

PÁLYI BERNADETT – KIS ZOLTÁN

Az Ebola-járvány

Az Ebola-vírusra 2014 márciusa óta a világ már nem valami egzotikus, tőlünk távoli, minket nem fenyegető kórokozóra gondol, hanem mint valós fenyegetésre, mely a világ bármely részén, akár Európában is megjelenhet.

A Filoviridae család Ebola-vírus nemzetségbe jelenleg öt faj tartozik: a Zaire-Ebola-vírus (ZEBOV), a Szudán-Ebola-vírus (SEBOV), a Bundibugyo-Ebola-vírus (BEBOV), a Taï-Forest-Ebola-vírus (TAFV, korábbi nevén elefántcsont-parti Ebola-vírus, Cote d'Ivoire, CIEBOV) és a Reston-Ebola-vírus (REBOV) (1. ábra). Az Ebola-vírus nemzetség tagjain belül a nukleotid- és aminosav-szekvenciák között 32–41%, míg az Ebola- és a család másik tagja, a Marburg-vírusok között 55% az eltérés. A Reston-Ebola-vírust leszámítva, mindegyik humán megbetegedéseket okozó vírus, eltérő halálozási aránnyal. A legnagyobb halálozást a Zaire-Ebola-vírus okozza (50–90%), ezt követi a Szudán-Ebola-vírus (40–70%).

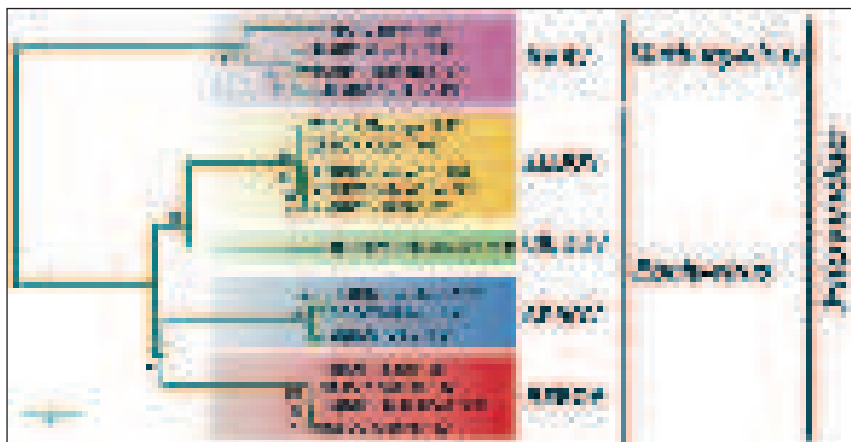
Az Ebola-vírust 1976-ban fedezték fel az akkori Zairében (a mai Demokratikus Kongói Köztársaságban). Nevét a közeli Ebola nevű folyóról kapta. Az első beteg egy Yambuku faluban tanító 44 éves tanárember volt, akit malária ellen kezeltek a helyi kórházban. A vírus kezdeti terjedésében a nem fertőtlenített injekciós tűknek és fecskendőknél óriási szerepe volt. Továbbterjedésében a betegek védőeszközök nélküli ellátása, az otthoni ápolásuk és a hagyományos temetkezési szertartások játszottak szerepet. A halálozási arány 80–90% között alakult.

A vírus fonal alakú, innen kapta a család nevét (filum=fonal). Elektronmikroszkóp alatt sokszor feltekeredve, U, kör vagy hajtost formázó alakban látható (2. ábra). Hossza átlagosan 860–1200 nm, átmérője mindössze 80 nm. A helikális, csavart szerkezetű vírusmagot (nukleokapszidot) egy fehérjeburok (mátrix) borítja, melyet a fertőzött sejtek membránjából származó lipidburok vesz körül, amibe a virális glikoproteinek beleágyazódnak (3. ábra). Az Ebola-vírus örökítő anyaga lineáris, nem szabdalt, negatív szálú RNS, hossza kb. 19 000 bázis. A genomja átfedésekkel hét gént tartalmaz: egy nukleoprotein (NP) szintézisért felelős gént, négy virális proteint (VP), egy glikoprotein- (G) szintézist kódoló gént és az örökítő anyagának

megsokszorozódásában szerepet játszó enzimet (RNS-dependens polimeráz) kódoló L-gént. A gének által kódolt fehérjéket két nagy csoportra oszthatjuk: a nukleoprotein szintézisért kódoló génekre és a burok kódolásáért felelős génekre. A nukleoprotein és az ahhoz kapcsolódó fehérjék a genom transzlációjában és replikációjában vesznek részt, míg a burokhéjfehérjéknek a vírus sejtbe történő bejutásában van szerepe. A glikoproteinek (GP) specifikus és nem specifikus kapcsolódásokkal segítik a vírus sejtbe történő bejutását, valamint a vi-

működése leáll, és a beteg többszervi elégtelenség következtében meghal. Habár az Ebola-vírus igen sokféle sejtet képes fertőzni, úgy tűnik, hogy a limfocitákról hiányzik egy fehérje, és ennek hiányában a vírus nem tud kapcsolódni a sejt felszínéhez, nem tud bejutni a sejtbe. Ennek ellenére a limfociták (különösen a T-limfociták és természetes ölképző sejtek) nagy számban halnak el, valószínűleg a filovírusok szuperantigén-aktivitása miatt, így a szervezet védekezőképessége jelentősen romlik.

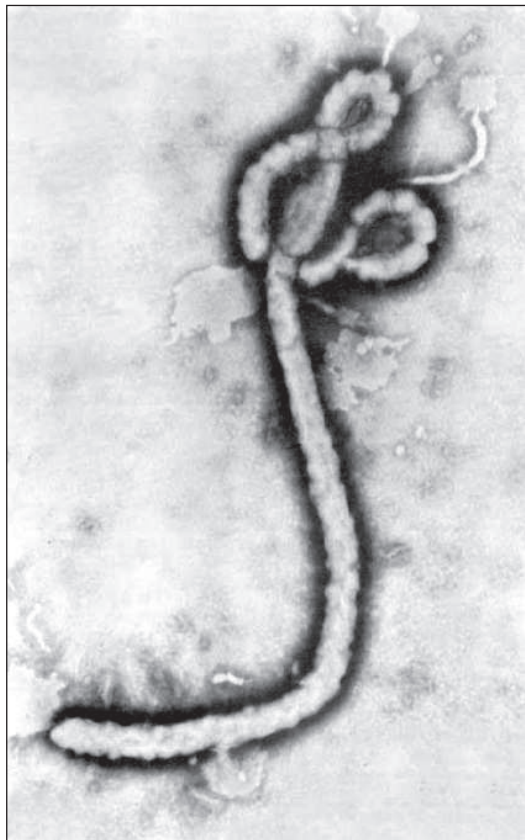
Az Ebola-vírus hordozói feltéte-



1. ábra. A Filoviridae nemzetség filogenetikai fája (<http://www.emporia.edu/dotAsset/cde33eb4-632c-4b3a-8f67-3970e2956e2d.jpg>)

rus felvételét indító jeleket továbbítanak a sejteknek. A fertőzés korai szakaszában a vírus a szervezet immunrendszerének sejtjeit, a monocitákat, a makrofágokat és a dendritikus sejteket veszi célba, ezek a sejtek a felelősek a szervezetben történő elterjedésért. Ezek a vírussal fertőzött sejtek sokféle és nagy mennyiségű gyulladáscitokint termelnek (INF, IL-6, -8, -10, -12, etc.), ami a teljes szervezetre kiterjedő gyulladáscsökkentő reakciókat vált ki, és ez vezet a beteg állapotának gyors romlásához. Érdekes, hogy tünetmentes Ebola-vírusfertőzés lezajlása során bizonyos gyulladáscitokinek (IL-1 β , IL-6, TNF- α) korai szabályozását figyelték meg. A vírus későbbi célpontjai a fibroblasztok és az ereket belülről borító endotélsejtek. Ezeket közvetlenül is károsítja, valamint az időközben termelt gyulladáscitokinek együttes hatására az érrendszer megbomlik, ödéma keletkezik, vérárvadást zavarok lépnek fel, a szervek

lehetően a gyümölcssevő denevérek (Pteropodidae család tagjai), több fajukban is kimutatták a vírus örökítő anyagát, illetve a vírus ellen termelődött ellenanyagokat. A gyümölcssevő denevéreket a vírus ugyan megfertőzi, de a fertőzés tünetmentesen zajlik le, és székletükkel, vizeletükkel, nyálukkal ürítik a kórokozót. A populáción belül folyamatosan cirkulál a vírus, a fertőzött denevérek aránya függ az évszaktól, a denevérek párzási ciklusától, a populáció koreloszlásától. Vírusellenes ellenanyagokat (szeropozitivitást) leggyakrabban felnőtt nőstény és terhes egyedekben találtak. Ezt követően a denevérek váladékai által fertőződnek a rágcsálók, antilopok, majmok, főemlősök. Ezek az állatok nem hordozzák a vírust, hanem nagy arányban megbetegednek tőle. Az emberhez hasonló elhullási arányok jellemzőek ezekre a járványokra is. A fertőzött denevérek elterjedési terü-



2. ábra. Az Ebola-vírus elektronmikroszkópos képe (<http://www.utmb.edu/virusimages>)

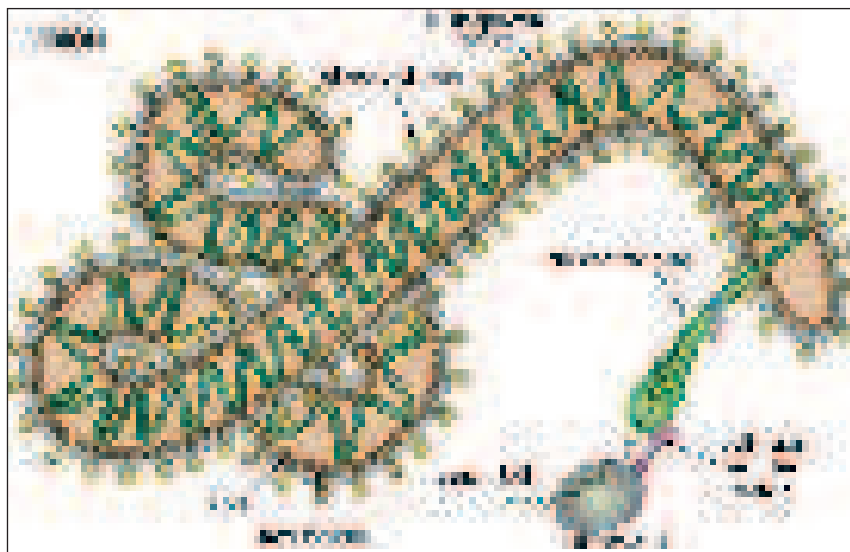
lete és a főemlősök Ebola-vírus okozta elhullási aránya előrejelzői lehetnek egy fokozódó járványveszélynek. Megfigyelték, hogy egyes vándorló denevérrpopulációk átmeneti letelepedése során nagyobb eséllyel alakultak ki Ebola-vírus okozta járványok a főemlősök között. A majmokban az emberekhez hasonló vérzéses lázra jellemző tüneteket okoz a vírus. Az emberre legtöbbször a fertőzött állatok fogyasztásával, fertőzött váladékokkal történő közvetlen érintkezéssel kerül. Afrika egyes részein a bozóthús, az elejtett vagy elhullott állatok fogyasztása (majmok, denevérek) az étkezések részei, sokszor csak ezek szolgálnak fehérjeforrásul. A fertőződés az állatok feldolgozása során történik, amikor az ember a fertőzött vérrrel, váladékokkal érintkezik. A vírus a szervezetbe a nyálkahártyán vagy a sérült bőrfelületen keresztül jut be. Ugyan a sütés-főzés a vírust elpusztítja, de Afrikában a bozóthúst nagyon gyakran nyersen is fogyasztják. Az Ebola-lázra jellemző tünetek a fertőződéstől számított 2–21 nap (átlagosan 4–10 nap) lappangási idő után jelentkeznek. A lappangási idő függ attól, hogy beteg hogyan fertőződött meg és mekkora vírusszámmal, milyen az ellenálló képessége (pl. maláriával fertőzött-e). A tünetmentes időszakban

a beteg nem fertőz. A tünetek megjelenésétől kezdve egyre nagyobb arányban ürül a vírus, és a környezetben tartózkodók, a beteget ápolók, vagy azzal érintkezésbe kerülő személyek számára egyre inkább nő a megfertőződés esélye. Fertőző vírusrészecskék vannak jelen a vérben, a nyálban, a vizeletben, a hányadékban, az anyatejben és az ondóban. Fontos kiemelni, hogy a vírus csak a fertőzött váladékokkal történő közvetlen vagy közvetett érintkezéssel terjed, légúton aeroszolként nem fertőz, de az aeroszol-generáló tevékenységek során képződő mikrocseppek a beteghez közel tartózkodók nyálkahártyájára (szem, orr, száj), bőrsérülésébe kerülve megfertőzhetik az egészséges személyeket. Kutatások szerint a megfertőződéshez 1–10 fertőző vírus is elég lehet.

Az Ebola-vírus eddig mint vérzéses (hemorrhágiás) lázat okozó vírust tartottuk számon. A klinikai kép influenza-szerű tünetekkel kezdődik: lázzal, fejfájással, hidegrázással, izom- és ízületi fájdalommal, étvágytalansággal. Ezeket alhasi fájdalom, hányinger, hányás, has-

sel járó tünetek jellemzően a betegség csúcspontján jelentkeznek, testszerte kiütések jelennek meg a bőrön, és a beavatkozások helyén, valamint a nyálkahártyával borított területekről szivárog a vér. A betegek hipovolémia (vér mennyiségének csökkenése) és többszervi elégtelenség következtében hunynak el. A korábbi Ebola-járványokra a típusos vérzéses tünetek voltak a jellemzőek, míg a jelenleg zajló nyugat-afrikai Ebola-járványban ezek a tünetek csak az esetek kb. 6%-ában jelennek meg, 60–80%-ban láz, fáradtság, étvágytalanság, hasmenés, hányás a jellemző. Ennek genetikai oka még nem tisztázott, de az örökítő anyag összetételét tekintve az eredeti 1976-os járványt okozó vírustörzstől a jelenlegi járványt okozó vírus kb. 2%-ban tér el. Laboratóriumi értékek eltérései kevésbé specifikusak, de a limfociták számának csökkenése a halállal végződő esetekben a korai szakaszban nagyobb arányú volt, mint a túlélőknél.

A betegség során a 7–11. nap között jelentkezik a fordulópont, a későbbi túlélő beteg állapota ekkor kezd javulni, a halálozás átlagosan a tünetek megjelenését követő 7–8. napon áll be. A kezelési centrumokból a 16. nap környékén került sor a betegek elbocsátására, de a teljes gyógyulás még hónapokat vesz igénybe és sok esetben visszamaradó izomsorvadással, halláskárosodással, máj-és/vagy vesekárosodással, szemérhártyagyulladásal, pszichózissal kell együtt élniük a betegséget



3. ábra. Az Ebola-vírus szerkezete (Borio et al [2002]. JAMA, 287, 2391-2405.)

menés, mellkasi fájdalom, szapora légzés, köhögés követi, majd vese- és májfunkciós zavarok. Megjelennek az érrendszer károsodásának tünetei (szem kötőhártyájának belövellése, vérnyomásesés, ödéma), valamint a neurológiai tünetek (erős fejfájás, zavarodottság, kóma). A vérzés-

leküzdőknek. A környezet szempontjából fontos, hogy az ondóban a vírus több hónapig is fertőzőképes maradhat, így a szexuális fertőzés lehetőségére fontos felhívni a figyelmet. A halálozási arány a jelenlegi járványban 50–70% között változik, de ez függ attól is, hogy a beteg mikor került

be az ellátási centrumba, az ellátás kezdeti körülményeitől, a beteg életkorától. A mostani afrikai megbetegedések alapján a 45 év feletti életkor jelentősen növeli a halálozás esélyét az afrikai lakosság körében. A vezető klinikai tünetek (láz, fejfájás, étvágyvesztés, hányás, hasmenés) alapján nincs eltérés a betegségből felgyógyultak és elhalálozott betegek között.

Az Ebola-vírusnak, mint lipidburokkal rendelkező vírusnak, a fertőtlenítőszerrel szembeni ellenálló képessége kicsi. A szappan, a klórtartalmú fertőtlenítőszer (pl. háztartási hipó tisztosítószer hígított oldata), a kvaterner (négyértékű) ammóniumvegyületek roncsolják a lipidburokot, így a vírus elveszíti fertőzőképességét. Napfény, magas hőmérséklet (60 °C 60

kimutatását csak különlegesen felszerelt magas biológiai biztonsági szintű (BSL) laboratóriumokban (kesztyűs boks BSL3 vagy BSL4) lehet elvégezni. A vírus izolálása, tenyésztése, állatkísérletek és minden további vizsgálat csak a legmagasabb biztonsági szintet biztosító ún. BSL-4 laboratóriumokban engedélyezett. Magyarországon az Országos Epidemiológiai Központban (OEK) működik ilyen laboratórium, a Nemzeti Biztonsági Laboratórium, a környező országokban egyedülként. Magyarországon a legveszélyesebb kórokozók (például az Ebola-vírus, Krími-kongói vérzéses láz vírus) diagnosztikája kötelezően ebben a laboratóriumban folyik. Akinél felmerül az Ebola-fertőzés gyanúja, annak ellátása az Egyesített Szent László

virust semlegesítő ellenanyagokat tartalmazó vérplazma használata. Ellentmondásos eredmények vannak a hatását illetően, eddig csak néhány egyedi esetben alkalmazták, és a készítmények biztonságosságával (pl. tartalmaz-e más kórokozót) is felmerülnek aggályok. Több jelenleg is terápiában használtos vagy a klinikai kísérletek vége felé közelítő antivirális szer áll tesztelés alatt. Ezek közé tartozik a Brincidofovir, amelynek tesztelése cytomegalovírusra és adenovírusra az Egyesült Államokban a végéhez közeledik, és megkapta az engedélyt a szer Ebola-vírus elleni kipróbálására. A Favipiravir szintén egy antivirális készítmény, ami a vírus RNS-dependens RNS-polimerázát gátolja, egérmoldellen hatásosnak bizonyult. A készítmények másik csoportja az ún. siRNS- (small interfering RNS, vagy csendesítő-RNS) készítmények, melyek a vírus fehérjeszintézise ellen hatnak, ilyen a TKM-Ebola, ami kombinált siRNS-készítmény nanorészecskékhöz kötve, mely a vírus három fehérjéjének (L, VP24, VP35) működését gátolja. Előnye, hogy viszonylag stabil és nagyobb mennyiségben, gyorsan termelhető. Egy másik csoport, az ún. mesterségesen előállított antitestek, mint a ZMapp, ami egy genetikailag módosított, három antitest kombinációjából álló készítmény, ez passzív immunitás létrehozásával éri el az Ebola-vírus fertőzésének gátlását. Jelenleg két vakcina-készítmény áll kipróbálás alatt Afrikában: a cAd3-ZEBOV és a VSV-EBOV. A cAd3-ZEBOV vakcina, egy olyan módosított csimpánz adenovírus, amely az Ebola-vírus glikoproteinjét kódolja és kifejezi. Eddigi tesztelések szerint a vakcina hatásosnak bizonyult főemlősmodellben, és embereken sem okozott komolyabb mellékhatásokat. A VSV-EBOV szintén a vírus glikoprotein génjét tartalmazza, ami egy gyengített vesicularis stomatitis vírusba van beépítve.

A 2014-es nyugat-afrikai Ebola-járvány a kórokozó eddig ismert történetének leg súlyosabb járványát okozza. A vírus – a korábbi vérsavók vizsgálata alapján – már régóta jelen volt a területen, de járványt még nem okozott. A járvány első áldozata 2013-ban Guineában, Gueckedou prefektúrában található Meliandou faluban, egy kétéves fiúgyerek volt, aki ismeretlen forrástól (feltételezések szerint de nevértől) megfertőződött, majd december végén meghalt. 2014. január elején a testvére, édesanyja, nagyanyja is, majd március végére a temetőken résztvevő rokonok, barátok, a kezelőorvosok és egészségügyi dolgozók közül több tucat halálesetet regisztráltak. 2014 márciusában a lyoni és hamburgi BSL-4 laboratóriumokban ki-



4. ábra. Laboratóriumi diagnosztika Guéckédou-ban, Guineában az Ebola Kezelési Központban (a képen Pályi Bernadett látható)

percen át, vagy 5 perces forralás) ugyan csak elpusztítja a kórokozót, de alacsony hőmérsékleten (4 °C), vérben, beszáradt váladékokban napokig, hetekig túlélhet. A vírus terjedésének szezonálisitása van, az esős évszakban gyakoribb.

Az Ebola-vírus diagnosztikája egyfelől egyszerű, másfelől igen bonyolult. Kimutatható a vírus örökítő anyaga (molekuláris módszerek, például polimeráz láncreakció, PCR), vagy a vírus fehérjei vagy az ellenük a szervezetben termelődött ellenanyagok (szerológiai módszerek). Lapangási idő alatt nem fertőz, sem a vírus örökítő anyaga (RNS), sem fehérjeje vagy a vírus ellen termelt ellenanyagok nem mutathatók ki a szervezetből. A tünetek megjelenésétől számított 72 órán belül már biztosan eléri az igen érzékeny valós idejű PCR alapú molekuláris kimutathatóság szintjét, szerológiailag csak ennél később lehet kimutatni. A vírus örökítő anyagának

és Szent István kórház speciálisan e célra kialakított izolációs szobáiban lehetséges, vérminta is csak itt vehető. Mivel számos betegség (pl. malária) hasonló tünetekkel jár, az elkülönítő diagnosztikának fontos szerepe van. Afrikában a betegmintákat egy, a környezettől elzárt, hypobar nyomású zárt fülkében, ún. kesztyűs boxban inaktíválják, és utána végzik el az Ebola-vírus kimutatását (4. ábra). Diagnosztikus nehézséget okoz, hogy a járvány által érintett országokban más kórokozók hasonló tüneteket okoznak, mint az Ebola-vírus kezdeti tünetei. A legnagyobb problémát az ezen a területen állandóan jelen lévő malária, a *Salmonella typhi*, mely a hastífusz kórokozója, valamint a vérzéses lázat okozó Lassa-vírus jelenti.

Az Ebola-vírus okozta betegségre nincs jelenleg hatásos kezelés, gyógyszer vagy vakcina. Egyik kísérleti terápia a túlélő betegek véréből kinyert



5. ábra. Az egyik Ebola-járvány túlélője Guéckédou-ban, Guineában
(Kis Zoltán felvétele)

zelési központokba szállítani, csak így állítható meg a vírus terjedése. A klórtartalmú vegyszerrel való fertőtlenítés, a kézmosás, az alapvető higiénés szabályok betartása megakadályozza a vírus terjedését, de Afrikában a közegészségügyi viszonyok, a folyóvíz hiánya, a csatornázatlanság mind hozzájárulnak a vírus terjedéséhez. Ezen kívül a tradicionális temetkezési szokások, melyek során a hozzátartozók lemossák a halottat, mellé fekszenek, elősegítik a vírus terjedését a közösségekben. A lakosság felvilágosítása a betegségről, a terjedés megakadályozásáról kulcsfontosságú szerepet játszik a járvány megfékezésében. Mivel a lakosság nagy része írástudatlan, plakátokon, rádión keresztül beszédekben és helyi énekes sztárok által előadott dalokkal kommunikálnak és próbálják őket meggyőzni a segítség elfogadására. Ebben a régióban a helyi lakosok nagyon bizalmatlanok a fehér emberekkel szemben, sok hiedelem él, mint például az, hogy a fehér ember hozta ide az Ebolát, hogy megölje őket és elvegye a földjeiket vagy az Ebola-vírus nem is létezik. Ezért fontos a lakossággal egy megbízható, szavahihető kapcsolat kiépítése, hogy a járványügyi felderítés sikeres lehessen. 2015. február 11-re az Ebola-vírus okozta megbetegedések száma 22 894-re nőtt, és 9177 fő halálát okozta. Guineában 3044 megbetegedés 1995 halálestet, Libériában 8881 megbetegedés és 3826 halálestet, Sierra Leonében 10 934 megbetegedés és 3341 halálestet történt, közöttük igen sok egészségügyi dolgozó vesztette életét. A vírust behurcolták a szomszédos országokba (Nigéria, Szenegál, Mali, ahol egyedi eseteket vagy kisebb helyi járványokat okozott), valamint az Amerikai Egyesült Államokba is. A betegek ápolásánál a kórházi infékciónak (egészségügyi ellátással összefüggő fertőzések megelőzésével foglalkozó gyakorlat) szabályainak (pl. megfelelő fertőtlenítés, védőeszközök helyes használata) maradéktalan betartása elengedhetetlenül szükséges a fertőzés továbbterjedésének megakadályozásában. Spanyolországban és az Amerikai Egyesült Államokban a szabályok nem megfelelő betartása miatt betegeket meg az ebolás betegek ápolásában résztvevők.

Az Ebola-vírus történetének eddigi legnagyobb járványa ma is tart és minden erőre, segítségre, tudásra, összefogásra és kitartásra szükség van ahhoz, hogy megfékezzük a kórokozót és megelőzzük a jövőben a járványok által okozott pusztítást. Mindenki, aki részt vesz ebben a harcban, bármilyen területen is küzd a kórokozó ellen, tiszteletet érdemel és megbecsülést. Írásunkat az Ebola-vírus áldozatainak emlékére ajánljuk.

mutatták a beküldött mintákból az Ebola-vírus RNS-ét, és ezt szekvenálással, elektronmikroszkóppal és vírusizolálással is megerősítették. A megbetegedések száma folyamatosan nőtt, a járvány áterjedt a szomszédos prefektúrákba, május végére elérte Guinea fővárosát, a kétmillió lakosú Conakryt is. Március végén Libéria két megyéjéből is jelentettek megbetegedéseket, július végére Libéria fővárosa, Monrovia is érintett lett. Sierra Leonéból az első esetet május 25-én jelentették Kailahunból, a guineai határ közeléből. Július végére a járvány itt is elérte a fővárost, Freetownt. Mindhárom országban zavargások nehezítették a helyi és külföldi szervezetek munkáját. Néhány alkalommal a külföldi szervezetek munkatársaira bozótvágó késekkel támadtak rá, de volt olyan járványügyi csoport, akiket kivégeztek. A higiénia, a helyi egészségügyi ellátás nagyon alacsony

szívnál, számunkra elképzelhetetlen, hogy nincs folyóvíz, ivóvíz, csatornázatlanság, szemét hever mindenütt, a betegellátásban nincs gyógyszer, nincs gumikesztyű, fertőtlenítőszer. A betegek ellátására a nemzetközi szervezetek Ebola-kezelési központokat hoztak létre, ahol a betegeket sátrakban matracokon, kiürített és átrendezett iskolákban, épületekben látják el, de ezek száma még mindig nem éri el a kívánt mennyiséget. (5. ábra). Mivel az Ebola-vírus okozta megbetegedésre hatékony terápiás és megelőző eszközök nem állnak rendelkezésre, nincs ellene gyógyszer, ezért fontos a betegek elkülönítése, és a járványügyi felderítés, hogy kivel találkozható, kitől fertőződhet meg. A feltételezhetően megfertőzött személyeket 21 napig követik, megfigyelik, vannak-e tünetei. Igyekeznek felderíteni a fertőzési láncolatot, a tüneteket mutató egyéneket minél hamarabb izolálni, a betegeket a ke-