*Aedes albopictus*) széles körű jelenlétére a Földközi-tenger medencéjében, valamint az utazók fertőzött területekről való hazatérésére, szisztematikus felügyeletet vezettek be a Chikungunya-vírus Unióban történő elterjedésének megakadályozásához. A 2012-ben Madeirán történt nagy kiterjedésű dengue-láz járvány tette szükségessé a betegség felügyelet alá helyezését, azaz bejelentendővé tételét. Várandós nők esetében a Zika-vírussal való fertőződés súlyos neurológiai elváltozásoktól szenvedő gyermekek születését idézheti elő. A korai felismerés és az érintett területekről visszatérő emberek felügyelete kritikus fontosságú. Felügyeleti adatokra van szükség a közegészségügyi intézkedések tájékozott meghozatalához annak érdekében, hogy megakadályozzák a Zika-vírusnak az Unióba történő behozatalát és elterjedését.

Az EU-tagállamokat több európai parlamenti és tanácsi határozat kötelezi a területükön jelentkező járványok gyors felderítésére, a szükséges járványügyi intézkedések megtételére és a határokon áttérő veszélyek gyanúja esetén az események jelentésére. A felügyelet alá tartozó megbetegedések előfordulásáról a hazai surveillance központ rendszeresen küld adatokat. Ez alapján készítik el és publikálják a heti járványügyi helyzetről szóló, valamint a betegségek évenkénti járványügyi helyzetéről szóló összefoglalókat. Az éppen aktuális járványügyi eseményeket, azok hatását és az európai lakosságra jelentett kockázatát folyamatosan értékelik és közzéteszik. A jelentő országok az ECDC honlapjain lekérdezhetik

a saját országukra vonatkozó adatokat is különböző alkalmazások segítségével. Új módszereket alkalmaznak a vektorok felügyeletében. Naprakész térképek állnak rendelkezésre az invazív szúnyogfajok európai elterjedtségéről és annak változásairól. A fertőző betegségek és járványok leküzdésének egységes módszertani megítélése érdekében az ECDC folyamatosan ajánlásokat ad ki. Annak érdekében, hogy az Európai Unió területén a fertőző betegségek adatai összehasonlíthatók legyenek, az Európai Bizottság határozatba foglalta a felügyelet alá vont betegségek/esetek definícióit. Az esetdefiníció a jelentendő esetre vonatkozó klinikai, laboratóriumi és epidemiológiai kritériumok összessége.

A virális eredetű fertőző betegségek hazai járványügyi felügyelete

Intézményi struktúra, a surveillance főbb elemei

A közegészségügyi-járványügyi hálózat intézményrendszere az elmúlt 30 évben folyamatosan változott, az átalakítások hátrányosan érintették a járványügyi surveillance-t. A felügyeletet 1991 és 2017 között működtető Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat egységes szervezete megszűnt, a területi intézményeket jelentős létszámcsökkenés mellett az illetékes megyei/fővárosi/járási kormányhivatalok alá integrálták. A járványügyi surveillance szakmai-módszertani intézménye 1998–2016 között az ECDC által is elismert Országos Epidemiológiai Központ volt, azonban 18 év után megszüntették, 2018-tól feladatait az országos tisztifőorvos által vezetett központi hivatal, a Nemzeti Népegészségügyi Központ Járványügyi és Infekciókontroll Főosztálya, valamint a Mikrobiológia Referencia Laboratóriumi Főosztály látja el.

A virális eredetű fertőző betegségek, fertőzések jelentése

Magyarországon a felügyelet alá vont fertőző betegségek, fertőzések körét az egészségügyért felelős miniszter határozza meg. A felügyelet alá vont, ún. bejelentendő fertőzések, fertőző betegségek, kórokozók listáját az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok védelméről szóló 1997. évi XLVII. Tv. 1.sz. melléklete tartalmazza és meghatározza, hogy mely esetekben kell a betegellátónak személyazonosító adatokkal együtt vagy személyazonosító adatok nélkül jelenteni az észlelt fertőzéseket, fertőző betegségeket. Jelenleg 25 monetiológias virális fertőző betegség és három szindróma

(encephalitis infectiosa, meningitis serosa, vírusos haemorrhagiás láz), valamint ezek kórokozói jelentendők (54.1. táblázat).

A jelentések módját, a jelentések adattartalmát az 1/2014. (I.16.) EMMI rendelet szabályozza.

A fertőző betegséget vagy annak gyanúját észlelő orvos az értesülést követő 24 órán belül köteles jelenteni az érintett lakóhelye vagy tartózkodási helye szerint illetékes egészségügyi államigazgatási szerv részére. Ha a bejelentett fertőző betegségben szenvedő személy szövődémmel, tartós szervi elváltozással gyógyult vagy a betegség következtében meghalt, erről is tájékoztatni kell az egészségügyi hatóságot. A HIV-fertőzést és az AIDS-megbetegedést a bármely észlelő orvos vagy laboratórium, illetve a HIV/AIDS kezelésére kijelölt szolgáltatók meghatározott adattartalommal, személyazonosításra alkalmatlan módon jelentik az egészségügyi államigazgatási szervnek.

A jelentések elektronikusan, az elektronikus járványügyi felügyeleti informatikai rendszer útján tehető meg egy internetalapú űrlap manuális kitöltésével, vagy az internet alapú űrlap kitöltéséhez szükséges adatokat az egészségügyi szolgáltató saját elektronikus nyilvántartásából informatikai eszközök segítségével automatikusan betölti a Nemzeti Népegészségügyi Központ adatbázisába, az Országos Szakmai Információs Rendszer (OSZIR) Járványügyi és HIV/AIDS moduljának segítségével. A HIV/AIDS-eseteket, a szexuális úton terjedő fertőzéseket a fertőzött személy adataiból képzett, személyazonosításra alkalmatlan egyedi kóddal ellátva jelentik.

A bejelentett megbetegedések/fertőzések adatai az elektronikus űrlapok kitöltését követően azonnal láthatóvá válnak a járási/kerületi hivatalok népegészségügyi osztályai, valamint a megyei/fővárosi kormányhivatal népegészségügyi főosztályának illetékes munkatársai, azaz az egészségügyi államigazgatási szerv számára, így késlekedés nélkül megtehető a szükséges járványügyi intézkedések.

A fertőzöttekre, fertőző betegségben szenvedőkre vonatkozó információk gyűjtésében kettős kontroll érvényesül. Nemcsak a fertőző betegséget vagy annak gyanúját jelenti a klinikai tünetek alapján észlelő orvos, de a mikrobiológiai laboratórium is köteles jelezni, ha olyan vizsgálati eredményt állapít meg, amely a vizsgált egyén szervezetében közvetlenül vagy közvetetten bizonyítja a felügyelet alá vont kórokozók jelenlétét. A mikrobiológiai laboratóriumok általában naponta továbbítják a jelentendő eredményeket az OSZIR mikrobiológiai moduljába.

Ha a laboratóriumban úgynevezett „sürgősséggel jelentendő” vírus által okozott megbetegedést azonosítanak, sárgaláz-vírus, rabies-vírus, humán megbetegedést okozó madárinfluenza-vírus, poliovírus, SARS-coronavírus, variolavírus, Lassa-vírus, Marburg-vírus, Ebo-

la-vírus, hantavírus vagy új influenzavírus által okozott fertőzést igazolnak, az elektronikus jelentés mellett telefonon azonnal értesíteni kell az illetékes államigazgatási szervet vagy annak ügyeletét.

Ha Magyarországon korábban nem észlelt, különösen veszélyes fertőző betegség bukkan fel, a minisztérium elrendelheti a releváns adatok gyűjtését. Így történt ez pl. 2016-ban a több kontinensre kiterjedő Zika-vírus jár-

vány idején a behurcolt fertőzések korai felismerése, valamint a fertőzött területről visszatérő utazók (különös tekintettel a várandósok) kontrollja céljából. De említhetjük a Covid-19 betegséget is, amikor a vírus vuhani megjelenését követően az EMMI haladéktalanul elrendelte PCR-pozitív személyekre, valamint a fertőzésekkel összefüggésbe hozható halálozásokra vonatkozó rendkívüli adatgyűjtést.

54.1. táblázat. Jelentendő virális fertőző betegségek és kórokozói

Betegség megnevezése	Jelentendő kórokozó
<i>A) Személyazonosító adatokkal együtt jelentendő betegségek</i>	
Chikungunya-láz	Chikungunya-vírus
Encephalitis infectiosa (fertőző agyvelőgyulladás)	agyvelőgyulladást okozó bármely vírus (leggyakoribb kórokozók: enterovírusok, herpesvírusok, LCM-vírus, CMV, kullancsencephalitis vírusa, Nyugat-nílusi vírus stb.)
Febris flava (sárgaláz)	sárgalázvírus
Hantavírus okozta veseszindróma	hantavírusok
Hepatitis-A-vírus által okozott heveny májgyulladás	hepatitis-A-vírus
Hepatitis-B-vírus által okozott heveny májgyulladás	hepatitis-B-vírus
Hepatitis-B-vírus által okozott krónikus fertőzés (újonnan diagnosztizált)	hepatitis-B-vírus
Hepatitis-C-vírus által okozott heveny májgyulladás	hepatitis-C-vírus
Hepatitis-C-vírus által okozott krónikus fertőzés (újonnan diagnosztizált)	hepatitis-C-vírus
Hepatitis-E-vírus által okozott heveny májgyulladás	hepatitis-E-vírus
Influenza	influenzavírus
Keratoconjunctivitis epidemica (fertőző kötőhártya- és szaruhártya-gyulladás)	conjunctiva váladékból kimutatott adenovírusok
Kullancsencephalitis	kullancsencephalitis-vírus
Lyssa (veszettség)	rabiesvírus
Madárinfluenza	humán megbetegedést okozó madárinfluenza-vírus
Meningitis serosa (savós agyhártyagyulladás)	asepticus meningitist okozó vírusok (különbéle enterovírusok (Coxsackie-A- és -B-vírus egyes szerotípusai, echovírus, enterovírus 71), herpesvírusok, adenovírusok, LCM-vírus, CMV stb.)
Morbilli (kanyaró)	kanyaróvírus
Nyugat-nílusi láz	Nyugat-nílusi vírus
Poliomyelitis anterior acuta (járványos gyermekbénulás)	poliovírus 1, 2, 3 típusa
Rotavírus okozta gastroenteritis	rotavírus
Rubeola (rőzsahimlő)	rubeolavírus
Congenitalis rubeola szindróma	rubeolavírus

54.1. táblázat. folytatás

Betegség megnevezése	Jelentendő kórokozó
Súlyos akut légúti tünetegyüttes (SARS)	SARS-coronavírus
Varicella (bárányhimlő)	(nem jelentendő a kórokozó)
Variola (himlő)	himlővírus
Vírusos haemorrhagiás lázak	dengue-vírus, Ebola-vírus, Hanta-vírus, Lassa-vírus, Marburg-vírus, Rift-völgyi láz vírusa, Krími-kongói haemorrhagiás láz vírusa
Korábban Magyarországon nem észlelt, különösen veszélyes fertőző betegség	
Új influenzavírus által okozott emberi megbetegedések	influenzavírus-A, -B, -C
<i>B) Személyazonosító nélkül jelentendő betegségek</i>	
AIDS-megbetegedés	HIV
HIV-fertőzés	HIV

Járványok, halmozódások jelentése és kivizsgálása

Nemcsak az egyedi esetek, hanem a fertőző betegségek halmozott vagy járványos előfordulása is felügyeleti/jelentési kötelezettséget ró az észlelő orvosokra és a laboratóriumokra. *Halmozódásról* akkor beszélünk, ha egy adott területen, adott idő alatt az emberek egy meghatározott csoportjában a megbetegedések száma meghaladja a szokásos/várt értéket. Ilyenkor azonban nem ismert, hogy van-e az esetek között kapcsolat. Ha már több információ áll rendelkezésre, akkor egy fertőző betegség legalább két esete, melyek között járványügyi kapcsolat bizonyított, *járványnak* tekinthető. A járvány tehát egy adott fertőző betegségnek a vártnál szignifikánsan gyakoribb vagy egy meghatározott küszöbszintet meghaladó előfordulása egy adott területen, illetve közösségben, egy meghatározott időtartam alatt, vagy legalább két egymással összefüggő eset, amely összefüggés járványügyi bizonyítékkal alátámasztható.

A rendkívüli események és a járványok gyors azonosítása érdekében az egészségügyi szolgáltatóknak jeleznie kell azt is, ha feltételezhetően fertőző ágens által okozott betegség vagy szindróma (pl. tüdőgyulladás) szokatlannul súlyos formában vagy meghatározott időszakban és meghatározott területen a megszokottnál lényegesen nagyobb gyakorisággal fordul elő.

A bejelentett eseményeket az illetékes hatóság haladéktalanul kivizsgálja. Minden esetben meg kell kísérelni a járvány kórokozójának és a terjesztő tényezőjének azonosítását laboratóriumi vagy epidemiológiai-statisztikai módszerekkel. Fontos, hogy a járvány etiológiájá-

nak meghatározásához kellő számú minta álljon rendelkezésre. Egy közösségi gastroenteritis-járvány esetén a betegek 10–20%-ától, de legalább 10 főtől szükséges székletmintát küldeni a virológiai laboratóriumba. A betegség terjedésének megállapítása, valamint az epidemiológiai kapcsolatok igazolása céljából mikrobiológiai tipizáló vizsgálatot célszerű kezdeményezni. A nukleinsav-diagnosztika komoly segítséget nyújthat a vírusok terjedésének tisztázásában, a fertőzőforrás meghatározásában, a járványhoz tartozó, azzal összefüggő esetek azonosításában.

A laboratóriumok által izolált és identifikált kórokozókra vonatkozó adatok gyűjtése és elemzése

A járványügyi surveillance magában foglalja a felügyelet alá helyezett betegségek kórokozóira vonatkozó információk gyűjtését is. A kórokozók földrajzi elterjedtsége, tulajdonságai és azok változása fontos információt nyújtanak a betegség járványügyi jellemzőinek, a terjedés sajátosságainak megállapításában és ennek fényében a szükséges intézkedések megtételéhez. Ma már minden laboratóriumban saját adatbázisok állnak rendelkezésre. Az adatok egy részét megosztják a járványügyi szakemberekkel is. Különösen fontos ez azoknál a kórokozóknál, amelyeknek több típusa, szero- vagy genotípusa van, és amelyekre jelentős változékonyság jellemző (HCV, HIV, influenza stb.).

Az influenza globális felügyelete elképzelhetetlen lenne az influenzavírusok folyamatos monitorozása nélkül. A nemzetközi influenzaközpontok az aktuálisan előforduló influenza-vírus törzseket folyamatosan begyűjtik a nemzeti influenzaközpontoktól, és elvégzik a törzsek gyors antigénszerkezeti, valamint nukleotidsorrend-analízisét. Új vírusvariánsok előfordulása esetén a törzseket vakcinatermelésre alkalmas állapotba hozzák és megküldik a nemzeti influenzaközpontoknak és a vakcinát előállító intézményeknek. A WHO ez alapján teszi közzé az influenzavakcinák vírus törzs-összetételére vonatkozó ajánlásait, megalapozva ezzel a következő szezonban a veszélyeztetettek védőoltását a súlyos kimenetelű megbetegedések megelőzését.

A mindennapi gyakorlatban számos esetben a mikrobiológus jelzi a járványügyi szakembereknek a fertőző betegségek szokásos szintet meghaladó előfordulását. Ha egy területen megszorodik a vélhetően fertőzéses eredetű hasmenéses megbetegedések száma, a klinikusok nem látják a halmozott előfordulást még akkor sem, ha küldenek mintát laboratóriumi vizsgálatra. Az azonos kórokozó által okozott halmozódást, legyen az virális vagy bakteriális eredetű, először a laboratórium észleli, és jelzése alapján lényegesen hamarabb meg lehet tenni a szükséges intézkedéseket – pl. egy szennyezett termék kivonását a közforgalomból – csökkentve ezzel a járvány által okozott károkat. Általában a laboratórium az első észlelője a ritka és különösen veszélyes fertőző betegségeknek is. Nem véletlen tehát, hogy a járványügyi szakembereknek jogosultsága van a laboratóriumi vizsgálati eredmények megtekintéséhez, megalapozva ezzel a gyors intézkedéseket.

A lakosság immunológiai státuszának vizsgálata

A lakosság vagy egyes lakosságcsoportok fertőző betegségekkel szemben szerzett immunitásának vizsgálata ún. seroepidemiológiai vizsgálatokkal történik. Különösen fontos a védettség szintjének meghatározása azon betegségek esetében (pl. kanyaró, rubeola), ahol a védettség megszerzése napjainkban kizárólag védőoltások révén történik, hiszen éppen a védőoltási programoknak köszönhetően víruscirkuláció gyakorlatilag nincs vagy minimális. A seroepidemiológiai vizsgálat lehet országos, de kiterjedhet egy régióra, egy korcsoportra vagy egy olyan célcsoportra, ahol fontos a megfelelő védettség

(pl. egészségügyi dolgozók). A védettség/fogékonyság ismerete nélkülözhetetlen a védőoltási programok értékeléséhez. Ez alapján lehet eldönteni, hogy szükség van-e az oltási séma módosítására, az oltások számának vagy az oltások közötti intervallum megváltoztatására. Végezhető reprezentatív szerológiai vizsgálat a vírusok prevalenciájának megállapítása céljából is bizonyos kockázati csoportokban (HIV-, HBV-, HCV-prevalencia az intravénás droghasználók körében) vagy populációs szinten is.

A védőoltások teljesítésének és az immunbiológiai készítmények használatának monitorozása

Ismert tény, hogy Magyarországon a csecsemőkori védőoltások teljesítésének aránya 99% feletti. Kevesen tudják azonban, hogy ilyen eredmény csak az oltások teljesítésének folyamatos követésével érhető el. Az elvégzett védőoltásokat az oltóorvosok és a védőnők papíralapú vagy elektronikus dokumentációban tartják nyilván. A védőnők havi kimutatást készítenek arról, hogy körzetükben az oltandók hány %-a kapta meg a védőoltást. Értékelik azt is, hogy az oltás optimális időben, az esedékesség időpontjában történt-e. Adataikat az NNK által működtetett elektronikus védőoltási felügyeleti rendszerben rögzítik, így azok láthatóvá válnak a szakmai felügyeletet ellátó munkatársak számára is.

IRODALOM

- Chin, J. Control of communicable diseases manual. 17. ed. New York, 2000, APHA. pp. 577.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/surveillance-and-disease-data/surveillance/diseases-and-special-health-issues-under-eu>
<https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/surveillance-reports/cdtr>
<https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/disease-surveillance-reports>
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidelines-surveillance-native-mosquitoes-europe>
<https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>
<https://www.who.int/emergencies/diseases/managing-epidemics-interactive.pdf?ua=1>
<https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99700047.tv>
<https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1400001.emm>

55. AZ EGÉSZSÉGÜGYI ELLÁTÁSSAL ÖSSZEFÜGGŐ FERTŐZÉSEK MEGELŐZÉSE ÉS FELÜGYELETE

KURCZ ANDREA

Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzésekről általában

Az egészségügyi ellátással összefüggő nemkívánatos események között az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések kiemelt helyet foglalnak el. Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések mind a fejlett, mind a fejlődő országokban jelentős klinikai, megbiztonsági és népegészségügyi problémát jelentenek. Számolni kell a fertőzés kialakulásának lehetőségével az aktív és a krónikus fekvőbeteg-ellátásban, valamint az alapellátásban és a járóbeteg-szakellátásban is.

Tágabb értelemben véve egészségügyi ellátással összefüggő fertőzésnek tekintendő minden olyan fertőzés, amely az egészségügyi ellátáshoz kapcsolódóan alakul ki a betegnél, az egészségügyi dolgozónál vagy az egészségügyi ellátással más módon kapcsolatba kerülő személynél (pl. beteg látogatójánál). Jellemzően baktériumok okozta fertőzések megjelenésével kell számolni, de a kóroki tényezők között szerepet játszanak a vírusok, gombák és élősködők is. Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések kórokozói – különösen a baktériumok – gyakran multirezisztensek, a terápiás antimikrobiális szerek hatásának ellenállnak, amely jelentősen beszűkítheti a kezelési lehetőségeket. A leggyakoribb fertőzéstípusok közé tartoznak a műtéti sebfertőzések, a véráramfertőzések, a húgyúti fertőzések, a tüdőgyulladás és más alsó légúti fertőzések.

Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések kialakulását számos kockázati tényező segítheti elő, és ezen kockázatok egy részét nem lehet teljesen kiküszöbölni. A fertőzés kialakulásában nem kizárólag az egészségügyi ellátással közvetlenül összefüggő, úgynevezett külső kockázati tényezőknek (pl. eszközhasználatnak) van szerepe, hanem a beteghez, illetve alapbetegségéhez kapcsolódó, a betegre jellemző egyéni, úgynevezett belső kockázati tényezőknek is. A fertőzések megelőzése szempontjából fontos beavatkozási pontot jelent a külső kockázati tényezők kiküszöbölése vagy minimalizálása, a belső kockázati tényezők egy része ugyanakkor nem befolyásolható (pl. előrehaladott életkor).

Az egyéni kockázatok szintjén a nemzetközi irodalom és a hazai surveillance adatok alapján is ismert általános kockázati tényezők közé tartozik például a beteg egy vagy több krónikus alapbetegsége (pl. cukorbetegség, daganatos megbetegedés), életmódja (pl. túlzott alkoholfogyasztás), nagyon fiatal vagy idős életkora, immunhiányos állapota. Fekvőbeteg-ellátó intézményekben és bizonyos osztályokon (pl. intenzív terápiás osztály, onkológiai osztály) és egyes járóbeteg-ellátó egységekben (pl. művese-állomás) magasabb az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések kialakulásának valószínűsége. Vannak olyan kockázati tényezők, melyek kifejezetten a beteg alapbetegsége miatt szükségessé váló egészségügyi ellátásból következnek, ilyen például a kemoterápia, a sebészeti beavatkozás, az antibiotikum-terápia, az invazív eszközök (pl. érkatéter, légúti tubus) használata. A különböző fertőzéstípusoknak vannak specifikus kockázati tényezői is, így például a műtéti sebfertőzés kockázatát növelő tényező a hosszú műtéti időtartam, míg a multirezisztens kórokozó (MRK) okozta fertőzés vagy a *Clostridioides* (korábban *Clostridium*) *difficile* okozta infekció (CDI) esetén a széles spektrumú antibiotikum-terápia alkalmazása növeli a fertőzés kialakulásának kockázatát. Mind az MRK okozta fertőzés, mind a CDI kockázati tényezője, ha a betegnek korábban már volt ilyen fertőzése vagy korábban kolonizálódott ezen kórokozókkal.

Az egészségügyi ellátásban részesülő (különösen a kórházban ápolt) betegek szervezete, immunrendszere gyakran legyengült. A betegek nem ritkán már fennálló (de nem feltétlenül felismert) fertőző betegséggel érkeznek az ellátó intézménybe. A gyenge immunrendszerű, krónikus megbetegedésben szenvedő betegeknél nagyobb a fertőzés kialakulásának kockázata, esetenként a saját bőrükön természetes módon jelen lévő baktériumok okozhatnak fertőzést. Előfordul, hogy a beteg immunrendszerét mesterségesen kell gyengíteni (pl. szervátültetés során) vagy az alapbetegség kezelésére alkalmazott terápiának (pl. kemoterápiának) van az immunrendszert gyengítő mellékhatása. Az ilyen esetekben előforduló fertőzések egy részét sajnos a legnagyobb odafigyelés és higiénés rendszabályok betartása mellett sem lehet megelőzni.

Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések előfordulásának monitorozása és az eredmények alapján megelőző intézkedések tervezése és meghozatala (összefoglaló néven: surveillance tevékenység) alapvető fontosságú mind az egészségügyi intézmény szintjén, mind országos szinten. A szisztematikus adatgyűjtés és az eredmények intézményen belüli és intézmények közötti összehasonlíthatósága érdekében a surveillance tevékenység során egységes járványügyi esetdefiníciókkal határozandók meg az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések. Magyarországon a Nemzeti Nozokomiális Surveillance Rendszer (NNSR) keretében működnek a kórházi járványokra és egyes egészségügyi ellátással összefüggő fertőzésekre vonatkozó országos szintű adatgyűjtések.

Tekintettel arra, hogy az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések betegségterhe az aktív fekvőbeteg-ellátást nyújtó intézményekben (kórházakban) a legjelentősebb, a surveillance tevékenység támogatására elsősorban ezekre a fertőzésekre vonatkozóan kerültek kidolgozásra esetdefiníciók. A kórházi (más néven nozokomiális) fertőzések általános járványügyi esetdefinícióját és a lehetséges fertőzéstípusokra (pl. műtéti sebfertőzésre, véráramfertőzésre, bőr-lágyrészfertőzésre stb.) vonatkozó specifikus esetdefiníciókat az Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) szakmai meghatározása alapján, az Európai Bizottság 2018. június 22-én megjelent, a „járványügyi felügyeleti rendszer hatálya alá vonandó fertőző betegségekről és kapcsolódó különös egészségi problémákról, valamint a vonatkozó esetdefiníciókról” szülő 2018/945 végrehajtási határozata tartalmazza.

A nozokomiális (kórházi) fertőzés (vagy „egészségügyi ellátással összefüggő fertőzés”) általános esetdefiníciója az alábbiak szerint került meghatározásra:

1) Az aktuális kórházi tartózkodással összefüggő nozokomiális fertőzésnek olyan fertőzés tekintendő, amely megfelel az egyik fertőzéstípusra vonatkozó specifikus esetdefiníciónak

ÉS

■ a fertőzés tünetei a kórházi felvételt követő 3. napon (kórházi felvétel napja = 1. nap) vagy annál később kezdődtek,

VAGY

■ a beteg az 1. vagy 2. napon műtéten esett át, és a 3. nap előtt műtéti sebfertőzés tünetei alakultak ki,

VAGY

■ a betegbe invazív eszközt helyeztek az 1. vagy 2. napon, amely a 3. nap előtt egészségügyi ellátással összefüggő fertőzés kialakulásához vezetett.

2) A korábbi kórházi tartózkodással összefüggő nozokomiális fertőzésnek olyan fertőzés tekintendő, amely megfelel az egyik fertőzéstípusra vonatkozó specifikus esetdefiníciónak

ÉS

■ a beteget fertőzőes tünetekkel vették fel a kórházba, de erre a kórházi felvételre egy előző akut kórházi kezelést követő 48 órán belül került sor,

VAGY

■ a beteget olyan fertőzéssel vették fel a kórházba, amely megfelel a műtéti sebfertőzés esetdefiníciójának, azaz a sebfertőzés a műtétet követő 30 napon belül (implantátumbeültetés után kialakuló mély vagy szervi/üregi sebfertőzés esetén a műtétet követő 90 napon belül) alakul ki, és a betegnek vagy olyan tünetei voltak, amelyek megfelelnek az esetdefiníciónak és/vagy a beteg ezen fertőzés miatt antibiotikum-kezelést kapott,

VAGY

■ a beteget *Clostridioides* (korábban *Clostridium*) *difficile* fertőzés miatt vették fel a kórházba (vagy a CDI tünetei a felvételt követő két napon belül jelentkeznek) és a beteget a jelen felvételét megelőző 28 napon belül bocsátották ki egy aktív fekvőbeteg-ellátást nyújtó intézményből.

VAGY

■ a beteget COVID-19 fertőzéssel diagnosztizálták és a tünetek jelentkezése (vagy tünetmentes fertőzés esetén az első pozitív minta dátuma) a jelen kórházi felvételt követő 8. napon vagy azután történt (valószínűsítetten vagy biztosan egészségügyi ellátással összefüggő COVID-19 fertőzés).

Az ECDC öt évente felkéri az európai országokat egy egységes módszertan alapján megvalósítandó pont-prevalencia vizsgálatban (PPV) való részvételre, melyek célja egy adott időpontra vonatkozóan felmérni az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések előfordulását, típusát, eredetét, a fertőzést okozó kórokozókat és antimikrobiális rezisztencia jellemzőket az európai kórházakban. A vizsgálat további célja meghatározni az antimikrobiális szerek alkalmazásának gyakoriságát és felmérni a tudományos bizonyítékokkal alátámasztott kórházi struktúra- és folyamatindikátorokat. A második európai és egyben hazai pont-prevalencia vizsgálatra 2016 és 2017 között került sor az aktív fekvőbeteg-ellátást nyújtó intézményekben. Magyarországon – az európai összevetésben nagyon alacsony mikrobiológiai mintavételi gyakoriság mellett – a felmérés során azonosított egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megoszlása a következő volt: tüdőgyulladás és alsó légúti fertőzések (25%), húgyúti fertőzések (20%), a gyomor és béltraktus fertőzései (16%), műtéti sebfertőzések (15%), bőr- és lágyrészfertőzések (7%), laboratóriumi vizsgálattal igazolt véráramfertőzések (5%), egyéb fertőzéstípusok (22%). Azon fertőzések esetében, ahol diagnosztikus célból mintát vettek a betegtől és mikrobiológiai vizsgálatot végeztek, az azonosított kórokozók 40%-a volt baktérium, 3%-a gomba és 0,8%-a vírus (kizá-

rólág norovírus), a fennmaradó esetekben kórokozó nem volt kimutatható, vagy a laboratóriumi eredmény még a vizsgálat időpontjában nem volt elérhető.

A prevalencia adatokból becsülhető az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések incidenciája és azon betegek száma, akiknél évente legalább egy egészségügyi ellátással összefüggő fertőzés kialakul. Modellezett becslések alapján Európában összességében évente több mint 3 millió egészségügyi ellátással összefüggő fertőzés alakul ki az aktív fekvőbeteg-ellátást nyújtó intézményekben, ezen belül az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések évente megközelítőleg 78 000 beteget érintenek a hazai aktív fekvőbeteg-ellátást nyújtó intézményekben.

Jelentős problémát jelenthetnek a kórházakban a járványok is. Akkor beszélünk járványról, ha egy adott fertőzés vagy fertőző megbetegedés a vártnál szignifikánsan gyakrabban vagy egy meghatározott küszöb-szintet meghaladóan fordul elő egy adott helyen, illetve közösségben, egy meghatározott időtartam alatt, vagy legalább két egymással összefüggő eset alakul ki, amely összefüggés járványügyi bizonyítékkal alátámasztható.

Jogi szabályozás

Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzésére vonatkozóan rendelkezünk nemzetközi és hazai jogi szabályozással is. A legfontosabb jogszabályok, a teljesség igénye nélkül:

Európai uniós szabályozás:

- európai parlamenti és tanácsi határozat a határon átrjedő súlyos egészségügyi veszélyekről (1082/2013/EU)
- a bizottság 2017/253. számú végrehajtási határozata – az 1082/2013/EU európai parlamenti és tanácsi határozat értelmében – a határokon át terjedő súlyos egészségügyi veszélyekkel kapcsolatos riasztások kiadására a korai figyelmeztető és gyorsreagálási rendszer keretében, valamint az ilyen veszélyekkel kapcsolatos információcserére, konzultációra és a reagálás koordinációjára vonatkozó eljárások megállapításáról
- tanácsi ajánlás az antimikrobiális szerek körülményekintő használatáról az embergyógyászatban (2002/77/EC)
- tanácsi ajánlás az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzését és leküzdését is magában foglaló betegbiztonságról (2009/C 151/01)

Hazai jogi szabályozás:

- az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről szóló 20/2009. (VI. 18.) EüM rendelet
- az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről szóló 60/2003. (X. 20.) ESzCsM rendelet

- a fertőző betegségek jelentésének rendjéről szóló 1/2014. (I. 16.) EMMI rendelet
- a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet
- az egészségügyi szolgáltatóknál képződő hulladékkal kapcsolatos hulladékgazdálkodási tevékenységekről szóló 12/2017. (VI. 12.) EMMI rendelet
- az egészségügyi szolgáltatás keretében használt, éles vagy hegyes munkaeszközök által okozott sérülések megelőzésére, az ilyen eszközök használatából eredő kockázatok kezelésére, valamint az egészségügyi tevékenységet végző személyek tájékoztatására és képzésére vonatkozó követelményekről szóló 51/2013. (VII. 15.) EMMI rendelet
- a biológiai tényezők hatásának kitett munkavállalók egészségének védelméről szóló 61/1999. (XII. 1.) EüM rendelet

A szabályozás és szakmai támogatás fontos elemét képezik a módszertani levelek, szakmai iránymutatások és eljárásrendek.

A vírus okozta egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések epidemiológiai sajátosságai

A vírus okozta egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések forrása lehet tüneteket mutató fertőzött beteg vagy a vírust tünetmentesen hordozó beteg, az egészségügyi dolgozó, az intézményben dolgozó egyéb személyzet vagy látogató. Ezek a fertőzések nem ritkán járványok formájában zajlanak az egészségügyi intézményben.

A fertőzés átvitelének módja függ a vírus típusától. Vannak olyanok vírusok, amelyek direkt vagy indirekt kontaktus útján terjednek (pl. hepatitis-A- és -B-vírus), míg más vírusok cseppfertőzéssel vagy a levegőben lévő aeroszol belégzése útján (pl. influenzavírus, respiratory syncytial vírus). Egyes orvosi beavatkozások – így például az intubáció, extubáció, lélegeztetés, bronchoszkópia, légúti váladék leszívása – nagyban megnövelik az aeroszolképződés veszélyét, ezért a cseppfertőzéssel/aeroszobeléggéssel terjedő kórokozóval fertőzött betegnél végzett ilyen beavatkozásokkor különösen fontos a megfelelő egyéni védőeszközök (pl. orr-szájmaszk vagy FFP2/FFP3 respirátor) használata. Bizonyos vírusok terjedése vérrel és testváladékkal való érintkezés révén, illetve az azzal szennyezett eszközök közvetítése révén történhet, különösen a bőr vagy a nyálkahártya sérülésén keresztül (pl. hepatitis-B- és -C-vírus). A ritkább terjedési módok közé tartozik a közös terjesztő tényezőkön keresztül történő fertőződés, pl. fertőzött élelmiszer, víz, gyógyszer vagy intravénás folyadék közvetítésével.

A vírus okozta egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések tekintetében lehetnek specifikus kockázati csoportba tartozó egyének, illetve specifikus körülmények. Ilyen specifikus kockázattal bírnak például azok a betegek, akik transzplantáción estek át, dialíziskezelésben részesülnek vagy rendszeresen vérkészítményt kapnak, illetve a vírussal fertőzött beteget ellátó egészségügyi dolgozók. A vírus okozta egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések kialakulásában és terjedésében is jelentősége van a környezetnek, szennyezett felületeknek, eszközöknek (ideértve az orvostechikai eszközöket is), víz-, levegő- és hulladékkezelésnek, valamint az esetlegesen szennyezett gyógyszereknek és segédanyagoknak.

A fekvőbeteg-ellátást nyújtó intézményekben az enterális vagy légúti vírusfertőzéseknek általában mind a betegeket, mind az egészségügyi dolgozókat is érintő, halmozott megjelenési formája a jellemző. Az egészségügyi ellátó rendszerben leggyakrabban halmozódást vagy sporadikus fertőzést okozó vírusok vagy olyan vírusok, melyek kiemelt járványügyi intézkedéseket igénylő fertőzéseket okozhatnak az ellátottak és az egészségügyi ellátást végző dolgozók körében, az alábbiak:

- calicivírus, norovírus,
- rotavírus,
- enterovírusok,
- hepatitis-vírusok (HAV, HBV, HCV),
- influenzavírusok,
- respiratory syncytial vírus (RSV),
- adenovírus,
- kanyaróvírus,
- humán immundeficiencia vírus (HIV),
- koronavírusok (SARS, MERS, SARS-CoV-2).

Fontos, hogy olyan vírusok megjelenése sem kizárható az egészségügyi ellátórendszerben (pl. külföldről történő behurcolás révén), amelyek magyarországi előfordulási kockázata egyébként minimális (pl. Ebola-vírus).

Az egészségügyi intézmények online jelentik az észlelt kórházi járványokat az NNSR nozokomiális járványok moduljába. A 2020. évben kezdődött SARS-CoV-2/COVID-19 pandémiát megelőzően a legtöbb bejelentett hazai nozokomiális járvány nem-specifikus enterális tünetekkel járó, vírus okozta enterális járvány volt (mikrobiológiai vizsgálattal alátámasztva vagy csak a jellemző tünetek alapján). A második leggyakoribb az influenzavírusok okozta légúti járványok előfordulása volt a fekvőbeteg-ellátást nyújtó intézményekben. Ezeknek a járványoknak a közös jellemzője, hogy az ellátott betegek magas megbetegedési aránya mellett magas a dolgozók megbetegedési aránya is. Magyarországon 2017-ben jelentettek egészségügyi dolgozót is érintő kanyarójárványt.

Különösen veszélyes lehet új vírusok megjelenése, hiszen ezek terjedési módja és az általuk okozott fertőzések jellegzetességeinek megismerése gyakran hosszabb időt

igényel, miközben a fertőzött betegek ellátását folyamatosan végzik az egészségügyi dolgozók. A 2003-ban kezdődött SARS-járványnál a megbetegedettek között az egészségügyi dolgozók aránya meghaladta a 23%-ot. A MERS-járványban az egészségügyi dolgozói érintettség 8–9% volt. A SARS-CoV-2 okozta nozokomiális járványokban – az egészségügyi dolgozók és az ápoltak COVID-19 elleni védőoltásban való részesítése előtt – nagyon magas volt (egy-egy járvány esetében elérte az 50%-ot is) a fertőzött és tünetekkel bíró egészségügyi dolgozók aránya.

Ritkán kerül bejelentésre vírus okozta, egészségügyi ellátással összefüggő specifikus járvány, mint például a dialíziskezeléssel összefüggő hepatitis-C-vírus okozta megbetegedések halmozódása. Magyarországon jelen sorok megírását megelőzően legutóbb 2009-ben érkezett bejelentés vírus okozta, egészségügyi ellátással összefüggő specifikus járványról, amely egy fekvőbeteg-ellátó intézmény onkohematológiai profilú osztályán kialakult hepatitis-B-járvány volt. Az Amerikai Egyesült Államok Járványügyi Központja (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) adatai szerint az USA-ban 2008–2018 között 65 egészségügyi ellátással összefüggő hepatitis-B- vagy -C-vírus okozta járvány fordult elő, melyek 92%-a nem kórházban alakult ki.

Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzése, infekciókontroll

Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzésének előfeltétele, hogy az egészségügyi intézményben biztosítva legyenek az egészségügyi ellátás megfelelő személyi és tárgyi feltételei, a megfelelő környezet, valamint az ellátási folyamatok rendszerben legyenek szabályozva az egészségügyi ellátórendszer minden szintjén. Egyes óvintézkedéseket minden egyes beteg ellátása során be kell tartani, míg speciális óvintézkedések vonatkoznak speciális betegpopulációkra vagy beavatkozásokra. A fertőzési kockázatot elsősorban egyéni szinten kell értékelni, legyen az egy ellátott beteg, egy dolgozó vagy éppen látogató. Az alapvető (standard) óvintézkedések mindenkor betartása mellett az egyéni kockázatok ismerete alapján kell meghatározni a fertőzésmegelőzési tevékenységet és annak végrehajtását. Idetartozik a megfelelő infekciókontroll tevékenység és az egészségügyi dolgozó számára kockázatbecslés alapján előírt kötelező védőoltás is. Az egészségügyi dolgozó, illetve az egészségügyben dolgozó személy az általuk ellátott betegek körében lehetségesen előforduló (tünetes fertőzést/megbetegedést okozó vagy tünetmentes fertőzést okozó) kórokozók tulajdonságai és a dolgozó munkaköre alapján más és más kockázati besorolásba tartozhat. A dolgozói kockázati besorolást a foglalkozás-egészségügyi

szolgálat az infekciókontrollt végző szakemberekkel együttesen tudják meghatározni.

A bizonyítékokon alapuló infekciókontroll-tevékenység az alapja az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzésének, illetve a fertőzési arány csökkentésének. *Infekciókontrollnak* nevezünk minden olyan tevékenységet, beavatkozást, módszert, melyek révén megelőzhető, illetve csökkenthető az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések előfordulása. Az infekciókontroll egyben minőségi ellátási standard is, mely hozzájárul a betegek biztonságának és elégedettségének növekedéséhez.

A hazai infekciókontroll tevékenység kereteit az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről, e tevékenységek szakmai minimumfeltételeiről és felügyeletéről szóló 20/2009. (VI.18.) EüM rendelet szabályozza. Meghatározza a minimálisan folytatható infekciókontroll tartalmát a progresszivitási szint figyelembevételével, szabályozza a feladatok ellátásához szükséges személyi és tárgyi feltételeket. Meghatározza az egészségügyi szolgáltatók és az országos szervek vonatkozó feladatait.

Az infekciókontroll területei:

I. Surveillance tevékenységek:

- egészségügyi ellátással összefüggő és egyéb fertőzések monitorozása
- mikrobiológiai vizsgálati gyakoriság és az antimikrobiális rezisztencia monitorozása
- antimikrobiális szer felhasználás monitorozása

II. Megelőző tevékenységek:

- a kórokozók terjedési módja alapján meghatározott óvó-védő rendszabályok
- fertőtlenítés, sterilizálás
- környezeti infekciókontroll
- víz- és levegőhigiéne
- hulladékkezelés
- egészségügyi kártevők elleni védekezés

III. Az egészségügyi dolgozók fertőzéseinek megelőzése

IV. Infekciókontroll tevékenységekkel kapcsolatos tervszerű képzések

Az infekciókontroll jogszabályban felsorolt területei a gyakorlati ellátás során számos, a betegek és a dolgozók biztonságát célzó eljárásokat foglalnak magukban.

Surveillance tevékenység, korai felismerés és szükséges intézkedések

A legfontosabb lépés a fertőzésre gyanús betegek korai felismerése a klinikai tünetek és a kórelőzmény alapján, valamint a fertőzésre gyanús esetek elkülönítése, amennyiben az indokolt. Halmozott előfordulás vagy annak gyanúja esetén a korai felismerést elősegíti az egészség-

ügyi dolgozók tájékoztatása a járványügyi eseményről. Az intézményben végzett surveillance tevékenység során nyert adatok és eredmények célzott beavatkozásokat alapozhatnak meg (pl. katéteralkalmazással összefüggő fertőzések megelőzésének megerősítése). Az intézményi oktatások során célszerű frissíteni az egészségügyi dolgozók ismereteit egy-egy fertőzés jellemző tüneteiről, a fertőzés terjedésének módjáról és a fertőzés megelőzésének lehetőségeiről.

Alapvető és a kórokozók terjedési módján alapuló óvó-védő rendszabályok alkalmazása

1) Alapvető óvó-védő rendszabályok

Az alapvető óvó-védő rendszabályok a mindennapi egészségügyi ellátás során alkalmazandó megelőző eljárások összessége. Ezen rendszabályok valamennyi beteg ellátása során rutinszerűen alkalmazandók, függetlenül a beteg alapbetegségétől és függetlenül attól, hogy a betegnél fennáll-e fertőzés vagy annak gyanúja. Alkalmazásukkal biztosítható, hogy az ellátott beteg esetleges kórokozói ne terjedjenek a betegről betegre, illetve a betegről az egészségügyi dolgozókra és egyéb személyzetre. Részt képezi a kézhigiéne, az egyéni védőeszköz-használat, a biztonságos injekciózás, a környezet fertőtlenítése, az eszközök fertőtlenítése és sterilizálása, a köhögési etikett, a megfelelő hulladék- és textíliakezelés és a beteg megfelelő elhelyezése.

Kézhigiéne. A kézhigiéne a személyi higiénia legfontosabb része. Kezet kell mosni minden olyan tevékenység után, amikor a kéz szennyeződhetett, illetve ételkészítés és étkezés előtt, munkába állás előtt, illemhely használata után.

Az egészségügyi ellátás során a megfelelő kézhigiénes gyakorlat alkalmazása a „kézhigiéne öt momentum” elv alapján történik, így az egészségügyi dolgozónak kézfertőtlenítést kell végeznie a beteg érintése előtt, aszeptikus beavatkozás előtt, vérrel vagy testváladékkal való expozíció után, a beteg érintése után és a beteg környezetének érintése után.

Az ellátás, beavatkozás helyén (betegellátási pontokon) – amennyiben a kézen nincs látható szennyeződés – alkoholos kézfertőtlenítőszerszerrel kézbedörzsölést kell végezni. Amikor a kéz láthatóan szennyezett, a kezet víz és szappan használatával meg kell mosni, majd azt követően fertőtleníteni szükséges. Fertőtlenítő hatású folyékony szappan használatával ezek a lépések egy fázisban is megoldhatóak.

Fontos, hogy a kézhigiéne eszközei a lehető legkisebb mértékben szennyeződhetnek, ezért – lehetőség szerint érintésmentes adagolóból adagolva – folyékony szappant és kézfertőtlenítőszert, valamint egyszer használatos papírtörülőt indokolt alkalmazni.

Egyéni védőeszközök használata. Egyéni védőeszközöt azért kell használniuk a dolgozóknak, hogy az egészségügyi ellátás során megvédjék a kezüket a szennyeződéstől és a fertőzésnek különösen kitett testrészeit (pl. az orr, a száj és a szem nyálkahártyáját) a kórokozókval való találkozástól, valamint megelőzzék a munkaruházatuk szennyeződését.

Általános szabály, hogy az egyéni védőeszköz felvétele a beteggel történő kontaktus előtt történjen meg. Fontos, hogy a védőeszközök alkalmazása a szabályoknak megfelelő legyen. Például az orvosi orrszájmaszk megfelelően illeszkedjen, és fedje az orrot és száját is. A gumikesztyű használata nem helyettesíti az egyes betegek ellátása között és az ugyanazon beteg különböző testtájain elvégzett ellátások, beavatkozások között szükséges kézfertőtlenítést. A gumikesztyű fertőtlenítése tilos! Ügyelni kell a használt védőeszköz kezelésére, hogy annak fel- és levétele közben ne történjen kontamináció. Figyelni kell a védőeszközök szükségessé váló cseréjére az elvégzendő munkafolyamatok során, illetve a védőeszköz sérülése esetén is.

Egyszer használatos eldobható védőkesztyű: minden olyan tevékenységhez szükséges viselni, amikor vérrel vagy testváladékokkal való kontaktus várható, vagy előfordulhat (vérvétel, érkatéter behelyezése, betegek mosdatása, nyálkahártyák, illetve a sérült bőr ápolása). Ha a kesztyű munka közben elszakad vagy megsérül, azonnal le kell venni, kézfertőtlenítést kell végezni, majd új kesztyűt felvenni.

Védőruha: a közvetlen betegellátásban dolgozók a munkahelyükön csak védőruhában dolgozhatnak. A munkáltatónak elegendő számban kell biztosítani a védőruhát. (Emellett álljon rendelkezésre elegendő tiszta védőruha a beszennyeződött védőruha cseréjére.)

Polietilén védőkötény: védőruhát várhatóan vagy potenciálisan beszennyező tevékenységek idejére kell felvenni, például, ha vérrel, testváladékkal vagy testnedvekkel való expozíció várható.

Egyszer használatos orr-szájmaszk vagy respirátor: aeroszolképződéssel járó tevékenységek esetén szükséges a használata. Első levételig használható, levétel után újra használni tilos, mivel a belső felület kórokozómentessége nem biztosítható.

Védőszemüveg, arcvédő: akkor kell felvenni, ha vér, testváladék vagy testnedvek fröccsenése várható.

Védőlábbeli: ott javasolt a használata, ahol a környezet szennyezettsége előfordulhat (pl. elkülönített fertőző beteg kórterme).

Biztonságos injekciózás. Biztonságos injekciózási gyakorlat és aszeptikus technika alkalmazása a parenterális gyógyszerelésnél és táplálásnál. Több dózist tartalmazó ampulla több betegnél történő alkalmazása esetén például könnyen fertőződhet. A nem

biztonságos injekciós gyakorlat nozokomiális fertőzésekhez és járványok kialakulásához vezet.

Környezet fertőtlenítése. A környezet rutinszerű tisztán tartása és fertőtlenítése, különösen a gyakran érintett felületeken és a beteg közvetlen környezetében igen fontos. A fertőzés átvitele szempontjából kritikus felületeket és gyakran érintett területeket gyakrabban kell tisztítani és fertőtleníteni. *Kritikus felület* a beteg környezetében lévő azon felületek, amit a beteg vagy az ellátó személyzet megérinthet az ellátás során (pl. ágy kerete, szék karfája, éjjeliszekrény, nővérhívógomb, villanykapcsoló). A kritikus területek közé tartozik még a mosdó, WC. Aszeptikus munkafolyamatok előtt és beavatkozások után és mindig el kell végezni a felületfertőtlenítést.

Eszközök fertőtlenítése, sterilizálása. A beteg ellátása során alkalmazott többször használatos eszközöket a gyártó előírása szerint kell fertőtleníteni és sterilizálni.

Köhögési etikett. A légzési higiéné és köhögési etikett alapelveinek betartása és betartatása a járó- és fekvőbetegek és a látogatók körében. A köhögési etikett elemei tartalmazzák az olyan alapvető légzési higiénés javaslatokat, mint például a száj/orr fedése papírzsebkendővel köhögéskor, tüsszentéskor, figyelmeztető felhívások a kézmosásra, illetve kézfertőtlenítésre légúti váladékkal való érintkezés után a betegek és látogatók számára.

Hulladék- és textíliakezelés. Gondoskodni kell a betegellátás során keletkezett hulladékok és a használt textíliák biztonságos elhelyezéséről és elszállításáról.

Beteg elhelyezése. Azt a beteget, aki fertőzési kockázatot jelent más betegeknek (pl. sebváladékozás, drenált seb, inkontinencia, vérzés miatt), lehetőleg egyágyas, komfortos kórteremben kell elhelyezni. Ha erre nincs mód, akkor az elhelyezést a fertőzési kockázatok minimalizálását szem előtt tartva kell megoldani.

2) Terjedés alapú óvó-védő rendszabályok

A terjedés alapú óvó-védő rendszabályok a kórokozók, illetve az általuk okozott fertőzések lehetséges terjedési módján alapszanak. A terjedés alapú óvó-védő rendszabályokat mindig az *alapvető óvó-védő rendszabályok kiegészítéseként, illetve egyes elemeinek szigorításaként kell alkalmazni, soha nem „önmagukban”*. Bizonyos vírusfertőzések (pl. influenza) előfordulása esetén szükséges lehet korlátozni a fertőző beteggel kapcsolatba kerülő személyek számát, legyen az az ellátó vagy látogató.

- *Direkt vagy indirekt kontaktus révén terjedő fertőzések elleni óvó-védő rendszabályok.* Azon betegek ellátása során kell alkalmazni ezeket a kiegészítő, illetve szigorított óvintézkedéseket, akik közvetlen vagy közvetett kontaktussal terjedő kórokozóval

fertőzöttek vagy akiknél felmerül a fertőzés gyanúja.

Beteg elhelyezése. A beteg elkülönítése egyágyas, komfortos kórterembe történjen, illetve, ha erre nincs mód, akkor az elhelyezést a fertőzési kockázatok minimalizálását szem előtt tartva kell megoldani.

Egyéni védőeszközök. Kesztyű és védőköpeny felvétele kötelező a kórterembe való belépéskor a beteg, a beteg környezetének vagy a betegnél alkalmazott eszköz érintése előtt; kesztyű és köpeny levételét a betegzóna elhagyásakor kell megtenni.

Betegszállítás. A beteg szállítása csak indokolt terápiás vagy gyógyászati célból történjen. Ha a szállítás nélkülözhetetlen, akkor a fogadó intézményt az átvadó intézmény tájékoztassa a beteg érkezéséről, hogy ott a szükséges intézkedéseket megtegyék. A szállítás előtt a beteg szállításában résztvevőknek tiszta védőeszközöket kell felvenniük, a szállítás után a kontaminálódott védőeszközöket le kell venniük, és kézfertőtlenítést kell végezniük. A szállítóeszköz betegszállítás utáni fertőtlenítéséről is gondoskodni kell.

Betegellátásban alkalmazott eszközök. A beteg ellátásánál lehetőleg egyszer használatos vagy személyre szóló, többször használatos eszközök alkalmazása indokolt.

- **Cseppfertőzés elleni óvó-védő rendszabályok.** Azon betegek ellátása során kell alkalmazni ezeket a kiegészítő, illetve szigorított óvintézkedéseket, akik bizonyítottan vagy vélhetően olyan kórokozóval fertőzöttek, melyek 5 µm-nél nagyobb nyál- vagy légúti váladékcseppek formájában terjednek (pl. influenza, RSV).

Betegelhelyezés. A beteg elkülönítése egyágyas, komfortos kórteremben vagy olyan kórteremben történjen, ahol azonos kórokozóval fertőzött beteg van. Amennyiben erre nincs mód, akkor az elhelyezést a fertőzési kockázatok minimalizálását szem előtt tartva kell megoldani.

Egyéni védőeszközök használata. Maszk felvétele kötelező a kórterembe való belépéskor. Egyes cseppfertőzéssel terjedő kórokozók esetében olyan specifikus beavatkozások esetén, mint például a bronchoszkópia, szükség lehet speciális szem-, arcvédő vagy respirátor használatára.

Betegszállítás. A beteg szállítása csak indokolt terápiás vagy gyógyászati célból történjen. Ha a szállítás nélkülözhetetlen, akkor a fogadó intézményt az átvadó intézmény tájékoztassa a beteg érkezéséről, hogy ott a szükséges intézkedéseket megtegyék. Amennyiben a beteget szállítják, a betegnek maszkot kell viselnie és be kell tartania

a köhögési etikettet. A szállítás előtt a beteg szállításában résztvevőknek tiszta védőeszközöket kell felvenniük. A szállítás után a kontaminálódott védőeszközöket le kell venniük, és kézfertőtlenítést kell végezniük. A szállítóeszköz betegszállítás utáni fertőtlenítéséről is gondoskodni kell.

3) Légúti terjedés elleni óvó-védő rendszabályok

Azon betegek ellátása során kell alkalmazni ezeket a kiegészítő, illetve szigorított óvintézkedéseket, akiknek ismert légúti fertőzése van, melynek során a légtérbe 5 µm-nél kisebb részecskék ürülnek vagy ilyen fertőzésre gyanúsak (pl. kanyaró).

Betegelhelyezés. A beteg elkülönítése olyan légúti izolációs kórteremben szükséges, amely negatív nyomású, mesterséges levegővel ellátott, és az elszívott levegő kivezetése direkt a külső környezetbe kerül, vagy HEPA-szűrőn keresztül recirkulál, 6–12-szeres óránkénti légcserével. A kórterem ajtaját csukva kell tartani és a légnyomását naponta ellenőrizni kell. Ha légúti izolációs kórterem nem áll rendelkezésre, a beteget olyan intézménybe kell szállítani, ahol elhelyezése megoldható. Járvány esetén kijelölt, jól szellőző kórteremben-kórtermekben is lehetséges a fertőzött betegek elkülönítése. Ekkor kohorsz elkülönítés is alkalmazható.

Egyéni védőeszközök használata. Köpenyt, valamint szem-, haj- és cipővédőket kell használni. Megfelelően illeszkedő respirátort kell felvenni a kórterembe való belépéskor. A kórokozó tulajdonságának megfelelően FFP2 vagy FFP3 respirátort kell használni.

Betegszállítás. A beteg szállítása csak indokolt terápiás vagy gyógyászati célból történjen. Ha a szállítás nélkülözhetetlen, a fogadó intézményt az átvadó intézmény tájékoztassa a beteg érkezéséről, hogy ott a szükséges intézkedéseket megtegyék. Védőeszköz használata szükséges. A szállítás után a kontaminálódott védőeszközöket le kell venni, és kézfertőtlenítést kell végezni. A szállítóeszköz betegszállítás utáni fertőtlenítéséről is gondoskodni kell.

Környezeti infekciókontroll

A környezeti infekciókontroll olyan tevékenység, melynek célja az olyan egészségügyi ellátással kapcsolatos fertőzések megelőzése, melyek terjedésében a környezet szerepet játszik. Ezen feladatkörbe tartozik a felületek, a tárgyak, a betegápolási és orvostechikai eszközök, műszerek, textiliák tisztítása és fertőtlenítése, a folyamatos, biztonságos ivóvíz- és levegőellátás, a szennyvíz és a veszélyes hulladék kezelése. Fontos, hogy a betegellátás tiszta, higiénikus környezetben történjen.

Ezekre a tevékenységekre helyi szabályozásokat kell kialakítani a helyi adottságok, az ellátott feladatok vagy betegpopuláció figyelembevételével, az alapvető szakmai szabályok és eljárások betartásával.

A környezet tisztítása, fertőtlenítése, vagyis a fertőtlenítő takarítás általános alapelvei mellett figyelembe kell venni a bizonyított vagy feltételezett kórokozó jelenlétét és aszerint kell meghatározni a végrehajtandó tevékenységet. Fontos figyelembe venni azt, hogy a fertőtlenítő takarítási tevékenység végrehajtása során a takarítandó terület, illetve felület mennyire lehet szennyezett, illetve annak érintése elősegítheti-e a fertőzés terjedését. Esetenként szükség lehet a rutinszerűen alkalmazott fertőtlenítőszer váltására. Ismerni kell a folyamatos, a záró és a szigorított záró fertőtlenítéssel szemben támasztott követelményeket. Az MRK okozta járványokat követően különösen indokolt a záró fertőtlenítés megfelelőségének és szakszerűségének környezetbakteriológiai mintavételezéssel kiegészített ellenőrzése.

A környezeti infékcióntróll magába foglalja az egészségügyi ellátás során keletkezett kommunális és veszélyeshulladék-kezelést, melyet az egészségügyi szolgáltatónál képződő hulladékkal kapcsolatos hulladékgazdálkodási tevékenységekről szóló 12/2017. (VI. 12.) EMMI rendelet szabályoz. A hulladék kezelése tartalmazza a különböző egészségügyi hulladék gyűjtését, szállítását, tárolását. A hulladék megfelelő kezelése a keletkezés helyén kiemelten fontos, ideértve az éles eszközök biztonságos elhelyezését. Beteg- és dolgozóbiztonság szempontjából is fontos elegendő számú és biztonságos egyszer használatos eszközök, valamint biztonsági tűk alkalmazása.

Az egészségügyi dolgozók egészségvédelme

Az egészségügyi dolgozók munkájuk során számos kórokozóval exponálódhatnak. A kórokozók közül kiemelt figyelmet érdemelnek azok, amelyek súlyos vagy maradandó egészségkárosodást okozhatnak. Valamennyi egészségügyi dolgozó esetében a foglalkozás-egészségügyi szolgálat biológiai kockázatbecslést kell végezzen, és az alapján kell meghatározni, hogy a dolgozó milyen védőoltásban részesüljön, illetve mikor, milyen védőeszköz-használat javasolt, amennyiben védőoltással nem megelőzhető fertőzés kockázata fennáll (részletesen lásd: óvó-védő rendszabályok).

A védőoltással megelőzhető fertőzések esetében a munkáltató kötelessége a dolgozó számára a védőoltást biztosítani, amennyiben a fertőzés kockázata fennáll. A munkáltatónak kell biztosítania megfelelő számban a védőeszközöket. Kizárólag érvényes megfelelőségi nyilatkozattal, illetve tanúsítvánnyal rendelkező védőeszköz használható.

Fontos az egészségügyi dolgozók tájékoztatása a várható kockázatokról, illetve a dolgozók felvilágosítása a kockázatsökkentés lehetőségeiről. A személyzet hatékony oktatása csak megerősített infékcióntróll tevékenység mellett, a kórház vezetőségének támogatásával érhető el.

Az egészségügyi dolgozók képzése

Az infékcióntróll oktatás célja az infékcióntróll elméleti alapjainak megismertetése és gyakorlatban történő alkalmazásuk elősegítése. Az infékcióntróll oktatás legfontosabb elemei:

- Kézhygiénés tevékenység.
- Infékcióntróll eljárások ismert és feltételezett fertőzött betegeknél – az óvó-védő rendszabályok ismerete.
- A betegeknél egyéni kockázatbecslés végzése a fertőzés kockázatára.
- Egyéni védőeszköz-használat (pl. védőeszköz fel- és levételének helyes módja, hulladékkezelés stb.).
- Fertőzőbeteg-bejelentés szabályai (belső eljárások és a hatóság felé történő jelentés).
- Infékcióntróll szabályok betartásának monitorozásához szükséges lépések ismerete.
- Tájékoztatók, szóróanyagok készítése a dolgozók, ápoltak, hozzátartozók, látogatók számára.

Az ellátott ápoltak és a látogatók tájékoztatása

Az ellátottak és látogatók infékcióntróll oktatásának célja a kórházi környezet biztonságának fokozása, további fertőzések megelőzése a kórházi infékcióntróll szabályok megismertetése és gyakorlatban történő alkalmazásuk elősegítése révén.

Az infékcióntróll oktatás legfontosabb elemei:

- Kézhygiénés tevékenység.
- Egyéni védőeszközök alkalmazása.
- Betegkülönítés oka és szabályai.
- A látogatás során betartandó óvintézkedések.

Indikátorok képzése és alkalmazása

Az infékcióntróll indikátorok azok a számok, amelyek lehetővé teszik, hogy értékeljük az elért eredményeket és meghatározzuk a szükséges beavatkozásokat. Az egészségügyi ellátóknál a belső minőségügyi rendszer részeként kell meghatározni az infékcióntróll területekre

vonatkozó specifikus indikátorokat, az infekciókontroll tevékenység irányítását végző szakember bevonásával. Erdemes rövid és hosszú távú tervet is készíteni. A folyamatok végrehajtásához elengedhetetlen az egészségügyi dolgozók és a kisegítő személyzet bevonása, előzetes tájékoztatása. Az infekciókontroll indikátorok alkalmazása jelentősen hozzájárul a betegek biztonságos ellátásához, növeli a betegek elégedettségét. Ilyen specifikus, nemzetközi viszonylatban is alkalmazható, intézményi folyamat- és struktúraindikátorok képzésére és alkalmazására került sor az európai pont-prevalencia vizsgálatban.

Az intézményi struktúraindikátorok közül kiemelendő például az alkoholos kézfertőtlenítőszer felhasználás éves mennyisége, az egyágyas és a komfortos kórtermek száma vagy a légúti izolációs kórtermek száma. Ide tartozik még a mikrobiológiai vizsgálatok éves száma és elérhetősége. A folyamatindikátorok közül a fertőzés-specifikus megelőzési útmutatók, ellenőrző listák (ún. csekklisták) megléte és a dolgozók képzésének megvalósulása kiemelendő, míg eredményindikátor például a fertőzések előfordulásának aránya.

A helyi szinten képzett indikátoroknál figyelembe kell venni, hogy csak olyan indikátorok kerüljenek bevezetésre, melyek támogatják a helyi szintű fejlesztéseket, és jelzik a helyi folyamatok megfelelőségét, valamint támpontot adnak a beavatkozásokra. Fontos az is, hogy az indikátorra vonatkozó adatgyűjtés könnyen teljesíthető legyen.

Néhány kiemelt mutató:

- Surveillance eredmények, fertőzési arányok.
- Mikrobiológiai vizsgálatok száma.
- Alkoholos kézfertőtlenítőszer felhasználás éves mennyisége.
- Kézhigiénés adagolóval ellátott betegellátási pontok (ágyszám %-ában).
- Kézhigiénés adagolót magával hordó egészségügyi dolgozók aránya (%).
- Kézhigiénés megfigyelések száma.
- Alkalmazott antibiotikum-terápia rutinszerű felülvizsgálata.
- Eszközhasználati arány.
- Izolációs kapacitás (légúti izolációs kórtermek, egyágyas, komfortos kórtermek száma a kórtermek számának %-ában).

A folyamat- és eredményindikátorok eredményeit megfelelő gyakorisággal elemezni és értékelni kell, illetve az eredményeket vissza kell csatolni az egészségügyi dolgozók számára. Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzésekre és a kimenetelre vonatkozó adatokat rendszeresen meg kell osztani az egészségügyi dolgozókkal. A fertőzések betegségterhét és költségvonzatait érzékelhetővé kell tenni konkrét esetek megbeszélésén keresztül. A változások grafikus ábrázolása is javasolt. A folyama-

tos kommunikáció, konzultáció elengedhetetlen ahhoz, hogy a felmerülő problémákra megoldást lehessen találni, és az intézményi fertőzéspelőzési tevékenység feltételrendszerének és eredményeinek a javulása tartós legyen. Az egyes fekvőbeteg-ellátó intézmények közötti szakmai együttműködés, tudásmegosztás is elősegítheti a bizonyítékokon alapuló gyakorlatok helyi betartását és azok továbbfejlesztését.

Az egészségügyi ellátással összefüggő SARS-CoV-2 fertőzések kialakulásának megelőzésére irányuló infekciókontroll tevékenység

Az új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta nozokomiális fertőzések és járványok megelőzésének is olyan multimodális stratégia alkalmazása az alapja, amely – figyelembe véve a hazai és nemzetközi járványügyi helyzetet – helyi, azaz adott kórházi viszonyokra adaptálja a beavatkozások végrehajtását. A kórházak feladata tehát az intézményi válsághelyzeti tervek és pandémiás tervek rendszeres felülvizsgálata és az irányító szervek által kiadott aktuális jogszabályok, eljárásrendek és útmutatók alapján azok járványügyi szempontból történő aktualizálása. Az országos járványügyi és infekciókontroll eljárásrendhez igazodó, szakaszos intézményi felkészülés és cselekvés szükséges: az ellátási feladatok és folyamatok, a humán és tárgyi erőforrások, infrastrukturális lehetőségek ismételt felmérése, szükség szerinti alakítása, átszervezése.

A fertőzés megelőzésének alapja a kórokozó ismerete, a személyi és tárgyi feltételek biztosítása, az intézményben alkalmazott gyakorlatok, eljárások eredményességének monitorozása és a visszacsatolt adatok alapján a hiányosságok fejlesztése. Egy, a mindennapokban jó infekciókontroll gyakorlatot folytató – az óvintézkedések ismerete és alkalmazása szempontjából megfelelően képzett személyzettel rendelkező egészségügyi intézményben jellemzően egy, az egészségügyet terhelő válsághelyzet (pl. pandémia) idején is könnyebben megszervezhető, illetve jól működik a fertőzésre gyanús esetek korai felismerése és elkülönítése. Hasonlóan kedvező a rendszeres infekciókontroll oktatásban részesülő dolgozók esetében az alkalmazott kézhigiénés gyakorlat vagy helyes védőeszközhasználat, illetve izolációs szabályok alkalmazása. Tudatosítani kell az egészségügyi dolgozóban, hogy bármely fertőzésre utaló tünet jelentkezését jeleznie kell a munkáltatója felé és tartózkodnia kell a munkavégzéstől. Az egyéni védőeszközök következetes alkalmazása a SARS-CoV-2 okozta tünetmentes vagy preszimptomatikus fázisban lévő fertőzések miatt

is lényeges. Mindezek mellett természetesen szükséges a tárgyi és személyi feltételek folyamatos fejlesztése az intézmény részéről, valamint az intézményi kórházhigiéne/infekciókontroll szolgálat és nélkülözhetetlen tevékenysége számára nyújtott széles körű támogatás.

Folyamatosan biztosítandó, kritikusan fontos eszközök:

- sebészi orr-szájmaszk, FFP2/FFP3 légzésvédők,
- kesztyű (lehetőleg szorosan illeszkedő),
- köpenyek – egyszer használatos, folyadékálló, hosszú ujjú,
- teljes arcvédő vagy egyszer használatos szemüveg,
- veszélyeshulladék-zsákok,
- kézhigiéne tárgyi feltételei,
- takarítóeszközök, fertőtlenítőszer.

A nozokomiális fertőzések megelőzésének és a megfelelő óvó-védő rendszabályok alapja továbbá a megfelelő időben és megfelelő módon vett mikrobiológiai vizsgálati minta.

Pandémia idején is (kórokozótól és annak terjedési módjától függetlenül) az alapvető (standard) óvó-védő rendszabályok alkalmazása szükséges. A SARS-CoV-2 okozta fertőzések nozokomiális terjedésének megelőzése érdekében a légúti terjedés óvó-védő rendszabályának betartása mellett a cseppfertőzéssel terjedő és kontakt módon terjedő fertőzések megelőzését szolgáló óvó-védő rendszabályok folyamatos alkalmazása is elengedhetetlen. Szükséges tehát, hogy a védőeszközök folyamatosan és elegendő számban az egészségügyi dolgozók számára rendelkezésre álljanak. Preferálni kell az egyszer használatos eszközöket, és csak megfelelő tisztítási és fertőtlenítési eljárást követően lehet alkalmazni a többször használatos eszközöket.

Az egészségügyi dolgozók fertőződési kockázata az egészségügyi ellátóintézményben különböző, így az alkalmazandó óvó-védő rendszabályok is fokozatosan szigorítandóak.

- Igen magas expozíciós kockázat: a betegellátásban közvetlenül dolgozó egészségügyi személyzet (pl. orvosok, fogorvosok, ápolók), különösen az aeroszolképződéssel járó munkafolyamatokat végzők (pl. bronchoszkópia, légúti leszívás, non-invazív lélegeztetés).
- Magas expozíciós kockázat: egészségügyi támogató személyzet, fertőzött vagy arra gyanús beteg szállítását végző személyek.
- Közepes expozíciós kockázat: a betegellátásban közvetlenül nem dolgozó, a lakossággal gyakori kapcsolatban lévő személyek.
- Alacsony expozíciós kockázat: kevés személyes kontaktussal járó munkakörben dolgozók.

A megfelelő védekezés elengedhetetlen eleme a belső és külső kommunikáció. A kórházaknak rendelkeznie kell egy belső kommunikációs tervvel, egyértelmű folyamatokkal és irányokkal, így biztosítva a kórházi személyzet és az ellátottak megfelelő és gyors tájékoztatását. Hasonlóan fontos a külső kommunikáció és adatszolgáltatás a hatóságok felé a járványügyi helyzet folyamatos nyomon követésének érdekében, a szükséges területi vagy országos szintű döntések meghozatalának segítése érdekében.

IRODALOM

- Az Országos Tisztifőorvos módszertani levele az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzésének és felügyeletének megerősítésére intézményi és egyéni kockázatértékelésen keresztül. Budapest, 2018. https://www.antsz.hu/portal/felso_menu/temaink/jarvany/modszertani_levelek
- Carl Suetens, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(46):pii=1800516. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516>
- Nemzeti Népegészségügyi Központ Eljárásrendje a 2020. évben azonosított új koronavírussal kapcsolatban (követendő járványügyi és infekciókontroll szabályok) *Magyar Közlöny* 2021. évi 22. szám – 2021. május 7.
- Páldy Anna és mtsai. A kórházi üzemeltetés jó gyakorlatának egyes egészségügyi kérdései. Országos Közegészségügyi Központ. Budapest, 2016.
- US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Last update: July 2019 <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>
- US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare-associated outbreaks of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection reported in the United States during 2008-2018. <https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/healthcarehepoutbreaktable.htm>

56. VIROLÓGIAI SZŰRŐVIZSGÁLATOK

BARCSAY ERZSÉBET

Bevezetés

A mikrobiológiai vizsgálatokat csoportosíthatjuk a vizsgálat indoka/célja szerint. Ez alapján megkülönböztethetünk

- klinikai mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálatot,
- járványügyi mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálatot,
- mikrobiológiai szűrővizsgálatot.

A 18/1998 (VI.3.) NM rendelet tartalmazza a fenti vizsgálat típusok definícióját.

Klinikai mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálatot azért végeznek, hogy az individuális diagnózis alapján meghatározzák és alkalmazzák a megfelelő egyéni terápiát (18/1998 (VI.3.)NM rendelet 3.A§ 11.1.). Ebbe a körbe tartoznak azok a vizsgálatok, amelyeket egy zajló betegség klinikai diagnózisának alátámasztására vagy a célzott terápia – pl. antivirális szerek – megtervezéséhez vagy differenciáldiagnosztika céljából kérnek.

Járványügyi mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálat célja a populációs szintű kockázatok minél korábban történő azonosítása, elemzése és ennek alapján populációs szintű beavatkozások megalapozása prevenciók céljával (18/1998 (VI.3.)NM rendelet 3.A§ 11.2.). Ide tartozó vizsgálatok például az enterális járványok kivizsgálása.

A *mikrobiológiai szűrővizsgálat* olyan mikrobiológiai vizsgálat, mely a fertőző betegség tüneteit nem mutató személy esetében közvetlen vagy közvetett laboratóriumi módszer alkalmazásával igazolja a fertőző betegséget okozó mikroorganizmus jelenlétét vagy a fertőző betegség átvészelését (18/1998 (VI.3.)NM rendelet 3.A§ 13.). Ezek a vizsgálatok a beteg alapbetegségétől vagy állapottól független, de azt esetleg befolyásoló, vírusokkal kapcsolatos viszonyát vizsgálják: egy adott kórokozóval szemben védett vagy fogékony az illető, illetve hordozó vagy fertőzött?

Ebben a fejezetben azokat a vizsgálatokat szeretnénk összefoglalni, amelyek nem egy meglévő betegség kóreredetének tisztázására szolgálnak, hanem olyan kórokozókra irányulnak, amelyek egy adott állapottal vagy betegséggel kóroki összefüggésbe nem hozhatók, de az állapotot, illetve az alapbetegség lefolyását, a terápia si-

kerét befolyásolhatják. Ezeket szoktuk általában *szűrővizsgálatként* emlegetni. E vizsgálatok célja az, hogy a kezelőorvos tisztában legyen a beteg szerostatuszával, mind a beteg, mind a saját érdekében.

Vannak olyan fertőzések, amelyek elsősorban vér útján terjednek (HIV, HBV, HCV), így egy esetleges műtéti beavatkozás során veszélyeztethetik a műtétben részt vevő személyzetet. A pozitivitás természetesen általában nem kontraindikálja a műtétet, de nagyobb körülménnyel végezheti munkáját az egészségügyi személyzet.

Egy másik csoport a védőoltással megelőzhető betegségek (VZV, rubeola, HBV, HAV), amelyeknél, ha kiderül, hogy a vizsgált személy nem rendelkezik megfelelő védettséggel, akkor még a beavatkozás, illetve a tervezett gyermekvállalás előtt megkaphatja a szükséges oltásokat. Más esetekben az immunszuppressziót okozó kezelések (például transzplantáció, kemoterápia, dialízis) jelenthetnek kockázatot bizonyos vírusok reaktiválódására (HSV, VZV, CMV, EBV, HHV 6-7, KSHV).

Gyermekvállalás, terhesgondozás

Ma Magyarországon két kórokozó kötelező szűrése történik meg a terhesgondozás során. A 17. hétig történő vérvételből történik a *Treponema pallidum* elleni antitest és a HBsAg kimutatása. Mind a két fertőzésnek nagy a járványügyi jelentősége, de a terhességre, illetve a magzatra más kórokozók is veszélyesek lehetnek. Érdemes lenne ellenőrizni még a gyermekvállalás előtt a nők szerostatuszát az olyan védőoltással megelőzhető betegségekkel szemben, amelyek magzatkárosítóak lehetnek, például varicella, rubeola; bár utóbbi a kötelező védőoltásnak köszönhetően veszt jelentőségéből. Igaz, hogy a bárányhimlő elleni oltás 2019 szeptembere óta kötelező hazánkban, de az oltásban részesültek még nem érték el a felnőtt, gyermekvállaló korosztályt, így azoknál a nőknél, akiknek nem egyértelmű a védettsége, érdemes lenne a gyermekvállalás előtt védőoltást alkalmazni, megkímélve őket a későbbi esetleges aggodalmaktól. A cytomegalovírus-átvészelttség (IgG) szűrésének is a terhesség előtt lenne helye. Szeropozitivitás esetén nem lenne további teendő, szeronegativitás esetén pedig a kismamát el lehet látni életvezetési tanácsokkal (például

közösségbe járó kisgyermek testvadászaival [vizelet, nyál] körültekintően, a higiénés szabályok betartásával érintkezni, szeropozitív férj esetén óvszer használata a terhesség alatt is), illetve háromhavonta ismételtetnie a CMV-IgM-vizsgálatot.

Mesterséges megtermékenyítés

Ahhoz, hogy megtörténhessen a mesterséges megtermékenyítés (in vitro fertilizáció, IVF), a pár mindkét tagjánál egy éven belül hepatitis-B-, -C-, *Treponema pallidum*-, ill. HIV-szűrés végzendő. Pozitív lelet esetén a fertőzőképesség kizárása szükséges. Fertőzőképesség esetén csak olyan intézményben végezhető el a beavatkozás, melynek laboratóriuma megfelel az ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) IVF-laboratóriumok működésére vonatkozó irányelveinek. Korábban lezajlott/kezelt fertőző betegség esetén, az abból való felépülést követően meddőségi kezelés elvégezhető. Hepatitis-B esetén a partner immunizálása szükséges. Hepatitis-C esetén negatív PCR teszttel kell a korábbi betegségből való felgyógyulást igazolni. Pozitív szifilisz szerológia esetén a páciens a területileg illetékes bőr- és nemibeteg-gondozóba irányítandó.

Bár a gyermekkori védőoltások eredményeként rubeolavédettségnek jelen kellene lenni, ilyen irányú szűrővizsgálat elvégzése javasolt, mivel a nem védett páciens immunizálható.

Össejtfagyasztás

A hazai sejtbankok átvették a külföldi protokollokat, miszerint a terhesség 36. hete után levett vérmintából kérnek HIV, HCV, HBsAg, CMV IgM, IgG és szifiliszvizsgálatot. Ugyanezeket a vizsgálatokat kell megismételni a szülést követő három hónapon belül.

Anyatejadás

Az anyatejadó anyákat az anyatej bevétele előtt szűrik HIV, HBsAg és szifilisz irányába, mivel ezek azok a kórokozók, amelyek az anyatejjel ürülve komoly megbetegedést okozhatnak az újszülöttekben. Ha a kismama be tudja mutatni a terhességi HBsAg- és a szifilisz-szűrővizsgálatoknak az eredményét, akkor azt el szokták fogadni, bár ez a gyakorlat megkérdőjelezhető, hiszen a terhességi szűrővizsgálatokat a 15–17. hét között végzik. Azt, hogy a terhesség hátralévő, több mint 20 hetében

történt-e fertőződés, nem zárja ki semmi. Az anti-HCV-vizsgálat hivatalosan nem szerepel a protokollban, de lenne létjogosultsága.

Transzplantáció

Transzplantáció esetén mind a donort, mind a recipienst szűrik különböző vírusok irányába. Csak HIV-, HBV- és HCV-negatív ember alkalmas donornak. A recipiens is általában csak HIV-negatív lehet, és bizonyos szervek átültetésénél kontraindikációt jelent a HBsAg- vagy a HCV-pozitivitás is. Az eddig említett vírusok mellett vizsgálni kell még mind a donor, mind a recipiens szerostátuszát HSV, VZV, EBV, CMV irányába is. Transzplantációs listára kerüléshez általában elegendő az előbb említett vírusok elleni specifikus IgG típusú ellenanyagok kimutatása. Amennyiben van idő, a transzplantációs várolistán szereplő betegeket védőoltásban lehet részesíteni HBV ellen, mert akkor HBsAg-pozitív donor szervét vagy őssejtjeit is át lehet ültetni. A VZV iránt fogékony recipienseket javasolt szintén még a várolistára kerüléssel egy időben oltani, hogy a transzplantációt követő immunszupprimált állapot során elkerüljék egy esetleges fatális VZV-fertőzés kialakulását. A jövőben szükséges lehet a tervezett élő donorok védőoltása is minél több lehetséges védőoltással.

Székletranszplantáció

C. difficile-fertőzések kezelésében egyre nagyobb szerepet kap a széklet mikrobióta transzplantáció, illetve a gyulladáshoz vagy irritábilis bélbetegségek, de egyéb bélrendszeren kívüli betegségek kezelésében is felmerül hatékonysága, használhatósága.

A székletranszplantáció előtt szükség van vér- és széklet-szűrővizsgálatokra.

Vérből: CMV-IgM, EBV-IgM, hepatitis-A-, -B-, -E-IgM, HCV-Ab, HIV-1,2 Ag/Ab.

Székleből norovírus-, speciális esetekben rotavírus-kimutatás szükséges.

Kemoterápia

Elsősorban gyermekek kemoterápiás kezelése előtt szoktak HIV-, HBV-, HCV-, VZV- és CMV-, ritkábban EBV- és HSV-szűrést kezdeményezni. A remisszióban az ő védőoltásuk is szóba kerül a fertőzés által okozott szövődmények megelőzése érdekében.

Biológiai terápia

A biológiai terápia megkezdése előtt bizonyítani kell a betegnél a klinikailag manifeszt infekció hiányát. HIV, HBV, HCV, valamint herpesvírusok irányába szoktak szűrővizsgálatokat végezni.

Dialízis

A dialízisre kerülő új betegeket szűrik HIV, HBV, HCV, VZV, CMV irányába. Azokat, akik HBV és VZV ellen nem rendelkeznek védettséggel, javasolt beoltani. A HIV-, HBV- és HCV-pozitív betegek dialízise külön gépeken történik. A továbbiakban a folyamatosan dialízisre szoruló pácienseket rendszeresen kell szűrni HIV, HBV, HCV, CMV irányában, az esetleges fertőzések időben történő kiszűrésére, a további fertőzések megakadályozására. A kezeléssel járó immunkárosodás következtében ugyanis ezek a fertőzések tünetszegényen és hosszú ideig szoktak fennállni.

SARS-CoV-2 szűrővizsgálatok

2019 decembere óta a világ kénytelen együtt élni a SARS-CoV-2 vírussal, ami hosszú idő után az első pan-

démiát okozó új kórokozó. Az új technikáknak, diagnosztikai módszereknek köszönhetően a járvány kitörése után nagyon rövid időn belül lehetőség volt a vírus direkt kimutatását végezni az RT-PCR módszerrel. Ez a nagyon érzékeny és nagyon specifikus módszer lehetővé teszi, hogy a tünetmentes vagy csak enyhe tüneteket mutató fertőzötteket is megtaláljuk, karanténba helyezésükkel csökkentve a járvány terjedését. A járványügyi kivizsgálást, a kontaktuskutatást segítheti annak mikrobiológiai igazolása, hogy a kontakt személy fertőződött-e vagy sem.

A SARS-CoV-2 RT-PCR szűrővizsgálatokra szükség lehet orvosi beavatkozások előtt (műtétek, transzplantáció előtt donor- és recipiensszűrés stb.), külföldi utazáshoz.

IRODALOM

<https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index?AspxAutoDetectCookieSupport=1>

Karlócai Kristóf. Szívtranszplantáció – jelöltek kiválasztása, pre- és posztoperatív kezelése; Kardiológiai útmutató. Budapest, 2006, Medition Kiadó.

Varga Marina. Transzplantáció előtti virológiai kivizsgálási protokoll az SE Transzplantációs Klinikán (személyes közlés).

57. DAGANATVÍRUSOK

MINÁROVITS JÁNOS

Bevezetés

Ez a fejezet a rosszindulatú emberi daganatok kialakulásában igazoltan etiológiai szerepet játszó vírusok (daganatvírusok, más néven tumorvírusok) és célsejtjeik kapcsolatával, a célsejtek génextpressziós mintázatát és viselkedését megváltoztató *malignus transzformáció molekuláris mechanizmusaival* foglalkozik. A Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (International Agency for Research on Cancer – IARC) szakértői szerint az embereket fertőző daganatvírusok közé az *Epstein–Barr-vírus* (EBV, más néven humán herpesvírus 4, HHV-4), a *Kaposi-szarkómához társuló herpesvírus* (KSHV, más néven humán herpesvírus 8, HHV-8; angolul Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus), egyes *humán papillomavírus* (HPV) típusok, a *Merkel-sejt polyomavírus* (MCPyV, angolul Merkel cell polyomavirus), a *hepatitis-B-vírus* (HBV), a *humán T-limfotróp vírus I. típusa* (HTLV-1) és a *hepatitis-C-vírus* (HCV) sorolhatók (57.1. táblázat).

Bár állatkísérletek és *in vitro* megfigyelések egyéb embereket fertőző vírusok (pl. egyes humán adenovírus törzsek vagy az MCPyV rokonságába tartozó további humán polyomavírus törzsek) daganatkeltő szerepe is felmerült, ezek etiológiai kapcsolata rosszindulatú emberi daganatok kialakulásával nem igazolódott. A humán immundeficiencia vírus 1. típusa (HIV-1, egy RNS-vírus) közvetett módon, immunszuppresszív hatása révén serkenti a daganatvírusok (EBV, KSHV, HPV)

által indukált malignus tumorok kialakulását, az egyszálú DNS-genommal rendelkező Torque teno vírus (TTV) pedig mint társ-karcinogén játszhat szerepet a tumorge-nezisben.

DNS-tumorvírusok

Epstein–Barr-vírus (EBV) – az első humán tumorvírus

Az első emberi „tumorvírus”, az Epstein–Barr-vírus tipikus herpesvírus morfológiát mutató virionjait 1964-ben írta le *Epstein, Achong* és *Barr* egy Burkitt-limfómából (BL) kialakított sejtenyészlet elektronmikroszkópos vizsgálata során. A nyirokszervekben „rejtőzködő”, limfotróp Epstein–Barr-vírus a *Herpesviridae* víruscsalád *Gammaherpesvirinae* alcsaládjába sorolt *Lymphocryptovirus* nemzetség tagja. Célsejtjei egyrészt B-limfociták, másrészt hámsejtek. Az EBV a szájgarat hámsejtjeiben produktívan szaporodik (lítikus ciklus) és „naiv” B-sejtekben is képes lítikus szaporodásra. A virális antigének ellen meginduló immunválaszt követően a memória B-sejtekben lappangó, latens EBV-genomok mutathatók ki, melyek expressziója erősen korlátozott.

In vitro az EBV képes immortalizálni, „halhatatlanná tenni” humán B-limfocitákat. Optimális körülmények között az így létrehozott, latens EBV-genomokat hordozó „limfoblasztoid” sejtvonalak gyakorlatilag korlátlan ideig fenntarthatók. Latens, főként episzómális EBV-genomokat a laboratóriumi körülmények között kialakított B-limfoblasztoid sejtvonalakon kívül számos emberi daganatban is kimutattak (57.2. táblázat). Az EBV kóroki ágensnek számít az immunszuppresszált, szerv- vagy csontvelő-transzplantáción átesett személyekben fellépő limfoprolifériók kialakulásában, e kórkép neve angolul Posttransplant Lymphoproliferative Disease (PTLD). Ezen kívül kóroki szerepe van más rosszindulatú daganatok (AIDS-betegek B-sejtes limfómái, nazofaringeális karcinóma, X-kromoszómához kötött limfoproliférió) genesisében, és hozzájárul a *Denis Burkitt* által leírt endémiás Burkitt-limfóma (BL), valamint a gyomorkarcinómák egy csoportjának kialakulásához. Ugyancsak szerepe van az EBV-pozitív Hodgkin-limfóma és más, kevésbé gyakran előforduló limfómák, karcinómák, illetve simaizom-daganatok (leiomyosarcoma) patoge-

57.1. táblázat. Humán daganatvírusok

Kategória és elnevezés	Rövidítés
DNS-vírusok	
Epstein–Barr-vírus	(EBV)
Hepatitis-B-vírus	(HBV)
Humán papillomavírus	(HPV)
Kaposi-szarkómához társuló herpesvírus	(KSHV)
Merkel-sejt polyomavírus	(MCPyV)
RNS-vírusok	
Humán T-limfotróp vírus, I. típus	(HTLV-I)
Hepatitis-C-vírus	(HCV)

57.2. táblázat. Epstein–Barr-vírusgenomokat hordozó daganatok

A daganat típusa és elnevezése	A vírus szerepe/megjegyzés
Limfoid daganatok	
Endémiás Burkitt-limfóma (BL)	társ-kórokozó
X-kromoszómához kötött limfoproliferatív szindróma	kórokozó
Immunszuppresszált személyekben kialakuló limfoproliferációk (PTLD, Posttransplant Lymphoproliferative Disease)	kórokozó
HIV-fertőzöttek B-sejtes limfómái	kórokozó
Perifériás T-sejtes limfóma	társ-kórokozó
Letális „midline” granulóma	kórokozó
EBV-pozitív Hodgkin-limfóma	társ-kórokozó
Karcinómák	
Nazofaringeális karcinóma (NPC)	kórokozó
Timuszkarcinóma	lehetséges kórokozó
Nyálmirigy-karcinómák	lehetséges kórokozó
EBV-pozitív gyomorkarcinóma	kórokozó
Szarkóma	
HIV-fertőzött gyermekekben és szervátültetések recipienseiben kialakuló simaizom-daganatok	ritka daganat

nezesében (57.2. táblázat). Bár a PTLD kezdetben oligoklonális, a főbb EBV-pozitív limfómák és karcinómák *monoklonálisak*, vagyis *egyetlen EBV-fertőzött sejt elszaporodásával* alakulnak ki.

A latens EBV-gének kifejeződésének epigenetikus szabályozása és termékeik

A latens, a gazdasejtek viselkedését befolyásoló EBV-gének (virális onkogének) kifejeződése *sejttípus-specifikus*. A celluláris génekhez hasonlóan a virális onkogének promótereinek aktivitását is a gazdasejt epigenetikus apparátusa által kialakított *lokális kromatinszerkezet* határozza meg. A kromatint a DNS- és hisztonmolekulák együttese alkotja, melyek reverzibilis, kovalens módosításait (epigenetikus jegyek) az epigenetikus apparátus enzimeik alakítják ki vagy távolítják el. A kromatin „nyitott” szerkezete kedvez a gének átírásának, a „zárt” szerkezetű kromatin viszont gátolja a transzkripciót. Tipikus esetben az aktív promóterek környékén a DNS-metiláció szintje alacsony, a DNS-hez kapcsolódó hisztonok viszont erősen acetiláltak és meghatározott (aktíváló) pozíciókban metiláltak, ami nyitott, a transzkripciónak kedvező kromatinszerkezetet eredményez (eukromatin). Ezzel szemben a kikapcsolt, „csendes” promóterek környékén a DNS erősen metilált, a hisztonok nem acetiláltak és ún. gátló pozíciókban metiláltak, miáltal zárt, a

transzkripció szempontjából kedvezőtlen kromatinszerkezet alakul ki (heterokromatin).

A latens, *sejt-transzformációval kapcsolatos EBV-gének* termékei részben nukleáris antigének (Epstein-Barr Nuclear Antigen 1, 2, 3, 4, 5, 6; EBNA1-6), részben pedig transzmembrán fehérjék (latens membrán proteinek: LMP1, LMP2A, LMP2B), de a virális genomok nemtranszlálódó, szabályozó RNS-molekulákat is kódolnak (EBER1, EBER2 és mikroRNS molekulák).

A latens EBV-gének termékeit és azok főbb funkcióit az 57.3. táblázat foglalja össze. Egyes virális onkoproteinek (pl. LMP1, LMP2A) a gazdasejt genomjának epigenetikus jegyeit (DNS-metiláció, hisztonmódosítások) is befolyásolják, megváltoztatva ezzel a kromatinszerkezetét fontos celluláris promóterek környékén, ami a celluláris gének új expressziós mintázatát hozza létre (átprogramozás).

Hepatitis-B-vírus (HBV)

A hepatitis-B-vírus (HBV) a *Hepadnaviridae* víruscsalád tagja, a májrák (hepatocelluláris carcinoma, HCC) egyik fő etiológiai ágense. A HBV-genom részlegesen kétszálú, relaxált DNS-molekula. A HBV replikációjának sajátossága, hogy a virionba beépülő DNS-genom egy RNS-átírat reverz transzkripciójával alakul ki. En-

nek megfelelően a HBV-genom a struktúrfehérjéken kívül egy reverz transzkriptáz és DNS-polimeráz aktivitással egyaránt rendelkező enzimet is kódol. A HBV-fertőzött sejtek génexpressziós mintázatát és jelátviteli ösvényeit jelentősen befolyásolja egy virális onkoprotein (HBx, más néven X protein). A krónikus HBV-fertőzés több mint 400 millió embert érint, és gyakran májzsugorhoz (cirrózis), majd májrák kialakulásához vezet. A fertőzött májsejtek magjában a HBV replikációja során a virionra jellemző részlegesen kétszálú, relaxált HBV-DNS-molekulák celluláris enzimek közreműködésével kovalensen zárt cirkuláris HBV-DNS-molekulákká (cccDNS) alakulnak át, melyek epizómális formában vannak jelen a sejtekben. A karcinogenezis során azonban rendszeresen előfordul, hogy kétszálú lineáris HBV-genomok is keletkeznek, melyek elvesztik szekvenciájuk egy részét (*deléció*). A virális genom deléciói tipikusan a HBx fehérje nyitott leolvasási keretét érintik. A deléciós, „csonkolt” HBV-genomok gyakran integrálódnak a gaz-

dasejt-DNS-be, ami a megfelelő transzkripció és transzlációs lépések után „csonkolt” (angolul: truncated) HBx fehérjék megjelenését eredményezi a májsejtekben. Ezek a főként C-terminális végükön „csonkolt” HBx proteinek gátolják az apoptózist (programozott sejthalál), és az ép („vad típusú”) HBx proteinekkel karöltve epigenetikus változásokat indukálnak. Az epigenom átalakítása megváltoztatja a májsejtek génexpressziós mintázatát, elősegítve az érékpeződést (angiogenezis) és a daganatos áttételek kialakulását (tumorprogresszió).

Humán papillomavírus (HPV)

A kizárólag emberi fertőzéseket okozó humán papillomavírusok a *Papillomaviridae* víruscsalád tagjai. A bőr és a nyálkahártya hámsejtjeiben a kétszálú DNS-genom által kódolt korai fehérjék szintézisét a virális DNS replikációja, majd kapszid proteinek szintézise és a virionok összeépülése követi. A HPV típusától függően a fertő-

57.3. táblázat. Latens Epstein–Barr-vírusfehérjék és nem-transzlálódó RNS-ek

Termék	Működés/hatás
EBNA1	<ul style="list-style-type: none"> a virális epizómák elvesztésének megakadályozása kapcsolódás a celluláris és a virális genomhoz
EBNA2	<ul style="list-style-type: none"> a virális <i>LMP1</i> és <i>LMP2A</i> gének átírásának aktiválása a virális C promóter aktiválása (az <i>EBNA1-6</i> gének átírásának megindítása) a celluláris <i>CD23</i> gén aktiválása (autokrin növekedési faktort kódol) B-sejt antigének expressziójának serkentése celluláris regulátor gének átírásának serkentése interferonrezisztencia indukciója daganatkeltés transzgenikus egerekben
EBNA3, 4, 6	<ul style="list-style-type: none"> az EBNA2 fehérje transzaktiváló működésének modulálása
EBNA5	<ul style="list-style-type: none"> B-limfociták immortalizációjának elősegítése <i>in vitro</i>
LMP1	<ul style="list-style-type: none"> B-sejt antigének expressziójának serkentése az apoptózis-gátló Bcl-2 protein indukciója a TNF (tumor necrosis factor) jelátviteli ösvény konstitutív aktiválása rágcsáló sejtek malignus transzformációja daganatkeltés transzgenikus egerekben
LMP2A	<ul style="list-style-type: none"> szignál transzdukció modulációja
LMP2B	<ul style="list-style-type: none"> szignál transzdukció modulációja
BARF0	<ul style="list-style-type: none"> az EBNA2 fehérje transzaktiváló működésének módosítása
BARF1	<ul style="list-style-type: none"> CSF (kolónia stimuláló faktor) receptor homológ hámsejtek malignus transzformációja
EBER1 és 2	<ul style="list-style-type: none"> apoptózigátlás komplexbéépítés celluláris fehérjékkel BL-sejtek tumorigenitásának potenciózása
mikroRNS molekulák	<ul style="list-style-type: none"> az EBV genom két régiójának átírataiból processzálódnak celluláris és virális mRNS-ek szintjét módosítják

zés jóindulatú daganatok vagy malignus tumorok kialakulásával járhat. A méhnyakrák kialakulásáért a „magas onkogenitású” (angolul: „high risk”) HPV-típusok (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -51, -52, -56, -58 és -59) felelősek. Ezek genomjai vagy fehérjéi más anatómiai régiókban előforduló karcinómák egy részében is detektálhatóak (gégerák, orofaringeális karcinóma, szájüregi rák, végbélrák). A hámsejtek viselkedésének megváltozásáért (*malignus transzformáció*) az ún. korai (angolul: early, E) fehérjék, különösen az E6 és E7 onkoproteinek felelősek. Az E6 fehérje előidézi a „genom oltalmazójának” tartott celluláris szabályozó fehérje, a P53 „tumorsuppresszor” protein lebomlását. Ezáltal az E6 onkoprotein veszélyezteti a celluláris genom épségét és gátolja a károsodott genomot hordozó, potenciálisan „rosszindulatú” sejtek apoptózis (programozott sejthalál) révén történő eliminálását a szervezetből. Az E7 fehérje egy másik celluláris „tumorsuppresszor” fehérje, a retinoblasztóma protein (RB) működését zavarja meg, ezáltal permanensen a sejtciklusban tartja, proliferációra készíti a sejteket. Az E7 fehérje számos sejtfolyamatot befolyásol, képes például *abnormális centroszóma szintézist* indukálni, ami több pólusú oszlási orsók kialakulásával jár, és aneuploid sejtek létrejöttét eredményezi.

Megemlítendő, hogy az E6 és E7 proteinek a sejtek epigenetikus szabályozó mechanizmusait is befolyásolják, ezzel mintegy „átprogramozzák” a génexpressziós mintázatot.

Kaposi-szarkómához társuló herpesvírus (KSHV)

A Kaposi-szarkómához társuló herpesvírus (angolul: „Kaposi’s sarcoma associated herpesvirus) a *Kaposi Mór* által 1872-ben Bécsben leírt szarkóma kórokozója. A Kaposi-szarkóma etiológiája hosszú évekig ismeretlen volt, a hozzá társuló vírust csak Kaposi leírása után 122 évvel azonosították. A KSHV-genom mind a kezeletlen AIDS-betegekben gyakran előforduló Kaposi-szarkómákban, mind pedig a humán immundeficiencia vírus (HIV) által nem fertőzött betegek „idiopátiás” Kaposi-szarkómáiból vett mintákban kimutatható. A KSHV kapcsolatban áll limfoproliferatív megbetegedésekkel is, mint amilyen a B-sejtes testüregi limfóma (angol elnevezése: *body cavity based lymphoma – BCBL*, illetve *primary effusion lymphoma – PEL*) és a multicentrikus *Castleman-betegség*. Az EBV-virionokhoz hasonlóan a KSHV virionjai is lineáris kétszálú DNS-genomot tartalmaznak. A célsejtek fertőzését követően a gyűrűvé záruló KSHV-genomok nem integrálódnak a celluláris DNS-be, hanem *episzómalis* formában vannak jelen a sejtekben. A Kaposi-szarkóma *oligoklonális*, vagyis több transzformált sejt klonális szaporodásával kialakuló daganat. A vírus fő onkoproteinje a *LANA1* (latency-as-

sociated nuclear antigen 1) más virális onkoproteinekhez hasonlóan sokféle működésű, „pleiotróp” regulátor protein, mely számos celluláris folyamatot befolyásol, és kölcsönhatásba lép a gazdasejtek epigenetikus szabályozó mechanizmusaival is. Bár a *LANA1* onkoproteint kódoló gén (*LANA1*) ismeretlen eredetű, a KSHV-genomban található többi latens gén ismert celluláris gének virális homológja. Ezért a KSHV egyfajta „molekuláris kalóznak” tekinthető, számos gazdasejt gént épített be genomjába az evolúció során. Ezeknek a felvett és módosított géneknek a fehérjetermékei befolyásolják a sejtciklust és az apoptózis (programozott sejthalál) folyamatát, illetve stimulálják a daganatok ereződését (angiogenezis).

Merkel-sejt polyomavírus (MCPyV)

Az embereket fertőző polyomavírusok közül csak a *Merkel-sejt polyomavírus (MCPyV)*, angolul *Merkel cell polyoma virus* vagy *Merkel Cell Carcinoma-Associated Polyomavirus*) mutat jelentős kapcsolatot rosszindulatú daganat kialakulásával. E vírus genomja rendszeresen kimutatható a bőr mechanoreceptor sejteiből kiinduló agresszív Merkel-sejt karcinómákban. A gazdasejt DNS-be integrálódó MCPyV genom általában deléciót szenved, ami a vírus által kódolt nagy T-antigén (más néven LT, large T) csonkolását eredményezi. Ez a csonkolás nem befolyásolja a T-antigén és a sejtciklust szabályozó celluláris RB tumor szuppresszor protein kölcsönhatását. A T-antigén mellett a daganatsejtekben kifejeződő virális RNS alternatív átszabással képződő „kis” t antigén (sT, small T antigen) is közrejátszhat a malignus transzformációban.

RNS-tumorvírusok

Humán T-limfotróp vírus, I. típus (HTLV-I)

A *Retroviridae* víruscsaládba tartozó humán T-limfotróp vírus I. típusa (HTLV-I; angol elnevezése: *human T-cell lymphotropic virus type I*) az elsőként megismert humán retrovírus. A virionba a vírus egyszálú, pozitív polaritású RNS-genomjának két kópiája épül be. A virális genom fő jellegzetessége az, hogy *reverz transzkriptáz* enzimet kódol, ami képes egyszálú RNS-templát felhasználásával kétszálú DNS-másolat szintézisére (reverz transzkripció). A virionba csomagolt két HTLV-I genomhoz egy-egy, a reverz transzkripció során primerként használt celluláris tRNS-molekula kapcsolódik. A vírus célsejtjei a T-sejtek, de más sejt típusokat (B-sejtek, szinóviális sejtek) is képes fertőzni. A virális RNS-genomokról a reverz transzkriptáz által szintetizált kétszálú DNS-másolat integrálódik a sejtmagba.

A vírus terjedhet anyáról gyermekre (főleg anyatejjel), szexuális kontaktussal és parenterálisan (pl. intravénás kábítószer-élvezők körében). A fertőzöttek egy részében hosszú lappangási időt követően *felnttkori T-sejtes limfóma*, illetve *leukémia* alakul ki. A vírus fő onkoproteinje a *Tax* protein, egy pleiotrop szabályozó fehérje, mely jelátviteli ösvényeket befolyásol, és képes gátolni egyes tumorszuppresszor proteinek működését is. Ezen kívül a *Tax* fehérje közvetett módon, egy hiszton metiltranszferáz enzimmel kölcsönhatásba lépve módosítja a célsejtek genomjának epigenetikus jegyeit, a nukleoszómák felépítésében közreműködő hisztonok metilációs mintázatát. A limfomagenezis kései fázisában a *Tax* protein szerepét egy másik virális protein, a HBZ fehérje (HTLV-1 bZIP factor) veszi át.

Hepatitis-C-vírus (HCV)

A hepatitis-C-vírus (HCV) a hepatocelluláris karcinóma egyik fő etiológiai ágense, a *Flaviviridae* víruscsalád tagja. A HCV genomja egyszálú, pozitív polaritású RNS, melyről a célsejtek citoplazmájában egy hosszú poliprotein szintetizálódik. Ezt a poliproteint celluláris és virális proteázok hasítják, kialakítva a vírus strukturális és nem-strukturális fehérjéit.

A nem-strukturális NS5B protein egy RNS-dependens RNS-polimeráz, ami a pozitív polaritású virális genomról egy negatív polaritású RNS-molekulát szintetizál, ami azután templátként szolgál a pozitív polaritású vírusgenomok szintéziséhez. A krónikus HCV-fertőzés talaján májcirrózis, majd hosszú lappangási időt követően hepatocelluláris karcinóma alakulhat ki.

A HCV-fertőzéssel társult májrák kialakulásának molekuláris mechanizmusa nem pontosan ismert. Szerepe lehet benne a májsejtek pusztulását követő *regeneráció*-

nak és a HCV-genom által kódolt fehérjéknek egyaránt. Szemben a HTLV-I genomjával, a HCV-genom reverz transzkriptázt nem kódol, vagyis a célsejtek genomjába beépülni képes DNS-kópia nem készül a HCV-genomról a vírus replikációs ciklusa során. Állatkísérletes modellekben kapott adatok alapján feltételezik, hogy a perzisztens HCV-fertőzés során képződő vírusfehérjék, így az ún. „*core*” *protein* és a nem-strukturális *NS5A protein* járulhatnak hozzá a májsejtek malignus transzformációjához. A HCV „*core*” *protein*je egyrészt a gazdasejt genominstabilitását okozhatja, másrészt epigenetikus változásokat indukál (tumorszuppresszor gének inaktivációja promóter metilációval). Ezek a mechanizmusok szerepet játszhatnak a HCV-fertőzéssel társuló hepatocarcinogenezis folyamatában.

IRODALOM

- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 104. (2012). Malaria and Some Polyomaviruses (SV40, BK, JC and Merkel Cell Viruses). Published by IARC, Lyon, France.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 100. (2012). A Review of Human Carcinogens, Part B: Biological Agents. Published by IARC, Lyon, France.
- Niller HH, Banati F, Ay E, Minarovits J. (2012). Epigenetic Changes in Virus-Induced Neoplasms. In: Patho-Epigenetics of Disease. Eds.: Minarovits J, Niller HH. Springer Science+Business Media, New York, pp. 179-225.
- White MK, Pagano JS, Khalili K. (2014). Viruses and human cancers: a long road of discovery of molecular paradigms. *Clin Microbiol Rev.* 27(3):463-481.

58. NEMI KÖZVETÍTÉSSEL TERJEDŐ VÍRUSBETEGSÉGEK

NAGY KÁROLY

A szexuális úton terjedő betegségek (*sexually transmitted diseases* – STD) és az egyre inkább használatos STI (*sexually transmitted infections*) kifejezés – amit leggyakrabban a nemi érintkezéssel terjedő fertőzések értelemben használni – a korábbi klasszikus nemi betegségek fogalmkörének kiterjesztését jelentik a nem csak a nemi szerveken jelentkező tünetekkel járó betegségek irányába. Minden olyan fertőzést ide sorolunk, mely szexuális aktus révén terjed, függetlenül annak módjától (pl. orális, anális közösülés).

Az STI-k a fertőző betegségek sajátos csoportja, amelyek fő jellemzői:

- az emberről emberre való terjedés sajátos módja;
- az így közvetített kórokozók sokfélesége;
- a fertőzések egyént és társadalmat egyaránt veszélyeztető volta;
- ezeknek a fertőzéseknek a társadalmi meghatározottsága.

Világszerte több mint 1 millió szexuális úton átvitt fertőzés (STI) történik naponta, 376 millió STI évente. A genitális herpesz fertőzötték száma becslések szerint világszerte mintegy 500 millió. Az STI-k világszerte 350 000 szülési rendellenességet okoznak, köztük 200 000 koraszülést vagy halva születést. Az STI-k súlyos reprodukciós egészségügyi következményekkel járnak az aktuális fertőzésen kívül (terméketlenség, anyáról magzatra átvitt fertőzések stb.).

Az első menstruáció és a házasság közötti idő világszerte kitolódik, ami a szexuális aktivitás fokozódásával elősegíti a STI-k évről évre történő egyre nagyobb számú előfordulását. A tünetmentes STI-k száma nem ismert, illetve nagy részben alábecsült, és ez a rezervoár elősegíti a szülőre való terjedést. E fertőzések következménye és/vagy komplikációi a felső genitális traktus fertőzései, a krónikus kismencedei gyulladás és fájdalom, a tubális sterilitás, a koraszülés, a vetélés, a kongenitális fertőzések, a krónikus visszatérő genitális szindrómák, a genitális traktus malignus tumorai, amelyeket nagyszámú patogén okoz vagy vált ki. A genitális fertőzések jelenléte fokozza a HIV-fertőzés létrejöttét és terjedését.

A nemi érintkezéssel terjedő fertőzések *járványtani sajátosságai* több elemükben is eltérnek a fertőző betegségek többségétől:

- Fontos sajátosságuk a népességben való folyamatos jelenlét. Ezen belül a gyakoriság (incidencia) változhat hullámzó módon, de a folyamatos, következetes növekedés a jellemzőbb.
- Egyaránt kimutatható növekedésük a gazdagabb, fejlett egészségügyi rendszerrel rendelkező és az elmaradott vagy fejlődő országokban.
- A társadalmi mozgásokra sokkal érzékenyebbek, mint egyéb fertőző ágensek. Ez jelzi, hogy a társadalmi meghatározottságuk sokkal erősebb, mint az egyéb fertőző betegségek többségének.
- A rizikócsoportok pontosabban meghatározhatók. Az adott időpontban meghatározott „csoportspecifitás” meglehetősen állandó, de lassan változhat is.
- Gyakoriak a többszörös és társfertőzések. Az ember ugyanazon kapcsolatból párhuzamosan több kórokozóval is fertőződhet.
- A fertőzések döntő többsége – elvileg – egyszerűen megelőzhető (rendezett párkapcsolat, „barrier protection”, azaz óvszer használata) a megfelelő ismeretek és szándék birtokában.

Ezen járványtani sajátosságok háttérében az STD-kórokozók általános biológiai tulajdonságai is szerepet játszanak. A fertőzést *hosszú tünetmentes időszak* követi (AIDS: 6–8 év, HPV: 25 hónap). Az egyre gyakoribb nemi aktushoz vezető kapcsolatok a fertőzések számának folyamatos emelkedését eredményezik. Hosszú ideig maga a fertőzőforrás sem tudja magáról, hogy fertőző. Az anatómiai viszonyok is kedveznek a vélt tünetmentességnek, elsősorban a nők esetében. Az első klinikai megnyilvánulások egyébként is eléggé tünetszegényen zajlanak, aminek eredménye gyakran a késve felállított diagnózis. A kórokozók egy része fakultatív parazita. Ez azt jelenti, hogy csak bizonyos körülmények között, a gazdaszervezettel kialakított egyensúly megbomlásakor okoznak tüneteket, a tünetmentes hordozók a kórokozót azonban továbbíthatják. Az STD-kórokozók többsége *nem alakít ki tartós immunitást*. Így az *újrafertőződés* mindennapos a veszélyeztetettek között. A legtöbb STD-kórokozóra jellemző a *környezeti hatásokkal szembeni érzékenység*, a környezetben való túlélés képtelensége. Ez magyarázza a jellemző, nyálkahártyáról nyálkahártyára való átvitel szükségességét. A szexuális úton a szervezet-

be került vírusok élethossziglan lappanghatnak, időnként aktiválódhatnak, s egymással, valamint a szervezetbe más módon bekerült vírusokkal kölcsönhatásba kerülhetnek. A kapcsolat lehet egyoldalú, amikor is az egyik vírus a másiknak a szaporodását vagy valamilyen biológiai hatását serkenti (*aktiválás, transzaktiválás*), ritkábban gátolja (*interferencia, transzrepresszió*). Más esetekben a hatás kölcsönösen serkentő vagy gátló. Serkentő hatás esetén a serkentő vírust *kofaktornak* nevezzük, megkülönböztetendő egyes retrovírus komplexekben vagy egy vírus fennmaradásához feltétlenül szükséges kölcsönhatásban a mutációt szenvedett vírus szaporodását lehetővé tévő másik kiegészítő (*helper*) vírustól. A kölcsönhatás kialakulhat molekuláris, a sejt vagy a szervezet szintjén. A kölcsönhatásban álló vírusok közül egyesek kórokozó képessége dominálhat, s a többnyire immun-suppresszióval járó súlyos betegség talaján a másik, esetenként több vírus is egyszerre a saját fertőzésének a tüneteit váltja ki, de igen súlyos és szokatlan formában. Ez utóbbiak az *opportunist*a vírusfertőzések.

Vírusok

Több mint 33 mikroba okozhat szexuális úton (is) terjedő fertőzéseket (baktériumok, sarjadzó gombák, ectoparaziták, protozoonok és vírusok), de a *vírusok* által kiváltott STI-k hatása, következményei és kezelésük jelentősen eltér az előzőektől.

A vírusok okozta STD-betegségek olyan vírusos fertőzések, amelyek az egyik emberről a másikra elsősorban nemi érintkezéssel terjednek, de fertőzhetnek aszexuális úton is. A virális STI-k gyakran tünetmentesek, a fertőzést nem jelzi előre semmi, a fertőzés elkapható és továbbadható anélkül, hogy a partnerek tudnának róla.

Néhány vírus (HIV, CMV, HBV, HSV, HPV) vertikális transzmisszió során a magzatot is fertőzi méhen belül, terhesség során, szüléskor vagy szoptatáskor. Vértranszfúzióval vagy intravénás droghasználók körében közösen használt fertőzött injekciós tűvel, de egyes kórokozók pl. törülközővel, szívószállal és minden olyan eszközzel is terjedhetnek, amelyek közvetlen kontaktusba kerültek a fertőzött egyénnel. A virális STI-k egy része, elsősorban a hepatitis-B, -C-, a HIV-fertőzés általában élethosszig tart, a remissziós periódusokat az aktív fertőzés rekurrenciái követhetik (58.1. táblázat).

Az antivirális gyógyszerek kontroll alatt tartják a folyamatokat, de nem gyógyítják meg. Más virális STI-k esetében a szervezet ellenanyagokat termel, amelyek csökkenthetik vagy eliminálhatják a tüneteket. A hepatitis-B-vírus (HBV) és a human papilloma-vírus (HPV) indukálta STD-k ellen hatékony vakcinát dolgoztak ki és eredménnyel alkalmazzák azokat.

A nemi közvetítéssel terjedő vírusokat az alábbiakban csak röviden foglaljuk össze, részletes leírásuk a könyv egyéb fejezeteiben található meg.

Herpes simplex vírus (HSV) fertőzés. A HSV-1 az egyszerű közönséges herpes kórokozója, míg a HSV-2 a genitális herpeszhez köthető, és kevésbé gyakori az előzőnél. Ugyanakkor a korábbi HSV-1 elősegíti a HSV-2 fertőzés kockázatát. A genitális herpesz különböző léziókat, gyulladásos és fájdalmas fekélyeket hoz létre a genitáliákon. A vírusok könnyen terjednek a különböző testváladékokkal, mint pl. nyál, ondó, a léziók vagy hólyagbennék, vaginális szekréciók. A vírus előre nem megjósolható aktív és latens fázisokon megy keresztül. Akkor is terjedhet, ha nincsenek tünetek vagy elváltozások, és óvszerhasználat mellett is, amikor a léziók, fekélyek, hólyagok azokon a területeken alakulnak ki, amelyeket nem fed

58.1. táblázat. Nemi érintkezéssel terjedő vírusok és az általuk kiváltott legfontosabb betegségek

Kórokozó	Kórkép
Vírusok	
<i>Herpes simplex vírus (HSV-1, HSV-2)</i>	genitális herpesz
<i>Cytomegalovírus (HHV-5)</i>	cytomegalia vírusfertőzések
<i>Humán papillomavírus (HPV)</i>	genitális szemölcs, condyloma acuminatum, méhnyakrák
<i>Hepatitis-B-vírus</i>	fertőzéses májgyulladás
<i>Hepatitis-C-vírus</i>	
<i>Molluscum contagiosum vírus (poxvirus)</i>	molluscum contagiosum, uszodaszemölcs
<i>Humán immundeficiencia-vírus (HIV)</i>	HIV-betegség, AIDS
<i>Humán lymphotrop vírus (HTLV)</i>	leukémia, lymphoma, myelopatia
<i>Ebola-vírus</i>	haemorrhagiás láz
<i>Zika-vírus</i>	Zika-láz, magzati microcephalia

a condom. A genitális herpesz fájdalmas fekélyek formájában nyilvánul meg, amelyek 10–14 napig tartanak, és mindkét nem érintett lehet. Ezek a fekélyek kezelhetők antivirális anyagokkal a diszkomfort enyhítésére és a tünetek fennállásának rövidítésére, de maga a fertőzés továbbra is fennáll, perzisztál a szervezetben, és a kiújulásnak is nagy az esélye. A HSV-2 átvitelének legnagyobb esélye a fekélyekből származó vírusürítéssel van szex közben, de a fertőzés akkor is előfordulhat, ha a genitális fekély nem nyilvánvaló. A fertőzés anyáról csecsemőre is átadódhat szüléskor (*neonatalis herpesz*). A fertőzés kockázatát több tényező fokozza, ilyenek a promiszkuitás, az élet során a szexpartnerek száma, egyéb STD-k fennállása, az első szexuális közösüléskori életkor.

Humán papillomavírus (HPV) fertőzés. Ma már több mint 130 HPV-DNS/szerotípus létezik, tumort nem okozóktól a magasan rákkeltő változatokig. A HPV-fertőzésnek alapvetően három kimenetele van: egyesekben semmiféle problémát, tünetet nem okoz; másokban jóindulatú elváltozásokat, pl. nemi szervi szemölcsöket, bőrelváltozások, jóindulatú feji és nyaki tumorokat, ismét másokban rosszindulatú elváltozásokat idéz elő, mint pl. méhnyakrák, oropharingeális, vulva-, vagina- vagy a hímvesszőrák, a végbél carcinómája. *A rákos megbetegedések 5 százalékáért a HPV tehető felelőssé világszerte.* A betegség leggyakrabban genitális szemölcsök képében jelentkezik és az egyik leggyakoribb vírus indukálta STD. A HPV a hám pikkelyes rétegében szaporodik. Mivel a hám alsó rétegében található, a terjedéshez csak minimális hámsérülés szükséges. A fertőzést hosszú, hónapokig–évekig tartó lappangás követi, mire a klinikai tünetek megnyilvánulnak. A nemi szervi fertőzések egyre emelkedő száma jó korrelációt mutat a promiszkuitással, a nemi partnerek számával, friss partnercserékkel, más nemi betegségek egyidejű előfordulásával. Az anogenitális szemölcsök, condylomák általában többszörösek, férfiakban elsősorban a hímvesszőn, nőkben és homoszexuális férfiakban a gáttájékon és a végbélben található. Előfordulásuk kisgyermekben szülés közben történt fertőzésre utal.

A HPV-fertőzés klinikai kezelése változatos, fizikai beavatkozástól (electrocauter, lézerkezelés) az immunterápiáig számos lehetőséget alkalmaznak széleskörűen. Legfontosabb teendő a megelőzés, a rendszeres nőgyógyászati szűrés és a HPV-védőoltás. A HPV eredetű rosszindulatú daganatok többségét és a nemi szervi szemölcsök legnagyobb százalékát azok a vírustípusok okozzák, amelyekre a Magyarországon elérhető vakcinák megoldást nyújthatnak. Az oltóanyag rekombináns, a HPV meghatározott szerotípusainak tisztított fehérjéit tartalmazza. Ezek a leggyakoribb két, négy, illetve kilenc vírustörzs ellen nyújthatnak védelmet.

Humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzés, AIDS. Az AIDS a HIV által kiváltott, a sejt immunrendszer védekező kapacitásának teljes tönkremenetével (*immunsuppressio*) jellemzett, rosszindulatú daganatok (lymphomák, Kaposi-sarcoma) és opportunistafertőzések kialakulásával járó, fontos közegészségügyi problémát jelentő, nagy halálozással járó gyógyíthatatlan betegség volt (a HIV-fertőzettek életkilátásai azonban az antiretrovirális gyógyszereknek köszönhetően jelentősen javultak). A fertőzés elsősorban nemi érintkezéssel terjed, s leggyakrabban a homo-/biszexuális férfiak között jelentkezik, de egyre gyakoribb a heteroszexuális átvitel is. Az immunrendszerben kialakuló elégtelen válaszkészség opportunistafertőzések előtt nyitja meg az utat. A HIV-fertőzés kapcsán sokféle és igen összetett tünetegyüttes jöhet létre. Ilyenek többek között a genitáliákat is érintő Kaposi-sarcoma, Hodgkin- és non-Hodgkin-lymphomák, intraepithelialis carcinoma az anális régióban, cervicalis intraepithelialis neoplasia, genitális herpesz. Az AIDS-es beteg legtöbbször az opportunistafertőzések következtében hal meg. A járvány világméretűvé váló szélesedésével a heteroszexuális átadás is jelentőssé vált, és olyanokban fordul leginkább elő, ahol az egyéb STD-k is. Az STD-páciensek, különösen azok, akikben genitális fekélyek alakultak ki, fokozott mértékben kitéttek a partnereiktől kapott HIV-fertőzésnek. A HIV-járvány megfékezésére irányuló stratégiák fontos része világszerte az STD-k sikeres megelőzése, és a gyógyítható STD-k eredményes kezelése.

Hepatitisvírus-fertőzések. A hepatitis-B- és hepatitis-C-vírusok a májban okoznak patológiás elváltozásokat. A hepatitis-B-vírus terjed gyakrabban szexuális aktivitással. A fertőzések mintegy fele tünetmentes. Legtöbbször magától gyógyul. A fertőzött felnőttek egy része és a születéskor fertőződött csecsemők 90%-a hordozóvá válhat, és fertőző marad élete végéig. A jelenleg alkalmazott, hatékony rekombináns vakcinával megelőzhető a fertőzés.

A hepatitis-A és -B-vel ellentétben a hepatitis-C (HCV) ellen hatékony védőoltás nem áll rendelkezésre. Az Európai Unióban évente 15 millió fertőzés és 86 ezer haláleset fordul elő. Magyarországon összesen kb. 70 ezer HCV-fertőzött személy él. A hepatitis-B jobban terjed szexuális úton, mint a HCV, de mindkét vírus a májat érinti, két stádiumban. Az első, akut stádium influenzaszerű tünetekkel, sárgasággal, sötét vizelettel és/vagy világos széklettel jár. Az akut fázis után a HCV-fertőzött esetek 20 százalékában a páciensek eliminálják a vírust (viral clearance), magától kiürül a szervezetből. A második fázis, a krónikus hepatitis bármikor előfordulhat a vírusterhelést követő hat hónapon belül. A tünetek az akut hepatitiséhez hasonlóak, de sokszor évek múlva lépnek fel. A krónikus hepatitiszsel élőkben kialakul a kró-

nikus fertőzés, krónikus májbetegségek és/vagy májcarcinoma (az esetek 3%-ában). A kezelés két célt szolgál: a HCV eliminációját és/vagy a vírus által kiváltott májváltozások megállítását. Legújabbban a direkten ható antivirális szerekkel igen jó eredményeket lehet elérni.

Cytomegalovírus- (CMV, humán herpesvírus-5) fertőzés. Világszerte nagyon elterjedt fertőzéseket okoz. A vírus leginkább a testváladékokkal, nyállal, szexuális (vaginális, anális, orális) kontaktusok révén fertőzhet, továbbá a fertőzött anyáról a csecsemőre adódhat át terhesség alatt, szüléskor vagy szoptatással. A reinfekció gyakori. Általában magától gyógyul 4–6 héten belül kezelés nélkül.

Legtöbbször már a pubertásban fellép a fertőzés. A fejlett országok felnőtt lakosságának mintegy 80%-a rendelkezik CMV elleni ellenanyagokkal. Jellemző, hogy legtöbbször tünetmentes vagy enyhe tünetekkel jelentkezik. A CMV-fertőzés veszélyessé válhat az immundeficienciens egyénekre (pl. AIDS). CMV-retinitis gyakori. A congenitális CMV-fertőzés hosszan tartó következményekkel járhat: csontnövekedési visszamaradás, látási, hallási károsodások, mentális képességek csökkenése.

Molluscum contagiosum fertőzés. A *poxvírusok* közé sorolt kórokozó lineáris, 2 szálú DNS-t tartalmaz. A világ minden részén nyert izolátumok 4 genotípusba sorolhatók, amelyek ugyanazon elváltozást okoznak. A vírus 2–5 mm átmérőjű apró csomókat vált ki a bőr és a nyálkahártyák hámszövetében. Antitestek csak a daganat kikaparása után, a kikerülő vírusantigének ellen képződnek. A fertőzés után 2–7 nap lapangási idő után létrejött, közepűt besüppedt csomók az anogenitális régióban, a nyakon, arcon jelennek meg, s 2 héttől akár két évig is fennállhatnak. Felnőttek körében sporadikusan észlelhetők, az incidenciája 2–8%, de az utóbbi években gyorsan emelkedő. Szexuális terjedése promiszkuitáshoz társul, gyakran más nemi betegségekkel együtt ismerik fel. Alkalmilag közös használati tárgyak (pl. törölköző) is átveheti a bőrfertőzést. A molluscum contagiosum csomói a bőrrel, illetve a nemi szervek nyálkahártyájáról eltávolíthatók sebészileg vagy roncsolhatók cryoterápia alkalmazásával. A vírus-DNS polymerázát blokkoló aciklikus nucleozid foszfonát (cidofovir) helyi alkalmazása is sikerrel kecsegtet. Imiquimod helyi alkalmazása, különösen immunszuppresszált egyének esetében, terjedőben van. Míg gyermekeknél a tünetek maguktól is elmúlhatnak, addig immunszuppresszálnál gyakori a betegség kiújulása.

HTLV-1-fertőzés, felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma. A sajátságos földrajzi elterjedést (Japán, Karib-tenger térsége, Kelet-Afrika, Dél-Amerika) mutató

tumorvírus-fertőzés elsősorban nemi érintkezéssel jön létre. A fertőzött CD4+ T-sejtek klonális expanziója következtében hosszú, évtizedekig tartó latencia után alakul ki a lobuláris magvú sejtekkel jellemzett, klinikailag sokszor cután T-sejtes leukémiára, Sézary-szindrómára, illetve mycosis fungoidesre hasonló klinikai kép. A HTLV-fertőzés myelopathiához is társulhat (HTLV associated myelopathy – HAM). A vírus nem tartalmaz szabályos oncogént, a malignus elváltozások a vírusgenom (provirus) gazdasejt DNS-ébe való integrációjának, illetve diszregulációjának (transzaktiváció) eredménye. Japánban a szexuális út mellett az anyatejjel való terjedés is gyakori. Nehezen kezelhető, makacs, senyvesztő betegség. Gyakran társulhat HIV-fertőzéshez. Annak ellenére, hogy a HTLV a CD4+ sejtek proliferációját okozza, a HIV pedig e sejtek deplécióját, a koinfekció együttesen az immunfunkciók károsodásához, cytotoxicus hatáshoz és a citokinreguláció megbomlásához vezet. Hazánkban nem fordul elő.

Ebola-vírus fertőzés. A haemorrhágiás lázat okozó ebola sokszor halálos vírusbetegség, amely időről időre kitörő járványokban jelenik meg Afrikában. Elsősorban embereket és emberszabású majmokat érint. A filovírusokhoz tartozó, egyszálú, negatív szálú RNS-genomot tartalmazó Ebola-vírus 4 fajtája okoz betegséget emberben. Az 1976-os felfedezése óta időről időre hirtelen kialakuló és ugyanilyen gyorsan megszűnő járványos időszakokban fertőz embereket. A vírus a fertőzött állatok vagy emberek vérével, testváladékaival való közvetlen kontaktus révén fertőz, de szexuális úton is terjedhet. A vírus bizonyos testváladékokban, mint pl. az ondó a betegségből való kigyógyulás után is jelen lehet. Jelenleg nem ismerjük pontosan, honnan származik a vírus, de legvalószínűbb rezervoárok a denevérek és az afrikai majmok. Ebola-betegség vagy -fertőzés nincs Magyarországon.

Zika-vírus fertőzés. A flavivírusokhoz tartozó Zika-vírust elsősorban a trópusi/szubtrópusi területeken élő ízeltlábú vektorok (*Aedes* szúnyogok) terjesztik, de az emberről emberre történő fertőzésben szerepet játszik a szexuális átvitel és a fertőzött anyáról magzatra való terjedés. Általában tünetmentes vagy enyhe tünetekkel jár. A terhesség alatti Zika-vírus fertőzés mikrokefáliát, más kongenitális elváltozásokat, koraszülést és vetélést okozhat. A neurológiai tünetek között a Guillain-Barré-szindróma, neuropátiák, myelitis említendő. A tünetmentes esetekben a fertőzés a vér, vizelet, ondó laboratóriumi vizsgálatával igazolható. Ezekben a testnedvekben a vírus hetekig megtalálható. Mivel nincsen specifikus kezelés, a pihenés, folyadékfogyasztás, fájdalomcsillapítás ajánlott, megelőzésként fontos a szúnyogirtás. Magyarországon csak behurcolt esetek fordultak elő eddig.

IRODALOM

- Baker DA. Diagnosis and treatment of viral STDs in women. *Int J Fertil Womens Med.* 42(2):107-114 (1997).
- Mwatelah R, Kinnon LR, Baxter C, et al. Mechanisms of sexually transmitted infections-induced inflammation in women: implications for HIV risk. *J Int AIDS Soc.* 22(S6):e25346 (2019).
- Nagy K, Ongrádi J. Szexuális úton terjedő vírusfertőzések kölcsönhatásai. In *Orvosi molekuláris virológia* (szerk.: Berencsi Gy), Convention Budapest, pp 297-324 (2005).
- Rowley D. Viral STDs: What they are *in Let Get Checked* (Ed: Kingston H.) Private Path Diagnostics, New York, Dublin, Toronto, p 223-229 (2019).
- Thomas DJ. Sexually transmitted viral infections: Epidemiology and treatment. *J Obst Gynec&Neon Nursing.* 30(3):316-323 (2001).

59. FERTŐTLENÍTŐSZEREK VIRUCID HATÁSÁNAK ELLENŐRZÉSI FOLYAMATA

SZOMOR KATALIN

A korszerű egészségügyi ellátás egyik alappillére az aszeptikus, de legalábbis a különféle csíracsökkentő kezelésekkel higiénikussá tett környezetben történő, steril és – a többször használatos eszközök tekintetében – új-rasterilizált eszközökkel végzett gyógyítás, valamint az ellátást végzők kezének – az egyszer használatos gumikesztyű viselése mellett is gyakran és rendszeresen végzett – bőrfertőtlenítése. Az említett csíracsökkentő kezeléseket biocid (baktericid, fungicid, sporocid, virucid: azaz ezen mikrobaák szaporodását teljesen megakadályozó, fertőzőképességüket kivédő) szerek alkalmazásával érhetjük el. Nagyon fontos, hogy a fertőtlenítőszer hatását megfelelő ellenőrzési folyamattal igazoljuk, hiszen használatuk valóban a betegellátás minőségére van alapvető hatással: nem hatékony szerrel végzett fertőtlenítés hamis biztonságérzetet ad és iatrogén/nozokomiális fertőzésekhez vezethet.

Bármilyen fertőtlenítőszer (legyen az szuszpenzió formájában alkalmazható vagy légáramos térfertőtlenítési módszerrel végzett fertőtlenítés) vírusok elleni hatásosságának vizsgálata az alkalmazott tesztvírusok visszatenyészthetőségén alapul: amennyiben a vizsgált fertőtlenítőszerrel meghatározott körülmények között (behatási idő, hőmérséklet, koncentráció) együtt inkubált tesztvírus a behatás során elveszíti fertőzőképességét (azaz fogékony sejtekre „visszaoltva” nem tud szaporodni bennük), úgy kijelenthető, hogy a szer hatékony vírusok ellen.

Tesztvírusok

A különböző laboratóriumok által végzett vizsgálatok összehasonlítóssága érdekében egységesen alkalmazott „tesztvírusokkal” kell dolgozni. Tesztvírusnak olyan vírus alkalmas, amelynek tenyésztéséhez nem szükséges emelt biztonsági fokozatú laboratóriumi körülmény (BSL-2 laboratóriumban tenyészthető), és a sejt kultúrán szaporodó vírus egyértelműen azonosítható sejt károsító, azaz citopatógen elváltozást (CPE) okoz.

További fontos szempont a vírusok ellenálló képessége. A vírusok külső lipidburkának óriási jelentősége

van a vírusok környezettel szembeni rezisztenciájában. A burkos vírusokat a lipidoldószer inaktíválja, így ezek a vírusok kevésbé ellenállóak: fertőzőképességük egy alapos szappanos kézmosással gyakorlatilag megszüntethető. Éppen ezért a burkos vírusok (pl. az influenzavírusok: H1N1, H5N9 stb. vagy a HBV, HCV, HIV stb.) *nem alkalmasak* fertőtlenítőszer hatásosságának igazolására. A burok nélküli vírusok környezeti hatásokkal szemben rendkívül ellenállóak, még bezáradt állapotban is hetekig, egyes típusok akár hónapokig fertőzőképesek maradhatnak. Az enterálisan (fekális-orális úton) terjedő vírusok túlnyomó többsége burok nélküli. A burok nélküli vírusok a gyomorsav-barrieren is károsodás nélkül átjutnak, az emésztőrendszerből a környezetbe kikerülve is még hosszasan veszélyt jelenthetnek a fogékony szervezetre (pl. enterálisan terjedő hepatitis-vírusok: A, E, enterovírusok, calicivírusok stb.). A tesztvírusok tehát kizárólag burok nélküliek (biztosítva ezzel a legellenállóbb mikroorganizmusok használatát a hatásosságvizsgálat során).

Szabványok

A kísérleti szerek bevizsgálására és a használati engedély kiadását megelőző hatásossági vizsgálatokra több szabvány is létezik (59.1. táblázat).

A szuszpenziós fertőtlenítőszer hatóságvizsgálatának menete

A legszélesebb körben alkalmazott fertőtlenítőszer a szuszpenziós készítmények, ezért a hatásosságvizsgálat menetét a szuszpenziós fertőtlenítőszer példáján mutatjuk be. Ide tartoznak a kézfertőtlenítőszer (bedörzsölők), a fertőtlenítő kézmosók (pl. folyékony szappan), a hővel nem fertőtleníthető vizsgálati eszközök (pl. endoszkópok) áztatásos fertőtlenítéséhez, valamint a felületek és a betegellátás során használt textíliák (pl. ágynemű, kórházi öltözet) fertőtlenítésére alkalmazott szerek.

59.1. táblázat. Szabványok orvosi területen, virucid hatásosság vizsgálatához

Szabvány	Cím
MSZ EN 14476	Kémiai fertőtlenítőszeres és antiszeptikumok. Kvantitatív szuszpenziós vizsgálat a virucid aktivitás értékelésére orvosi területen. Vizsgálati módszer és követelmények (2. fázis, 1. lépés*).
MSZ EN 16777	Kémiai fertőtlenítőszeres és antiszeptikumok. Nem porózus felületi kvantitatív vizsgálat mechanikai beavatkozás nélkül, a kémiai fertőtlenítőszeres virucid aktivitásának értékelésére orvosi területen. Vizsgálati módszer és követelmények (2. fázis, 2. lépés**).
MSZ EN 17111	Kémiai fertőtlenítőszeres és antiszeptikumok. Kvantitatív, hordozólemezes vizsgálat a virucid aktivitás értékelésére orvosi területen. Vizsgálati módszer és követelmények (2. fázis, 2. lépés**).
MSZ EN 17272	Kémiai fertőtlenítőszeres és antiszeptikumok. Légáramos térfertőtlenítési módszerek automatizált eljárással. A baktericid, mikobaktericid, sporicid, fungicid, élesztőgomba-ellenes, virucid és fagocid aktivitás meghatározása.

*2. fázis, 1. lépés: a meghatározott körülmények között használni kívánt biocid vegyületek baktericid, fungicid, élesztőgomba-ellenes, mycobaktériumok elleni, tuberkulocid és sporicid hatásosságának kvantitatív szuszpenziós vizsgálata, szimulált – mesterséges – vizsgálati környezetben

**2. fázis, 2. lépés: a meghatározott körülmények között használni kívánt biocid vegyületek baktericid, fungicid, élesztőgomba-ellenes, mycobaktériumok elleni, tuberkulocid és sporicid hatásosságának kvantitatív szuszpenziós vizsgálata, a gyakorlati felhasználással azonos vizsgálati környezetben

A szuszpenziós készítményeknek az MSZ EN 14476-os szabványnak kell megfelelniük (a könyv kiadásakor a szabvány érvényes verziója: MSZ EN 14476:2013+A2:2020 Kémiai fertőtlenítőszeres és antiszeptikumok. Kvantitatív szuszpenziós vizsgálat a virucid aktivitás értékelésére orvosi területen. Vizsgálati módszer és követelmények. (2. fázis, 1. lépés). A szabvány 2005 óta létezik, bevezetése óta négyszer frissült. A szabvány által előírt követelményrendszer összegzése az 59.2. táblázatban található.

A vizsgálat során hat párhuzamos vizsgálatot kell végezni, a végeredményt a hat párhuzamos vizsgálati eredmény átlagolásával kapjuk. Egy szer vizsgálata 14–16 napig tart.

A vizsgálat tervezésekor figyelembe kell venni, hogy a fertőtlenítőszeret milyen körülmények között kívánják majd a későbbiekben használni. A vizsgálat kivitelezése során ugyanis olyan mesterséges körülményt kell létrehozni, amely hasonlít a későbbi felhasználási körülményhez, és a kívánt virucid hatást a nehezítő körülmények ellenére is eléri. „Tiszta” körülmények (azaz egy előzőleg már megtisztított felület utólagos fertőtlenítése) esetén a vírus és fertőtlenítőszer oldatához *bovine serum albumin* (BSA) oldatot adunk, mintegy fehérje-terhelésként. „Piszkos” körülmények (pl. szennyezett textilium fertőtlenítő mosása) esetén a terhelő közeget birkavörösvérsejt-szuszenzióval egészítjük ki.

A fertőtlenítőszeret a gyártó által meghatározott (de a szabvány-előírásoknak megfelelő) hőmérsékleten, koncentrációban és behatási ideig együtt inkubáljuk a teszt-

vírusok szuszpenziójával. A szabvány előírásai alapján a behatási idő a kézfertőtlenítőknél legfeljebb 2 perc, felületfertőtlenítőknél pedig maximum 60 perc lehet. Az alkalmazott tesztvírusok kezdeti koncentrációja olyan magas kell, hogy legyen, hogy a fertőtlenítőszer titercsökkentő hatása, a szabványban előírt legalább 4 nagyságrendbeli csökkenés ($>4\log_{10}$) jól detektálható legyen.

A fertőtlenítőszerrel „kezelt” vírusszuszenziót az inkubálás után fogékony sejtekre oltjuk. A leoltást megelőzően el kell távolítani a sejt kultúrára nézve potenciálisan toxikus anyagokat és mikrobiológiailag kontaminációt jelentő organizmusokat (baktériumok, gombák), mert a sejtekre csak bakteriológiailag steril szuszpenzió oltható. Ezt a lépést Sephadex® LH-20 oszlopon át történő szűréssel végezzük. A sejt kultúrákat ezután naponta ellenőrizni kell és fel kell jegyezni a látott citopatogén hatást. Az infektív titer kiszámítása az ún. Spearman–Kärberképlettel történik, a redukció mértéke a kezelés előtti és utáni titer különbségéből adódik.

A fertőtlenítőszer hatásossága a redukciós értékkel korrigált, pozitív kontrollhoz (víruskontrollhoz) képest elért titercsökkenés mértékével adható meg. Az alkalmazott behatási idő alatt inaktíváló hatásának tekinthető egy fertőtlenítőszer, ha az a vírusszuszenzió kiindulási titerét 4 nagyságrenddel csökkentette a vizsgálat során.

A vizsgálat során alkalmazandó kontrolllok:

- 1) *Sejt-kontroll* (negatív kontroll): megmutatja, hogy a sejt önmagában, fertőzés és fertőtlenítőszer nélkül is ép marad-e a vizsgálat végéig.

59.2. táblázat. Az MSZ EN 14476 szabvány által előírt követelményrendszer összegzése

	Kézfertőtlenítés	Vizsgálati eszközök fertőtlenítése	Felületfertőtlenítés	Textilfertőtlenítés
Kötelező tesztorganizmusok (igény szerint további tesztvírusokkal bővíthetők)	Teljes spektrum: <i>poliovírus (LSc2ab törzs)</i> <i>adenovírus 5 (adenoid 75)</i> <i>murine norovírus (S99 Berlin törzs)</i> Szelektív virucid: <i>adenovírus 5 (adenoid 75)</i> <i>murine norovírus (S99 Berlin törzs)</i> Csak burkos vírusok elleni: <i>Mod. Vaccinia virus (Elstree törzs)</i>	<i>poliovírus (LSc2ab törzs)</i> <i>adenovírus 5 (adenoid 75)</i> <i>murine norovírus (S99 Berlin törzs)</i> 40 °C felett: csak a murine parvovírus (Crawford törzs)	Teljes spektrum: <i>poliovírus (LSc2ab törzs)</i> <i>adenovírus 5 (adenoid 75)</i> <i>murine norovírus (S99 Berlin törzs)</i> Szelektív virucid: <i>adenovírus 5 (adenoid 75)</i> <i>murine norovírus (S99 Berlin törzs)</i> Csak burkos vírusok elleni: <i>Mod. vaccinia virus (Elstree törzs)</i>	<i>murine parvovírus (Crawford törzs)</i>
Vizsgálati hőmérséklet	20 °C	20–70 °C	4–30°C	30–70°C
Behatási idő a gyártó utasítása alapján, de:	30–120 mp között	nem hosszabb, mint 60 perc	nem hosszabb, mint 5/60 perc (felhasználástól függően: gyakran, sokak által használt felületek fertőtlenítése max. 5 perc, ritkábban használt felület esetében lehet hosszabb, de max. 60 perc)	nem hosszabb, mint 20 perc
Interferáló közeg	<i>bedörzsölő:</i> min. tiszta körülmény (BSA) <i>kézmosó:</i> min. piszkos körülmény (BSA+birka vvs.)	tiszta körülmény (BSA) ÉS/VAGY piszkos körülmény (BSA+birka vvs.)	tiszta körülmény (BSA) ÉS/VAGY piszkos körülmény (BSA+birka vvs.)	piszkos körülmény (BSA+birka vvs.)

- 2) *Citotoxicitás-kontroll*: megmutatja, hogy a tapasztalt citopatogén hatás bizonyosan a vírus sejtkárosító hatása-e (amennyiben a fertőtlenítőszer a szűrés után önmagában is sejtkárosító hatású, akkor a látott károsodás nem különböztethető meg a vírus okozta citopatogén elváltozástól, a kontroll pozitív eredménye esetén a szer ezzel a módszerrel nem vizsgálható).
- 3) *Interferencia-kontroll*: információt ad arról, hogy a biocid hatása nem gátolja-e a vírus sejtbe történő bejutását.
- 4) *Belső kontroll*: az egész vizsgálat megfelelő kivitelezéséről ad információt.

A vizsgálat eredményének kiértékelése

Vírusok ellen hatékonyak, biztonságosnak tekinthető egy szuszpenziós fertőtlenítőszer, amennyiben a csomagolásán szerepel, hogy a bevizsgálását az MSZ EN 14476-os szabvány szerint elvégezték, és a vizsgálatok eredménye alapján szelektív virucid vagy virucid hatásúnak bizonyult (59.3. táblázat).

Engedélyeztetési folyamat

Magyarországon a biocid szerek engedélyezési folyamatáról kormányrendelet rendelkezik (316/2013. (VIII. 28.) Korm. rendelet a biocid termékek engedélyezésének és forgalomba hozatalának egyes szabályairól).

Bármilyen virucid hatásról szóló tájékoztató információt ennek az engedélynek a birtokában lehet feltüntetni a termék csomagolásán.

IRODALOM

- Becker, et al. Virucidal efficacy of peracetic acid for instrument disinfection. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2017) 6:114.
- Chiossone, et al. Inactivation and Disinfection of Poliovirus Type 1 on Nonporous Carriers. *Adv Biotech & Micro* (2018) Vol.9.
- Holger F. Rabenau, et al. Guideline for testing chemical disinfectants regarding their virucidal activity within the field of human medicine. <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03115-w>
- <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/disinfection-methods/chemical.html>
- Ionidis, et al. Development and virucidal activity of a novel alcohol-based hand disinfectant supplemented with urea and citric acid. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:77.
- MSZ EN 14476:2013+A2:2020 Kémiai fertőtlenítőszeres és antiszeptikumok. Kvantitatív szuszpenziós vizsgálat a virucid aktivitás értékelésére orvosi területen. Vizsgálati módszer és követelmények. 2. fázis, 1. lépés.
- Wutzler P, Sauerbrei A. Virucidal efficacy of a combination of 0.2% peracetic acid and 80% (v/v) ethanol (PAA-ethanol) as a potential hand disinfectant. *Journal of Hospital Infection*. (2000.) Vol 46:304-308.

59.3. táblázat. A vizsgálat eredményének kiértékelése

Virucid hatásosság spektruma	
teljes (burkos és burok nélküli vírusok ellen is hatásos)	mindhárom tesztvírussal* szemben hatásos (azaz: mindhárom tesztvírus esetében $>4\log_{10}$ titercsökkenést eredményez)
szelektív virucid (csak burkos vírusokkal szemben tekinthető hatásosnak)	csak adenovírussal ÉS murine norovírussal szemben hatásos (azaz: mindkét tesztvírus esetében $>4\log_{10}$ titercsökkenést eredményez)
nem értékelhető	csak adenovírussal VAGY murine norovírussal szemben hatásos (azaz: csak egy tesztvírus esetében eredményez $>4\log_{10}$ titercsökkenést)

* poliovírus (LSc2ab törzs), adenovírus 5 (adenoid 75), murine norovírus (S99 Berlin törzs)

60. ORVOSI VIROLÓGIAI REFERENCIALABORATÓRIUMOK

TAKÁCS MÁRIA

Bevezetés

Már a múlt század közepén igény volt arra, hogy a területi laboratóriumi munka segítése céljából mikrobiológiai – köztük virológiai – referencialaboratóriumokat állítsanak fel. Az Országos Közegészségügyi Intézetet már 1927-ben részben azzal a céllal alapították, hogy az influenzavírusok kutatására megfelelő intézet legyen Magyarországon. Ezt a WHO is elismerte, így az OKI Víruskutató Osztályának influenzalaboratóriuma lett az első nemzeti referencialaboratórium. A későbbiekben a WHO a szintén az OKI-ban működő poliovírus- és a kiütéses vírusbetegségek-laboratóriumokat ismerte el nemzeti referencialaboratóriumokként.

Hazai szervezésben a Mikrobiológiai Szakmai Kollégium vállalta fel 2003-ban a nemzeti mikrobiológiai laboratóriumok kijelölésének feladatát. A kijelölés pályázat útján történt. A testület követelményrendszert dolgozott ki, ahol szakmai szempontok alapján vizsgálták a pályázó laboratóriumokat, illetve azok vezetőit. A vezető tapasztalatán, végzettségén, szakvizsgáin, tudományos fokozatán kívül figyelembe vették a laboratórium személyi állományát is (szakképzettségük és számuk). Megvizsgálták, milyen klinikai mintákat vizsgálnak és milyen módszerekkel, végeznek-e és mennyi rutinvizsgálatot.

Az így kinevezett virológiai referencialaboratóriumok egyrészt magas szintű kutatási tevékenységet folytatnak, másrészt folyamatosan elméleti és gyakorlati segítséget nyújtanak a többi klinikai és járványügyi mikrobiológiai laboratóriumnak. Szakmai támogató tevékenységük keretében végzik azoknak a vírusoknak a vizsgálatát, amit sehol másutt az országban nem végeznek. Minden referencialaboratórium a területén szakmódszertani fejlesztéseket végez, részt vesz hazai és nemzetközi ajánlások kidolgozásában. A laboratóriumban dolgozók szakterületükön elméleti és gyakorlati oktatást, konzultációs tevékenységet folytatnak, képzéseket, továbbképzéseket, munkaértekezleteket tartanak mind hazai, mind nemzetközi szinten, és részt vesznek a virális kórokozókhoz kapcsolódó infekciókontroll és kórházi kezelési szabályok kidolgozásában. Minden referencialaboratórium részt vesz a hozzá tartozó kórokozókkal kapcsolatos ha-

zai és nemzetközi együttműködésekben, kutatásokban, pályázatokban, ezzel biztosítva az új kutatási eredmények hazai alkalmazását.

2016-ban miniszteri utasítás született arról, hogy a továbbiakban az országos tisztifőorvos nevezi ki a mikrobiológiai referencialaboratóriumokat (29/2016. (VI.24.) EMMI utasítás). Jelenleg a hasonló értelmű 8/2019. (VI.6.) EMMI utasítás van érvényben.

2016. december 21-én az EMMI egészségügyért felelős államtitkára az akkori Országos Epidemiológiai Központban működő referencialaboratóriumokat és a Nemzeti Biztonsági Laboratóriumot nemzeti létfontosságú rendszerelemként jelölte ki.

Az orvosi virológia területén *de facto* működő tíz nemzeti referencialaboratóriumot a 60.1. táblázat foglalja össze.

Enterovírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma

A laboratórium egyúttal a WHO Nemzeti Poliovírus Referencia Laboratóriuma is. Fő feladata a globális poliomyelitis eradikációs program keretében végzett acut flaccid paralysis (AFP) surveillance, amely a laboratórium részéről a 15 éven aluli gyermekek petyhüdt izombénulással járó, nem traumás eredetű megbetegedéseinek virológiai vizsgálatát jelenti. A laboratórium az AFP vizsgálati eredményeket havi rendszerességgel jelenti a WHO felé. További feladatai közé tartozik a feltételezeten enterovírusok által okozott megbetegedések laboratóriumi diagnosztikája, az enterovírusok izolálása standardizált sejtenyészeteken, vírustipizálás vírusneutralizációs próbával, molekuláris tipizálás szekvenálással, poliovírus 1, 2, 3 és enterovírus 71 ellenanyag-meghatározás vírusneutralizációval. A laboratórium részt vesz a sejtenyészetek és a vírus-törzsközpont fenntartásában.

Fertőtlenítőszeres vírusok elleni hatásosságának ellenőrzését, virucid/szelektív virucid hatásának meghatározását is ez a laboratórium végzi.

Laboratóriumvezető: 1988-tól 2013-ig Dr. Berencsi György volt, 2013-tól Farkas Ágnes.

60.1. táblázat. Az orvosi virológiai referencialaboratóriumok neve, működési helye, elérhetőségei 2021-ben

A referencia-laboratórium neve	Vezetője, elérhetősége	Akkreditálás (nemzetközi akkreditáció vastaggal szedve)	18/1998 (VI.3) NM rendelet szerint referencialaboratórium-ban vizsgálendő kórokozó/ betegség, kötelezően elvégzendő vizsgálat
Enterovírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma	Farkas Ágnes farkas.agnes@nnk.gov.hu Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest	WHO által kijelölt nemzeti referencia- laboratórium NAH által 2006 óta akkreditált laboratórium	AFP surveillance, savós agyhártyagyulladás, poliomyelitis
Gastroenterális Vírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma	Dr. Reuter Gábor reuter.gabor@pte.hu Pécsi Egyetem, Klinikai Központ Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet, Pécs		
Hepatitisz Vírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma	Dr. Dencs Ágnes dencs.agnes@nnk.gov.hu Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest	NAH által 2006 óta akkreditált laboratórium	egészségügyi dolgozók HBV- és HCV-hordozásának verifikálása
Humán Herpeszvírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma	Dr. Barcsay Erzsébet barcsay.erzsebet@nnk.gov.hu Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest	NAH által 2006 óta akkreditált laboratórium	savós agyhártyagyulladás etiológiája
Humán Immundeficiencia Vírus (HIV) Nemzeti Referencia Laboratóriuma	Dr. Győri Zoltán és Dr. Mezei Mária gyori.zoltan@nnk.gov.hu mezei.maria@nnk.gov.hu Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest	NAH által 2006 óta akkreditált laboratórium	18/2002. (XII. 28.) ESzCsM rendeletben megjelölt referencialaboratórium
Humán Papillomavírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma	Dr. Kónya József konya@med.unideb.hu Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Orvosi Mikrobiológia, Debrecen		
Influenza és Légúti Vírus Nemzeti Referencia Laboratóriuma	Kuti Dávid kuti.david@nnk.gov.hu Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest	WHO által kijelölt nemzeti referencia- laboratórium NAH által 2006 óta akkreditált laboratórium	SARS, madárinfluenza
Kiütéses Vírusbetegségek Nemzeti Referencia Laboratóriuma	Dr. Rigó Zita rigo.zita@nnk.gov.hu Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest	WHO által kijelölt nemzeti referencia- laboratórium NAH által 2006 óta akkreditált laboratórium	morbilli, parotitis, CRS, rubeola

60.1. táblázat. folytatás

A referencia-laboratórium neve	Vezetője, elérhetősége	Akkreditálás (nemzetközi akkreditáció vastaggal szedve)	18/1998 (VI.3) NM rendelet szerint referencialaboratórium-ban vizsgálendő kórokozó/betegség, kötelezően elvégzendő vizsgálat
Veszélyes Kórokozó Vírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma	Pályi Bernadett palyi.bernadett@nnk.gov.hu Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest	NAH által 2022 óta akkreditált laboratórium	korábban Magyarországon nem észlelt különösen veszélyes virális kórokozó megjelenése; variola, Krími-kongói láz, Marburg-Ebola, Lassa-láz, Rift-völgyi-láz
Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriuma	Dr. Nagy Orsolya nagy.orsolya@nnk.gov.hu Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest	NAH által 2006 óta akkreditált laboratórium	rabies, kullancsencephalitis, Chikungunya, dengue, sárgaláz, Nyugat-nílusi láz, Hanta-vírus fertőzés

Gastroenterális Vírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma

A Gastroenterális Vírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma feladata a gastroenteritist okozó humán virális kórokozók vizsgálata, tipizálása és molekuláris elemzése. A legfontosabb idetartozó vírusok a calicivírusok közül mind a norovírusok, mind a sapovírusok, a rotavírus az astrovírusok és az enterális adenovírusok. Ezek a vírusokon kívül más, kevésbé ismert vagy új virális ágenseket is kutatnak. Hazai és nemzetközi hálózatok tagjaként kutatják a virális gastroenteritis-járványok kórokozóit, molekuláris módszereket alkalmazva filogenetikai összefüggéseket keresnek és elemeznek, feltárják az epidemiológiai összefüggéseket.

Feladatuk a gastroenteritis-járványok indulásának jelzése és a járványok szoros nyomkövetése, elsősorban a norovírus esetében. Feldolgozzák a gastroenteritisben szenvedő betegek székletmintáit és az epidemiológiai vizsgálathoz kapcsolódó egyéb mintákat (pl. élelmiszer-, víz-, környezeti minták).

A laboratórium vezetője 2003–2009-ig Dr. Szűcs György volt, 2009-től Dr. Reuter Gábor.

Légúti Vírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma

A laboratórium egyúttal a WHO Nemzeti Influenza Központja. Fő nemzetközi feladata a WHO által koordinált nemzetközi influenzaprogramban való részvétel. A referencialaboratórium végzi az influenzavírus izolálását

a területen zajló járványokból. A mintákat az influenzafigyelőszolgálat virológiai mintavételezésre is felkért (ún. sentinel) orvosai küldik hetente, minden év 40. hetétől a következő év 20. hetéig. A PCR-rel pozitívnak bizonyult mintákból szövettenyészetben és embrionált tyúktojásban izolálják a vírust. Az izolált vírusokat liofilezik, így tárolják a referencialaboratórium által fenntartott Nemzeti Törzsgyűjteményben, és a megfelelő ellenőrzés után kiküldik a nemzetközi referencialaboratóriumba. A beküldött törzsek alapján tesz javaslatot a WHO az influenza elleni vakcinatörzsekre. Hasonló surveillance működik 2018 óta a humán légúti óriássejtes vírus (hRSV) esetében.

A sentinel orvosok által beküldött felső légúti mintákon kívül a laboratórium hagyományos beküldésből származó alsó és felső légúti mintákat (orr-/garatminták, bronchoalveolaris lavage [BAL], tracheaváladék, boncanyag) is vizsgál, amelyeket kórházak, klinikák küldenek be. Az influenzavíruson kívül egyéb lehetséges légúti kórokozókat is vizsgálnak. A mintákat, illetőleg az ezekből nyert virális RNS-t további vizsgálatok céljából megfelelően tárolják, ezért lehetőség van a később felmerült vírushatások igazolására is.

Vezetője 1989-től 2019-ig Dr. Jankovics István volt, 2019-től Kuti Dávid.

Hepatitisz Vírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma

A laboratórium szerológiai részlege végzi a klinikai és járványügyi szempontból fontos hepatitiszvírusok szerológiai és megerősítő vizsgálatát. A laboratórium feladatai

közé tartozik a HBV-hordozó anyák védőoltásban részesített 15 hónapos gyermekeinek HBsAg- és anti-HBs-szűrővizsgálata, és az orvos felé javaslatlattétel a gyermek ismételt védőoltásban történő részesítésére, a védőoltás ellenére vírushordozóvá vált gyermekek gondozásba vételére. A laboratórium molekuláris részlege végzi a hepatitisvírus-hordozó egyének vírusainak RNS-, illetve DNS-kimutatását különböző molekuláris módszerekkel. Nozokomiális járványok esetén a molekuláris virológiai vizsgálatok eredményének analizálásával a laboratórium valószínűsíti a lehetséges fertőzési utakat.

Vezetői 2003-tól 2006-ig Dr. Takács Mária és Murányiné Brojnás Judit voltak, 2006-tól 2022-ig Dr. Takács Mária, 2022-től Dr. Dencs Ágnes.

Humán Herpeszvírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma

A laboratórium mind a nyolc humán herpesvírus szerológiai és/vagy molekuláris diagnosztikáját végzi. A szerológiai vizsgálatok során lehetőség van IgM-, IgG- és IgA-kimutatásra, valamint aviditásvizsgálatra is. Az aviditásvizsgálatot elsősorban a HCMV-(HHV-5) fertőzésre gyanús várandósok esetében végzik. A teszttel megállapítható, hogy 4 hónapon belül vagy azon túl történt-e a várandós fertőzése a vírussal, ezért a HCMV-IgM-pozitív várandós mintákat javasolt a referencialaboratóriumba továbbítani.

A molekuláris vizsgálatokat sokféle mintatípusból (alvadástól vér, liquor, vizelet, szemváladék, hólyagbennék, bőrkaparek, szövet- és szervdarabok, hajhagyma, paraffinba ágyazott minták, magzatvíz) tudják elvégezni. Minőségi és mennyiségi nukleinsav-kimutatást végeznek, szükség esetén meghatározzák a vírus szekvenciáját.

A laboratórium vezetője 2008–2021-ig Dr. Csire Márta, 2021-től Dr. Barcsay Erzsébet.

Humán Immundeficiencia Vírus (HIV) Nemzeti Referencia Laboratóriuma

A HIV-szűrőlaboratóriumokban reaktív vagy kétes eredményt adó minták megerősítő vizsgálata történik a HIV NRL-ben. A megerősítő vizsgálatokat a nemzetközi irányelveknek megfelelően, meghatározott algoritmus alapján végzik. A laboratórium munkatársai részt vesznek az új szerológiai diagnosztikai kitek ellenőrzésében és véleményezésében. Molekuláris módszerekkel meghatározzák a HIV-I kópiaszámot, a HIV-I altípusokat, valamint az új fertőzöttek körében előforduló gyógyszerrezisztens HIV-törzsek előfordulását. Klasz-

szikus virológiai módszereket is alkalmaznak: fenntartják a prototípus HIV-törzseket és a törzsekhez szükséges sejtenyésztet.

Lehetség van a HTLV-I-fertőzött betegek mintáinak verifikálására, valamint majmok SIV-fertőzöttségének vizsgálatára. A diagnosztikához szükséges fertőzött sejteket a laboratórium fenntartja.

A laboratórium vezetője 2003-tól 2012-ig Dr. Minárovits János, 2012-től Dr. Györi Zoltán és Dr. Mezei Mária.

Humán Papillomavírusok Nemzeti Referencia Laboratóriuma

A laboratórium a klinikai vagy epidemiológiai indikációk elemzésétől, értékelésétől kezdve az eredmények interpretálásáig a laboratóriumi diagnosztika összes fázisára vonatkozó véleményezést, összehasonlító elemzést végzi. A laboratórium munkatársai vizsgálják a mintavétel és a nukleinsav-feltárás hatékonyságát gazdasejt eredetű nukleinsavak mennyiségi meghatározása alapján, a HPV-detektáló módszerek analitikai teljesítményét ismert klinikai mintákon végzett vizsgálatokkal, molekuláris módszerekkel tipizálják a mucosotrop típusokat, egyes papillomavírus-fertőzésekben kimutatják a vírusgének kifejeződését. A laboratórium klinikai tanulmányok szervezésében és a klinikai eredmények értelmezésében tanácsadást végez.

Laboratóriumvezető 2003-tól Dr. Kónya József.

Kiütéses Vírusbetegségek Nemzeti Referencia Laboratóriuma

A laboratórium egyúttal a WHO Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratóriuma. A sikeres kanyaró- és rubeolaelimináció egyik alapfeltétele a WHO által 2000-ben megszervezett WHO Referencia Laboratóriumok hálózata. A WHO irányelvek a mikrobiológiai laboratóriumi háttér erősítésének prioritását hangsúlyozzák.

A laboratóriumban történnek a kanyaró-, rubeola-, mumpsz- és parvovírus-fertőzés gyanús esetekben a vírusok kóroki szerepét tisztázó szerológiai, molekuláris vizsgálatok és a vírusizolálási munkálatok. Veszélyesített rubeola-szindróma gyanúja esetén komplex diagnosztikus vizsgálatokon alapul a kórkép tisztázása. Szükség esetén egyéb differenciáldiagnosztikai vizsgálatok is elvégzésre kerülnek a referencialaboratóriumok közötti együttműködés keretében. A laboratórium részt vesz az EUVAC.NET (A Surveillance Community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases) laboratóriumi diagnosztikai programjában is.

Vezetője 2003-tól 2007-ig Dr. Mezey Ilona, 2007-től Dr. Rigó Zita.

Veszélyes Virális Kórokozók Nemzeti Referencia Laboratóriuma

A laboratórium végzi a 61/1999. (XII. 1.) EüM rendelet alapján a 4. kockázati csoportba sorolt BSL4 fokozatú kórokozók, valamint az orthopoxvírusok klinikai és járványügyi diagnosztikáját, hagyományos és újgenerációs molekuláris szintű karakterizálását, szükség esetén a nemzetközi referencialaboratóriumba való küldését. A társszervekkel együttműködve a bioterror-gyanús küldemények mikrobiológiai vizsgálata is itt történik. A laboratórium munkatársai folyamatosan fejlesztik és ellenőrzik a Nemzeti Biztonsági Laboratóriumban a BSL4 és virológiai BSL3 munkákhoz szükséges eljárásokat, folyamatokat és szabályokat. A laboratórium az ERINHA (European expert laboratory network for emerging viral diseases) hálózat tagja és a Virális Zoonózisok Referencia Laboratóriumával együtt képviseli Magyarországot az Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ (ECDC) által fenntartott EVD-Labnet (European expert laboratory network for emerging viral diseases) hálózatban.

Laboratóriumvezető 2016-tól Pályi Bernadett.

Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriuma

A laboratórium végzi az állatról emberre terjedő, BSL2 és BSL3 szinten vizsgálható vírusbetegségek laboratóriumi diagnosztikáját. Feladata egyrészt a hazánkban előforduló zoonotikus vírusok (kullancsencephalitis-vírus, nyugat-nílusi lázvírus, Usutu-vírus, LCM-vírus, hantavírusok stb.) diagnosztikája, másrészt az importálható zoonotikus vírusok (Zika-vírus, dengue-vírus, Chikungunya-vírus, sárgalázvírus, újvilági hantavírusok stb.) kimutatása. Munkájukban klasszikus (izolálás sejtenyészetben, vírustenyésztés), szerológiai és molekuláris módszereket is alkalmaznak. Különös figyelmet fordítanak a többszörös fertőzésekre, az oltási előzményekre a flavivírusoknál gyakran előforduló keresztreakciók miatt. A munkatársak részt vesznek a vírustörzsközpont fenntartásában és fejlesztésében. A veszélyes kórokozók izolálását és tenyésztését a Nemzeti Biztonsági Laboratóriumban végzik.

Szorosan együttműködnek a zoonotikus vírusokat vizsgáló állatorvosokkal és a vektorokat (szúnyog, kullancs) vizsgáló szakemberekkel. Nemzetközi hálózatban diagnosztikumfejlesztésben, járványok kivizsgálásában vesznek részt.

Laboratóriumvezető: 2003–2014-ig Dr. Ferenczi Emőke, 2014–2016-ig Dr. Bán Enikő; 2017-től Dr. Nagy Orsolya.

61. UTAZÁSSAL ÖSSZEFÜGGŐ OLTÁSOK

SISKA ILONA

Az utazás előtti tanácsadás, az oltások kiválasztása részletes adat- és anamnéziszelfvételen, valamint személyes konzultáción alapul. A kockázat felmérése az utazás körülményeinek, időtartamának, az utazó korának, egészségi állapotának (krónikus szervi betegség, pszichés zavar, állandóan szedett gyógyszerek, immunhiányos állapot, műtétek, allergia stb.), a terhesség lehetőségének, az eddigi oltásoknak és egyéb tényezőknek a figyelembe vételével történik.

Sokszor az utazások előtti idő rövidege miatt egy időben akár 5–6 oltás beadására is sor kerülhet. Élő és előlt kórokozót tartalmazó vakcinák, sőt két élő kórokozót tartalmazó vakcina is beadható egyszerre. A több oltás egyidejű beadása nem rontja az immunológiai hatást, és több szövödményre vagy oltási reakcióra sem kell számítani. Erre a legjobb bizonyíték a csecsemők kötelező védőoltása, amikor is több kórokozó elleni védőoltást kapnak egyszerre.

Fontos viszont, hogy az indulásig legyen elegendő idő az immunitás kialakulására. A legtöbb vakcina esetében ehhez 2–3 hétre van szükség.

Az ismétlődő oltást igénylő vakcinák esetében ez több is lehet:

- *hepatitis-B*, *hepatitis-A+B* elleni oltásnál 6 hét,
- *veszettség* elleni oltás esetében 5 hét,
- *japán-B-encephalitis* elleni oltás esetében minimum 4 hét,
- *kullancsencephalitis* elleni oltás esetében oltóanyagtól függően minimum 4–5 hét,
- *sárgaláz* elleni oltás esetében pedig legalább 10 nap.

Amennyiben az oltóanyag alkalmazási előírata megenygi, gyorsított beadási rendet lehet alkalmazni. Gyorsított beadási rendre lehetőség van a *hepatitis-B*, *-AB*, a *kullancsencephalitis* és a *japán-B-encephalitis* elleni oltásoknál.

A nem kötelező védőoltások esetében természetesen semmi nem tiltja meg, hogy az illető elutazzon, még mielőtt az immunitás teljesen kialakulna, viszont ebben az esetben fokozottan fel kell hívni az utazó figyelmét az aspecifikus védekezési módokra, hiszen az utazása első időszakában a védelem még nem teljes. Előfordulhat olyan eset is, hogy az itthon megkezdett oltási rendet

külföldön folytatja az utazó. Ilyenkor a nemzetközi oltási könyv alapján a külföldi orvos kolléga ezt el tudja végezni.

Hepatitisvírusok elleni védőoltás

A *hepatitis-A*-vírus okozta fertőző májgyulladás a leggyakoribb, vakcinával megelőzhető utazási betegség. A megelőzésére szolgáló oltás a legszélesebb körben javasolt védelem az utazók számára, mivel csak a higiénés előírások betartásával nem lehet biztonsággal megelőzni a fertőződést. A vírus a beteg (sokszor tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató személy) székletével ürül, ezért a széklettel szennyezett víz, élelmiszer fogyasztása jelenti a legnagyobb veszélyt. A kórokozó mosatlan zöldséggel, gyümölcscsel, fertőzött élelmiszerekkel, partmenti vizekben élő tengeri állatokból készült nyers vagy nem eléggé átfőtt ételekkel vagy nem ivóvíz minőségű csapvízzel kerül a szervezetbe.

A vírus okozta heveny májgyulladás világszerte előfordul. Földrajzi környékünkön a mediterrán országokban jelent elsősorban kockázatot. Javasolt az oltás az endémiás területekre: Közép- és Dél-Amerikába, Mexikóba, Ázsia, Afrika országaiba utazóknak.

A *hepatitis-A* elleni védőoltást legalább 2 héttel az utazás előtt célszerű beadni. Ez az egy oltás az utazás idejére védettséget ad, de a hosszú távú immunitáshoz mindenképpen szükség van a 6–12 hónap múltán beadott ismétlődő oltásra is.

A *hepatitis-B* elleni oltás javasolt azon országokba utazóknak, ahol a *hepatitis-B* előfordulási gyakorisága magas, és a látogató hosszabb időt tölt az adott országban. Egyre több idős és krónikus beteg ember utazik, akiknél az esetleges orvosi beavatkozás és egy esetleges nozokomiális fertőzés lehetősége magasabb, mint egy átlagos utazónál. A szexturizmus is magában rejt a többi STD-betegség mellett a *hepatitis-B*-fertőzés kockázatát.

Az oltást végezhetjük *hepatitis-B* elleni védőoltással (*Engerix-B*), de utazás előtt praktikusabb a kombinált *hepatitis-AB*-oltás beadása azoknak, akik sem *hepatitis-A*, sem *hepatitis-B* elleni védettséggel nem rendelkeznek és van elegendő idejük az ismétlődő oltás beadására az utazás előtt.

A hepatitis-B- és a kombinált AB-oltássorozatot (Twinrix) az utazás előtt legalább 5–6 héttel kell elkezdeni, hogy legyen idő a második oltás beadására is, mert mindkettőre szükség van a megfelelő védelem kialakulásához, sőt 6–12 hónap múlva nem szabad elfelejteni a 3. részletet sem!

A kombinált hepatitis-AB-oltóanyaggal (Twinrix) történő gyorsított oltási sorozat (0., 7. és 21. nap, továbbá 12 hónap) különösen kedvelt az utazók körében, mivel a szokásos oltási időköz nehezen tartható be az utazás előtti rövid idő miatt.

Poliovírus elleni védőoltás

Pakisztán és Afganisztán folyamatosan vad poliovírus okozta járványtól szenved. Nigériában javult a helyzet, és remény van az eradikációra, miután 3 éve nem regisztráltak új esetet.

Vakcinavírus okozta megbetegedések a következő országokban fordultak elő: Csád, Elefántcsont-part, Malajzia, Fülöp-szigetek, Mianmar, Niger, Togo, Szomália, Zambia.

A WHO nemzetközi utazás-egészségügyi ajánlása szerint minden olyan személynek, aki poliovírus elleni területre utazik, az életkorának megfelelő poliovírus elleni oltási sorozattal kell rendelkeznie a nemzeti immunizációs programban foglaltaknak megfelelően. Azt a felnőtt utazót, aki korábban három vagy több OPV (orális poliovakcina) vagy IPV (inaktivált poliovírus-vakcina) oltásban részesült, egy dózis IPV vagy IPV-t is tartalmazó oltóanyagot kell kapnia az utazását megelőzően. Azokat az utazókat, akik korábban egyetlen poliovírus elleni oltást sem kaptak, poliovírus elleni alapimmunizálásban kell részesíteni (3 IPV vagy IPV-t is tartalmazó oltóanyaggal) az indulás előtt.

Pakisztánba történő utazás esetén kötelezően kéri a 4 hétnél régebben és 12 hónapnál korábban beadott poliovírus elleni védőoltást igazoló dokumentumot.

A *japán-B-encephalitis*, e túlnyomórészt a Távolszigeten, Dél-Indiától a Fülöp-szigetekig és Indonéziáig előforduló betegség ellen használt első vakcinákat formalinnal kezelt egéragyból (Nakayama-NIH törzs) állították elő (JE-VAX). Ezt a vakcinát három alkalommal kellett beadni a járványos területre történő utazás előtt. Ezeknek a vakcináknak a használatakor azonban ritkán, de előfordultak posztvakcinációs encephalitisek, emelt az oltóanyag higanyvegyületet is tartalmazott.

A jelenleg használatos (IXIARO) vakcina VERO sejten termelt elölt vírusból készül. Két alkalommal, 28 nap különbséggel, a gyorsított eljárás szerint pedig 7 nap különbséggel kell beadni. Folyamatos expozíciónak kitett személyek esetében javasolják egy harmadik dózis beadását is a 12. és a 24. hónap között. Ezután már csak 10

év múlva szükséges megismételni, amennyiben további hosszú távú védelemre van szükség.

A japán-B-encephalitis elleni védőoltást nem adják rutinszerűen minden utazónak. A legalább egy hónapot vagy hosszabb időt epidémiás vagy endémiás területen, a szezonális halmozódást mutató időszakban és a civilizációtól elzárt területen tartózkodóknak javasolják elsősorban. Éppen ezért a kockázatot minden utazásnál újra kell értékelni. Ebben segítséget jelenthetnek a CDC, valamint a WHO folyamatosan frissített jelentései és ajánlásai.

Az oltóanyag egyelőre nincs törzskönyveztve Magyarországon, de az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik. Egyes oltóhelyeken, illetve egyedi import engedéllyel rendelkező patikákon keresztül szerezhető be.

Sárgaláz elleni védőoltás

A sárgaláz Afrika, Közép- és Dél-Amerika trópusi területein fordul elő. Az ázsiai kontinens sárgalázmentes. A betegség viszonylag magas, 5%-os letalitással rendelkezik. Oki terápiája nem létezik, ezért a védőoltás és a szúnyogok elleni védekezés igen fontos a védelem szempontjából.

A sárgaláz az egyetlen betegség, melyet a WHO 2005-ben megújított Nemzetközi Egészségügyi Rendszabálya (IHR) abban a tekintetben taglal, hogy mely országok követelhetik meg a sárgaláz elleni védőoltás igazolását az országba érkezőktől, és milyen szankciókat tehetnek ennek hiányában. 2014 májusában a WHO Védőoltási Stratégiai Tanácsadó Testülete a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján javaslatot tett az egyszeri sárgaláz elleni védőoltás élethosszig tartó védőhatásának a Nemzetközi Egészségügyi Rendszabályokban történő deklarálására. A sárgaláz elleni védőoltás életre szóló érvényessége 2016. július 11-én lépett életbe, azaz nemzetközi utazás kapcsán emlékeztető oltás nem szükséges azoknak, akik valaha sárgaláz elleni védőoltást kaptak és erről oltási dokumentációval rendelkeznek.

A sárgaláz elleni védőoltást tanúsító oltási bizonyítvány a védőoltás beadását követő 10. naptól az oltott személy élete végéig érvényes.

A módosítás csak a nemzetközi utazókra vonatkozik, akiknél korábban a belépés feltétele a sárgaláz elleni érvényes oltási igazolás felmutatása volt. Az oltás és újraoltás idejéről saját hatáskörben döntenek azok az országok, ahol a sárgaláz terjedésének fennáll a lehetősége.

Sárgaláz elleni védőoltás beadására nem jogosult mindenki. A vakcinát a korábbi gyakorlattal ellentétben már nem csak az NTK Nemzetközi Utazás-egészségügyi és Oltóközpontban kaphatják meg az utazók, hanem a területileg illetékes regionális intézetekben és az országos tisztifőorvos által a nemzetközi utazásokkal kapcsos

latos védőoltások végzésére feljogosított oltóhelyeken is. A védőoltást egy többnyelvű, úgynevezett „sárga nemzetközi oltási könyvben” (International Certificate of Vaccination or Prophylaxis) kell igazolni. A járványügyi helyzetről és az előírások változásáról magyar és idegen nyelvű honlapokon lehet tájékozódni.

A sárgalázsal kapcsolatos előírások három csoportba sorolják az országokat.

- 1) Az ország területén előfordul a megbetegedés.
- 2) Az ország kötelezően kéri minden beutazótól az oltás meglétét.
- 3) Csak a fertőzött területekről érkezőktől kéri az oltást.

Ezért előfordulhat olyan eset, hogy egy ország, például Brazília, bár vannak fertőzött területei, nem kéri kötelezően az oltást. Természetesen minden utazónak saját jól felfogott érdeke, hogy ebben az esetben is oltassa be magát.

Ennek az ellenkezőjére is van példa. Ilyen eset, amikor a fertőzött területen csak átutazás történik, a célország, amely sárgalázsal nem fertőzött, mégis kötelezően kéri az oltás igazolását. Szudánból Egyiptomba csak sárgalázsal igazolásával lehet belépni. Szudán fertőzött, Egyiptom nem fertőzött országnak számít. A dolog magyarázata az, hogy azok az országok, amelyek maguk nem fertőzöttek, de a betegség terjesztő vektorai (*Aedes aegypti* szúnyogok) az adott helyen megtalálhatók, és az átvitel lehetősége megvan, nem szeretnék, ha a területekre a betegséget behurcolnák.

Sárgaláz elleni oltás nem adható olyan személyeknek, akik allergiásak tojásra, csirkehúsra, nem adható a 9 hónapnál fiatalabbaknak, továbbá terheseeknek és szoptató anyáknak sem.

Nem adható súlyos betegség esetén (pl. rákos megbetegedés), vagy olyankor, ha valaki immunológiai megbetegedésben szenved, illetve immunrendszert befolyásoló gyógyszer szed.

Mivel a 65 év felettiéknél az oltással összefüggő nemkívánatos események (neurológiai tünetek és sokszervi károsodások) számának növekedését észlelték, ezért a 65 év felettiéknél az egészségi állapot és a felmerülő kockázatok értékelése után az oltó orvos eldöntheti, hogy:

- 1) beadja az oltást, és ezt igazolja a nemzetközi oltási könyvben;
- 2) nem javasolja az oltást, és erről az adott útra szóló orvosi igazolást állít ki, valamint az igazolást a sárga, nemzetközi oltási könyvbe is bevezeti;
- 3) egyáltalán nem javasolja az adott utazást.

Kanyaró

A kanyarós esetek száma világszerte jelentősen emelkedett az elmúlt években. Az afrikai régióban folyamatosan

jelen van a betegség. A leginkább aggasztó az, hogy a vírus olyan országokban is újra megjelent, amelyek évek óta kanyarómentesek voltak: az USA-ban, Kanadában, Ausztráliában, Új-Zélandon. Európán belül is vannak kanyarójárványok: Románia, Ukrajna, Franciaország, illetve Olaszország azon térségeiben, ahol sok a beoltatlan gyerek. Jelenleg a csendes-óceáni szigetvilágban kritikus a helyzet.

Amennyiben járványos területre szeretne valaki utazni:

- 1) 15 hónapos kor alattiaknak nem javasolják az utazást. Ha mégis halaszthatatlan, akkor előre lehet hozni a 15 hónapos korban esedékes oltást. Ha az előrehozott oltás 9–12 hónapos kor között történik, akkor 15 hónapos korban meg kell ismételni.
- 2) Az 1978 után születettek a hazai előírások szerint csaknem kivétel nélkül két oltásban részesültek, mivel 1989-ben, amikor az újraoltást bevezették, ők már 11 évesek voltak. Ezért esetükben nem szükséges újabb oltás.
- 3) Az 1969 és 1978 között születettek a hazai előírások szerint legalább egy védőoltást megkaptak. Az ehhez a korcsoporthoz tartozók akkor oltandók, ha magas a fertőződés kockázata, például gyakran utaznak fertőzött területre.
- 4) Az 1969 előtt született személyek döntő többsége természetes úton átvészelte és védett a kanyaróval szemben.
- 5) Ha a páciens nem volt kanyarós, vagy bizonytalan az oltásait illetően, kérheti a védőoltás beadását. Szerológiai vizsgálattal a védettség ellenőrizhető.

Veszettség és utazás

Preexpoziációs profilaxisra külföldi, különösen a veszettség szempontjából veszélyes területre: Indiába, Nepálba, Etiópiába, Mexikóba és egyéb közép- és dél-amerikai, illetve afrikai országba utazóknak van szükségük. Természeti környezetbe utazók, akik állatokat gyűjtenek, megfigyelnek, fotóznak, gyalogos, kerékpáros világjárók, kisgyerekek, akik szívesen fognak meg, simogatnak kóbor állatokat, az ázsiai országokban népszerű „majomerdők” látogatói vannak kitéve állatharapás, illetve a veszettség kockázatának.

Külföldi utazások során fel kell készülni arra, hogy kevésbé fejlett országokban nem mindenütt elérhető a veszettség elleni oltóanyag. Ezekbe az országokba történő utazás során különösen fontos a preexpoziációs oltási sorozat megléte és megfelelő utasbiztosítás kötése. Előfordul, hogy egyes országokban még nem humán, hanem valamilyen állatban, általában lóban termelt immunoglobulin is használatban van. Ezekben az országokban állatharapás után az oltatlan személyek egyidejűleg aktív és passzív immunizálásban is részesülnek. Érvé-

nyes preexpozíciós oltási sorozat megléte esetén viszont az immunglobulin beadására nincs szükség.

Preexpozíciós profilaxis során alapimmunizálásként (0., a 7. és a 21. vagy 28. napon) beadott 3 adag oltóanyag után, ha veszettségre gyanús állattal expozíció történt, még további egy vagy két helyszínen beadott oltásra is szükség van.

A veszettséggel történő fertőződés legcsekélyebb kockázata esetén a posztexpozíciós oltási sorozatot a lehető leghamarabb végre kell hajtani, amennyiben a sérülést elszennvedett személy preexpozíciós profilaxisban nem részesült.

Elsősegélyként nagyon fontos az azonnali sebellátás: a harapott vagy karmolt sebet azonnal alaposan bő vízzel és szappannal ki kell mosni. Ez lehetővé teszi a veszettségvírusok hatékony eltávolítását a sérülés helyéről. Ezután 70%-os alkohollal vagy jóddal kell a sebet kezelni.

Magyarországon a vakcina javallatával és alkalmazásával kapcsolatban az NNK által évente kiadott Védőoltási Módszertani Levélben és „A veszettség fertőzésre gyanús sérülésekkel kapcsolatos eljárásokról” szóló módszertani levélben leírtak az irányadók. A módszertani levél szerint posztexpozíciós oltásra Magyarországon jelenleg csak az aktív védőoltást javasolják.

Dengue-láz

A dengue-láz a trópusok és szubtrópusok egyik legerősebb betegsége, évente 400 millió új megbetegedéssel. A világ népességének egyharmada él olyan helyen, ahol a vírus terjesztője, az *Aedes aegypti* szúnyog megtalálható, és fennáll a dengue-vírussal történő megfertőződés kockázata. A vírust hordozó szúnyog mérsékelt égövi körülményekre adaptálódva a mediterrán térségben is elterjesztheti a dengue-lázat. Az első fertőzés az enyhe, influenzára vagy bármely más vírussal fertőzésre utaló tünetektől a magas lázig, végtag-, ízületi és izomfájdalomig terjedhet. A következő fertőzés viszont már súlyos vérzéssel járó haemorrhagiás lázat okoz, ami akár halálos kimenetelű is lehet. Évente 20 ezren halnak meg a betegség következményeként. A dengue-láznak nincs oki kezelése, az ellátás kizárólag a tünetek kezelésére korlátozódik.

Az Európai Unióban Dengvaxia (Sanofi Pasteur Inc) néven 2019-ben engedélyezték a dengue elleni oltást 9–45 éves korú páciensek számára. Az oltóanyag egyelőre nincs törzskönyveztve Magyarországon.

A *Dengvaxia* CYD-TDV gyengített élő négy-kiméra vakcina, amelyben DENV 1,2,3,4 vírus szerkezeti géneket ültettek be sárgaláz 17D vakcina törzs nem-szerkezeti génjeinek együttesébe, majd Vero sejtkultúrában szaporították.

A készítmény pontos indikációja: a Dengvaxia oltóanyag a dengue-vírus 1-es, 2-es, 3-as és 4-es szerotípusa által okozott dengue-láz megelőzésére javasolt azon 9–45 év közötti páciensek számára, akik korábban átettek dengue-vírusfertőzésen és olyan területen élnek, ahol a betegség endémiás. A védőoltás 9 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

A vakcináció előtt a korábbi dengue-vírusfertőzést laboratóriumi vizsgálattal megerősített kórtörténeti adatokkal vagy megfelelő, validált szerológiai vizsgálat alapján kell igazolni. Akik korábban nem fertőződtek meg dengue-vírussal, azok nem olthatók, mert esetükben a hosszú távú klinikai vizsgálatok során a súlyos vérzéses dengue-láz magasabb kockázatát figyelték meg.

Az alkalmazási javaslat alapján a védőoltásra nem minden utazónak van szüksége. Elsősorban azoknak ajánlott, akik korábban már igazoltan átettek dengue-vírusfertőzésen és hosszabb időt készülnek eltölteni endémiás területen, vagy gyakran utaznak endémiás területre.

Az oltóanyag beadása után a sárgaláz/dengue-vírus kiméra-vírusok helyben replikálódnak, ezzel neutralizáló antitestek termelését és sejt-mediálta immunválaszt váltanak ki a dengue-vírus négy szerotípusa ellen.

Az első oltás után hat majd tizenkét hónap múlva kell beadni a második, illetve harmadik oltást. A klinikai fejlesztés során, a harmadik védőoltás után mindegyik szerotípus ellen mérhető volt neutralizáló antitesttiter.

Covid

Covid-vakcina a könyv írásakor, 2021-ben még nem elérhető gyógyszerári forgalomban, így utazási oltóközpontok sem rendelkeznek vele. A gyógyszergyártók közvetlenül az EU-tagállamokat képviselő bizottsággal szerződtek le az oltóanyagokra, így a kormányok maguk alakítják ki a stratégiájukat, hogy mindenki a lehető leghamarabb hozzájuthasson. Az oltóanyag beadása népegészségügyi célból ingyenesen történik. Amennyiben valaki utazása miatt szeretné az oltást felvenni, az a kormány vakcina regisztrációs honlapján tud rá jelentkezni.

Az oltás felvételénél figyelembe kell venni, hogy az egyadagos oltás első, a kétadagos oltás második dózísának beadása után két héttel alakul ki a védettség. Utazás előtt tájékozódni kell arról, hogy az adott ország a beutazáshoz milyen típusú oltóanyagot, abból mikor beadott hány dózist fogad el. Továbbá fontos tudni azt is, hogy milyen módon kéri az oltások dokumentációját.

Amennyiben valaki az utazása előtt több oltás beadását is tervezi, a Covid- és egyéb oltások között javasolt két hét várakozási időt tartani.

IRODALOM

- Budai J, Nyerges G. Védőoltások. Budapest, 2003, Medicina Kiadó.
- Mészner Zs. Felnőttkori védőoltások kézikönyve. Budapest, 2015, Medicina Könyvkiadó Zrt.
- Nemzeti Népegészségügyi Központ Módszertani Levele a 2020. évi védőoltásokról
- Országos Epidemiológiai Központ Módszertani levele Tájékoztató a veszettségfertőzésre gyanús sérülésekkel kapcsolatos eljárásokról (Epinfo 2011; 5. különszám)
- Országos Gyógyszerészeti és Élelmszer-egészségügyi Intézet, Gyógyszerek nyilvános adatbázisa
- Ternák G. Utazás – egészség orvosoknak. Budapest, 2006, SpringMed Kiadó.

62. MUNKAVÉDELMI ELŐÍRÁSOK

TRESÓ BÁLINT

A klinikai virológiai laboratóriumokban, pl. az irodai munkához képest számos speciális, többletveszéllyel kell számolnunk. Ilyenek a biológiai és kémiai veszélyek, de figyelemmel kell lennünk a tűz- és elektromos veszélyekre, a zajártalomra és egyes laboratóriumokban az ionizáló sugárzás káros hatásaira is. A magyar állam a legmagasabb szintű jogszabályában, Magyarország Alaptörvényében garantálja állampolgárai számára a testi és lelki egészséghez való alapvető jogokat, mely jogok érvényesülését részint a munkavédelem megszervezésével kívánja biztosítani. A jogalkotó a többször módosított 1993. évi XCIII. törvényben rögzíti a munkáltatók és munkavállalók jogait és köteleseit, a munkavédelemmel kapcsolatos általános szabályokat, a biztonságos és egészséges munkafeltételekhez való jog biztosítása érdekében. A részletes szabályok meghatározását miniszteri rendeletek hatáskörébe utalja.

A 61/1999. (XII. 1.) EüM rendelet

A rendelet szabályozza részletesen a biológiai tényezők hatásának kitett munkavállalók egészséget nem veszélyeztető munkavégzését, mely egyben az európai irányelveknek való megfelelést is szolgálja.

A fogalom meghatározások során a biológiai tényezőket a fertőzés kockázatának szintje alapján négy csoportba sorolja:

1. csoport: az a biológiai tényező, amely nem képes emberi megbetegedést okozni;
2. csoport: amely képes emberi megbetegedést okozni, de elterjedése az emberi közösségben nem valószínű, az általa kiváltott betegség többnyire eredményesen megelőzhető, vagy a kezelése hatásos;
3. csoport: súlyos emberi megbetegedést képes okozni, szétterjedésének kockázata az emberi közösségben fennállhat, de általában eredményesen megelőzhető vagy kezelhető;
4. csoport: súlyos emberi megbetegedést okoz, az emberi közösségben való szétterjedésének nagy a kockázata, általában nem előzhető meg vagy nem kezelhető hatásosan.

A rendelet a kockázatok meghatározását és becslését írja elő a munkáltatók részére, melyet évente, és minden olyan esetben meg kell ismételni, amikor a körülmények

megváltozása a munkavállaló biológiai tényezőkkel történő expozícióját befolyásolhatja. A munkáltatónak a veszélyes biológiai tényezők olyan helyettesítésére kell törekednie, amely a jelenlegi tudományos ismeretek szerint nem vagy kevésbé veszélyezteti a munkavállaló egészségét. Ha a kockázatbecslés a munkavállaló biztonságának vagy egészségének kockázatát igazolja, az expozíciót meg kell szüntetni. Amennyiben ez műszakilag nem lehetséges, az alábbi intézkedések alkalmazásával olyan alacsony szintre kell csökkenteni, hogy a munkavállaló egészsége és biztonsága megfelelően védve legyen:

- a) a kockázatnak kitett munkavállalók számát – a tevékenység hatókörében tartózkodókat is – a lehető legalacsonyabb szintre kell csökkenteni;
- b) a munkahelyet, a munkafolyamatokat és a műszaki ellenőrzéseket úgy kell tervezni, létesíteni, végrehajtani, hogy megakadályozzák vagy a minimálisra csökkentik a biológiai tényezők szétterjedésének lehetőségét a munkahelyen;
- c) megfelelő védőberendezéseket, egyéni védőeszközöket kell biztosítani és használni;
- d) olyan intézkedéseket kell bevezetni, amelyek megakadályozzák vagy csökkentik a biológiai tényező szétterjedését, a munkahelyről történő kikerülésének lehetőségét;
- e) a rendelet 2. számú melléklete szerinti biológiai kockázatot jelző, illetve egyéb kiegészítő figyelmeztető jeleket és táblákat kell használni (62.1. ábra);
- f) intézkedési tervet kell készíteni biológiai tényezőkkel kapcsolatos balesetek esetére;
- g) amennyiben indokolt, vizsgálatot kell végezni a biológiai tényezők felhasználási helyen kívüli jelenlétének kimutatására;
- h) biztonságos és azonosítható tartályokat kell biztosítani a hulladék összegyűjtésére, tárolására és eltávolítására;
- i) olyan eszközöket kell biztosítani, amelyek a munkahelyen a biológiai tényezők kockázat nélküli kezelését és szállítását lehetővé teszik.

A 2–4. csoportba tartozó biológiai tényezőkkel történő tevékenység szándékát első alkalommal a tevékenység megkezdését megelőzően legalább 30 nappal be kell jelenteni a munkavédelmi hatóságnak (fővárosi/megyei kormányhivatal). Ezt a bejelentést akkor is meg kell tenni, ha a biológiai tényezőt a munkáltató ideiglenesen



62.1. ábra. 2. számú melléklet a 61/1999. (XII. 1.) EüM rendelethez: a biológiai veszély jele

maga sorolta be a 3. vagy a 4. csoportba. Új bejelentést kell tenni minden olyan esetben, amikor az alkalmazott módszer vagy eljárás a munkavégzés biztonsága és az egészség védelme szempontjából jelentős mértékben megváltozik, és minden olyan baleset, technológiai, illetve üzemzavar esetén, amely a 3. vagy 4. csoportba tartozó tényezők szétterjedését okozhatja vagy okozhatta (ez esetben a kormányhivatal járási/fővárosi kerületi hivatalát is értesíteni kell). A 3. és 4. csoportba tartozó kórokozók vonatkozásában haváriatervvel is kell rendelkezni.

A munkáltató minden olyan biológiai tényezővel kapcsolatos tevékenységnél, amely kockázatot jelent a munkavállaló biztonságára és egészségére, köteles

- a) biztosítani, hogy a munkavállaló ne étkezzon, ne igyon és ne dohányozzon olyan helyiségben, ahol a biológiai tényezők kockázatával kell számolni;
- b) a munkavállaló számára megfelelő védőruházatot biztosítani;
- c) a munkavállaló rendelkezésére bocsátani megfelelő mosdót és illemhelyet, továbbá biztosítani a szemöblítés és a bőrfertőtlenítés lehetőségét;
- d) gondoskodni arról, hogy a munkavállaló a szükséges védőeszközöket
 - da) az e célra kijelölt és megfelelő jelöléssel ellátott helyen megfelelően tárolja,
 - db) ellenőrizze, továbbá lehetőség szerint használat előtt is, de használat után minden alkalommal megtisztítsa azokat, valamint az ismételt nem használható védőeszközt veszélyes hulladékként kezelje;
- e) megtiltani a meghibásodott védőeszköz használatát;
- f) írásban rögzíteni az emberi vagy állati eredetű minták vételére, kezelésére és feldolgozására szolgáló eljárásokat.

- a) a munkavállaló azokat a védőeszközöket, amelyek biológiai tényezőkkel szennyeződhetnek, a munkaterület elhagyásakor vegye le, és a b) pont szerinti intézkedések megtörténteig a többi ruhától elkülönítve tárolja;
- b) az a) pont szerinti védőeszközök fertőtlenítése, megtisztítása vagy szükség szerinti megsemmisítése megtörténjen.

Ezen intézkedések költségei a munkavállalót nem terhelhetik.

A munkavállalók tájékoztatása és képzése

A munkáltató gondoskodik arról, hogy a munkavállaló, illetve a munkavédelmi képviselő elégséges és megfelelő képzést kapjon az egészséget fenyegető kockázatokról, az expozíció megelőzését szolgáló intézkedésekről, a higiéniére vonatkozó előírásokról, az egyéni védőeszköz használatáról, az előre nem látható veszélyhelyzetekben teendő intézkedésekről, illetve a veszélyhelyzetek megelőzéséről, a kötelezettségeiről, továbbá a jogairól. A fentiek szerinti képzésben kell részesíteni a munkavállalót, illetve képviselőit a biológiai tényezőkkel való tevékenység megkezdésekor, új kockázatok megjelenésekor, a kockázatok megváltozásakor, továbbá rendkívüli eseményeket követően. Az oktatás megtörténte írásban kell dokumentálni.

A munkavállalók tájékoztatása különleges esetekben

A munkáltató írásban – a munkavállaló számára hozzáférhető módon – rendelkezik a szükséges teendőkről, szükség esetén figyelmeztetéseket is ki kell függesztenie, amelyek minimálisan tartalmazzák

- a) a biológiai tényezőkkel végzett munka során történt baleset vagy súlyos zavar, illetve
- b) a 4. csoportba tartozó biológiai tényezővel végzett munka esetén követendő előírásokat.

A munkavállaló köteles munkahelyi vezetőjének vagy a biztonságért és egészségvédelemért felelős személynek azonnal jelenteni minden olyan balesetet, zavart, amely a biológiai tényező kezelésével kapcsolatos. A munkáltató késedelem nélkül tájékoztatja a munkavállalót, illetve munkavédelmi képviselőit minden olyan balesetről/zavarról, amely a 3. vagy a 4. csoportba tartozó biológiai tényező kijutásával járhatott, amely súlyos emberi fer-

tőzést, illetve megbetegedést okozhat, továbbá minden egyéb súlyos balesetről/zavarról, ezek okáról, valamint a probléma megoldására tett vagy teendő intézkedésekről. A munkavállaló, illetve helyi képviselői megismerhetik – a személyazonosító adatok kivételével – a biológiai tényezők kezelésével kapcsolatos valamennyi információt.

A kockázatnak kitett munkavállalók jegyzéke

A munkáltató jegyzéket vezet azokról a munkavállalókról, akik a 3. vagy 4. csoportba tartozó biológiai tényezők kockázatának vannak kitéve, feltüntetve a végzett munka jellegét, a biológiai tényezőt, továbbá az expozícióval, balesetekkel és zavarokkal kapcsolatos adatokat. Minden munkavállaló jogosult a jegyzékben szereplő, személyére vonatkozó információ megismerésére. A jegyzéket a kockázat megszűnése után legalább tíz éven át meg kell őrizni. A jegyzéket az utolsó ismert expozíciót követő negyven évig meg kell őrizni olyan biológiai tényezők esetében

- amelyekről ismeretes, hogy tartósan fennálló vagy latens fertőzéseket okozhatnak;
- amelyek által okozott megbetegedések a jelenlegi tudományos ismeretek szerint nem diagnosztizálhatók a betegség – rendszerint több évvel későbbi – kifejlődéséig;
- amelyek által okozott megbetegedés inkubációs ideje különösen hosszú;
- amelyek – megfelelő kezelés ellenére – hosszan tartó, visszatérő megbetegedést okozhatnak;
- amelyek súlyos késői hatással járó fertőzést okozhatnak.

A jegyzék megőrzéséről a munkáltató gondoskodik. Amennyiben a munkáltató a tevékenységét megszünteti, a jegyzéket a munkavédelmi hatóságnak átadja. A foglalkozás-egészségügyi orvos, a munkavédelmi hatóság felügyelője, továbbá a munkahelyen a biztonságért és az egészségvédelemért felelős személy jogosult a jegyzékben szereplő adatokhoz hozzáférni.

Orvosi felügyelet

Biológiai tényezővel kapcsolatos tevékenységet csak abban az esetben lehet végezni, ha a munkavédelmi hatóság ellenőrizte, hogy a szervezett munkavégzésben foglalkoztatott munkavállaló foglalkozás-egészségügyi ellátása biztosított.

A kockázatbecsléstől függően a munkáltatónak írásban kell meghatározni azoknak a munkavállalóknak a

körét, akiknél speciális védelmi intézkedések szükségesek, így különösen a rendelet 3. számú melléklete szerinti védőoltások biztosítása indokolt (ezek közül a vírusokra vonatkozók a 62.1. táblázatban olvashatók).

Ha a becslés kimutatja a munkavállaló egészségének és biztonságának olyan biológiai tényezők expozíciójából származó kockázatát, amelyekre hatékony védőoltás létezik, a munkáltatónak – a foglalkoztatás feltételeként – a munkavállaló számára a rendelet 3. számú mellékletében meghatározott védőoltást fel kell ajánlania. A munkavállalót tájékoztatni kell a védőoltás elmaradásának előnyeiről, illetve hátrányairól. Az azzal megbízott foglalkozás-egészségügyi orvos az oltásra vonatkozó adatokat (oltóanyag megnevezése, gyártási száma, az oltás ideje) a munkavállaló egészségügyi törzslapján is feljegyzi. A védőoltást a munkavállaló számára térítésmentesen kell biztosítani. Az oltóorvos a foglalkozás-egészségügyi szolgálat orvosa. A védőoltás megtörténtét a „Védőoltási könyv 14 év feletti személyek részére” elnevezésű oltási könyvbe, 2009. szeptember 1-jét követően kiadott Egészségügyi Könyv esetén annak „Védőoltási adatlapjába” kell bejegyezni, amelyet a munkáltatónak, illetve – kérelemre – a munkavédelmi hatóságnak, járási hivatalnak be kell mutatni. A foglalkozás-egészségügyi szolgálat az általa végzett védőoltásokról évente, a tárgyévét követő év január 5. napjáig bejelentőlapon összefoglaló jelentést küld a járási hivatalnak és a munkavédelmi hatóságnak. A foglalkozás-egészségügyi szolgálat munkavállalóra vonatkozó egészségügyi és személyazonosító adatokat a külön jogszabályban foglaltaknak megfelelően kezeli azzal, hogy azon munkavállalókról, akik a 3. vagy 4. csoportba tartozó biológiai tényezők kockázatának vannak kitéve, az orvosi dokumentációt az utolsó ismert kockázat expozíció után 40 évig megőrzi.

A foglalkozás-egészségügyi szolgálat orvosa javaslatot tesz a munkavállalónak a speciális megfelelő védő- és megelőző intézkedésekre, továbbá tájékoztatja a munkavállalót azokról az orvosi vizsgálatokról, amelyet nála az expozíciót követően el kell végezni. Ha a biológiai tényezővel történt expozíció következtében akár egyetlen munkavállaló is fertőződött vagy megbetegedett, a foglalkozás-egészségügyi szolgálat orvosának kezdeményezésére, szükség szerint a járási hivatal véleményének figyelembevételével a munkavédelmi hatóság a foglalkozás-egészségügyi szolgálat bevonásával kijelöli azon munkavállalók körét, akiket – az azonos expozíció miatt – megfigyelés alá kell vonni, és kezdeményezi a kockázatbecslés újraértékelését. A foglalkozás-egészségügyi szolgálatnak a kockázat megszűnésekor tájékoztatnia kell a munkavállalót azokról a további – egészségügyi megfigyelését szolgáló – intézkedésekről, amelyekkel esetleges későbbi egészségkárosodásának veszélye megelőzhető vagy csökkenthető.

62.1. táblázat. A vírusok fertőzés kockázatának szintjétől függő csoportosítása

VÍRUSOK*			
	A	B	C
1.	Biológiai anyagok (E listán a vírusok rend (O), család (F) és nemzetség (G) szerinti rangsorban szerepelnek)	Csoport	Megjegyzések
2.	<i>Bunyavirales</i> (O)		
3.	<i>Hantaviridae</i> (F)		
4.	<i>Orthohantavirus</i> (G)		
5.	Andes orthohantavírus (hantavírus pulmonáris szindrómát [HPS] okozó hantavírus faj)	3	
6.	Bayou orthohantavírus	3	
7.	Black Creek Canal orthohantavírus	3	
8.	Cano Delgadito orthohantavírus	3	
9.	Choclo orthohantavírus	3	
10.	Dobrava-Belgrade hantavírus (vérzéses lázat és veseelégtelenséget [HFRS] okozó hantavírus faj)	3	
11.	El Moro Canyon orthohantavírus	3	
12.	Hantaan orthohantavírus (vérzéses lázat és veseelégtelenséget [HFRS] okozó hantavírus faj)	3	
13.	Laguna Negra orthohantavírus	3	
14.	Prospect Hill orthohantavírus	2	
15.	Puumala orthohantavírus (nephropathia epidemica [NE] betegséget okozó hantavírus faj)	2	
16.	Seoul hantavírus (vérzéses lázat és veseelégtelenséget [HFRS] okozó hantavírus faj)	3	
17.	Sin Nombre orthohantavírus (hantavírus pulmonáris szindrómát [HPS] okozó hantavírus faj)	3	
18.	Egyéb, ismertén kórokozó hantavírusok	2	
19.	<i>Nairoviridae</i> (F)		
20.	<i>Orthonairovirus</i> (G)		
21.	Krími-kongói vérzéses láz orthonairovírus	4	
22.	Dugbe orthonairovírus	2	
23.	Hazara orthonairovírus	2	
24.	Nairobi-betegség orthonairovírus	2	
25.	Egyéb, ismertén kórokozó nairovírusok	2	
26.	<i>Peribunyaviridae</i> (F)		
27.	<i>Orthobunyavirus</i> (G)		
28.	Bunyamwera orthobunyavírus (Germiston-vírus)	2	
29.	California encephalitis orthobunyavírus	2	
30.	Oropouche orthobunyavírus	3	
31.	Egyéb, ismertén kórokozó orthobunyavírusok	2	
32.	<i>Phenuiviridae</i> (F)		
33.	<i>Phlebovirus</i> (G)		
34.	Bhanja phlebovírus	2	
35.	Punta Toro phlebovírus	2	
36.	Rift-völgyi láz phlebovírus	3	

62.1. táblázat. folytatás

VÍRUSOK*			
	A	B	C
37.	Sandfly fever Naples phlebovírus	2	
38.	Toscana phlebovírus	2	
39.	SFTS phlebovírus (magas lázzal járó trombocitopénia-szindrómát okozó vírus)	3	
40.	Egyéb, ismertén kórokozó phlebovírusok	2	
41.	<i>Herpesvirales</i> (O)		
42.	<i>Herpesviridae</i> (F)		
43.	<i>Cytomegalovirus</i> (G)		
44.	Humán betaherpeszvírus 5 (cytomegalovírus)	2	
45.	<i>Limfo-kriptovírus</i> (G)		
46.	Humán gammaherpeszvírus 4 (Epstein–Barr-vírus)	2	
47.	<i>Rhadinovirus</i> (G)		
48.	Humán gammaherpeszvírus 8	2	D
49.	<i>Roseolovirus</i> (G)		
50.	Humán betaherpeszvírus 6A (humán B-limfotróp vírus)	2	
51.	Humán betaherpeszvírus 6B	2	
52.	Humán betaherpeszvírus 7	2	
53.	<i>Simplexvirus</i> (G)		
54.	Makákó alfaherpeszvírus 1 (herpeszvírus simiae, herpesz-B-vírus)	4	
55.	Humán alfaherpeszvírus 1 (humán herpeszvírus 1, herpesz simplex vírus, 1. típus)	2	
56.	Humán alfaherpeszvírus 2 (humán herpeszvírus 2, herpesz simplex vírus, 2. típus)	2	
57.	<i>Varicellovirus</i> (G)		
58.	Humán alfaherpeszvírus 3 (Varicella-zoster herpeszvírus)	2	V
59.	<i>Mononegavirales</i> (O)		
60.	<i>Filoviridae</i> (F)		
61.	<i>Ebola virus</i> (G)	4	
62.	<i>Marburg virus</i> (G)		
63.	Marburg marburgvírus	4	
64.	<i>Paramyxoviridae</i> (F)		
65.	<i>Avulavirus</i> (G)		
66.	Baromfipestis-vírus (Newcastle-betegség vírus)	2	
67.	<i>Henipavirus</i> (G)		
68.	Hendra henipavírus	4	
69.	Nipah henipavírus	4	
70.	<i>Morbillivirus</i> (G)		
71.	Kanyaró morbillivírus	2	V
72.	<i>Respirovirus</i> (G)		
73.	Humán respirovírus 1 (parainfluenza-vírus 1)	2	
74.	Humán respirovírus 3 (parainfluenza-vírus 3)	2	
75.	<i>Rubulavirus</i> (G)		
76.	Mumpsz rubulavírus	2	V
77.	Humán rubulavírus 2 (parainfluenza-vírus 2)	2	
78.	Humán rubulavírus 4 (parainfluenza-vírus 4)	2	

62.1. táblázat. folytatás

VÍRUSOK*			
	A	B	C
79.	<i>Pneumoviridae</i> (F)		
80.	<i>Metapneumovirus</i> (G)		
81.	<i>Orthopneumovirus</i> (G)		
82.	Humán orthopneumovírus (RSV, óriássejtes tüdőmegbetegedést okozó vírus)	2	
83.	<i>Rhabdoviridae</i> (F)		
84.	<i>Lyssavirus</i> (G)		
85.	Ausztrál denevér-lyssavírus	3**	V
86.	Duvenhage-lyssavírus	3**	V
87.	Ausztrál denevér-lyssavírus 1	3**	V
88.	Ausztrál denevér-lyssavírus 2	3**	V
89.	Lagosi denevér-lyssavírus	3**	
90.	Mokola-lyssavírus	3	
91.	Veszétség-lyssavírus (rabies-vírus)	3**	V
92.	<i>Vesiculovirus</i> (G)		
93.	Hólyagos szájgyulladást okozó vírus, Alagoas vesiculovírus	2	
94.	Hólyagos szájgyulladást okozó vírus, Indiana vesiculovírus	2	
95.	Hólyagos szájgyulladást okozó vírus, New Jersey vesiculovírus	2	
96.	Piry vesiculovírus (Piry vírus)	2	
97.	<i>Nidovirales</i> (O)		
98.	<i>Coronaviridae</i> (F)		
99.	<i>Betacoronavirus</i> (G)		
100.	Súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus (SARS-vírus)	3	
101.	Súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus 2 (SARS-CoV-2) (l)	3	V (k)
102.	Közel-keleti légzőszervi tünetegyüttest okozó koronavírus (MERS-vírus)	3	
103.	Egyéb, ismertén kórokozó <i>Coronaviridae</i>	2	
104.	<i>Picornavirales</i> (O)		
105.	<i>Picornaviridae</i> (F)		
106.	<i>Cardivirus</i> (G)		
107.	Saffold-vírus	2	
108.	<i>Cosavirus</i> (G)		
109.	Cosavírus A	2	
110.	<i>Enterovirus</i> (G)		
111.	Enterovírus A	2	
112.	Enterovírus B	2	
113.	Enterovírus C	2	
114.	Enterovírus D, humán Enterovírus, 70. típus (akut vérzéses kötőhártya-gyulladást okozó vírus)	2	
115.	Rhinovírusok	2	
116.	Poliovírus, 1. típus	2	V
117.	Poliovírus, 2. és 3. típus (i)	3	V
118.	<i>Hepatovirus</i> (G)		
119.	Hepatovírus A (hepatitis-A-vírus, humán enterovírus, 72. típus)	2	V

62.1. táblázat. folytatás

VÍRUSOK*			
	A	B	C
120.	<i>Kobuvirus</i> (G)		
121.	Aichivírus A (Aichi-vírus 1)	2	
122.	<i>Parechovirus</i> (G)		
123.	Parechovírusok A	2	
124.	Parechovírusok B (Ljungan-vírus)	2	
125.	Egyéb, ismertén kórokozó <i>Picornaviridae</i>	2	
126.	Nem besorolt (O)		
127.	<i>Adenoviridae</i> (F)	2	
128.	<i>Astroviridae</i> (F)	2	
129.	<i>Arenaviridae</i> (F)		
130.	<i>Mammarenavirus</i> (G)		
131.	Brazil mammarenavírus	4	
132.	Chapare mammarenavírus	4	
133.	Flexal mammarenavírus	3	
134.	Guanarito mammarenavírus	4	
135.	Junín mammarenavírus	4	
136.	Lassa mammarenavírus	4	
137.	Lujo mammarenavírus	4	
138.	Limfocitás choriomeningitis vírus, neurotróp törzsek	3	
139.	Limfocitás choriomeningitis vírus (egyéb törzsek)	2	
140.	Machupo mammarenavírus	4	
141.	Mobala mammarenavírus	2	
142.	Mopeia mammarenavírus	3	
143.	Tacaribe mammarenavírus	2	
144.	Whitewater Arroyo mammarenavírus	3	
145.	<i>Caliciviridae</i> (F)		
146.	<i>Norovirus</i> (G)		
147.	Norovírus (Norwalk-vírus)	2	
148.	Egyéb, ismertén kórokozó <i>Caliciviridae</i>	2	
149.	<i>Hepadnaviridae</i> (F)		
150.	<i>Orthohepadnavirus</i> (G)		
151.	Hepatitis-B-vírus	3**	V, D
152.	<i>Hepeviridae</i> (F)		
153.	<i>Orthohepevirus</i> (G)		
154.	Orthohepevírus A (hepatitis-E-vírus)	2	
155.	<i>Flaviviridae</i> (F)		
156.	<i>Flavivirus</i> (G)		
157.	Dengue-láz vírus	3	
158.	Japán encephalitis vírus	3	V
159.	Kyasanur Forest-vírus	3	V
160.	Louping-ill vírus	3**	
161.	Murray Valley encephalitis vírus (Ausztrál agyvelőgyulladás vírus)	3	

62.1. táblázat. folytatás

VÍRUSOK*			
	A	B	C
162.	Omszki vérzésekész lázat okozó vírus	4	
163.	Powassan-vírus	3	
164.	Rocio-vírus	3	
165.	St. Louis encephalitis vírus	3	
166.	Kullancsencephalitis-vírus		
167.	Absettarov-vírus	3	
168.	Hanzalova-vírus	3	
169.	Hypr-vírus	3	
170.	Kumlinge-vírus	3	
171.	Negishi-vírus	3	
172.	Orosz tavaszi-nyári encephalitis vírus (a)	3	V
173.	Kullancsencephalitis-vírus, közép-európai altípus	3**	V
174.	Kullancsencephalitis-vírus, távol-keleti altípus	3	
175.	Kullancsencephalitis-vírus, szibériai altípus	3	V
176.	Wesselsbron-vírus	3**	
177.	Nyugat-nílusi láz vírus	3	
178.	Sárgaláz-vírus	3	V
179.	Zika-vírus	2	
180.	Egyéb, ismertén kórokozó flavivírusok	2	
181.	<i>Hepacivirus</i> (G)		
182.	Hepacivirus C (hepatitis-C-vírus)	3**	D
183.	<i>Orthomyxoviridae</i> (F)		
184.	<i>Gammainfluenzavirus</i> (G)		
185.	Influenza-C-vírus	2	
186.	<i>Influenzavirus A</i> (G)		
187.	Magas patogenitású madárinfluenza-vírusok HPAIV, pl. H5N1, H7N7, H7N9	3	
188.	Influenza-A-vírus	2	V (c)
189.	Influenza-A-vírus A/New York/1/18 (H1N1) (Spanyolnátha 1918)	3	
190.	Influenza-A-vírus A/Singapore/1/57 (H2N2)	3	
191.	Alacsony patogenitású madárinfluenza-vírus (LPAI) H7N9	3	
192.	<i>Influenzavirus B</i> (G)		
193.	Influenza-B-vírus	2	V (c)
194.	<i>Thogoto virus</i> (G)		
195.	Dhori vírus (kullancs terjesztette orthomyxoviridae: Dhori)	2	
196.	Thogoto vírus (kullancs terjesztette orthomyxoviridae: Thogoto)	2	
197.	<i>Papillomaviridae</i> (F)	2	D (d)
198.	<i>Parvoviridae</i> (F)		
199.	<i>Eritroparvovirus</i> (G)		
200.	Főemlős eritroparvovírus 1 (humán parvovírus, B 19 vírus)	2	
201.	<i>Bocaparvovirus</i> (G)		
202.	Főemlős bocaparvovírus (humán bocavírus)	2	
203.	<i>Polyomaviridae</i> (F)		

62.1. táblázat. folytatás

VÍRUSOK*			
	A	B	C
204.	<i>Betapoliomavirus</i> (G)		
205.	Humán poliomavírus 1 (BK-vírus)	2	D ^(d)
206.	Humán poliomavírus 2 (JC-vírus)	2	D ^(d)
207.	<i>Poxviridae</i> (F)		
208.	<i>Molluscipoxvirus</i> (G)		
209.	Molluscum contagiosum vírus	2	
210.	<i>Himlővirus</i> (G)		
211.	Tehénhimlővírus	2	
212.	Majomhimlővírus	3	V
213.	Vaccinia vírus [ideértve a bivalyhimlővírust ^(e) , az elefánthimlővírust ^(f) és a nyúlhimlővírust ^(g)]	2	
214.	Variolavírus (major és minor)	4	V
215.	<i>Parapoxvirus</i> (G)		
216.	Orf-vírus	2	
217.	Pszedo-tehénhimlővírus (fejőstehenek himlővírusa, parapoxvírus bovis)	2	
218.	<i>Yatapoxvirus</i> (G)		
219.	Tanapox-vírus	2	
220.	Yaba majom tumorvírus	2	
221.	<i>Reoviridae</i> (F)		
222.	<i>Seadornovirus</i> (G)		
223.	Banna-vírus	2	
224.	<i>Coltivirus</i> (G)	2	
225.	<i>Rotavirusok</i> (G)	2	
226.	<i>Orbivirus</i> (G)	2	
227.	<i>Retroviridae</i> (F)		
228.	<i>Deltaretovirus</i> (G)		
229.	Főemlős T-limfotróp vírus 1 (humán T-sejtes limfotróp vírus, 1. típus)	3**	D
230.	Főemlős T-limfotróp vírus 2 (humán T-sejtes limfotróp vírus, 2. típus)	3**	D
231.	<i>Lentivirus</i> (G)		
232.	Humán immundeficiencia-vírus 1 (HIV-1)	3**	D
233.	Humán immundeficiencia-vírus 2 (HIV-2)	3**	D
234.	Majom immundeficiencia-vírus (SIV) ^(h)	3	
235.	<i>Togaviridae</i> (F)		
236.	<i>Alfavírus</i> (G)		
237.	Cabassouvírus	3	
238.	Keleti ló-encephalomyelitis vírus	3	V
239.	Bebaru-vírus	2	
240.	Chikungunya-vírus	3**	
241.	Everglades-vírus	3**	
242.	Mayaro-vírus	3	
243.	Mucambo-vírus	3**	
244.	Ndumu-vírus	3**	
245.	O'nyong-nyong-vírus	2	
246.	Ross River-vírus	2	

62.1. táblázat. folytatás

VÍRUSOK*			
	A	B	C
247.	Semliki Forest-vírus	3	
248.	Sindbis-vírus	2	
249.	Tonate-vírus	3**	
250.	Lovak venezuelai agy- és gerincvelő-gyulladását okozó vírus	3	V
251.	Nyugati ló-encephalomyelitis vírus	3	V
252.	Egyéb, ismertén kórokozó alfavírusok	2	
253.	<i>Rubivirus</i> (G)		
254.	Rubeolavírus	2	V
255.	Nem besorolt (F)		
256.	<i>Deltavirus</i> (G)		
257.	Hepatitis delta vírus ^(b)	2	V, D

Rövidítések:

* Minden olyan vírus, amely az embert képes megfertőzni és megbetegíteni, és amelyet a jelen melléklet még nem vett figyelembe, minimálisan a 2. csoportba kerüljön besorolásra.

** Egyes harmadik csoportba sorolt biológiai tényezők korlátozott fertőzésveszélyt jelenthetnek a munkavállalókra, mert általában beléggzéssel nem fertőznek.

- Kullancs hordozta encephalitis.
- A hepatitis-D-vírus csak a hepatitis-B-vírus okozta egyidejű, illetve másodlagos fertőzés jelenléte mellett válik kórokozóvá a munkavállalókban. Ebből következik, hogy a hepatitis-B-vírus elleni védőoltás védelmet biztosít a hepatitis-D-vírus (Delta) ellen azon munkavállalóknak, akik a hepatitis-B-vírus által nem érintettek.
- Csak az A és B típusok esetében.
- A vírust tartalmazó anyagokkal való közvetlen érintkezéssel járó munkavégzés esetén ajánlott.
- Kétfajta vírus azonosított: az egyik egy bivalyhimlő típusú vírus, a másik a Vaccinia-vírus egy variánsa.
- A tehénhimlővírus variánsa.
- A Vaccinia-vírus variánsa.
- Jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy más, majomból származó retrovírus megbetegedést okozna emberben. Elővigyázatossággként 3. biztonsági szint ajánlott a velük folytatott munka során.
- Az osztályozás alapja a vad poliovírusok típusspecifikus felszámolását és a szájon át alkalmazott poliovírus védőoltás fokozatos megszüntetését követően a poliovírossal összefüggő kockázatok minimalizálására vonatkozó WHO globális cselekvési terv.
- A SARS-CoV-2 vírust érintő nem propagatív diagnosztikai laboratóriumi munkát legalább a 2. biztonsági szinttel egyenértékű eljárásokat alkalmazó létesítményben kell végezni. A SARS-CoV-2 vírust érintő propagatív munkát olyan 3. biztonsági szintű laboratóriumban kell végezni, amelyben a légnemesség kisebb a külső környezeti légnemességnél.
- A szerző módosítása.

V: Az EU-ban nyilvántartásba vett hatékony oltóanyag áll rendelkezésre.

D: Az ezen biológiai tényező veszélyének kitett munkavállalók listáját az utolsó ismert veszélyeztettség időpontjától számított tíz évnél tovább meg kell őrizni.

Orvosi és állatorvosi szolgálatokra vonatkozó külön rendelkezések

A kockázatbecslés során különös figyelmet kell fordítani:

- a biológiai tényezőknek a beteg emberekben vagy állatokban, valamint a belőlük származó mintákban és hulladékokban való jelenlétét illető bizonytalanságokra;
- arra a veszélyre, amit a beteg emberekben és állatokban vagy a róluk, illetve belőlük vett mintákban jelen

lévő vagy esetleg előforduló biológiai tényezők jelentenek;

- a tevékenységgel szükségszerűen együttjáró kockázatokra.

Fent említett szolgáltatók esetében az érintett munkavállaló biztonsága és egészségvédelme érdekében megfelelő védelmi intézkedéseket kell tenni, amelyeknek ki kell terjednie

- a dekontaminálás és fertőtlenítés megfelelő eljárásaira, és

- b) olyan eljárások alkalmazására, amelyek lehetővé teszik a szennyezett hulladékok kockázatok nélküli kezelését és megsemmisítését.

Az ipari eljárásokra, laboratóriumokra és állattartó helyiségekre vonatkozó speciális intézkedések

A laboratóriumokban – beleértve a diagnosztikai laboratóriumokat –, továbbá a 2–4. csoportba tartozó biológiai tényezőkkel tudatosan fertőzött laboratóriumi állatok, illetve az ezen hatóanyagokat hordozók vagy esetle-

sen hordozók helyiségeiben az alábbi intézkedéseket kell tenni:

- a) azon laboratóriumban, amelyben a 2–4. csoportba tartozó biológiai tényezőket használnak kutatás, fejlesztés, oktatás vagy diagnosztizálás céljából, a fertőzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a 62.2. táblázatnak megfelelően meg kell határozni a védelmi intézkedéseket,
- b) a kockázatbecslést követően a 62.2. táblázatban foglalt intézkedéseket kell megtenni, a biológiai tényezőkre megkívánt fizikai védelmi szint meghatározását követően. Tevékenység a
- ba) 2. csoportba tartozó biológiai tényezőkkel legalább a 2. fokozatú,
- bb) 3. csoportba tartozó biológiai tényezőkkel legalább a 3. fokozatú,

62.2. táblázat. 4. számú melléklet a 61/1999. (XII. 1.) EüM rendelethez

Védelmi intézkedésekre és szintekre vonatkozó jelzések

1.	A	B	C		
	A védelmi intézkedések iránya	Védelmi intézkedések	Védelmi szintek		
2.			2.	3.	4.
3.	Munkahely	A munkahelyet el kell különíteni minden más tevékenységtől ugyanabban az épületben	nem	ajánlott	igen
4.		Legyen a munkahely légmentesen körülzárható a gázzal való fertőtlenítéshez	nem	ajánlott	igen
5.	Berendezések	A fertőzött anyagok és minden állat biztonsági fiúlkében, izolátorban vagy más megfelelően körülzárt módon való kezelése	adott esetben	igen, levegővel való fertőzés esetén	igen
6.	Felszerelések	A munkahely bemenő és kimenő levegőjének szűrése, például HEPA*-val vagy hasonló eszközökkel	nem	igen, a kimenő levegőnél	igen, a be- és kimenő levegőnél
7.		A munkahelyen a légköri nyomásnál kisebb levegőnyomást kell fenntartani	nem	ajánlott	igen
8.		A felületek vízhatlansága, könnyű tisztíthatósága	igen, a munkasztaloké és a padlóé	igen, a munkaasztaloké, a padlóé és a kockázat-értékelés által meghatározott egyéb felületek esetében	igen, a munkasztaloké, a falaké, a padlóé és a mennyezeté
9.		Savaknak, lúgoknak, oldószereknek és fertőtlenítő szereknek ellenálló felületek	igen	igen	igen

62.2. táblázat. folytatás

	A	B	C		
10.	Munkaszabályok	A belépés korlátozása csak a kijelölt munkavállalókra	ajánlott	igen	igen, zsilipen át***
11.		Hatásos vektorkontroll**, például a rágcsálók és rovarok ellen	igen	igen	igen
12.		A fertőtlenítő eljárások meghatározása	igen	igen	igen
13.		A biológiai tényezők biztonságos helyen való tárolása	igen	igen	igen, tárolás védett hozzáféréssel
14.		A dolgozók kötelesek lezuhanyozni az elkülönített terület elhagyása előtt	nem	ajánlott	ajánlott
15.	Hulladék	Validált inaktiválási eljárás az állatok tetemének biztonságos ártalmatlanítására (pl. égetés)	ajánlott	igen (rendelkezésre álljon)	igen, a helyszínen
16.	Egyéb rendelkezések	Saját felszerelés minden laboratóriumnak	nem	ajánlott	igen
17.		Megfigyelőablak vagy azzal egyenértékű rendszer a bennlévők láthatóságának biztosításához	ajánlott	ajánlott	igen

1. Megjegyzések:

1.1. A jelen mellékletben szereplő intézkedéseket a tevékenységek természete, a munkavállalót fenyegető kockázatok értékelése és a szóban forgó biológiai tényező tulajdonságai szerint kell alkalmazni.

1.2. A táblázatban az „ajánlott” szó azt jelenti, hogy az intézkedéseket elvileg alkalmazni kell, kivéve, amennyiben a 3. §-ban említett becslés eredményei azokat nem teszik feleslegessé.

2. Rövidítések:

2.1. * HEPA: High-Efficiency Particular Air(filter) – Nagyhatékonyságú szemcse lég(szűrő).

2.2. ** Vektorkontroll: kártevő-mentesítés.

2.3. *** Légszilip: csak egy légszilipen át lehet bejutni, ami egy, a laboratóriumtól elkülönített kis helyiség. A zsilip fehér oldalát a fekete oldaltól öltözővel vagy zuhanyzóval és lehetőleg olyan ajtókkal kell elszigetelni, amelyek egyidejűleg nem nyithatóak.

bc) 4. csoportba tartozó biológiai tényezőkkel legalább a 4. fokozatú védelmi szintnek megfelelő munkahelyen, illetve tevékenységi helyen végezhető.

Azon laboratóriumban, ahol olyan anyagokkal dolgoznak, amelyeknél bizonytalan, hogy tartalmazznak-e emberi megbetegedést okozó biológiai tényezőket, de nem céljuk a biológiai tényezők tenyésztése vagy koncentrációja, legalább a 2. fokozatú védelmi szintet kell alkalmazni azzal, hogy a tevékenység jellegétől függően a 3. vagy 4. szint bevezetése is szükséges lehet. A munkáltató megkeresésére a munkavédelmi hatóság indokolt esetben, szükség szerint járási hivatal véleményének figyelembevételével a 3. vagy 4. szintnél alacsonyabb védelmi szintet is engedélyezhet.

WHO-ajánlások

A World Health Organisation által 2004-ben kiadott Laboratory Biosafety Manual 3. kiadása ad további konkrét ajánlásokat. Az alábbiakban csak a 2-es védelmi szintű laboratóriumra vonatkozókat ismertetem. A többi védelmi szintről a 8. *Biztonsági laboratóriumok* c. fejezetben található információkat.

A laboratórium ajtajain a nemzetközi biológiai veszély szimbólum alatt fel kell tüntetni a BIOLÓGIAI VESZÉLY vagy BIOHAZARD feliratot is, valamint azt, hogy a laboratóriumban csak belépési engedéllyel rendelkezők tartózkodhatnak, továbbá a laboratórium védelmi szintjét, a felelős vezető nevét és telefonos elérhe-

tőségeit vészhelyzet esetére, és végül azt, hogy belépési engedélyt csak a felelős vezető adhat.

A laboratórium ajtajait zárva kell tartani. Gyermekek nem kaphatnak belépési engedélyt. Állatokat sem lehet bevinni, kivéve a kísérleti alanyokat. Munka közben a védőruházatot, köpenyt mindig viselni kell. Tilos a védőruházatot a laboratóriumon kívül viselni, például étkezdében, mosdóban, irodában, könyvtárban stb. A laboratóriumi védőruházatot és az utcai ruházatot egymástól elkülönítve kell tárolni. A laboratórium területén csak zárt lábbelit szabad viselni. A szem és az arc épségét veszélyeztető munkafolyamatok, például veszélyes anyagok fröccsenésével, szilánkképződéssel járók során védőszemüveget, illetve műanyag arcvédő maszkot („face shield”-et) kell viselni, UV-fény alkalmazása esetén olyat, ami kiszűri a káros sugarakat. Mikroorganizmusok ellen védő kesztyűt kell viselni minden esetben, ha potenciálisan fertőző anyaggal érintkezik a kezünk (például vér, testváladékok stb.). A védőkesztyűt aszeptikusan kell levenni, tehát a levétel során kezünk nem érintkezik a kesztyű potenciálisan fertőző anyaggal kontaminálódott külső felületével. A kesztyű levétele után fertőtlenítő kézmosást kell végezni, mert a kesztyű használata nem mentesít a kézmosás alól. Fertőtlenítő kézmosást kell alkalmazni minden fertőző anyaggal, állattal történt munka után, illetve a laboratórium elhagyása előtt. Tilos kozmetikumokat alkalmazni, kontaklencsét felhelyezni, igazítani a laboratórium területén.

Szájjal pipettázni szigorúan tilos. Semmit sem szabad a szájba venni, illetve a címkéket nyállal ragasztani. A különböző műveleteket úgy kell végrehajtani, hogy a lehető legkevesebb csepp- és aeroszolképződést idézzük elő. Tűk és egyéb éles eszközök alkalmazását minimális szintre kell csökkenteni, például nem szabad injekciós tűvel felszerelt fecskendőket használni egyszerű pipettázási feladatokra. Azokat az írott dokumentumokat, jegyzőkönyveket, amelyeket a későbbiekben ki kívánunk vinni a laboratóriumból, meg kell óvni a kontaminációtól, azaz például fertőtleníthető fóliába kell helyezni.

A laboratóriumot mindig tisztán és minden felesleges, a munkához nem szükséges anyagtól, tárgytól mentesen kell tartani. Hosszú távú tárolásra a laboratóriumon kívül kell teret biztosítani. Kerülni kell a laboratóriumi helyiségek eszközökkel, berendezésekkel, bútorokkal való túlzásúfoglalását, valamint, hogy túl sok személy tartózkodjon egy időben a munkaterületen. A nyitható ablakokra ízellábuak bejutása ellen védőhálót kell helyezni. A falaknak, a padlónak és a mennyezetnek simának, folyadék- és fertőtlenítőszer-állóknak, könnyen tisztíthatóknak kell lennie, a padlónak csúszásmentesnek. Megfelelő megvilágítást kell biztosítani a

munkafolyamatokhoz, a tükröző felületek alkalmazása kerülendő. Könnyen elérhető és jól felszerelt elsősegélynyújtó helyet vagy szobát kell biztosítani. Minden laborhelyiségben az ajtóhoz közel legyen elhelyezve folyóvízes mosdó. Az ajtók legyenek részben átlátszóak, tűznek ellenállóak és önzáródóak. A szemmosó mellett zuhany is álljon rendelkezésre. Legyen kiépítve tűzjelző rendszer. A vízvezetékrendszerben legyen visszafolyásgátló, amely védi az ivóvízhálózatot. Ajánlott, hogy áramszünet esetén is biztosítva legyen a munkavédelem szempontjából legszükségesebb berendezések, például biológiai biztonsági fülkék áramellátása (szünetmentes és generátoros áram), illetve a meneküléshez szükséges vészvilágítás.

Lehetőleg olyan berendezéseket kell beszerezni, amelyek víz- és korrózióállóak, könnyen tisztíthatók, fertőtleníthetők, nem tartalmaznak hegyes, éles vagy gyorsan mozgó, balesetveszélyes részeket. Ahol csak lehet, az üveg és más, könnyen törhető anyagból készült eszközök helyettesítésére kell törekedni. Ha csak lehet, használjunk csavaros kupakú csöveket/flaskákat a fertőző anyagok tárolására. Fertőző anyagokat csak lezárt csőben, rotorban és fugában szabad centrifugálni. A különböző berendezéseket – mint például az autoklavokat, biológiai biztonsági fülkéket – rendszeresen validálni kell.

Törekedjünk arra, hogy a fertőző anyagokkal biológiai biztonsági fülkében dolgozzunk. Elengedhetetlen a biológiai biztonsági fülke használata abban az esetben, ha a mintában fennáll a légúton terjedő kórokozó jelenlétének veszélye, illetve ha olyan munkafolyamatokat végzünk, amelyek során a fertőző anyagból aeroszol képződhet (például keverés, vortexelés, szonikálás vagy olyan tartályok kinyitása, amelyekben túlnyomás uralkodhat – székklettartály), kísérleti állatok intranazális inokulálása stb.

Kémiai veszély

Magyarországon a munkahelyek kémiai biztonságát az Európai Parlament és az Európai Tanács 2006. december 18-i 1907/2006/EK rendelete (REACH), a 2000. évi XXV. törvény, az 5/2020. (II. 6.) ITM rendelet, a 26/2000. (IX. 30.) és 44/2000. (XII. 27.) EüM rendelet szabályozza.

Fontos, hogy a laboratórium dolgozói tisztában legyenek azzal, milyen egészségkárosító hatásai lehetnek a használt vegyszereknek. Ismerniük kell, milyen úton (belégzéssel, ép vagy sérült bőrön, nyálkahártyán, szememen keresztül, lenyeléssel, tűszúrással) történhet expozíció, illetve az expozíció elkerülése érdekében milyen védelmi intézkedéseket kell betartani (pl. vegyi fülkét

62.3. táblázat. Egymással inkompatibilis anyagok a WHO Laboratory Biosafety Manual 3. kiadása alapján

Anyagfajták	Inkompatibilis anyagok
alkáli fémek, például nátrium, kálium, cézium, lítium	szén-dioxid, klórtartalmú szénhidrogének, víz
halogének	ammónia, acetilén, szénhidrogének
ecetsav, hidrogén-szulfid, anilin, szénhidrogének, szulfursav	oxidáló anyagok, például krómsav, peroxidok, permanganátok
azidok	réz, ólom (például vízvezetékek, szennyvízvezetékek)

használni, védőszemüveget, kémiai anyagokkal szemben védő kesztyűt viselni stb.). A tájékoztatás a munkáltató feladata. Az anyagok tulajdonságaik, a készítmények a bennük lévő veszélyes anyagok tulajdonságai szerint osztályozva vannak. E jegyzéket az egészségügyi államigazgatási szerv naprakészen vezeti, honlapján közzéteszi. Ezenkívül a forgalmazó által biztosított Biztonsági Adatlapok nyújtanak felvilágosítást a veszélyes anyaggal kapcsolatos és a munkavégzés szempontjából lényeges adatokról.

Csak kis, a napi munkához szükséges mennyiségű veszélyes anyagot szabad a laboratóriumban tartani, a többi egy megfelelően kialakított szobában vagy külön épületben kell tárolni. Robbanások és tüzek elkerülése érdekében a 62.3. táblázat bal oldali oszlopában szereplő anyagokat ne tároljuk együtt, illetve soha ne hozzuk kapcsolatba a táblázat jobb oldali oszlopában felsorolt anyagokkal.

Egyéb fontosabb robbanás- és tűzveszélyes anyagok, például éterek és perklórsav, ha beszáradnak, kikristályosodnak; pikrinsav és sói hő hatására robbanhatnak. A munkáltatónak balesetek, vészhelyzetek, üzemzavarok esetére intézkedési tervet kell készítenie. Ajánlott a következőket beszerezni: védőruhát, például vastag gumikesztyűt, gumicsizmát, csipeszt üvegszilánkok felszedésére; nátrium-karbonátot vagy -bikarbonátot savak és korrozív anyagok semlegesítésére; homokot alkálifémek befedésére; nem gyúlékony detergenset, illetve speciális kitet, például radioaktív anyagok kiömlésének esetére. További információkért lásd a korábban felsorolt jogszabályokat.

Tűzveszély

A laboratóriumnak vagy az intézménynek, amelynek részeként a laboratórium működik, Tűzvédelmi Szabályzattal kell rendelkeznie az 1996. évi XXXI. törvény, illetve a 30/1996. (XII. 6.) és az 54/2014 (XII. 5.) BM rendeleteknek megfelelően. A Szabályzatban foglalta-

kat a munkáltató a munkavállalókkal köteles ismertetni, amely történhet elektronikus úton is. Az oktatás megtörténését oktatási naplóban kell rögzíteni, és azt az érintettek aláírásával vagy elektronikus oktatás esetén munkavállalónként azonosíthatóan igazolni kell. A munkáltatónak gondoskodnia kell arról, hogy a szervezettel kapcsolatba kerülők (külső munkavállalók, vendégek stb.) – a rájuk vonatkozó mértékben – a Szabályzat tartalmát megismerjék. A Szabályzat mellékleteként jogszabályban meghatározott esetekben Tűzriadó Tervet is kell készíteni. A Tűzriadó Tervben foglaltak végrehajtását szükség szerint, de legalább évente az érintettekkel gyakoroltatni és annak eredményét írásban rögzíteni kell. A Tűzriadó Tervet hozzáférhető helyen kell tartani. A létesítmény közösségi terlein el kell helyezni az épület elhagyásának lehetőségét (menekülési útvonal) tartalmazó alaprajzot és annak szöveges leírását vagy olyan kivonatát, amely az adott helyiség, épület biztonságos elhagyásának irányáról, módjáról tájékoztatást ad. További információkért lásd a korábban felsorolt jogszabályokat.

Elektromos veszély

Az elektromos készülékeket csak földelt dugaljon keresztül szabad a hálózatra csatlakoztatni. Az áramköröket ajánlott olyan megszakítókkal is felszerelni, amelyek nemcsak tűz, hanem áramütés ellen is védenek (például FI relé). Fontos az elektromos berendezések és a hálózat rendszeres karbantartása.

Zajártalom

Egyes laboratóriumi berendezések jelentős zajforrások lehetnek, és károsíthatják a személyzet egészségét. Ezért a munkáltató által végzett kockázatbecslésnek a zajártalomra is ki kell terjednie [lásd 66/2005. (XII. 22.) EüM rendelet].

Ionizáló sugárzás

Ha a laboratóriumban radioaktív anyagokkal dolgoznak, ill. egyéb ionizáló sugárzást alkalmaznak, az ajtón

el kell helyezni a nemzetközi sugárveszély szimbólumot és a sugárveszély feliratot. Biztosítani kell a radioaktív hulladékok szakszerű tárolását és elszállíttatását. Csak megfelelően képzett személyek dolgozhatnak ionizáló radioaktív anyagokkal.

63. A LABORATÓRIUMOK MINŐSÉGIRÁNYÍTÁSI RENDSZERÉNEK MEGVALÓSÍTÁSA

ZALA JUDIT

A laboratóriumok minőségirányítási rendszere

A minőségirányítási rendszer felépítésének alapjai

A mikrobiológiai vizsgálatok olyan minőségének biztosítása, amely megfelel mind a szakmai és törvényi előírásoknak, mind a megrendelők elvárásainak, szabályozott tevékenységet és minőségirányítási rendszer működtetését kívánja meg a laboratóriumoktól.

A minőség szabályozás lényege, hogy a folyamatokra nézve előírásokat, követelményeket fogalmazzunk meg, ezek megvalósulását folyamatosan nyomon követjük, ellenőrizzük, a visszakereshetőség érdekében ezeket dokumentáljuk, eltérés esetén intézkedéseket fogantatosítunk a hibák megszüntetésére és megelőzésére, a bevezetett intézkedések hatásosságát elemezzük, és ezeket az eredményeket felhasználva a tevékenységeket továbbfejlesztjük.

A szabályozás magában foglalja a tevékenység valamennyi területét, elemét és munkafázisát.

A szabályozott működés kiterjed a vizsgálati tevékenység folyamatába belépő vizsgálati minták, anyagok, a folyamatban részt vevő berendezések, személyzet, környezet, a folyamatot alkotó módszerek és a folyamat végeredményét képező, eredmények minőségének biztosítására. Ennek megvalósítása érdekében a vizsgálatokhoz megfelelő és folyamatosan kontrollált feltételeket kell biztosítani. A tevékenység minden részét előzetes terv szerint, rendszeres ellenőrzés mellett kell folytatni. A folyamat valamennyi részének megfelelő működését, ellenőrzöttségét dokumentációval kell igazolni.

A vizsgálatokat végző laboratóriumok működésének területei, ahol a szabályozásnak érvényesülni kell:

- a rendszerbe belépő elemek,
- a vizsgálati tevékenység,
- a rendszerből kilépő elemek.

A rendszerbe belépő elemek

A vizsgálati minta, a vizsgálatot végző személyek, a vizsgálatához (valamennyi fázis) szükséges eszközök, berendezések, a vizsgálatokhoz felhasznált anyagok (vegyszerek, diagnosztikumok, táptalajok), a vizsgálat elvégzésének környezeti feltételei, az alkalmazott vizsgálati módszerek a belépő elemek.

A rendszerbe csak olyan elemeket vihetünk, amelyeket előzetesen kiválasztottunk azt értékelve, hogy a vizsgálat alapvető céljának és követelményeinek megfelel-e.

Minden belépő elem ezután is csak ellenőrzés és a megfelelőség jóváhagyása után kerülhet be a folyamatba.

A megfelelő *vizsgálati minta* a záloga a helyes eredménynek, ezért a minta vizsgálatra való alkalmasságát az anyagátvételkor szigorúan ellenőrizni kell. A mintavételi és szállítási előírásokat, a minta nem megfelelőségének és visszautasításának kritériumait a laboratórium rögzítse olyan dokumentumban, amelyet a beküldők részére átad, illetve elérhetővé tesz.

A *felhasznált anyagok* minősége nagyban befolyásolja az elvégzett munka eredményét. A vegyszerek, reagensek, táptalajok, kontroll törzsek megfelelőségéről minden használatba vételkor meg kell győződni.

A tevékenység során alkalmazott *eszközök, műszerek, berendezések* ugyancsak nagy hatással vannak a munka minőségére. Minden eszközt és berendezést alkalmazásba vétele előtt be kell üzemelni, amikor sor kerül annak ellenőrzésére és igazolására, hogy a berendezés a vizsgálat céljának megfelel és megbízható eredményeket szolgáltat. A berendezések, eszközök, műszerek helyes működő képességének folyamatos fenntartása, biztosítása elengedhetetlen feladat.

A laboratórium vizsgáló tevékenységének minden fázisában arra megfelelően kiképzett és felhatalmazott *személyzet* működik közre. A személyzet munkájának folyamatos nyomon követése, értékelése kiemelkedően fontos eleme a tevékenység minőség szabályozásának. Gondoskodni kell arról, hogy a dolgozók megszerezzék

és napra készen tartásuk a rendeletekben előírt, illetve a szakmailag szükséges szakképzéseket. Ennek megvalósulása a személyre szabott képzési terv kidolgozásával és értékelésével érhető el. Az újonnan belépő dolgozók részére ütemezett oktatási naplót kell készíteni, amely tartalmazza az egyes munkafázisok elsajátításának időzítését, ellenőrzését, az önálló munkavégzésre történő felszabadítás tényét.

A vizsgálatok elvégzéséhez megfelelő környezet biztosítása is alapvető fontosságú. A laboratóriumi környezet jellemző paramétereire (pl. hőmérséklet, páratartalom, mikrobiológiai tisztaság) vonatkozó követelményeket meghatározzuk, az értékeket rendszeresen monitorozzuk, eltérések esetén a hiba elhárítására intézkedéseket hozunk. Amennyiben a hiba károsodást okozott a vizsgálati mintában vagy a felhasznált anyagokban, gondoskodni kell a hiba hatásának megszüntetéséről új anyagok felhasználásával, szükség esetén új vizsgálati minta bekérésével. Valamennyi megtett intézkedésről feljegyzést kell készíteni a nyomon követhetőség érdekében.

A vizsgálati tevékenység

A vizsgálati folyamat a laboratórium működésének alapja, ezért annak megfelelőségét folyamatosan ellenőrizni kell. Vizsgálni és elemezni kell a kivitelezés olyan lépéseit, amelyek hatással vannak a vizsgálat eredményére. Az egyes lépések megfelelőségét a technikai érvényesítést (validálást) végző személy igazolja. Csak az igazoltan megfelelően elvégzett vizsgálatról adható ki eredmény. Amennyiben a vizsgálat során problémákat tapasztalnak, és az eredmény nem a várakozásnak megfelelő, a lehetséges hibák okát, forrását fel kell tární. Olyan intézkedéseket kell hozni, amelyek egyrészt az aktuális hibát elhárítják, másrészt a jövőbeli előfordulás esélyét minimálisra csökkentik. Ilyen esetekben a vizsgálat megismétlésére kell, hogy sor kerüljön.

A tevékenység végzésére a személyzetnek, a laboratóriumnak szakmailag mindig felkészültnek kell lenni, ezt jártassági körvizsgálatokban való részvétellel lehet ellenőrizni és igazolni.

A vizsgálat elvégzésére való képességet folyamatosan fejleszteni kell továbbképzésekkel és belső ellenőrzésekkel, átvizsgálásokkal, elemzésekkel és értékelésekkel egyaránt.

A rendszerből kilépő elemek

A laboratórium tevékenységének kimenete: – a „termék” – a vizsgálat eredménye, a laboratóriumi lelet. A vizsgálati eredményeket kiadásuk előtt érvényesíteni, validálni kell. Ez a folyamat két részből tevődik össze: a technikai validálás a vizsgálati módszer megfelelő kivitelezését igazolja, az eredményvalidálás pedig a kapott vizsgálati

eredmény érvényességét, a feltett diagnosztikai kérdésre adott válasz megfelelőségét igazolja.

A szabályozott működés megvalósítása, a minőségirányítási rendszer működtetése

A minőségirányítási rendszer működtetéséhez a legalkalmasabb, ha megfelelő dokumentációs szerkezetet hoz létre a laboratórium. Ennek általánosan elterjedt formája, amely egyes rendszerszabványok követelményeinek is megfelel, a következő: a vizsgálati tevékenységet és az azt támogató folyamatokat szabályozó legmagasabb rendű dokumentum a minőségirányítási kézikönyv, amely a minőségirányítási rendszer teljes egészének átfogó leírását tartalmazza (lásd A laboratóriumi tevékenységre ható jogszabályok, e fejezetben alább). A kézikönyv fejezetei a rendszer elemeit írják le és bemutatják a rendszerelemek közötti kapcsolatokat. A szabályozás részletesebb előírásait az eljárásleírások, a konkrét megvalósítás menetét a munkautasítások rögzítik.

A minőségirányítási rendszer működésének igazolása

A laboratórium, amennyiben létrehozta és működteti minőségirányítási rendszerét, részt vehet felhatalmazással rendelkező külső testületek által végzett igazoló eljárásokban. A szerint, hogy milyen rendszerszabványok mely követelményeinek teljesülését vizsgálja a testület, két eljárást különböztetünk meg: a tanúsítást és az akkreditálást.

Tanúsítás

A tanúsítás az irányítási rendszer szabvány követelmények szerinti működését igazolja. Legfőbb, legáltalánosabb rendszerszabvány az ISO 9001 (Minőségirányítási rendszerek), amely alapján az átvizsgálást lefolytatják. Az ISO 9001 szabvány alkalmazása során a szervezetnek bizonyítani kell, hogy folyamatosan képes olyan terméket szolgáltatni, amely megfelel a vevői, jogszabályi és egyéb szabályozó követelményeknek. A rendszer működtetésének célja a vevői elégedettség folyamatos növekedése, alapja a folyamatközpontú megközelítés.

Sok esetben a minőségirányítási rendszer mellett, azzal szoros összefüggésben működtetnek más irányítási rendszereket is, pl. a világon legerjedtebben alkalmazott KIR Környezetközpontú irányítási rendszer (ISO 14001), MEBIR Munkahelyi egészségvédelem és biztonság irányítási rendszere (OHSAS 18001). A KIR ISO 14001 szabvány alkalmazásának fő célja a törvényi előírások betartásán alapuló környezettudatos működés kereteinek megvalósítása a környezeti szennyezés

megelőzésére. Az ISO 14001 a környezeti tényezők szabályozására, a szervezet tevékenységeinek, termékeinek és szolgáltatásainak a természettel való kölcsönhatására összpontosít.

A MEBIR OHSAS 18001 szabvány alkalmazható az olyan szervezetre, amely az egészségi és biztonsági veszélyeknek kitett alkalmazottak vagy egyéb érdekelt egészségügyi kockázatát a minimumra kívánja csökkenteni vagy ki akarja küszöbölni.

Az irányítási rendszerek tanúsítására számos szervezet rendelkezik jogszolgáltatással.

Akkreditálás

Az akkreditálás olyan tevékenység, amely során külső felhatalmazott szervezet hivatalosan elismeri és igazolja, hogy egy szervezet alkalmas meghatározott feladatok elvégzésére, műszakilag érvényes adatokat és eredményeket szolgáltat. Magyarországon a „2015. évi CXXIV. törvény a nemzeti akkreditálásról” értelmében a Nemzeti Akkreditáló Hatóság (NAH) az akkreditációt végző egyetlen hazai szervezet. A NAH az akkreditálást az európai és nemzetközi szabványokat közlétező nemzeti szabványok és a NAH által kidolgozott szakmaspecifikus dokumentumok követelményei szerint végzi, harmonizálva a nemzetközi és európai akkreditálási eljárásrendekkel.

Az orvosi mikrobiológiai laboratóriumok vizsgálati tevékenységére az MSZ EN ISO/IEC 170125 Vizsgáló és kalibráló laboratóriumok felkészültségének általános követelményei c. szabvány és az MSZ EN ISO 15189 Orvosi laboratóriumok c. szabvány vonatkozik. Az akkreditálásban való részvétel önkéntes, hatósági díjszabásban rögzített költsége van. A szervezet minimum 3 hónapig működteti a minőségirányítási rendszerét, majd ezt követően a NAH-hoz előírások szerinti kérelmet nyújthat be az eljárás elindítása érdekében. Az akkreditálás kérelmezhető mindkét fent említett rendszerszabvány szerint együttesen vagy külön-külön is, az alkalmazott szabvány megnevezése a kiadott okiraton feltüntetésre kerül.

A laboratóriumi vizsgálatok minőségbiztosítása

Az alkalmazott módszerek validálása, verifikálása, ellenőrzése

A laboratóriumok tevékenységének célja bizonyos szakmai kérdések megválaszolása vizsgálatok, mérések elvégzésével. A laboratóriumok a megrendelői kérések kielégítésére olyan vizsgálati módszereket választanak, amelyek szakmailag megalapozottak, alkalmasak a vizsgálat céljának teljesítésére, segítséget adnak a klinikai

diagnózisok felállításához vagy a járványügyi helyzet feltárásához, egyeztetettek és megfelelnek a megrendelőik igényeinek. A kiválasztás szempontja ezen felül, hogy a laboratórium személyzete képes legyen a kiválasztott módszer megfelelő alkalmazására, és rendelkezésre álljanak a megfelelő anyagok, eszközök és berendezések.

A vizsgálati módszerek szakmai háttérét nemzeti és/vagy nemzetközileg elfogadott útmutatók, előírások, elismert szervezetek kiadványai képezik, technikai megvalósításhoz diagnosztikus kitek esetén a gyártói módszerleírás szolgál.

A módszerek érvényesítése (validálás)

A laboratóriumban alkalmazott vizsgálati módszerek megfelelőségének és megbízhatóságának ellenőrzése és igazolása a laboratóriumi tevékenység alapfeltétele, a laboratórium feladata, felelőssége. Az akkreditáció körébe vont vizsgálatok esetén pedig szabványkövetelmény is előírja a módszerek érvényesítését.

A vizsgálati tevékenység a felmerült szakmai kérdés megválaszolására legalkalmasabb módszer kiválasztásával kezdődik. Ez a választás döntő hatással van a vizsgálat eredményességére. Rutin vizsgálatok többsége esetén ez a kiválasztás a szakmai előírások szintjén megtörténik, de sok esetben több módszer közül kell az aktuális célnak legmegfelelőbbet kiválasztani.

Az alkalmazott módszerek – a rendszerszabványok terminológiája szerint – lehetnek szabványos, nem szabványos és saját fejlesztésű módszerek.

Szabványosnak minősülnek a hazai és a nemzetközi szabványok előírásai szerint végzett vizsgálatok, továbbá az elfogadott nemzetközi és hazai kivitelezési útmutatók, kézikönyvek, guide-line-ok, illetve a szakmailag megalapozott gyártói validálással rendelkező diagnosztikus kitek leírásai szerint végzett vizsgálatok.

Nem szabványos, a laboratórium által módosított, továbbfejlesztett a vizsgálat, ha a fenti forrásokban leírt módszerektől bizonyos lényeges paraméterben eltérő módon végzi a laboratórium a vizsgálatot.

Saját fejlesztésű a módszer, amennyiben a laboratórium saját maga dolgozza ki a kivitelezés metodikáját, és a fenti forrásokban megtalálható leírásoktól lényeges pontokban eltér, vagy azokban nem is található meg.

A módszerek validálása azt igazolja, hogy a laboratórium által alkalmazott vizsgálati módszer a célnak megfelel, azaz a laboratórium érvényes, szakmailag megfelelő, a diagnózist támogató eredményt ad a megrendelőnek, és kellően felkészült az erőforrások tekintetében.

A nem szabványos és saját fejlesztésű módszerek esetén a kidolgozott metodika részletes validálását a laboratóriumnak kell elvégezni a módszer alkalmazásának megkezdése előtt a módszerre jellemző teljesítmény paraméterek meghatározásával, kiértékelésével.

A jó validálási eljárás tervezéséhez, kivitelezéséhez ismerni kell magát a vizsgálati módszer jellegzetességeit, a minta tulajdonságait, meg kell határozni az adott vizsgálatban lényeges szerepet játszó paramétereket, a teljesítményjellemzőket, meg kell állapítani, hogy a teljesítményjellemzők milyen határértékei között alkalmas a módszer a feladatnak adott megbízhatósággal való megoldására. A vizsgálat cél és követelmények szerinti alkalmaságának megítéléséhez a vizsgálat teljes folyamatát, minden fázisát (mintavétel, mintaszállítás és -kezelés, előkészítés, mérés) be kell vonni az érvényesítés folyamatába mind a verifikálás, mind pedig a validálás során.

A validálás folyamata

- tervezésből,
- a validálási eljárások kiválasztásából,
- a megfelelőségi kritériumok meghatározásából,
- a validálási eljárások kivitelezéséből,
- az eredmények kiértékeléséből,
- dokumentálásából,
- és a módszer minősítéséből áll.

A validálás során a feladat célját és a vizsgálati minta természetét figyelembe véve kell a vizsgálandó teljesítményjellemzőket megválasztani és az azokkal szemben támasztott követelmények szigorúságát meghatározni.

A módszer cél szerinti megfelelőségét a metodika teljesítményjellemzői tükrözik. Ezek a mérhető és statisztikailag értékelhető paraméterek a következők lehetnek:

- specificitás,
- szelektivitás,
- érzékenység,
- kimutathatósági határ,
- reprodukálhatóság,
- ismételhetőség,
- precizitás,
- pontosság,
- mérési bizonytalanság.

Verifikálás

A szabványos és szabvány jellegű módszerek esetében a fent említett teljesítményjellemzőket nem kell a laboratóriumnak meghatározni. Ezek külső szakmai forrásokból hozzáférhetők és az elemzésekhez felhasználhatók. A laboratórium ebben az esetben verifikálást végez a módszer bevezetésekor annak igazolására, hogy a metodika az adott laboratóriumi feltételek között is teljesíti a követelményeket. Ennek igazolására szolgáló módszerek:

- referenciaetalonokkal vagy anyagmintákkal végzett kalibrálás, gyári kontroll mintákkal végzett mérések,
- az alkalmazott módszer összehasonlítása eltérő, ismert validált, standard, referenciamódszerrel,

- részvétel laboratóriumi összehasonlító vizsgálatokban, szervezett jártassági vizsgálatokban,
- a mérést befolyásoló tényezők szisztematikus elemzése,
- a mérési bizonytalanság becslése.

A verifikálásra a fenti módszerek valamelyike vagy azok kombinációja alkalmazható. Minél több módszert alkalmazunk, a kiadott eredmények megbízhatóságáról, annál több információ fog rendelkezésre állni. A vizsgálati módszer és a feladat (cél) ismeretében kell a verifikálás módját meghatározni. A verifikálási eljárás eredményeit a nyomon követhetőség érdekében jegyzőkönyvben, feljegyzésben kell rögzíteni.

A vizsgálatok minőségének biztosítása

A bevezetett és alkalmazott vizsgálati módszerek minőségét folyamatosan biztosítani kell, a személyzet felkészültségét napra készen kell tartani. Ennek érdekében a folyamatokat rendszeresen külső és belső ellenőrzési eljárásoknak kell alávetni.

Az ellenőrzés gyakoriságára és módjára a laboratóriumoknak szabályozással kell rendelkezni.

A kiválasztott ellenőrzési eljárást vagy eljárásokat önállóan vagy több módszer együttes kombinációjában célszerű alkalmazni a vizsgálati eljárás követelményeinek megfelelően.

Belső minőségellenőrzés módszerei:

- napi kontroll – tanúsított referenciaanyagok, kontroll reagensek, mikroorganizmus törzsek használata,
- időszakos kontrollok,
- megismételt vizsgálatok, újramérések korábbi megőrzött mintákkal,
- összehasonlítás olyan más módszerekkel, amelyek ugyanannak a paraméternek a meghatározására szolgálnak,
- szakmai ellenőrzés, felülvizsgálat,
- rendszeres átvizsgálás (belső audit).

Külső minőségellenőrzés módszerei:

- jártassági vizsgálatok,
- laboratóriumok közötti összehasonlító vizsgálatok.

A minőségellenőrzés adatait mindenkor értékelni és elemezni kell. Amennyiben a vizsgálatokhoz kapcsolódó meglévő előírt határértékektől eltérés mutatkozik, helyesbítő tevékenységre vonatkozó intézkedéseket valósít meg a laboratórium.

A belső minőségellenőrzés eredményeit jegyzőkönyvben rögzítjük. A jegyzőkönyv a vizsgálati módszerre vonatkozó követelményeket és azok teljesülésére vonat-

kozó eredményeket és megállapításokat tartalmazza az alkalmazott minőségellenőrzési eljárás meghatározásával.

Vizsgálati eredményeket, leleteket csak megfelelő külső és belső minőségellenőrzési eredmények birtokában lehet kiadni.

A minőségellenőrzés elemzése során feltárhatók a nem megfelelő működések okai, illetve az előforduló hibák tendenciái is, ezek jó alapot szolgáltatnak a laboratórium számára a vizsgálati tevékenység folyamatos javítására, fejlesztésére.

A vizsgálati módszerek kivitelezésének szabályozása, dokumentálása

Munkautasítások

Ahhoz, hogy a laboratórium által végzett módszereket mindig az előírt módon és minőségben végezze a laboratórium, elengedhetetlen a metodikákat írásos formában rögzíteni.

A munkafolyamatok, kivitelezési eljárások leírásának elterjedt és a rendszerszabványok követelményeit is kielégítő módja, ha ún. munkautasításokban foglaljuk össze a vizsgálatra vonatkozó valamennyi információt.

A *munkautasítások tartalma* a következőkre terjedjen ki:

- A vizsgálat célja, alkalmazási területe, elméleti háttere
- A vizsgálati módszer jellege, jellemző paraméterei
- Az eredményt befolyásoló tényezők, a vizsgálati módszer mérési bizonytalanságának megállapításának módja és a mérési bizonytalanság becslése
- A vizsgálati minta kezelése és előkészítése
- A szükséges berendezések, eszközök, anyagok reagensek felsorolása
- A szükséges környezeti feltételek, speciális biztonsági előírások
- A kivitelezési eljárás részletes leírása
- A minőségellenőrzés szabályai
- A nem megfelelő vizsgálatok esetén alkalmazott intézkedések, hibák elhárítása
- A vizsgálati eredményének értékelése
- Eredmények validálása
- Eredmények kiadása, az értelmezés, véleményezés, interpretálás szabályai

Gondoskodni kell arról, hogy a munkautasításokban leírtak valamennyi, a munkafolyamat végzésében érintett dolgozó számára ismertek és hozzáférhetők legyenek. Amennyiben változások történnek a leírásokban, biztosítani kell, hogy mindenki csak az érvényes, aktuális

munkautasításokkal rendelkezzen, azt használja a munkavégzés során. Az aktualitásukat veszített dokumentumokat archiválni kell, és a tévedések elkerülése érdekében el kell távolítani a munkavégzés helyszínéről.

Dokumentumok és feljegyzések kezelése

A minőségirányítási rendszer dokumentumai szabályozó dokumentumok, a működés és a rendszer kereteit adják meg. Magának a dokumentumkezelésnek is külön szabályai vannak. A MIR dokumentumkezelés szabályozásának ki kell terjedni az alkalmazott valamennyi, a vizsgálati tevékenységhez kapcsolódó, a minőségirányítási rendszer részét képező dokumentum készítésére, jóváhagyására, kibocsátására, módosítására, átvizsgálására, azonosítására, nyilvántartására, tárolására, megőrzésére, archiválására, visszavonására, selejtezésére és a dokumentumok adatainak védelmére.

A minőségirányítás keretei közé külső és belső dokumentumok tartoznak.

Külső dokumentumok:

- Törvények, jogszabályok, rendeletek
- Nemzetközi és magyar szabványok
- Az akkreditációhoz kapcsolódó szabványok és a Nemzeti Akkreditáló Hatóság szabályozó dokumentumai
- Nemzetközi és magyar szakmai előírások, útmutatók
- Intézményi belső szabályzatok, utasítások, körlevelek

Belső minőségirányítási dokumentumok:

- Minőségirányítási kézikönyv
- Minőségirányítási eljárás leírások
- Munkautasítások
- Formanyomtatványok

A belső minőségirányítási dokumentumokat arra felhatalmazott személyek készítik a szakmai és a minőségirányítási tartalmi és formai követelményeknek megfelelően. Kibocsátásuk előtt ellenőrizni és jóváhagyni kell a megfelelő szakmai vezetésnek. A dokumentum a jóváhagyás időpontjától lép érvénybe.

Feljegyzések kezelése

Feljegyzések a minőségirányítási rendszerben az írásban vagy elektronikusan rögzített igazoló információk és adatok, amelyek bizonyítják a szabályozott eljárásrendnek megfelelő működést, a tevékenységek megtörténtét.

A feljegyzéseket úgy kell készíteni, hogy elegendő információt tartalmazzanak a működés és tevékenység nyomon követésére, a befolyásoló tényezők és hiányosságok feltárására, a körülményekre és a személyi felelőségekre. A feljegyzéseket a tevékenységben részt vevő

munkatársak készítik a jogosultságoknak és felhatalmazásoknak megfelelően.

A minőségirányítási rendszer működéséhez és a szakmai tevékenységhez egyaránt kapcsolódnak feljegyzések. A MIR feljegyzéseket és nyilvántartásaikat a minőségirányítási rendszer felhatalmazott munkatársa kezeli.

A szakmai, vizsgálati tevékenységhez kapcsolódó feljegyzéseket (munkalapok, munkanaplók, munkafüzetek) az arra kijelölt, a munkát elvégző munkatársak készítik úgy, hogy az egyes munkafázisokban a résztvevők személyi felelőssége – vizsgálat végzése, ellenőrzés – megállapítható és nyomon követhető legyen (alíráások, kézjegyek). A vizsgálati feljegyzéseket a munkafolyamatok során az eredeti megfigyelések keletkezésével egy időben kell elkészíteni.

A feljegyzések elkészítésének szabályozottsága érdekében formanyomtatványokat célszerű alkalmazni.

Eredmények kiadása

Vizsgálati eredményeket csak az arra jogosult, felhatalmazott munkatárs adhat ki. Az eredménykiadást is szabályozni kell a minőségirányítási rendszerben. A kiadott vizsgálati eredménynek mind szakmai, mind pedig formai követelményei vannak.

A vizsgálati eredményközlő lap (lelet) általános tartalma:

- 1) az eredmény közlő lap címe;
 - a) a vizsgálati módszer azonosítása;
 - b) az eredményt kibocsátó, vizsgálatot végző laboratórium azonosító adatai (az intézet neve, címe, osztály/munkacsoport/laboratórium megnevezése, osztályvezető neve, elérhetőségek);
 - c) valamennyi vizsgálat azonosítása, amelyet alvállalkozó/közreműködő laboratórium végzett el;
 - d) betegazonosító adatok (minimálisan: TAJ-szám, születési idő, név – kivéve anonim vizsgálatok);
 - e) a vizsgálatot kérő intézmény és/vagy orvos neve és egyedi azonosítója;
 - f) a mintavétel dátuma és ideje, ha rendelkezésre áll és releváns a beteg szempontjából;
 - g) a minta típusa;
 - h) mérési eljárás;
 - i) a vizsgálati eredmény;
 - j) biológiai referenciatartomány, klinikai határérték megjelölése;
 - k) egyéb megjegyzések (a laboratórium eredmény(ek)re és a szolgáltatásra vonatkozó magyarázatai, megjegyzései);
 - l) azoknak a vizsgálatoknak megjelölése, azonosítása, amelyeknek vizsgálati, mérési kivitelezésére nem áll rendelkezésre specifikus követelmény;

- m) az eredményt felülvizsgáló, validáló és kiadásra jogosult személy azonosítása;
- n) a validálás és leletkiadás dátuma, ideje;
- o) egyedi és összes oldalszám.

A leleteket csak validáltan (érvényesítetten), az adatok és információk tételes ellenőrzése után lehet kiadni. A lelet validálást csak az arra felhatalmazott személy végezheti.

Leletek módosítására is sor kerülhet, ha a vizsgálatokban, ill. a lelet tartalmában változás történik:

- utólag a lelet kiadását követően észlelt nem megfelelőségek észlelése esetén (pl. a vizsgálat elvégzéséhez használt reagens, kit nem megfelelősége vagy berendezés meghibásodása, betegre és/vagy beküldőre vonatkozó adatokban, a kiadott vizsgálat eredményben talált nem megfelelőségek),
- előzőleg már kiadott – részeredményt követő – újabb eredmény kiadása esetén

a lelet(ek) tartalmának változtatása válik szükségessé. A módosított tartalmú leleten fel kell tüntetni a módosítás tényét, okát és azt, hogy a módosítással melyik előző lelet vagy vizsgálati eredmény válik érvénytelenné, vagy mely korábbi részeredményhez kapcsolódik az újabb lelet.

A leletek megőrzéséről gondoskodni kell az iratkezelés és adatvédelem szabályainak betartásával, elektronikus vagy nyomtatott formában a későbbi visszakereshetőség érdekében. Az egészségügyi adatok megőrzésének általános ideje 30 év, de ettől eltérő szabályozás is alkalmazható. Vannak leletek, amelyek nem selejtezhetők még a határidő lejártakor sem.

A laboratóriumi tevékenységre ható jogszabályok

A korábban is említett külső előíró dokumentumok adják a jogi, ill. törvényi kereteit a laboratóriumok működésének. Ezek többek között:

- törvények, jogszabályok, rendeletek,
- nemzetközi és magyar szabványok,
- az akkreditációhoz kapcsolódó szabványok és a Nemzeti Akkreditáló Hatóság szabályozó dokumentumai,
- nemzetközi és magyar szakmai előírások, útmutatók,
- intézményi belső szabályzatok, utasítások, körlevelek.

A jogszabályokat napra készen kell tartani, megfelelő nyilvántartó és jogszabálykövető rendszert kell alkalmazni.

A 2021 második félévekor hatályos szabályozások és előírások:

1.	1991. évi XI. törvény	Az egészségügyi hatósági és igazgatási tevékenységről
2.	1993. évi XCIII. törvény	A munkavédelemről
3.	1995. évi LIII. törvény	A környezet védeleméről
4.	1996. évi XXXVII. törvény	A katasztrófavédelemről
5.	1997. évi XLVII. törvény	Az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről
6.	1997. évi CLIV. törvény	Az egészségügyről
7.	2000. évi XLIII. törvény	A hulladékgazdálkodásról
8.	2003. évi CXXIX. törvény	A közbeszerzésről
9.	2004. évi CXL törvény	A közigazgatási hatósági eljárás és szolgáltatás általános szabályairól
10.	2011. évi CXCV törvény	Az államháztartásról
11.	2012. évi CLXVI törvény	A létfontosságú rendszerek és létesítmények azonosításáról, kijelöléséről és védelméről
12.	2015. évi CXXIV. törvény	Az akkreditálásról
13.	2018. évi CXXV. törvény	A kormányzati igazgatásról
14.	2020. évi C. törvény	Az egészségügyi szolgálati jogviszonyról
15.	102/1996. (VII. 12.) Korm. rendelet	A veszélyes hulladékokról
16.	233/1996. (XII. 26.) Korm. rendelet	Veszélyes hulladék keletkezésével és ártalmatlanításával kapcsolatos tevékenységekről
17.	217/1997. (XII. 1.) Korm. rendelet	A kötelező egészségbiztosítás ellátásairól
18.	43/1999. (III. 3.) Korm. rendelet	Az egészségügyi szolgáltatások Egészségbiztosítási Alapból történő finanszírozásának részletes szabályairól
19.	98/2001. (VI. 15.) Korm. rendelet	A veszélyes hulladékokkal kapcsolatos tevékenységek végzésének feltételeiről
20.	96/2003. (VII. 15.) Korm. rendelet	Az egészségügyi szolgáltatás gyakorlásának általános feltételeiről, valamint a működési engedélyezési eljárásról
21.	65/2013. (III. 8.) Korm. rendelet	A létfontosságú rendszerek és létesítmények azonosításáról, kijelöléséről és védelméről szóló 2012. évi CLXVI. törvény végrehajtásáról
22.	246/2015. (IX. 8.) Korm. rendelet	Az egészségügyi létfontosságú rendszerek és létesítmények azonosításáról, kijelöléséről és védelméről
23.	424/2015 (XII.23.) Korm. rendelet	A NAH-ról és akkreditálási eljárásról
24.	385/2016 (XII.2) Korm. rendelet	A fővárosi és megyei kormányhivatal, valamint járási (fővárosi kerületi) hivatal népegészségügyi feladatai ellátásáról, továbbá az egészségügyi államigazgatási szerv kijelöléséről
25.	479/2020. (XI. 3.) Korm. rendelet	A veszélyhelyzet idején alkalmazandó további védelmi intézkedésekről
26.	528/2020. (XI. 28.) Korm. rendelet	Az egészségügyi szolgálati jogviszonyról szóló 2020. évi C. törvény végrehajtásáról
27.	1956/2015 ((XII.23.) Korm. határozat	Az akkreditálási tanácsról
28.	9/1993. (IV.2.) NM rendelet	Az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről
29.	50/1996. (XII. 27.) NM rendelet	A népjóléti ágazatba tartozó egyes államigazgatási eljárásokért és igazgatási jellegű szolgáltatásokért fizetendő díjakról

30.	18/1998. (VI. 3.) NM rendelet	A fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről
31.	28/1998. (VI. 17.) NM rendelet	Az egészségügyi szakdolgozók továbbképzésének szabályairól
32.	33/1998. (VI.24.) NM rendelet	A munkaköri, a szakmai, illetve személyi higiénés alkalmassági orvosi vizsgálatról és véleményezésről
33.	47/1999. (X. 6.) EüM rendelet	Az orvostechnikai eszközökről
34.	61/1999. (XII.1.) EüM rendelet	A biológiai tényezők hatásának kitett munkavállalók egészségének védelméről
35.	44/2000. (XII.27) EüM rendelet	A veszélyes anyagokkal és a veszélyes készítményekkel kapcsolatos egyes eljárások, illetve tevékenységek részletes szabályairól
36.	25/2000. (IX.30) EüM-SZCSM együttes rendelet	A munkahelyek kémiai biztonságáról
37.	8/2003. (III. 13.) ESzCsM rendelet	Az in vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközökről
38.	52/2003 (VIII.22.) ESzCsM rendelet	Az orvosok, fogorvosok, gyógyszerészek és klinikai szakpszichológusok folyamatos továbbképzéséről
39.	8/2004. (XII.1.) EüM-FVM-KvVM-GKM együttes rendelet	Az egyes veszélyes anyagok és veszélyes készítmények kivitelével, illetve behozatalával összefüggő bejelentési eljárás részletes szabályairól
40.	3/2005. (II.10.) EüM rendelet	Az emberi vér és vérkomponensek gyűjtésére, vizsgálatára, feldolgozására, tárolására és elosztására vonatkozó minőségi és biztonsági előírásokról, valamint ezek egyes technikai követelményeiről
41.	10/2005. (IV.12.) EüM rendelet	A rendkívüli eseményekkel, katasztrófákkal kapcsolatos bejelentés és adatközlés rendjéről
42.	51/2006.(XII.28) EüM rendelet	Az orvosok, fogorvosok, gyógyszerészek és klinikai szakpszichológusok folyamatos továbbképzéséről szóló 52/2003. (VIII. 22.) ESZCSM rendelet módosításáról
43.	18/2007 (IV.17.) EüM rendelet	Az egészségügyi szakképesítéssel rendelkező személyek alap- és működési nyilvántartásáról, valamint a működési nyilvántartásban nem szereplő személyek tevékenységének engedélyezéséről
44.	60/2003. (X. 20.) ESZCSM rendelet	Az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről
45.	2/2004. (XI. 17.) EüM rendelet	Az egészségügyi szolgáltatók és működési engedélyük nyilvántartásáról, valamint az egészségügyi szakmai jegyzékről
46.	20/2009 (VI.18.) EüM rendelet	Az egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzéséről
47.	1/2014 (I:16.) EMMI rendelet	A fertőző betegségek jelentésének rendjéről
48.	18/2019 (VI.6.) EMMI rendelet	a Nemzeti Népegészségügyi Központ Szervezeti és Működési Szabályzatáról
49.	45/2015 (XII.30.) NGM rendelet	A NAH eljárásaiért fizetendő igazgatási szolgáltatási díjakról
50.	MSZ EN ISO/IEC 17025:2018	Vizsgáló és kalibráló laboratóriumok felkészültségének általános követelményei
51.	MSZ EN ISO/IEC 17043:2010	Megfelelőség-értékelés. Jártassági vizsgálatok általános követelményei
52.	MSZ EN ISO 15189:2013 angol nyelvű	Orvosi laboratóriumok. A minőségre és a felkészültségre vonatkozó külön követelmények
53.	NAR-01	Az akkreditálási és felügyeleti eljárás szabályzata
54.	NAR-02	Szabvány- és jogszabályváltozások kezelése
55.	NAR-03	Szabályzat a jártassági vizsgálat és a laboratóriumok közötti összehasonlítás alkalmazásához az akkreditálási és a felügyeleti vizsgálati eljárásokban

56.	NAR-04	A távértékelés szabályzata
57.	NAR-06	A Nemzeti Akkreditáló Hatóság akkreditálási és felügyeleti vizsgálati eljárásaiba bevont személyek kompetenciakövetelményei és képzése
58.	NAR-08	Az akkreditálási jel és az együttes akkreditálási jel használata, valamint az akkreditált státuszra való hivatkozás szabályai
59.	NAR-18	Kalibrálási eljárások felépítése és tartalma
60.	NAR-31	Rugalmas terület akkreditálási szabályzata
61.	NAR-35	Új akkreditálási tevékenységek, megfelelőségértékelési alrendszerek és szabványáttérések szabályzata
62.	NAR-36	Metrológiai visszavezethetőség
63.	NAR-54	Panaszok és jogorvoslati eljárásokkal kapcsolatos kérelmek kezelése
64.	EA-2/15 M	EA Requirements for the Accreditation of Flexible Scopes
65.	EA-4/02 M	Mandatory Expressions of the Uncertainty of Measurements in Calibration Mérési bizonytalanság meghatározása kalibrálásnál
66.	EA-4/16 G	Guidance EA Guidelines on the Expression of Uncertainty in Quantitative testing EA útmutató mennyiségi vizsgálatok bizonytalanságának kifejezéséhez
67.	EA-4/17 M	Mandatory EA Position Paper on the description of scopes of accreditation of medical laboratories EA állásfoglalás orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálási területe megadásához
68.	EA-4/18 INF	Informative Guidance on the level and frequency of proficiency testing participation Útmutató jártassági vizsgálatokban való részvétel szintjéről és gyakoriságáról
69.	ILAC-P9:06/2014	ILAC Policy for Participation in Proficiency Testing Activities Politika a jártassági vizsgálatokban való részvételtől
70.	ILAC-P10:07/2020	ILAC Policy on Metrological Traceability of Measurement Results ILAC Politika a mérési eredmények visszavezethetőségéről
71.	ILAC-P14:09/2020	ILAC Policy for Uncertainty in Calibration ILAC Politika – Mérési bizonytalanság a kalibrálásban
72.	ILAC-G17:01/2021	ILAC Guidelines for Measurement Uncertainty in Testing Útmutató a vizsgálatok mérési bizonytalanságának megállapításához
73.	ILAC G8:09/2019	Guidelines on Decision Rules and Statements of Conformity Útmutató a döntési szabályokhoz és a megfelelőségi nyilatkozatokhoz
74.	ILAC-G26:11/2018	Guidance for the Implementation of a Medical Laboratory Accreditation System Útmutató az orvosi diagnosztikai laboratóriumok akkreditálási rendszerének bevezetéséhez
75.	VIM	Nemzetközi metrológiai értelmező szótár

