



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



ISSN 0133-5464

LXXV. ÉVFOLYAM



1/2022

FERRING GASZTROENTEROLÓGIA

Egyesített erővel a remisszó eléréséért
enyhe-, közép súlyos colitis ulcerosa akut fellángolásának kezelésére



PENTASA®



CORTIMENT®



Pentasa® 4g retard granulátum (OGYI-T-4798/06), 4000mg meszazalin tasakonként. Pentasa® 2g retard granulátum (OGYI-T-4798/04), 2000mg meszazalin tasakonként. Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2021. július 5.

Cortiment® 9mg retard tabletta (OGYI-T-22753/01). Egy tabletta 9mg budeszolidot tartalmaz. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2020. szeptember 18.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! „A hatályos alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/) honlapján. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ: Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása.

Az aktuális árakat a www.neak.gov.hu oldalon hozzáférhető adatok alapján közöltük.
Az anyaglezárás dátuma: 2021. július 12.

Termék	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár	Normatív támogatás összege	Térítési díj normatív támogatás esetén	Emelt támogatás összege (EÜ 90 %, 11/b)	Térítési díj emelt támogatás esetén
Pentasa® 4g retard granulátum 30x tasakban	25 445 Ft	6 361 Ft	19 084 Ft	22 901 Ft	2 544 Ft
Pentasa® 2g retard granulátum 60x tasakban	25 445 Ft	6 361 Ft	19 084 Ft	22 901 Ft	2 544 Ft
Cortiment® 9mg retard tabletta 30x buboréksomagolásban	29 958 Ft	0 Ft	29 958 Ft	26 962 Ft	2 996 Ft



Ferring Magyarország Kft.
1138 Budapest, Tomori utca 34.
Tel.: 06-1-236 3800, Fax: 06 1 236-3899
e-mail: ferring@ferring.hu

HU-GAS-2100121

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

DR. KENESSEY ISTVÁN DR. ABONYI-TÓTH ZSOLT DR. BOGOS KRISZTINA DR. KERPEL-FRONIUS ANNA DR. KISS ZOLTÁN DR. MOLDVAY JUDIT DR. ROXIN GYÖRGY DR. SURJÁN ORSOLYA DR. WÉBER ANDRÁS DR. WITTMANN ISTVÁN DR. SURJÁN GYÖRGY DR. KÁSLER MIKLÓS	5	EREDETI KÖZLEMÉNYEK A KORONAVÍRUSSEL ÖSSZEFÜGGŐ HALÁLOZÁS VIZSGÁLATA MAGYARORSZÁGON ÉS A VISEGRÁDI EGYÜTTMŰKÖDÉS ORSZÁGAIBAN 2020-2021-BEN
DR. TIHANYI LÁSZLÓ DR. VERESS GÁBOR	14	AZ ELSŐ 200 POSZT-COVID BETEG AMBULÁNS KÖVETÉSÉVEL SZERZETT TAPASZTALATAINK
DR. BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS	18	ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK OLTÁS ÉS GASZTROENTEROLÓGIA: MÚLT, JELEN ÉS JÖVŐ
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. JUHÁSZ MÁRK DR. MIHÁLY EMESE DR. TULASSAY ZSOLT	27	EOSINOPHILIÁVAL JÁRÓ TÁPCSATORNAI BETEGSÉGEK
DR. KRUTSAY MIKLÓS	34	MŰVÉSZET A PÁPAI UDVAR
DR. KRUTSAY MIKLÓS	38	AZ EGRI SÉTA FOLYTATÁSA
BODNÁR DÁNIEL	43	SINKÓ VERONIKA MŰVÉSZETE
BODNÁR DÁNIEL	48	AKNAY JÁNOS KRISZTUSAI

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Ezek mellett esettanulmányoknak, összefoglaló irodalmi referátumoknak, a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, módszertani leveleknek is szívesen adunk helyet. Várunk társasági híradásokat, előrejelzést tervezett rendezvényekről, kongresszusi beszámolókat, kollégiumi határozatokat, könyvismertetőket és szakmátörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a „Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; 336: 309-315., friss elektronikus változat: <http://www.ICMJE.org>) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadás-kivonat vagy PhD-értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinkai Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történnek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, a kivitelezést, az ellenőrzést, valamint a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system” szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közlésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A szerző értesítést kap a szerkesztőségtől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – készülhet az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. a kézirat közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, amelyben a nyomdai hibák és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szakkifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazunk, lényeges, hogy **az adott ki-fejezés írásmódja egységes legyen.**
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint, fonetikusán javasoljuk általában írni:** a társudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimek neveit (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálóeljárásokat [elektrokardiográf(ia), biopszia, komputertomográf], gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat elektronikus úton (e-mail: szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu) kérjük a szerkesztőségbe továbbítani. *Eredeti munka* megírásakor

célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat teljes terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük külön dokumentumban mellékelni. Valamennyi ábrát és táblázatot sorszámmal és címmel kell ellátni. A szövegben minden ábrára és táblázatra hivatkozni kell.

- A táblázatokat Word dokumentumként, szerkeszthető formában kérjük.
- A grafikus ábrákat a Kiadó árajzoltatja.
- **A fényképeket digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük,** lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatartozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy az ábrákat ne helyezték Word vagy PowerPoint dokumentumba, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltüntetésével), vagyis **a másolt ábrát, táblázatot, fotót stb. közléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve kiadójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Élő személy felismerhető képének közléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitakarás szükséges.

Összefoglalás

A kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást kérünk mellékelni (3. személyt használva). Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve (keresztnév rövidítve) és dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, ezek száma ne haladja meg a harmincat. A hivatkozások az első három szerző nevét felsorolva (további szerzők esetén az „és mtsai” kiegészítéssel), a dolgozat címét és a megjelenés helyét és idejét tartalmazzák a következő módon: Green J, Jot TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; 331: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos címrövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. Wilson SE, Williams RA (szerk.): Vascular Surgery 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In.” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: Kaul S, Diamond GA: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145(1): 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az **idézési sorrend szerint sorszámozva** kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 karakter terjedelmű életrajzt (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail-címét közölni.

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Buzás György Miklós

Egyetemi diplomáját 50 éve, 1972-ben szerezte a kolozsvári Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetemen. 1978-ban Bukarestben belgyógyászati szakvizsgát tett, 1991-ben Budapesten gasztroenterológusi szakképesítést szerzett, 2014-ben diabetológiai licencvizsgát tett. PhD értekezését 2007-ben védte meg. Érdeklődési és kutatási területe: Helicobacter pylori-fertőzés és a tejcukorérzékenység. Szakmatörténeti könyveiben a gasztroenterológia, a peptikus fekély, a diabetes mellitus és az ultrahang-diagnosztika kialakulásával foglalkozott.

Dr. Herszényi László

1985-ben végzett a Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 1987–2016 között a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa. 2016. július 1-től a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ (Honvéd Kórház) Gasztroenterológiai Osztályának osztályvezető főorvosa. PhD fokozatát 1997-ben szerezte, 2010-ben habilitált, 2010 óta a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) doktora. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus és klinikai farmakológus szakorvos. 2012-ben egészségügyi menedzseri másoddiplomát szerzett a Semmelweis Egyetemen. 2016–2018 között a Magyar Gasztroenterológiai Társaság elnöke, a Magyar Belgyógyász Társaság főtitkára, a Gasztroenterológiai-Hepatológiai Szakmai Kollégium Tanácsadó Testület tagja. Az Európai Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja (UEG United European Gastroenterology – General Assembly), az EAGEN (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition) tagja.

Dr. Kenessey István

2002-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Ezt követően daganatkutatói állásban dolgozott az I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetben, majd PhD-hallgatóként az Országos Onkológiai Intézet Tumorprogressziós Osztályán. 2010-ben szerzett doktori fokozatot. 2006 és 2012 között patológus rezidensként dolgozott előbb az Országos Onkológiai Intézetben, majd a Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézetében (ma: Patológiai, Igazságügyi és Biztosítás Orvostani Intézet). Jelenleg egyetemi adjunktusként ez utóbbi munkahelyen dolgozik. 2015 óta az Országos Onkológiai Intézet Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ osztályvezetői beosztását tölti be, ennek keretében a hazai rosszindulatú daganatos betegségek epidemiológiájával foglalkozik. Tudományos érdeklődése a daganatprogressziós mechanizmusok mellett a daganatok előfordulásának felmérésére, a daganatellenes kezelések hatékonyságának felmérésére irányul. Az a Magyar Tudományos Művek Tárában nevéhez 169 tudományos közlemény köthető, ebből 151 folyóiratcikk, 1414 független hivatkozással.

Dr. Tihanyi László

A balatonfüredi Állami Szívkórház osztályvezető főorvosa. 2021 áprilisa óta vezeti a Kórház poszt-COVID kardiológiai szakambulanciáját. Szakvizsgái: belgyógyászat, kardiológia, orvosi rehabilitáció (kardiológia). Érdeklődési területe az echokardiográfia és a kardiológiai rehabilitáció.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczy Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Czákó László

Dr. Dank Magdolna

Dr. Domján Gyula

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járai Zoltán

Dr. Krutsay Miklós

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szekanez Zoltán

Dr. Taller András

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Harthmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzon:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítótér: Bede Tamásné

Nyomdai munkálatok:

Mega-Galaxis Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2022

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely

formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET: medkiad@medicinazrt.hu

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2022/2-3. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Jakab Anna, Dr. Micsik Tamás: A tápcsatornai daganatok molekuláris genetikája

Dr. Altorjay István: Tápcsatornai lymphomák

Dr. Taller András: Gyógyszerek okozta vastagbélkárosodás

Dr. Szekanecz Zoltán: A COVID rejtelsei

Dr. Nagy Viktor, Dr. Kalabay László: A hypertóniás krízis kezelése a legújabb módszertani irányelvek alapján

Művészeti cikkek

Könyvismertetés

A KORONAVÍRUSSEL ÖSSZEFÜGGŐ HALÁLOZÁS VIZSGÁLATA MAGYARORSZÁGON ÉS A VISEGRÁDI EGYÜTTMŰKÖDÉS ORSZÁGAIBAN 2020–2021-BEN

Dr. Kenessey István^(1, 2), Dr. Abonyi-Tóth Zsolt^(3, 4, 9), Dr. Bogos Krisztina⁽⁵⁾, Dr. Kerpel-Fronius Anna⁽⁵⁾, Dr. Kiss Zoltán^(6, 7), Dr. Moldvay Judit^(2, 5), Dr. Roxin György⁽³⁾, Dr. Surján Orsolya⁽⁸⁾, Dr. Wéber András^(1, 9), Dr. Wittmann István⁽⁷⁾, Dr. Surján György^(10, 11), Dr. Kásler Miklós⁽¹⁰⁾

(1) Országos Onkológiai Intézet, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítás Orvostani Intézet, Budapest

(3) RxTarget Kft., Szolnok

(4) Állatorvostudományi Egyetem, Biomatematikai és Számítástechnikai Tanszék Budapest

(5) Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

(6) MSD Pharma Hungary Kft., Budapest

(7) Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

(8) Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest

(9) International Agency for Research on Cancer (IARC/WHO), Cancer Surveillance Branch, Lyon

(10) Emberi Erőforrások Minisztériuma, Budapest

(11) Semmelweis Egyetem, Digitális Egészségtudományi Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Ugyan az Egészségügyi Világszervezet irányelvei meghatározták a COVID-19 okozta halálozás definícióját, azonban az egyes országokban a mortalitási adatok közzététele eltérő módszertannal történik. Ennek következtében a jelentett esetszámok alapján végzett nemzetközi összevetés nehézkes, abból könnyen téves következtetéseket lehet levonni. A jelentett esetszámoknál megbízhatóbb a többlethalálozás mérése az egyes országok koronavírus-járvány veszteségeinek összevetésekor. Az EUROSTAT demográfiai adatai és a Johns Hopkins egyetem által publikált koronavírus halálozás adatai alapján összehasonlítottuk a 2020–2021-es éveknek a 2016–2019-es évek időszaki átlagához viszonyított többlethalálozást abszolút számokban, illetve a standardizált halálozási ráták alapján. A járványos évek többlethalálozását összevetettük az egyes országok által hivatalosan jelentett koronavírus halálozási adatokkal. A 2020–21-es időszakban vizsgált európai országok közül Magyarországon a 7. legmagasabb volt az 1 millió főre jutó többlethalálozás. A V4 országokat tekintve nálunk volt a legkisebb eltérés a hivatalosan jelentett koronavírus halálozás és a többlethalálozás között (a jelentett halálozás a többlethalálozás 109,3%-a). A standardizált többlethalálozás mértéke a V4-ek közül nálunk volt a legalacsonyabb, akár a pandémia első évét önállóan, akár a 2020–2021-es időszakot néztük. A standardizált többlethalálozás vizsgálata objektív összehasonlítást tesz lehetővé. A V4 országok közül Magyarország jelentett esetszámai közelítették a legjobban a többlethalálozást, emellett ez a mutató a 2016–2019-es átlag százalékában, egymillió lakosra vetítve és a standardizált halálozási arányszám tekintetében is a legkisebbnek bizonyult.

Kulcsszavak: COVID-19, járvány, mortalitás, többlethalálozás, nemzetközi összehasonlítás

Kenessey I, Abonyi-Tóth Zs, Bogos K, Kerpel-Fronius A, Kiss Z, Moldvay J, Roxin Gy, Surján O, Wéber A, Wittmann I, Surján Gy, Kásler M: ANALYSIS OF CORONAVIRUS RELATED DEATH IN HUNGARY AND VISEGRAD GROUP COUNTRIES IN 2020-2021

SUMMARY: Although definition of COVID-19 mortality has been defined in World Health Organization guidelines, mortality data are published using different methods in different countries. Consequently, international comparisons based on reported COVID-19 mortality numbers are difficult and easily leads to mistaken conclusions. More reliable approach is to use excess mortality whenever we are comparing coronavirus epidemic losses across countries. Based on EUROSTAT demographic data and coronavirus mortality data published by Johns Hopkins University, we compared the excess mortality of 2020-2021 periods compared to the mean of prior period, 2016-2019 as well as compared the standardized mortality rates. Cumulative excess mortality of whole epidemic years was compared with coronavirus related mortality data, officially reported by each country. During the 2020-21 period, Hungary had the 7th highest death rate per 1 million inhabitants in comparison of the European countries. Among V4 countries, Hungary had the smallest discrepancy between offi-

cially reported coronavirus mortality and excess mortality (reported mortality was 109.3% of excess mortality). Hungarian standardized, cumulative excess mortality rate was the lowest within the V4, regardless we were taking the first year of the pandemic alone or the whole period of 2020-2021. Analysis of standardized excess mortality provides an objective comparison. Among the V4 countries, the reported COVID related mortality approximated the excess mortality the best in Hungary, while the Hungarian excess mortality was the lowest even if it was expressed per one million inhabitants or calculated in standardized mortality rate.

Keywords: COVID-19, pandemic, mortality, excess mortality, international comparison

Magy Belorv Arch 2022; 75: 5–13.

A SARS-COV2 okozta koronavírus-betegség (COVID-19) első eseteit 2019 decemberében a kínai Wuhan városában azonosították.¹ Az első európai eseteket Franciaországból jelentették 2020. január 24-én.² A koronavírusjárvány első jelentős hulláma 2020 kora tavasszal ért el Európába, Magyarországon az első esetet március 4-én azonosították. A WHO a COVID-19-et 2020. március 11-én világjárványnak minősítette.³ Európában 2021 végéig több, mint 98 millió megerősített COVID-19 eset fordult elő, amely összességében 1,6 millió jelentett halálesettel járt.^{4,5}

A COVID-19 járványhullámokat regionálisan összehasonlítva határozott különbség mutatkozott a nyugat-európai és a közép-európai országok dinamikája között. Az első hullám során, 2020 tavaszán számos nyugat- és dél-európai ország rohamosan növekvő számú fertőzéssel és halálesettel szembesült. Spanyolország és Olaszország a világjárvány epicentruma lett Európában. Más országokban azonban az időben meghozott korlátozási intézkedések és a társadalmi távolságtartás miatt viszonylag kevés COVID-19 okozta fertőzés és halálozás volt. Így a közép-európai országokat az első hullám viszonylag megkímélte.⁶

A nyári időszakban a fertőzés alacsonyabb intenzitással terjedt tovább, emiatt több ország enyhítette korlátozásait, és újból megnyitotta határait. Ezt követően a legtöbb európai országot 2020 őszén elérte a pandémia második hulláma, amely sok országban az első hullámnál súlyosabbnak bizonyult, most már a közép-kelet-európai országokban is magas fertőzöttségi rátát és kiemelkedő mortalitást okozva.

A különböző vírusmutánsok megjelenése világszerte újabb és újabb hullámokat generált. Ennek megfelelően a közép-kelet-európai országokban 2021 őszén is jelentős járványhullám volt észlelhető, amely az év végére, a 2022. év elejére leszálló ágba került. Ezzel szemben több nyugat-, illetve dél-európai országban 2021 őszén nem volt nagy járványhullám, a delta vírusvariáns hatása inkább 2021 nyarán volt észlelhető, ugyanakkor az omikron megjelenésével már 2021 végén, 2022 elején elkezdett jelentősen emelkedni az eset-szám.

Magyarországon eddig a járvány öt hullámát azonosíthattuk, amelyek közül az első kettőt az eredeti wuhani törzs, a 2021 első félévére eső harmadik hullá-

mot az ún. alfa- vagy brit mutáns (B.1.1.7), a negyediket a delta- (B.1.617.2), az ötödiket pedig az omikron (B.1.1.529) mutáns jelenléte dominálta.⁷

A magyarországi járvány első hullámában az eset-számok és a lakosság számához viszonyított halálozás viszonylagosan alacsony volt ugyan, de a regisztrált megbetegedések számához képest a jelentett halálesetek száma nemzetközi összehasonlításban kedvezőtlennek mutatkozott. Ez az ellentmondás önmagában is utal arra, hogy az általában publikált járványmutatók nemzetközi összehasonlításra történő felhasználhatósága erősen korlátozott.⁸ Ennek okai a következők:

1. Országokként eltérő tesztelési protokollok miatt a regisztrált esetek száma nem hasonlítható össze. A WHO által kiadott irányelv meghatározza az esetdefiníciót, a mikrobiológiai igazolás kritériumait, azonban a tesztelési protokoll kialakítására csak útmutatóként szolgál, a gyakorlatot minden állam maga határozza meg.⁹ Emiatt a regisztrált esetszámok országok közötti összehasonlítása statisztikailag releváns módon nem lehetséges.
2. Országokként eltérő szabályokat alkalmaztak arra vonatkozóan, hogy milyen haláleseteket tekintenek a koronavírussal összefüggőnek.¹⁰ A kérdéssel átfogóan foglalkozó közleményt nem találtunk, de számos cikk mutat rá a többlethalálozás és a jelentett COVID halálozás közötti országokként eltérő különbségre.⁸ A COVID-19-cel összefüggő halálozás kérdésében a WHO útmutatót tett közzé, eszerint azt tekinthetjük COVID-19 fertőzéssel összefüggő halálozásnak, ahol a COVID-19 betegség tünetei fennállnak, a SARS-CoV-2 vírusfertőzés valószínűsíthető vagy igazolt, és nincs egyéb nyilvánvalóan nem COVID-19-cel összefüggő halálok (pl. trauma), valamint a COVID-19 betegség és a halál ideje között nem volt gyógyultnak tekinthető a beteg.¹¹ A legtöbb esetben nem áll fenn egyértelműen egyéb halálok, azonban van olyan súlyos alapbetegség, amely mellett a COVID-19 súlyos lefolyásának nagyobb kockázata van. Sok esetben nehéz eldönteni, hogy a beteg a súlyos alapbetegsége vagy a fertőzés következtében halt-e meg, erre a boncolási és klinikai adatok

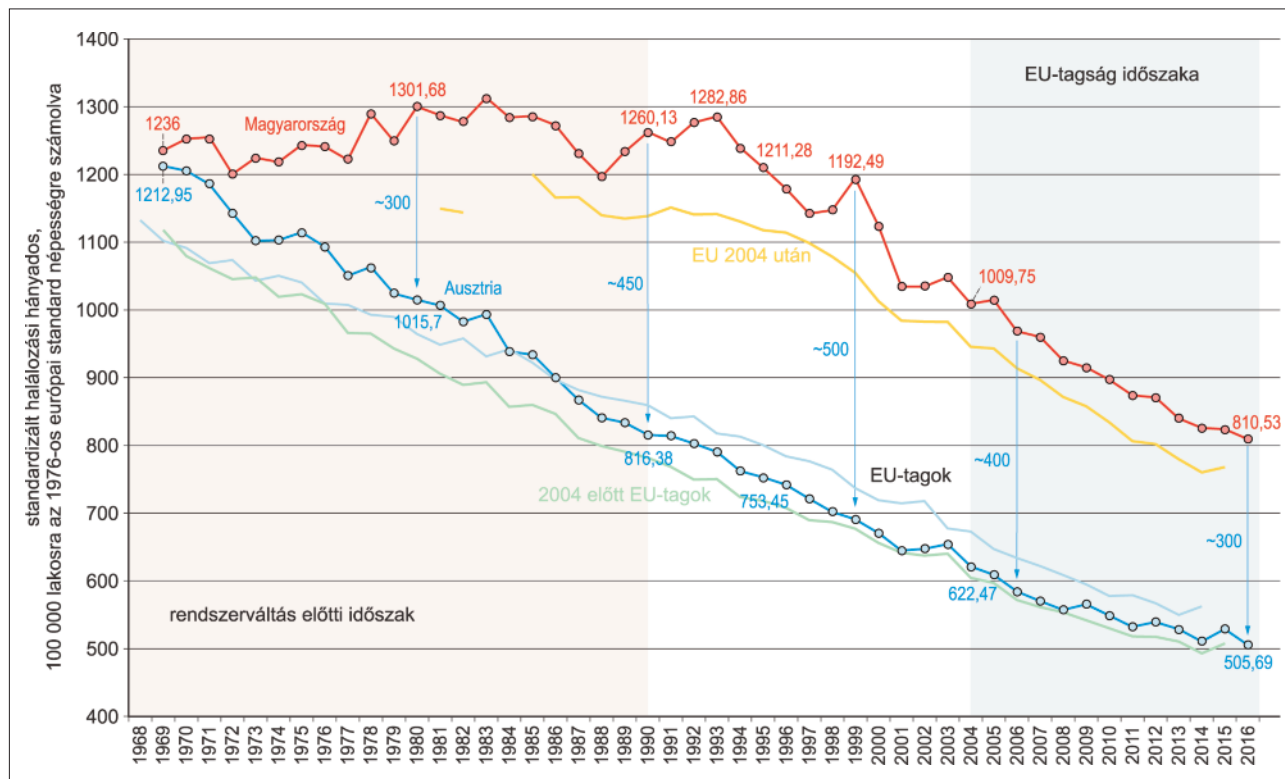
gondos összevetése adhat csak választ.^{12, 13} A COVID-19 mint halálok és az igazolt COVID-19 fertőzöttek halálozása a fenti okok miatt sok esetben nem fedi egymást. Magyarország, a WHO útmutató alapján minden igazolt COVID-19 fertőzött halálát COVID-19 mortalitásként jelenti le, abban az esetben, ha a halálozások még nem gyógyult még a COVID-19-ből, illetve nincs egyéb nyilvánvaló halálok.

3. Tekintve, hogy az időskor kiemelt kockázati tényező, az egyes országok eltérő koreloszlása alapvetően befolyásolja a halálozást.¹⁴
4. A krónikus betegségek együttes fennállása rontja a fertőzöttek túlélési esélyeit, vagyis ezeknek a betegségeknek az országonként eltérő prevalenciája szintén kihat a halálozásra. Emiatt például az Európai Unión belül a halálozási mutatók összevetését a 2004 előtt és után csatlakozott országok csoportjaiban külön érdemes vizsgálni, így kiküszöbölve a gazdasági, szociális és kulturális tényezők hatását (1. ábra).

Számos közlemény született, amelyben a fenti okok miatt az egyes országok koronavírus-halálozási adatait a deklarált haláloktól függetlenül úgy próbálták vizsgálni, hogy a járvány időszaka alatt észlelt összes halálozást a járvány előtti évek halálozási adataival hason-

lították össze.^{8, 15, 16} Ez az úgynevezett többlethalálozás (excess mortality) számítási módja azonban korántsem egyszerű. A legegyszerűbb eljárás, hogy a 2020-as és 2021-es év halálozási adatait az utolsó járványmentes évhez, 2019-hez hasonlítják. Az egyes évek halálozása azonban minden országban elég jelentős ingadozást mutat, például attól függően, hogy az adott évben mennyire volt intenzív az influenzajárvány, vagy volt-e extrém nyári hőség.^{17, 18} Jobb megoldás ezért, ha nem egyetlen évhez, hanem a járvány előtti négy vagy öt év átlagához viszonyítunk. Az így számolt többlethalálozás azonban még mindig erősen függeni fog az adott ország korösszetételétől és a koronavírus-halálozás szempontjából jelentős krónikus betegségek gyakoriságától. Érdemes ezért olyan országokkal végezni a többlethalálozás összehasonlítását, ahol a korösszetétel, morbiditási és mortalitási adatok azonos trend szerint alakulnak.

A fenti problémák miatt célul tűztük ki, hogy az elérhető adatok alapján a magyarországi koronavírus-halálozási adatokat olyan összefüggésben vizsgáljuk, amely a leginkább alkalmas nemzetközi összehasonlításra. Az összevetést elsősorban a Visegrádi Együttműködés (V4) országaival végeztük el, mivel a fent bemutatott, halálozást befolyásoló tényezők talán ezekben az országokban hasonlítanak legjobban hozzánk.



1. ábra. A 2004 előtt és után csatlakozott EU-tagországok halálozási mutatóinak alakulása 1968 és 2018 között
(Forrás: European Health Information Gateway, <https://gateway.euro.who.int/en/>)

Adatok és módszerek

Adatforrások

Az éves halálozási adatokat az Európai Statisztikai Hivatal (EUROSTAT) heti halálozási adatbázisa alapján számoltuk, 0–84 év között öt éves korcsoportonként, a 84 év fölöttieket pedig egy csoportba összevontan.¹⁹ V4 országok közül Csehország esetében a 2021-es évre vonatkozóan az 52. hét adata az utolsó letöltéskor még nem állt rendelkezésre, ezért az 1–51. hét összegét 52/51-gyel szorozva extrapoláltuk a teljes évre. A heti halálozási adatokra azért volt szükségünk, mert az egész éves adatok 2021-re vonatkozóan még nem állnak rendelkezésre. Az ISO 8601 szabvány szerint számolt hetek minden esetben hétfővel kezdődnek, ezért az első és utolsó hét általában nem pontosan január 1-gyel kezdődik, illetve nem december 31-gyel végződik. Az ebből adódó minimális hibától eltekintettünk. A Magyarországra vonatkozó adatokat a KSH adatbázisban is ellenőriztünk, mely megegyezett az EUROSTAT adatbázisban közölt adatokkal.

Ugyancsak az EUROSTAT adatbázisából vettük az egyes országok 5 éves korcsoportos lakosság számát a 2016–2021-es időszakra évente (a 84 fölöttieket egy korcsoportba összevonva).²⁰

A koronavírussal összefüggő halálozásként jelentett adatokat Magyarországra vonatkozóan a Nemzeti Népegészségügyi Központban vezetett Koronavírus Regiszter adatbázisából vettük. A többi Európai Unió országára, köztük a visegrádi országokra vonatkozóan a Johns Hopkins Egyetem adatbázisából vettük a vizsgált 2020-as és 2021-es év végi kumulált eredményeket.²¹

Számítások

Első lépésben kiszámítottuk a 2016–2019. évek halálozási átlagát a vizsgált európai országok mindegyikére (bázishalálozás). A kumulatív többlethalálozást úgy számoltuk, hogy a 2020-as év mortalitási adataiból, illetve a 2020-as és 2021-es évek halálozásának összegéből kivontuk a bázishalálozást. A többlethalálozást a bázishalálozás százalékában és egymillió lakosra vonatkoztatva is kiszámítottuk.

Kiszámítottuk továbbá, hogy az így kapott többlethalálozás hány százalékát teszi ki az egyes országok által jelentett koronavírussal összefüggő halálesetek száma.

A kumulatív többlethalálozást heti bontásban vizsgálva mutatjuk be a járvány dinamikáját a V4 országokban.

A nyers számok összehasonlítása közismerten megtehető lehet az egyes országok eltérő korösszetétele folytán. Ezért az abszolút halálozási adatok mellett kiszámítottuk az egyes országok nyers (CDR), valamint a standard európai népességre (2013-as verzió) standardizált halálozási arányszámokat is (SDR).²² Meg-

határoztuk az SDR értékek 2016–2019-es évekre vonatkozó átlagát, és ehhez viszonyítva az SDR-nek a járvány két éve (2020 és 2021) alatt jelentkező kumulált többletét, amelyet százalékosan viszonyítottunk a 2016–2019-es évek átlagához. Ezzel a módszerrel mind a vizsgált eltérő korösszetételéből, mind pedig a történelmileg örökölt eltérő halálozási arányszámából adódó eltéréseket korrigáltuk.

Eredmények

A halálozás abszolút számokban

Európai összevetésben Magyarország 7. helyen van az 1 millió főre vetített 2020-21-es többlethalálozásban (*1. táblázat*). A többlethalálozás és a jelentett COVID-halálozás nyers számainak összehasonlítása jól látható, hogy Magyarország esetében a jelentett COVID-halálozás a kumulatív többlethalálozás 109 százalékát tette ki.

A két paraméter közötti legkisebb eltérés Svájc és Franciaország esetén mutatkozott. Ausztria, Bulgária, Ciprus, Csehország, Dánia, Észtország, Görögország, Hollandia, Horvátország, Lengyelország, Lettország, Litvánia, Málta, Németország, Portugália, Románia, Spanyolország, Szlovákia és Szlovénia esetén a jelentett COVID-halálozás alatta maradt a többlethalálozásnak. Ezzel szemben Belgium, Liechtenstein, Luxemburg, Norvégia, Olaszország és Svédország esetén a jelentett COVID-halálozás jelentősen meghaladta a többlethalálozást.

A vizsgált országok 1 millió főre vetített COVID-halálozását tekintve Magyarország a 2. helyen végzett.

A V4-es országokat szorosabban megvizsgálva megállapíthatjuk, hogy a jelentett COVID-halálozás Csehországot tekintve kismértékben (85,2%), Szlovákia (69,5%) és Lengyelország (51,6%) esetén pedig nagymértékben alatta marad a többlethalálozásnak (*2. ábra*). Ebben az összevetésben az 1 millió főre jutó többlethalálozás Magyarországon volt a legalacsonyabb.

Az EUROSTAT adatai alapján számolt kumulatív többlethalálozást heti bontásban követve látható, hogy milyen dinamikával zajlott a koronavírus-járvány a 2020–2021-es időszakban (*3. ábra*).

A görbék lefutásából jól látszik, hogy 2020 elején a 9-10. hétig Magyarországon kevesebben haltak meg, mint a korábbi évek átlaga (piros vonal), mely halálozási deficit a koronavírus-járvány első hullámában, sőt egészen a 2020-as év 44. hétig fennmaradt. A járvány első hulláma során a másik három Visegrádi országban sem haladta meg a kumulált többlethalálozás a korábbi évek átlagát.

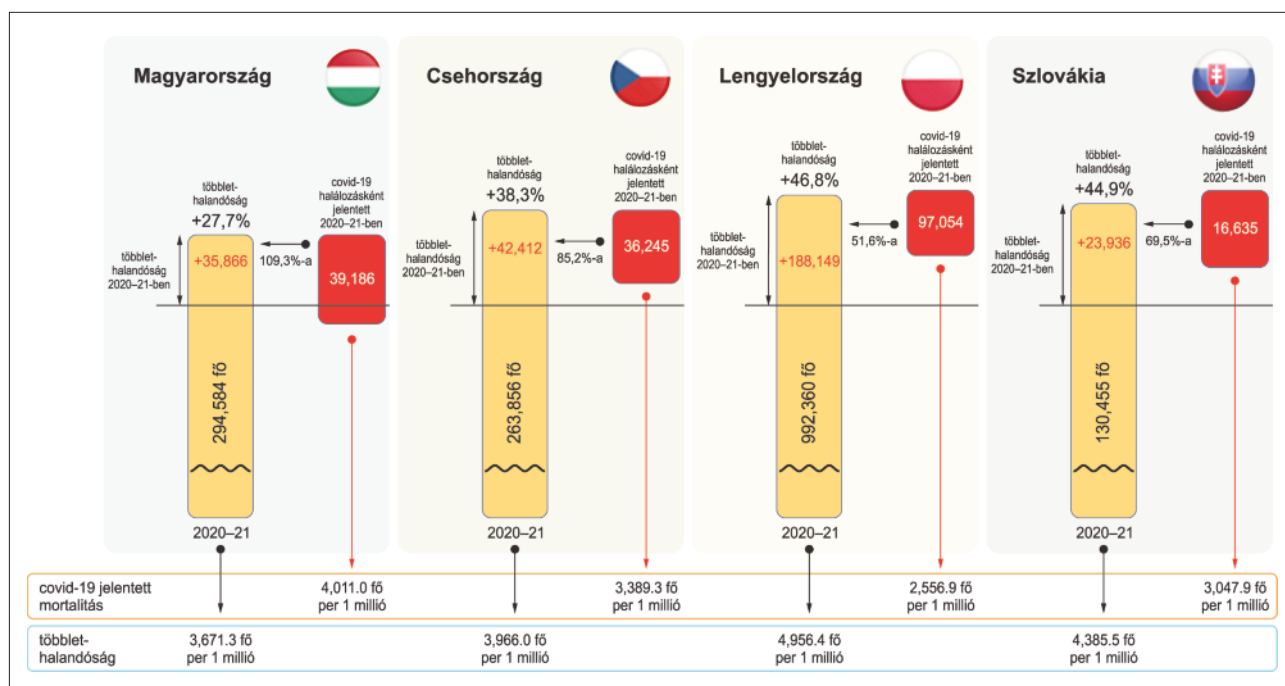
A 25. héttől a 40. hétig Szlovákiában és Lengyelországban már enyhén emelkedett a többlethalandóság, ezt követően viszont mind a négy Visegrádi országban jelentős emelkedésnek indult. Ugyanakkor az emelkedés mértéke Lengyelországban és Szlovákiában

1. táblázat. A többlethalálozás és a COVID-19-nek tulajdonított halálozás viszonya

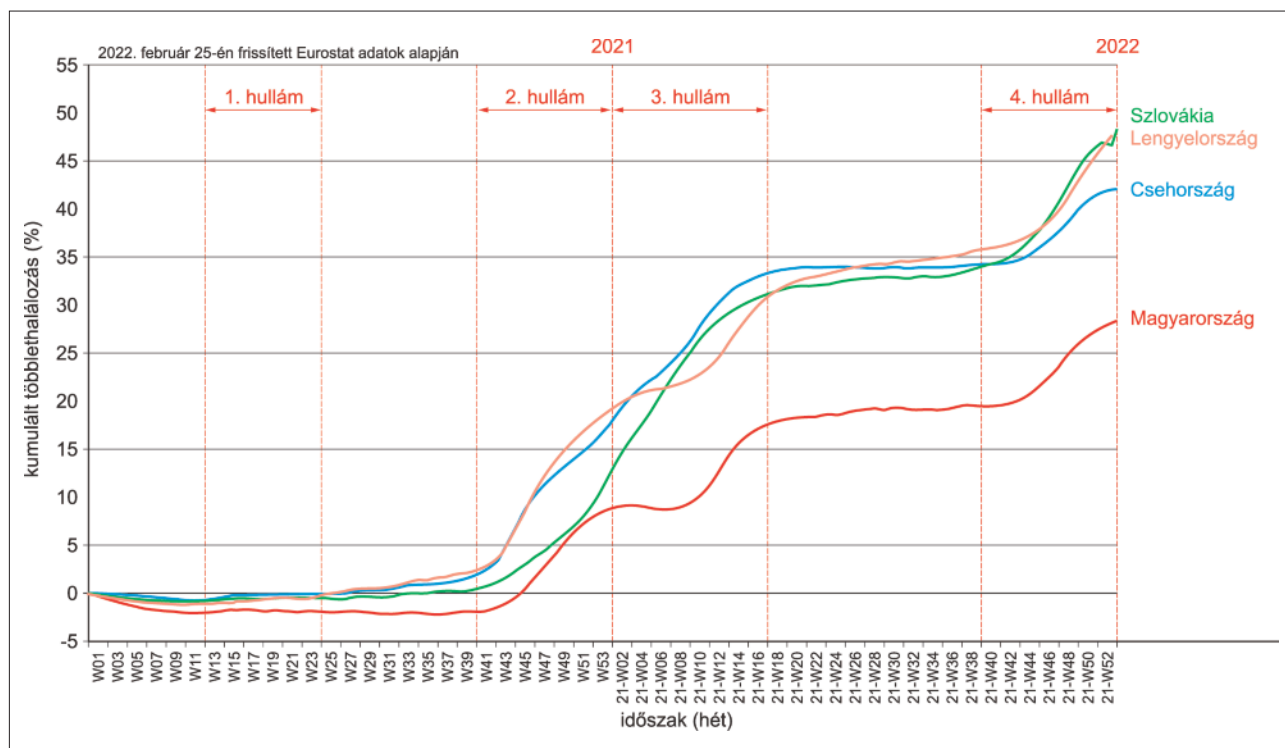
EUROSTAT halálzási adatok										Többiethalaldóság				Jelentett COVID-19 halálózás (2020-21)					
Ország	2016-19 átlag (fő)	2020 időszak (hét) (52. hét)	2020 halálózás 2021 időszak (hét) (adott hétig)	2021 halálózás (adott hétig)	2020. év	2021. év	2020-2021 összes	2020-2021 többlet %	Sorrend	Többlet-halaldóság 1 millió főre	Sorrend	Jelentett Covid-19 halálózás % a 2020. (2021. dec. 31-ig)	Többlet-halaldóság 1 millió főre (2020-21)	Sorrend	Jelentett Covid-19 halálózás 1 millió főre (2020-21)	Sorrend			
Anglia (UK)	598 981	52	671 078	52	NA	72 097	NA	12,0%	NA	1 075,7	25	148 737	NA	NA	2 219,1	13			
Ausztria	80 943	52	89 549	52	89 871	8 606	8 928	21,7%	17	1 969,8	16	6 222	13 733	78,3%	15	1 542,8	19		
Belgium	108 897	52	125 991	52	112 114	17 094	3 217	20 312	18,7%	20	1 762,8	19	19 528	28 331	139,5%	4	2 458,8	10	
Bulgária	108 093	52	122 946	52	148 408	14 853	40 315	55 169	51,0%	1	7 936,2	1	7 576	30 955	56,1%	24	4 453,0	1	
Ciprus	5 868	52	6 329	52	6 942	461	1 074	1 535	26,1%	12	1 728,0	21	120	638	41,6%	28	718,5	27	
Csehország	110 722	52	127 796	51	136 060	17 074	25 338	42 412	38,3%	5	3 966,0	5	11 580	36 129	85,2%	12	3 378,5	3	
Dánia	53 641	52	54 219	52	57 020	578	3 397	3 957	7,4%	28	679,5	28	1 298	3 267	82,6%	13	561,1	28	
Esztonország	15 452	52	15 689	52	18 691	238	3 240	3 477	22,5%	15	2 616,3	12	229	1 932	55,6%	25	1 453,8	22	
Finnország	53 801	52	55 060	52	56 868	1 259	3 067	4 326	8,0%	27	782,9	27	592	1 714	39,6%	29	310,2	29	
Franciaország	602 483	52	664 022	52	657 609	61 539	55 126	116 664	19,4%	19	1 733,0	20	64 644	123 805	106,1%	8	1 839,0	17	
Görögország	121 666	52	130 288	52	143 586	8 622	21 920	30 542	25,1%	13	2 849,5	11	4 838	20 790	68,1%	21	1 939,6	14	
Hollandia	150 665	52	167 167	52	170 051	16 503	19 387	35 889	23,8%	14	2 061,7	15	11 459	20 999	58,5%	22	1 206,3	25	
Horvátország	52 171	52	56 416	52	62 373	4 245	10 202	14 447	27,7%	8	3 559,9	8	3 671	12 538	86,8%	11	3 089,6	4	
Lengyelország	402 106	52	473 829	52	518 531	71 724	116 426	188 149	46,8%	2	4 956,7	3	28 554	97 054	51,6%	26	2 556,9	9	
Lettország	28 369	52	28 573	52	34 163	204	5 794	5 999	21,1%	18	3 144,4	9	559	4 570	76,2%	17	2 395,6	11	
Lichtenstein	263	52	308	52	264	45	1	47	17,7%	22	1 200,1	24	31	69	148,4%	3	1 780,8	18	
Litvánia	39 621	52	42 979	52	46 732	3 358	7 111	10 469	26,4%	11	3 746,7	6	1 619	7 387	70,6%	19	2 643,8	8	
Luxemburg	4 195	52	4 569	52	4 484	374	289	663	15,8%	24	1 058,1	26	478	915	138,1%	5	1 461,4	21	
Magyarország	129 359	52	139 751	52	154 833	10 392	25 474	35 866	27,7%	7	3 671,3	7	9 537	39 186	109,3%	7	4 011,0	2	
Málta	3 555	52	4 010	52	4 053	455	498	953	26,8%	9	1 852,1	18	219	476	49,9%	27	925,1	26	
Németország	916 956	52	975 907	52	1 015 999	58 951	99 043	157 994	17,2%	23	1 899,7	17	33 792	112 111	71,0%	18	1 348,0	24	
Norvégia	40 572	52	40 344	52	41 821	-228	1 249	1 022	2,5%	30	190,3	30	436	1 305	127,8%	6	243,1	30	
Olaszország	640 622	52	740 524	47	630 244	99 902	-10 378	89 525	14,0%	25	1 501,0	22	74 159	137 402	153,5%	2	2 303,8	12	
Portugália	110 858	52	122 233	52	124 135	11 375	13 277	24 651	22,2%	16	2 394,3	13	6 906	18 955	76,9%	16	1 841,0	16	
Románia	260 046	52	294 380	51	326 749	34 334	66 703	101 038	38,9%	4	5 227,3	2	15 767	58 752	58,1%	23	3 039,6	6	
Spanyolország	416 406	52	489 332	52	453 769	72 926	37 363	110 289	26,5%	10	2 330,1	14	50 837	89 405	81,1%	14	1 888,9	15	
Svájc	66 439	52	75 214	52	70 027	8 775	3 588	12 364	18,6%	21	1 436,6	23	7 873	12 217	98,8%	9	1 419,6	23	
Svédország	88 325	52	94 576	52	88 561	6 251	236	6 487	7,3%	29	628,1	29	8 727	15 310	236,0%	1	1 482,4	20	
Szlovákia	53 260	52	58 218	52	72 237	4 958	18 977	23 936	44,9%	3	4 385,5	4	2 138	16 635	69,5%	20	3 047,9	5	
Szlovénia	20 247	52	23 745	52	22 964	3 498	2 717	6 215	30,7%	6	2 965,4	10	2 697	5 589	89,9%	10	2 666,7	7	

Az értékeléséhez felhasznált adatok: a 2016 és 2019 közötti időszak átlaghalálózása, a 2020-as teljes halálózása, a COVID-19-nek tulajdonított halálózása. A 2020 és 2021. évek kumulatív többiethalaldóságát kifejezőtük abszolút és százalékos értékben, emellett számoltuk a COVID-19-halálózás viszonyát a többiethalálózáshoz.

Az értékeléséhez felhasznált adatok: a 2016 és 2019 közötti időszak átlaghalálózása, a 2020-as teljes halálózása, a 2021-es teljes halálózása, a COVID-19-nek tulajdonított halálózása. A 2020 és 2021. évek kumulatív többlethalandóságot kifejezők abszolút és százalékos értékben, emellett számoltuk a COVID-19-halálózás viszonyát a többlethalálózáshoz.



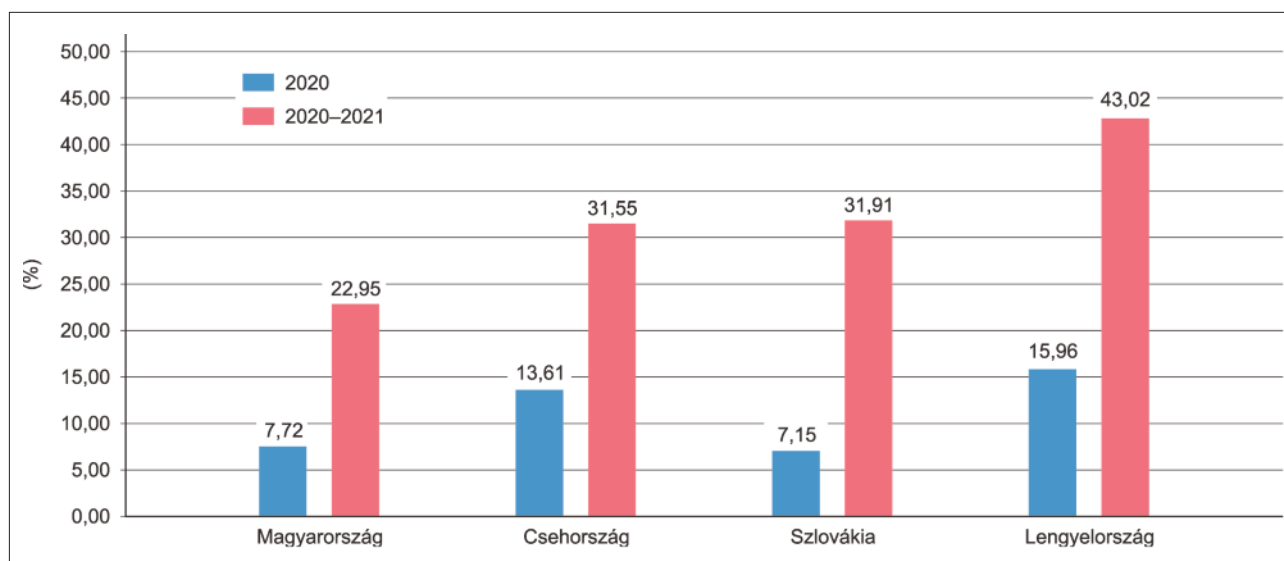
2. ábra. A 2020 és 2021-es év kumulált többlethalálzásának viszonya a COVID-19-nek tulajdonított halálához a V4 országokban (Magyarországon, Csehországban, Lengyelországban és Szlovákiában)



3. ábra. A 2020-as és 2021-es év hetenkénti kumulatív többlethalálzás a Visegrádi országokban

jóval kifejezettebb volt a második hullám során, mint Magyarországon és Csehországban. Míg Magyaror-

szágon 2020 végére 8%-ra emelkedett a többlethalandóság, addig Szlovákiában 9,3%, Csehországban



4. ábra. A standardizált kumulált többlethalálzási ráta a 2016–2019. évek átlagos standardizált halálzási rátahoz viszonyítva

15,4%, Lengyelországban 17,8% volt növekedés. Ezzel szemben a jelentett koronavírus halálzási e négy ország közül Magyarországon volt ekkor a legmagasabb.

A harmadik, már oltási kampányok mellett lezajló járványhullám végére Magyarországon még 20%-alatti volt a többlethalandóság, miközben a másik három Visegrádi országban ez a mutató meghaladta a 30%-ot. A negyedik hullám során mind a négy országban tovább emelkedett a kumulált többlethalandóság.

A 2021. év végére Magyarországon 27,7%-ra, Csehországban 38,3%-ra, Lengyelországban 46,8%-ra, Szlovákiában pedig 44,9%-ra emelkedett.

A standardizált adatok összehasonlítása

A négy ország közötti korelációs különbség kiküszöbölésére a többlethalálzást standardizálva is kiszámoltuk (4. ábra). A 2021. év végére a magyarországi standardizált halálzási ráta kumulatív többlete mintegy fele akkora volt, mint Lengyelországié, és mintegy kétharmada a cseh és szlovák értékeknek. A 2020. év végén Szlovákia még kifejezetten kedvező helyzetben volt, pár tized százalékkal alacsonyabb értéket mutatott Magyarországnál, a 2021. év azonban Szlovákiában már kedvezőtlenül alakult.

Megbeszélés

A COVID-19 halálhullám szerepének megítélése bonyolult klinikopatológiai feladat: a fertőzés és a halál között lehet szoros kapcsolat, lehet súlyos társbetegséggel együttjáró tényező, illetve a haláltól teljesen független állapot.¹² Mivel az egyes országok értékelési módszertana nagymértékben eltér (például a kórházlási arány különbségei miatt), a közzétett esetek alap-

ján a nemzetközi összehasonlítás nehézkes.⁸ A pandémia hatását jóval megbízhatóbban méri fel a többlethalálzás, vagyis a járványmentes évek mortalitási átlagától számított eltérés.^{15, 23-26}

Ugyanakkor a többlethalálzás számításának módszertana sem egységes. Egyes közlemények a bázis-évek jellemzői alapján próbálnak statisztikai becslést adni a járványos évek várható halálzási ráta (arra az esetre, ha nem lett volna járvány), és azt hasonlítják a tényleges adatokhoz.^{23, 24}

Az egyes járványhullámok a különböző országokban nem feltétlenül azonos időszakban zajlottak, sőt a hullámok száma sem okvetlenül egyezik meg. Ezért kiragadott időszakok vizsgálata országok közötti összehasonlításban megtévesztő lehet. Törekedni kell a teljes járványidőszak egyetlen egységként való kezelésére, hisz a rizikónak kitett populációs veszteséget így lehet csak az országok közt összevetni.

A járvány okozta regionális különbségek kialakulásában az eltérő jelentési gyakorlat mellett szerepet játszanak az országok közötti gazdasági, kulturális és egészségügyi különbségek is. Az EU 2004 előtt csatlakozott államaihoz képest a közép-európai országok halandósága hagyományosan magasabb.²⁷ A COVID-19 lefolyásában kockázatot jelenthetnek egyes szocio-ökonomiai faktorok (idős kor, férfi nem), életmódbeli tényezők (elhízás, dohányzás), illetve a krónikus betegségek, pl. cukorbetegség, magasvérnyomás-betegség, kardiovaszkuláris megbetegedések, rosszindulatú daganatos betegségek fennállása.²⁸⁻³⁰ Történelmi sajátosságok okán a közép-európai régió általános egészségi állapota rosszabb, a születéskor várható élettartam alacsonyabb, mint a nyugati országoké. A 1980-as évek óta a különbség némileg csökkent, azonban még mindig fennáll. Ez azt jelenti, hogy a közép-európai népesség sérülékenysége már a járvány kitörésekor is

meghaladta a gazdagabb régiókét, ami a mortalitási adatokban is megnyilvánult.

Mindezek mellett az egyes krónikus megbetegedések mortalitási rátáinak közvetlen, országok közti összevetése szerint a kelet-közép-európai országok ugyancsak kedvezőtlenebb helyzetben vannak. A Magliano és munkatársai által közölt, 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) szenvedő betegek standardizált mortalitási rátáinak összevetése szerint a lett, litván és magyar diabeteses betegek járványt megelőző standardizált mortalitási rátája ugyan csökkenő tendenciát mutatott, de jelentősen meghaladta a fejlett, nyugati országok, sőt a fejlett távol-keleti országok mutatóit is.³¹ Mivel a koronavírus halálozás egyik vezető oka a T2DM jelenléte, a már eleve magasabb halálozási mutatókkal rendelkező kelet-közép-európai országok mortalitási rizikója már e tekintetben is magasabb volt.³² Európai összevetésben a kelet-közép-európai országok rosszindulatú daganat okozta halálozása mintegy 30–40 százalékkal meghaladja a kontinens átlagát, emellett az új daganatos megbetegedések száma is magasabb.³³ A krónikus betegségek és a halálozás, valamint a koronavírus mortalitása közötti kapcsolat pontosabb felmérése azonban mélyebb elemzést igényel, amely jelen tanulmány kereteit meghaladja.

Eredményeink szerint az egyes európai országok többlethalálózása jelentős. Mindazonáltal, Magyarország a vele összehasonlítható országok között a koronavírus járvány halálozási mutatóit tekintve mégis kedvezőbb helyzetben volt a V4 országok körében, a standardizált kumulatív halálozási rátát illetően 2021 végére a legjobb értékekkel rendelkezett. A COVID-halálozás jelentett esetszáma a V4 országok közül Magyarországon fedte le legjobban a 2020-21-es többlethalálózást. Ez azt jelenti, hogy ebben a körben az 1 millió főre eső, jelentett COVID-halálozás nálunk volt a legmagasabb, ezzel szemben a mért többlethalálozás nálunk volt a legalacsonyabb. A jelenség oka az eltérő gyakorlatban keresendő: míg nálunk nagy valószínűséggel olyan esetek is jelentésre kerültek, ahol a COVID halál oka szerepe csekély, addig a másik három V4-országban a jelentési statisztika számára rejtve maradtak olyan elhunytak, akik valójában a COVID-hoz lettek volna köthetők. A különbség pontos magyarázatára azonban az országokra jellemző járványügyi statisztikai adatgyűjtés és feldolgozás módszertani sajátosságainak elemzésére lenne szükség.

Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy a COVID-19-járvány hatásainak értékelésében, a nemzetközi összevetéshez elengedhetetlen minél jobban kidolgozott, széles körben elfogadott módszertanokat alkalmazni. A COVID-19-nek jelentett halálozásnál megbízhatóbb megközelítést jelent egy ország járvány elleni védekezésének megítélésében a többlethalálózások összehasonlítása, lévén annak módszertana jóval megbízhatóbb, kevésbé szubjektív adatokon nyugszik. A jelentett esetszámok inkább az adott országon belüli járványdinamika megítélésében játszhatnak szerepet.

Anyagi támogatás: A szerzők a cikk megírása, illetve a kutatómunka során anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás:

Irodalomkutatás: KI, KZ, SO; adatbázis: KI, SO, WA; RGY, módszertan kidolgozás RGY, SGy, statisztikai számítások SGy; kézirat megszövegezése: KI, KZ, SO, SGy; a kézirat ellenőrzése: WI, KM; a kézirat végső formába öntése és ábrák készítése: SGy, szakmai irányítás: KM.

Irodalom

1. **Zhu N, Zhang D, Wang W és mtsai, China Novel Coronavirus I, Re-search T:** A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; **382**: 727-733.
2. **Bernard Stoecklin S, Rolland P és mtsai:** First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Euro Surveill* 2020; **25**: 2000094.
3. **Cucinotta D, Vanelli M:** WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020; **91**: 157-160.
4. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>, Worldometer, 2022.
5. <https://covid19.who.int/info>, WHO, 2022
6. **Fuller JA, Hakim A, Victory KR és mtsai:** Mitigation Policies and COVID-19-Associated Mortality – 37 European Countries, January 23-June 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; **70**: 58-62.
7. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates/variants-dash-board>, ECDC, 2022.
8. **Kelly G, Petti S, Noah N:** Covid-19, non-Covid-19 and excess mortality rates not comparable across countries. *Epidemiol Infect* 2021; **149**: e176.
9. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/epidemiology-and-surveillance>, WHO, 2020, pp World Health Organization (WHO) guidance
10. **Karanikolos M, McKee M:** How comparable is covid-19 mortality across countries? *Eurohealth* 2020; **26**: 45-50.
11. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/epidemiology-and-surveillance/international-guidelines-for-certification-and-classification-coding-of-covid-19-as-cause-of-death>, -20-april-2020, WHO, 2020, pp WHO International guidelines for certification and classification (coding) of covid-19 as cause of death
12. **Danics K, Pesti A, Toro K és mtsai:** A COVID-19-association-dependent categorization of death causes in 100 autopsy cases. *Geroscience* 2021; **43**: 2265-2287.
13. **Schaff Z, Danics K, Pesti A és mtsai:** A COVID-19 patológiája. Halálok SARS-CoV-2-fertőzésben: vírusfertőzésben vagy vírusfertőzéssel? *Scientia et Securitas* 2021; **2**: 94-99.
14. **Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N és mtsai:** Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol* 2020; **35**: 1123-1138.

15. **Bogos K, Kiss Z, Kerpel Fronius A és mtsai:** Different Trends in Excess Mortality in a Central European Country Compared to Main European Regions in the Year of the COVID-19 Pandemic (2020): a Hungarian Analysis. *Pathol Oncol Res* 2021; **27**: 1609774.
16. **Koum Besson ES, Norris A, Bin Ghouth AS és mtsai:** Excess mortality during the COVID-19 pandemic: a geospatial and statistical analysis in Aden governorate, Yemen. *BMJ Glob Health* 2021; **6**: e004564.
17. **Kovács K, Pakot L:** Influenzához kapcsolódó halálozás 2009/2010 és 2016/2017 között Magyarországon. *Orv Hetil* 2020; **161**: 962-970.
18. **Xu Z, FitzGerald G, Guo Y és mtsai:** Impact of heatwave on mortality under different heatwave definitions: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2016; **89-90**: 193-203
19. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo_r_mwk_ts/default/?table?lang=en, Eurostat, 2022
20. https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=demo_pjangroup&lang=en, Eurostat, 2022
21. **Dong E, Du H, Gardner L:** An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: 533-534.
22. **Pace M, Lanzieri G, Glickman M és mtsai:** Revision of the European Standard Population – Report of Eurostat's task force, Eurostat, 2013
23. **Achilleos S, Quattrocchi A, Gabel J és mtsai:** Excess all-cause mortality and COVID-19-related mortality: a temporal analysis in 22 countries, from January until August 2020. *Int J Epidemiol* 2022; **51**: 35-53.
24. **Konstantinoudis G, Cameletti M, Gomez-Rubio V és mtsai:** Regional excess mortality during the 2020 COVID-19 pandemic in five European countries. *Nat Commun* 2022; **13**: 482.
25. **Akhtar-Danesh N, Baumann A, Crea-Arsenio M és mtsai:** COVID-19 excess mortality among long-term care residents in Ontario, Canada. *PLoS One* 2022; **17**: e0262807.
26. **Molenberghs G, Faes C, Verbeeck J és mtsai:** COVID-19 mortality, excess mortality, deaths per million and infection fatality ratio, Belgium, 9 March 2020 to 28 June 2020. *Euro Surveill* 2022; **27**: pii=2002060.
27. **Helis E, Augustincic L, Steiner S és mtsai:** Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the 'old' and 'new' European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; **18**: 347-59.
28. **Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A és mtsai:** Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male* 2020; **23**: 1416-1424.
29. **Min JY, Williams N, Simmons W és mtsai:** Baseline haemoglobin A1c and the risk of COVID-19 hospitalization among patients with diabetes in the INSIGHT Clinical Research Network. *Diabet Med* 2022: e14815.
30. **Smati S, Tramunt B, Wargny M és mtsai:** COVID-19 and Diabetes Outcomes: Rationale for and Updates from the CORONADO Study. *Curr Diab Rep* 2022: 1-11.
31. **Magliano DJ, Chen L, Carstensen B és mtsai:** Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10**: 112-119.
32. **Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F:** Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes* 2020; **12**: 895-908.
33. **Dyba T, Randi G, Bray F és mtsai:** The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer* 2021; **157**: 308-347.

Levelezési cím: Dr. Surján György
e-mail: gyorgy.surjan@emmi.gov.hu

AZ ELSŐ 200 POSZT-COVID BETEG AMBULÁNS KÖVETÉSÉVEL SZERZETT TAPASZTALATAINK

Dr. Tihanyi László, Dr. Veress Gábor

Állami Szívkórház, Balatonfüred

ÖSSZEFOGLALÁS: A SARS-CoV-2 vírusfertőzést követően még 3–6 hónap múltán is számos maradványtünettel kell számolnunk, amelyek a betegek mindennapi életére jelentős hatást gyakorolnak. A szerzők közleményükben az első 200 poszt-COVID szindrómás beteg vizsgálata során nyert tapasztalataikat ismertetik.

Kulcsszavak: poszt-COVID szindróma, poszt-akut-COVID szindróma, hosszú COVID szindróma

Tihanyi L, Veress G: EARLY EXPERIENCES WITH THE FIRST 200 POST-COVID PATIENTS IN OUR OUTPATIENT CARDIOLOGY CLINIC

SUMMARY: Even after 3–6 months following SARS-CoV2 virus infection we have to count with a number of residual symptoms which have an effect on the daily life of the patients. In our work, we review our experiences gathered through the examination of our first 200 patients with post-COVID syndrome.

Keywords: post-COVID syndrome, post-acute-COVID syndrome, long-COVID syndrome

Magy Belorv Arch 2022; 75: 14–17.

A SARS-CoV-2 pandémia következtében napjainkig a világon több mint 250 millió ember betegedett meg, és az elhunytak száma meghaladta az 5,3 millió főt. Tanulmányok számai jelentek meg szerte a világon, amelyekben azt vizsgálták, hogy milyen maradványtünetekkel kell számolnunk a fertőzés lezajlását követő időszakokban. A balatonfüredi Szívkórházban vizsgált kétszáz poszt-COVID beteg ellátásával szerzett tapasztalatainkat ismertetjük.

Betegek és módszer

A betegeket a poszt-COVID kardiológiai szakambulanciára a háziorvosok irányították maradványtüneteik miatt. A vizsgálatra a poszt-COVID időszakban, tehát a fertőzés kezdetét követő 3–6 hónapban került sor. A páciensek átlagos életkora 62,5 év (20–85) volt, 102 nő és 98 férfi. A betegek közül 175-en oltatlanok voltak, és 25-en már korábban védőoltásban részesültek. Az oltatlan betegek átlagéletkora 61 év (20–83), az oltott betegek átlagéletkora 63,1 év (22–85) volt. A két csoport közt az életkor vonatkozásában szignifikáns különbség nem volt (Mann Whitney U teszt $p > 0,2$).

Eredmények

Az első 200 betegen szerzett tapasztalatainkat a mellékelt táblázatokban részletezzük (1. táblázat). Az oltatlan betegek csoportjában a poszt-COVID-os tünetek gyakorisága eltérést mutat a kórházi, illetve az otthoni kezelésben részesültek között.

1. táblázat. A kórházban, illetve a területen kezelt, nem oltott betegek vizsgálati eredményei

COVID-19 szövődményei	Otthoni kezelés n = 139	Kórházi kezelés n = 36	Összesen n = 175
carditis	0	6	6
pneumonia	1	3	31
thromboembolia	0	7	7
palpitáció	56	26	82
mellkasi diszkomfortérzés	22	28	50
fáradtság	67	35	102
légszomj	2	17	19
köhögés	7	11	18
szag-+ízvesztés	40	5	45
fejfájás	10	5	15
láz, hőemelkedés	1	26	27
fogyás	14	28	42
szorongás	6	5	11
memóriazavar	1	3	3
alvászavar	0	4	4
szédülés	1	4	5

A fáradtság, a légszomj, az anosmia, a fogyás és a palpitáció gyakrabban fordult elő a kórházban kezelték

csoportjában, de ez csak tendenciaszerűen igazolható, mert statisztikailag a különbség nem volt szignifikáns (χ^2 $p \leq 0,1$). Úgy tűnik, hogy az említett tünetek gyakorisága nem mutat szoros kapcsolatot a betegség súlyosságával. Nem ezek a tünetek határozzák meg, hogy ki került kórházba és ki nem, hanem az alacsony oxigénszaturáció, a magas láz, a tachypnoe, dyspnoe, illetve az ezekhez a tünetekhez társuló egyéb (keringési-, veselégtelenség, központi idegrendszeri) szervi elégtelenségek. Jellemző tünete a COVID vírusfertőzésnek a fogyás is. A betegek egynegyedében átlagosan 6 (4–12) kilogramm testsúlycsökkenés alakult ki. Nem találtunk szoros kapcsolatot a szag- és ízvesztés, valamint a fogyás között, bár korábban azt feltételeztük, hogy ez a tünetcsoport meghatározó lehet a testsúlycsökkenés vonatkozásában. Carditissal hat beteget kezelték kórházban, de cMRI-vizsgálat egyik betegnél sem történt, hanem a klinikum és a laborértékek, az echokardiográfia és az EKG alapján vélelmezték a szívizom gyulladását. A pneumoniás vagy újabban helyesebben, pneumopathiás betegek egy fő kivételével mindannyian kórházba kerültek, és ott gyógyultak. Thromboemboliás szövődmény hét betegnél alakult ki, ebből hat volt tüdőembólia, egy betegben mindkét láb mélyvénás rendszerét érintő thrombosis és tüdőembólia együttes előfordulását igazolták. A tüdőembóliás komplikációk négy betegben nem a kórházi kezelés időszakában, hanem a távozást követő 12–21 napban

alakultak ki. Közülük thromboemboliára hajlamosító tényezők egy nőbetegnél volt ismert, aki heterozigóta Leiden-mutáció hordozó volt. Egy másik nőbetegünk-nél utólag derült ki, hogy MTHFR (C6771) homozigóta mutáció hordozó.

25 beteg védőoltást követően kapta el a fertőzést. A poszt-COVID tünetek lényegesen ritkábban fordultak elő náluk az oltatlan csoporthoz képest (2. táblázat). Tüdőgyulladás összesen két betegben alakult ki, de ők csak egy oltásban részesültek. Bár a mintaszám kicsi, de tendencia-szerűen kimutatható, hogy a poszt-COVID tünetegyüttes előfordulásának gyakorisága az oltások számának függvényében határozott csökkenést mutatott. A harmadik oltás után három betegnél enyhe szag- és ízvesztés, illetve egy betegnél palpítáció és fáradtság jelentkezett.

Megbeszélés

SARS-CoV-2 vírusfertőzést követően a betegek jelentős százalékában 3–6 hónapon belül az élet minőségére nagymértékben ható tünetek jelentkeztek, amit a szakirodalom poszt-COVID szindróma néven határoz meg. A pandémia korai szakaszában elsősorban a korábban kórházban kezelt betegekkel kapcsolatban említették a poszt-COVID szindrómát, de később ezt a fogalmat kiterjesztették a kórházban nem kezelt betegek körére is.¹

2. táblázat. Az első, a második, illetve a harmadik oltás után megbetegedettek vizsgálati eredményei

COVID-19 szövődményei	1. oltás után n = 17	2. oltás után n = 5	3. oltás után n = 3	Összesen n = 25
carditis	0	0	0	0
pneumonia	2	0	0	2
tromboembolia	0	0	0	0
palpítáció	6	1	1	8
mellkasi diszkomfortérzés	3	2	0	5
fáradtság	10	2	1	13
légszomj	4	0	0	4
köhögés	0	0	0	0
szag-+ízvesztés	5	2	3	10
fejfájás	5	0	0	5
láz, hőemelkedés	10	1	0	11
fogyás	4	1	0	5
szorongás	1	0	0	1
memóriazavar	0	0	0	0
alvászavar	0	1	0	1
szédülés	0	1	0	1

A poszt-COVID kardiológiai szakambulanciánkon az akut betegséget követően 3–6 hónappal érkeztek a betegek háziorvosi beutalóval. A poszt akut időszakot (0–3 hónap), illetve a 6 hónapon túli hosszú-COVID periódust nem vizsgáltuk.^{2, 3, 4}

A poszt-COVID tünetegyüttes gyakoriságára a kórházon kívül kezelt betegek vonatkozásában tanulmányunk nem ad választ, mert nem tudjuk, hogy az ilyen tünetes betegek hány százalékát irányították a családorvosok poszt-COVID kardiológiai szakambulanciánkra.

Irodalmi adatok szerint a poszt-akut-COVID szindrómában a tünetek – fáradékonyság, izom- és ízületi fájdalmak, köhögés, légszomj, alvászavar, palpitáció, hajhullás, thromboemboliás szövődmények – perzisztenciája 87,4% volt.^{5, 6}

A betegség korai szakaszában jellemző a közvetlen vírus toxicitás, a kiterjedt endothelialis mikrovaskuláris sérülések, az immunrendszer diszregulációja és a hiperkoagulabilitás.^{7, 8} Nem tudjuk ma még pontosan, hogy ezek a tényezők milyen hatást gyakorolnak a későbbiekben a betegek állapotára. Úgy gondoltuk, és a gyakorlatban azt az eljárást követtük, hogy nemcsak a korábban kórházban kezelt, hanem az otthonukban gyógyult betegek poszt-COVID időablakban való követését is elvégezzük minden olyan esetben, amikor a családorvos ezt szükségesnek tartja. Tapasztalataink szerint a betegek által panaszolt légszomj nyugalomban sohasem társult az oxigénszaturáció kóros csökkenésével. A palpitációs panaszok túlnyomó többségében sinus tachycardiát láttunk az EKG-n (a frekvencia 85–128/min. közötti volt). A béta-blokkoló kezelés két beteg kivételével hatékonynak bizonyult. Az említett két esetben 2×5 mg ivabradin adására kényszerültünk, amely mellett a betegek nyugalmi szívfrekvenciája 70/percre csökkent, közérzetük, terhelhetőségük sokat javult. Ez utóbbira jelenleg terápiás ajánlás nincs, de több esetben hatékonynak bizonyult, amiről hazai közlemény is beszámolt.⁹

A vírusfertőzés következtében kialakuló pneumonia az újabb irodalmi adatok szerint inkább pneumopathia, ami elsődlegesen a tüdőben lévő kiserek thrombosisára vezethető vissza.¹⁰ Nincs ma még egyértelmű válasz, de lehet, hogy ezekben a betegekben a tartós antikoaguláns kezelés komolyan megfontolandó.^{11, 12} Több szerző a D-dimer értékek monitorozása alapján határozza meg az antikoaguláns kezelés időtartamát.^{13, 14}

Következtetés

A tanulmány írásakor a SARS-CoV-2 vírusfertőzés 4. hullámát éljük, és nagyon valószínű, hogy az újabb vírusvariáns megjelenésével az 5. hullám sem kerülhető el. A megbetegedettek száma Magyarországon a hivatalos statisztika szerint is meghaladja az 1 millió főt, de ténylegesen akár 2-3 millió lezajlott fertőzés sem zárható ki. A poszt-COVID időszakban végzett vizsgálatokkal képet kaphatunk arról, hogy a betegek hány

százalékát érintik a poszt-COVID tünetek, és ezek milyen mértékben befolyásolják a betegek mindennapi életét, valamint terápiás döntéseinket. Eddigi megfigyeléseink alapján a poszt-COVID kardiológiai tünetek többségében jóindulatú elváltozásoknak bizonyultak, amelyek többnyire tüneti terápiára, béta-blokkoló gyógyszerek adását követően rendeződtek. Nem tudjuk pontosan még, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés gyógyulását követően milyen és mennyi tünet marad vissza, amelyek befolyásolhatják a betegek életminőségét vagy akár várható élettartamukat. A poszt-COVID kardiológiai ambulancián kiszűrt betegek szakszerű ellenőrzése, további gondozása feltétlenül szükséges. A járvány olyan sok megbetegedést okozott, hogy az utóbbi csoportba tartozó betegek közül sokakkal kell számolnunk az elkövetkezendő hónapokban és években.

Irodalom

1. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V és mtsai: Poszt-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021; 372-384.
2. Huang C, Huang L, Wang Y és mtsai: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220-232.
3. Shah W, Hillman T, Playfort E: Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; 372: 136.
4. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A és mtsai: Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 258-263.
5. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A és mtsai: Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2020; <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>.
6. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G és mtsai: Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021; 93: 1013-1022.
7. Jacobs LG, Paleoudis EG, Lesky-Di Bari D és mtsai: Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS ONE* 2020; 15, e0243882.
8. Klok FA, Kruip NJ, van der Meer NJ és mtsai: Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-147.
9. Tomcsányi J: COVID-19 utáni nem adekvát sinus tachycardia, terhelési intolerancia kezelése ivabradinnal. *Cardiologia Hung.* 2021; 50: 140-143.
10. Middeldorp S, Coppens M, van der Haaps TF és mtsai: Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 19: 1995-2002.
11. Ackermann M, Verdelon SE, Kuehnel M és mtsai: Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120-128.
12. Lim W, Meade M, Lauzier F és mtsai: Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2015; 43: 401-410.

13. **Mouhat B, Besutti M, Bouiller K és mtsai:** Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Euro Resp Jour* 2020; **56**: 2001811; DOI: 10.1183/13993003.01811-2020.
14. **Song X, Ji J, Reva B és mtsai:** Post-anticoagulant D-dimer is a highly prognostic biomarker of COVID-19 mortality. *Euro Resp Jour* 2021; **3**: 00018-2021. DOI: 10.1183/23120541.00018-2021.

Levelezési cím: Dr. Tihanyi László
Állami Szívkórház
8230 Balatonfüred, Gyógy tér 2.
E-mail: tihanyi.laszlo@szivkorhaz.hu

OLTÁS ÉS GASZTROENTEROLÓGIA: MÚLT, JELEN ÉS JÖVŐ

Dr. Buzás György Miklós

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Non-profit Kft., Gasztroenterológia
MEDOC Egészségközpont, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A vakcinológia, az oltások tudománya részben tapasztalati, részben kísérletes megfigyelések alapján több mint 230 éve alakult ki, párhuzamosan az immunológiával. Az oltások kifejlesztésének táblázatos bemutatása után a hepatitis A és B, valamint rotavírus elleni oltások több évtizedes fejlesztési folyamatát mutatjuk be. A sikerek és haladás ellenére az oltáskutatás adós maradt néhány népegészségügyi jelentőségű fertőzés elleni (*Helicobacter pylori*, hepatitis C), vagy más, életveszélyes fertőzések (*Acinetobacterium baumannii*, *Clostridioides difficile*, MRSA) elleni oltóanyag kifejlesztésével. A haladás és több milliárd élet megmentése ellenére, az oltások kifejlesztéséért csak egyszer adtak Nobel-díjat. Mai felfogásunk szerint az oltásellenesség bio-pszichoszociális jelenség, amely mélyen gyökerezik a vallásban, a babonákban, az alacsony iskolázottságban, de a szakmai féltékenységekben is. Jelentős szerepe van a médiának és hírneves személyek – zenészek, sportolók, művészek, politikusok, véleményformálók – által kifejtett hangulatkeltésnek: ennek káros társadalmi hatása van. A jelenlegi oltóanyagok távolról sem tökéletesek. A közeljövőben a mesterséges intelligencia alkalmazása jelentősen felgyorsíthatja az oltóanyagok kutatását és fejlesztését.

Kulcsszavak: hepatitis, mRNS, oltásellenesség, pszeudouridin, rotavírus, SARS-CoV-2

Buzás György M: VACCINES AND GASTROENTEROLOGY: PAST, PRESENT AND FUTURE

Summary: Vaccinology is a complex science developed over the past 230 years, partly on a rational and partly on an empirical basis. A short and comprehensive history of vaccine development is presented in a tabular form, providing examples of efficient hepatitis A and B and rotavirus vaccines. In spite of all the progress, however, the science of vaccinology has yet to come up with vaccines for some diseases of great public importance like *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus infection, as well as other, life-threatening conditions as *Acinetobacter baumannii*, *Clostridioides difficile* or MRSA infection. All the efforts of vaccine pioneers have only been rewarded once with a Nobel prize, although billions of lives have been saved. Vaccine hesitancy is a bio-psycho-social phenomenon with deep roots in religious beliefs, low education levels, professional contradictions and jealousy, and important contributions from some politicians, artists, opinion leaders propagating anti-vaccine ideas, with a harmful societal effect. Although current vaccines are far from ideal, research in vaccinology will probably be accelerated in the near future with applications of artificial intelligence.

Keywords: hepatitis, mRNA, pseudouridine, rotavirus, SARS-CoV-2, vaccine hesitancy

Magy Belorv Arch 2022; 75: 18–26.

A SARS-CoV2 fertőzés okozta pandémia ötödik hullámanál tartunk. A fertőzéssel társult népegészségügyi, szociális és gazdasági problémák felkészületlenül érték az orvostársadalmat, az egészségügyi hatóságokat, de a politikusokat is: a fertőzés kezelésének és megelőzésé-

nek számtalan módszerét próbálták ki, mondhatni, ahány ország, annyiféle – sokszor egymásnak ellentmondó – rendelkezés született: ehhez tartoznak az oltások is. A COVID-19 a tudományos kutatások látványos növekedéséhez vezetett, mindenki igyekezett saját

Rövidítések: AH: alkoholos májbetegség; AIH: autoimmun hepatitis; COVID-19: koronavírus okozta betegség 2019; DNS: deoxiribonukleinsav; EMA: European Medicinal Agency; FDA: Food and Drug Administration, HVA: hepatitis-A vírus, HBVS: hepatitis-B vírus, HCC: hepatocellularis carcinoma; HCV: hepatitis-C vírus; HIV: humán immundeficiencia vírus; *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; IBD: gyulladásos bélbetegség; ITP: immunthrombocytopenia; MALD: metabolizmusasszociált májbetegség; MI: mesterséges intelligencia; MHC-II: II. major hisztokompatibilitási komplex; mRNS: messenger ribonukleinsav; MRSA: methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; MSM: male having sex with males, férfiak közti nemi kapcsolat; PBC: primer biliaris cirrhosis; RNS: ribonukleinsav; SARS-CoV2: súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus 2

megfigyeléseit, eredményeit közölni: ebben mind a hagyományos írott, mind az elektronikus sajtó hathatós segítséget nyújtott. Ennek következménye, hogy számos közlemény hibás módszertannal, tervezéssel és statisztikával téves következtetésekre jutott, még neves folyóiratok is azok visszavonására kényszerültek. Egy éve megjelent történeti áttekintésben a vakcina címszónál a PUBMED adatbázisban 409 609 közleményt találtam (<http://www.pubmed.ncbi.nih>, 2021. április 12): e kézirat fogalmazásakor ez a szám 438 536 (csatlakozás: 2022. január 20.), tehát egy év alatt mintegy 30 000 új dolgozat született.¹ Teljes áttekintésük lehe-

tetlen, most az oltások és a gasztroenterológia olyan kérdéseivel foglalkozom, amelyekre az előző közleményben nem tértem ki.

Az oltások osztályozása

Az oltások megjelenése előtt a közép- és újkori járványokban az egyetlen módszer a betegségek terjedésében a karantén volt. A kifejezés a latin quadraginta szóból származik, ezt 1127-ben Velencében vezették be, amikor a levantei kereskedőknek 40 napot kellett elkülönítve tölteni a Szent Lázár házban: ez akkoriban la-

1. táblázat. Az oltási módszerek története²⁻⁸

Meghatározás	Év, korszak	Jellegzetességek
inoculatio	14-15. század	Himlős beteg pustulájából vett váladékban élő vírus bőr alá fecskendezése
varirolizáció	7. század	Kínában a 7. századtól használták. Edward Jenner (1749–1823) angol háziorvos 1796-ban állatgondozó nő pustulájából vett váladékot felületen incisióban adta be 8 éves gyereknek, és 3 hónap múlva emberi himlő váladékát újraoltotta: a páciens egészséges maradt. A módszert az akkor divatos homeopátia analógiájának tekintik
élő, attenuált kórokozó	1885	Élő, de virulenciáját elvesztett kórokozó (<i>in vitro</i> kémiai, fizikai, genetikai módszerekkel). Elvét Louis Pasteur (1822–1895) dolgozta ki. A veszettség elleni oltás e módszeren alapult. Példák: himlő, veszettség, BCG, sárgaláz, kanyaró, mumpsz, rubeola, tífusz, rotavírus, influenzaoltás
inaktivált oltóanyag	1881–1950-es évek	Kémiai vagy fizikai módszerekkel elölt kórokozó. Módszerét Robert Koch (1843–1910) dolgozta ki. Később számos baktériumot (pestis, kolera), diphteria toxint, influenza és poliovírust is inaktiváltak
toxoidok adása	1900	Diphteria és tetanus toxin adása ellenanyagok termeléséhez vezet
adjuvánsok hozzáadása	1942	Freund Gyula Tamás (1891–1960) által Amerikában kidolgozott módszer az immunogén hatás növelésére (Albert Lasker-díj). Mai tudásunk szerint az adjuvánsok a toll-like receptorok aktiválása révén serkentik az immunválaszt
<i>in vitro</i> sejtenyésztés	1950-es évek	Jonas Salk (1914–1995) által 1952-ben kidolgozott előlt polio vakcina és Albert Bruce Sabin (1906–1993) által 100%-osan adható élő attenuált vírust tartalmazó oltóanyag. A világsiker ellenére Nobel-díjat nem kaptak
poliszacharid oltóanyag	1970	Baktériumok kapszulájából kivont poliszacharid oltóanyag (meningococcus, pneumococcus, <i>Haemophilus influenzae B</i> , typhus elleni oltás)
virális vektor	1970	Adenovírusokba bevitt genetikai anyag replikációja révén új fehérjék expresszálnak, amelyek specifikus ellenanyagok termeléséhez vezetnek (pld. hepatitis-B antigén ellen)
konjugált oltóanyag	1980-as évek	Poliszacharid és fehérje konjugálásával fokozott immunogén hatású oltóanyag (pneumococcus, meningococcus törzsek, <i>Haemophilus influenzae</i> elleni oltás)
DNS oltóanyagok	1983	Enzo Paoletti és mtsa (New York) rekombináns, himlő elleni DNS-vakcinát dolgozott ki, 2016-ban zikavírus elleni oltóanyag jelent meg. Az FDA egyetlen DNS oltóanyag használatát sem engedélyezte, 2021-ben Indiában COVID-19-ellenes DNS-vakcina sürgősségi adását engedélyezték
mRNS oltóanyagok	1993	Az 1961-ben felfedezett mRNS a génekből származó információt juttatja el a riboszómákhoz, ahol a bevitt szekvenciák alapján ellenanyag termelését váltja ki. Genetikai anyag nem kerül a sejtmagba. Az mRNS-t <i>in vitro</i> transzkripcióval állítják elő. A SARS-2-CoV megjelenésével az mRNS vakcinák gyártása rohamos fejlődésnek indult. Az első mRNS oltóanyagot francia szerzők dolgozták ki
rekombináns vakcinák	1981	Rekombináns DNS-módszerrel előállított oltóanyagok (HBV, kolera toxin B, humán papillomavírus, hepatitis-E)
terápiás oltóanyag	2010	Prostatarák kezelésére adott oltóanyag (sejtfúzióval előállított oltóanyag). Folyamatban lévő tanulmányokban melanoma, petefészekrák, nem kisbéli tüdőrák, multiplex myeloma, colorectalis rák kezelésével próbálkoznak
reverz vakcinák	2013	Rino Rappuoli által a Craig Venter intézetben a bioinformatika segítségével kidolgozott eljárás. Teljes genom analízissel kiválasztják egy kórokozó antigéneket kódoló génjeit, egérnek adva antitesteket kapnak, ehhez az erősebb immunogén hatás elérésére lipopoliszacharidokat és adjuvánst adnak. Eddig <i>Meningococcus</i> , <i>Streptococcus</i> és <i>Staphylococcus aureus</i> elleni oltásokkal próbálkoztak

zarettonak nevezett zárt intézetet jelentett. Angliában 1753-ban törvényt is hoztak a fertőzött területekről érkező emberek elkülönítésére (Quarantine Act).^{2, 3}

Az oltások kezdetleges formája az *inoculatio* volt: ez a latin *in* = *bele* + *oculus* = *göb* szóösszetételből ered: az eljárást Indiában már a középkorban használták, a himlős pustula váladékának a bőr alá fecskendezésével. A variolizációt Kínában már a 7. században alkalmazták, Európába a törökországi angol nagykövet felesége, Lady Mary Worley Montague (1689–1762) révén került, aki saját gyermekeit oltatta be, majd a módszert Angliában népszerűsítette. Edward Jenner (1749–1823) úttörő munkája nyomán az oltási módszerek kontinensszerte elterjedtek, és számos változatban fejlődtek tovább. Azóta számos új módszert vezettek be a vakcinák előállításában: egyesek sikeresnek bizonyultak, mások nem. A folyamatot az 1. táblázatban foglalom össze.^{2–8}

A hepatitis-A és -B oltásokról

Az alábbiakban a HAV és HBV oltás történetével szemléltetem, hogy a legtöbb esetben egy oltóanyag kifejlesztése több évtizedes, rendkívül költséges, több kísérleti állatfajt felhasználó folyamat, sok sikerrel és balsikerral kikövezve (2. táblázat).

A HAV kisebb-nagyobb járványok formájában évente 1,5 millió fertőzést okoz, az utóbbi években csökkenő tendenciával. Magyarországon a Nemzeti Népegészségügyi Központ éves jelentései szerint 2014-ben 1556, 2015-ben 969, 2016-ban 699, 2017-ben 367, 2018-ban 182 eset fordult elő, jelezve a csökkenő tendenciát (<http://www.nnk.gov.hu/index.php/jarvanyugyi-es-infekciokontroll>, csatlakozva 2021.2.17).

A vírust 1973-ban Friedrich Deinhardt (1926–1992) német, akkor a chicagói egyetemen dolgozó virológus azonosította, 1982-ben a Picornavírusok csoportjába so-

2. táblázat. A hepatitis-A és -B vírus elleni oltás története^{9–12}

Év	Hepatitis-A	Év	Hepatitis-B
1945	humán immunglobulin profilaxis	1966	Az Ausztrália antigén felfedezése – Baruch Samuel Blumberg (1925–2011)
1965–1970	mormotakísérletek a fertőző hepatitis megelőzésére	1968	Virális antigének (HBs) tisztítása plazmából
1967	Friedrich Deinhardt (1926–1992), Chicago, University of Illinois: a HAV felfedezése	1964	Egér- és csimpánzkísérletek
1975	HAV izolálása mormotamájából	1970-es évek	Maurice Hilleman homoszexuális férfiak vérsavójából pepszin, urea és formaldehid adásával, a HIV felfedezése előtt oltóanyagot készített, 1986-ban visszavonták
1976	standardizált anti-HAV IgG előállítása	1981	Az első kontrollált klinikai tanulmány (Heptavax B) + forgalmi engedély
1978	elölt vírus mormotamájából	1982:	Az első kontrollált tanulmány MSM egyéneken
1979	élő attenuált vírus használata	1984	Klinikai tesztelés
1982–1991	humán önkéntes tanulmányok	1985	Az első penészgombában készült rekombináns HVB-ellenes vakcina
1991–1996	Sejtenyésztésben előállított elölt vírus vakcina	1986	Maurice Hilleman: a rekombináns HBs vakcinák előállítása: (HBs gén beültetése <i>Saccharomyces cerevisiae</i> -be + aluminium-hidroxifoszfát-szulfát adjuváns)
1991–1992	Maurice Hilleman (1919–2005) mormotamájából izolált, formalinnal elölt vírust tartalmazó vakcinát készített	1986–1989	Recombivax (Merck), Engerix (GSK) engedélyezése
1995	első engedélyezés USA Havrix, Vaxia (sejtenyésztésből, formalinnal elölt vírus)	2001	Twinrix (GSK) engedélyezése (inaktivált HAV+rekombináns HBV).
2001	kombinált HAV és HBV elleni vakcina	2002	Kombinált oltóanyagok: diphtheria, tetanusz, pertussis, poliomyelitis, <i>Haemophilus influenzae B</i> és HBV (GSK), FDA engedély
2012	mellékhatás: Guillain-Barré-szindróma, ITP, morbus sacer (összefüggés nem igazolódott)	2017	Heplisav B (Dyna Vax9 FDA és EMA engedélyezése (rekombináns HBs antigén + foszfotio-deoxinukleotid adjuváns)
2018	Hepatitis A és <i>Salmonella typhi</i> elleni kombinált oltás	2018–2019	Diphtheria és tetanusz toxoid, pertussis, dekonjugált poliovírus, <i>Haemophilus influenzae B</i> és HBV elleni kombinált vakcina gyermekeknek (FDA, EMA engedély)

rolták. Egyetlen szerotípusa van, genomja 7,48 kilobázist tartalmazó lineáris, egyszálú RNS-ben található. A HAV eredete ismeretlen, de genetikailag, antigénszerkezeti és patogenetikailag hasonló vírusokat kimutattak denevérekben, rágcsálókban, sündisznóban és cicákban, így feltételezik, hogy zoonozisról van szó.⁹

A HBV a hepadnavírusok családjába tartozó DNS-vírus, genomja 3,2 kilobázis méretű, 10 genotípusa ismert. Több millió éve jelent meg, valószínűleg rovarokban alakult ki, ahonnan átterült a hüllőkre, a madarakra és emlősökre. A hosszú idő alatt genetikailag számtalanszor módosult és ártatlan mikroorganizmusból patogén vírussá alakult. Hepatotrop tulajdonsága valószínűleg az emberben alakult ki. A vírus terjedésének útvonala emberben jól ismert, állatoknál azonban valószínűleg fekális-orális és szexuális úton terjedhetett. Történeti becslés szerint az elmúlt évezredekben kb. 2 milliárd ember fertőződött HBV-vel.^{10–12} Jelenleg világszerte 257 millió fertőzött egyén és évi 780 000 haláleset ismert. Magyarországon kb. 70 000 HBs pozitív páciens él, évente 5-6000 beteg hal a HBV-fertőzés okozta meg májsugorodásban. Mindkét vírus esetében megelőző hatású oltás létezik, gyógyító hatású nem.

Az oltóanyagok megjelenése előtt a vírusos hepatitist humán immunglobulin pre- és posztexpozíciós adásával próbálták megelőzni: hatásossága bizonytalan volt. A HAV és HBV elleni oltás történetét a 2. táblázat mutatja be. Manapság a HAV és HBV elleni védőoltásokat a kockázati csoportokba tartozó egyéneknek adják (3. táblázat). A kockázati csoportok összetétele az évek folyamán változott, legutóbb a migránsok és koronavírus-fertőzöttek helyzete volt vitatott: egyes országokban a bevándorlókat oltják (Kanada, Ausztrá-

lia), a COVID-19 betegek HAV/HBV oltásával kapcsolatban az idő rövideje miatt egységes álláspont nincs.

Rotavírus oltás

A rotavírus kettős spirál szerkezetű RNS-vírus, 1973-ban fedezték fel akut hasmenéses gyermekekből származó biopsziás anyag elektronmikroszkópos vizsgálatával: ebben az időszakban számos más enterális kórokozót azonosítottak (calici-, Norwalk és adenovírusok). Évente több mint 500 000 gyermek hal meg hasmenéses betegségben, ebből kb. 200 000 oka a rotavírus. Magyarországon évi 4-5000 eset fordul elő. Kilenc genotípusa ismert, ezek közül 5 patogén (G1-4 és 9). 1996–2007 között 100 országban jelentésköteles fertőzés volt, és kimutatták, hogy ebben az időszakban számos mutáció, genomátrendeződés lépett fel, sőt, megjelent a zoonotikus terjedés is. A vírus külső kapszid VP8 fehérje az enterocytákon kifejeződő vércsoport antigénekhez kötődve hatol be a sejtbe, ahol replikálódik és sejthalálhoz vezet. A vércsoport szekretor státusz és a genotípusok változatossága révén a rotavírusfertőzés gyakorisága területenként változik. A vírus képes behatolni a Peyer-plakkokban lévő mucosaasszociált lymphoid sejtekbe is. Az enterocyták mikrovillusaiban a vírus egy enterotoxint termel, az váltja ki a hasmenést.¹³

Az első rotavírus elleni oltóanyag 1983-ban készült: gnotobiotikus malacban, majd afrikai zöld majom vesesejtekben tenyésztett nem patogén vírus hatásos volt, de más, majomban élő vírusokkal fertőzött volt és transzamináz emelkedést okozott. 1985-ben a Rhesus majomban élő, nem patogén rotavírus betegsé-

3. táblázat. A hepatitis-A és -B elleni megelőző oltás javallatai

Hepatitis-A	Hepatitis-B
Minden 12–23 hónapos gyermek	Születés után bármikor, 3 oltás. Sikertelen válasz után újraoltás. Kombinálható HBV immunglobulinnal
2–18 éves gyermek és serdülő	MSM
utazók	gyakori partnerváltás (mindkét nemből)
injekcióban vagy nem injekcióban adott drog használata	iv./im. drog használata
MSM	fogvatartottak, idősotthonok lakói
veszélyeztetett foglalkozások	egészségügyi dolgozók, katonák, rendőrség, tűzoltók
hajléktalanok	fertőzött területre utazók
nemzetközi befogadott egyének és azok kontaktjai	krónikus májbetegség (MALD, AIH, AH, PBC)
HIV-fertőzöttek	hemophilia
krónikus májbetegségek	szervátültetés
az egyén kívánságára	1. és 2. diabetes mellitus (csak az Egyesült Államokban)
migránsok?	migránsok?
COVID-19?	COVID-19?

get nem okozott, 50%-os védettséghez vezetett, de önkéntesekben szintén májenzim-emelkedést okozott, ezért fejlesztését abbahagyták.

A Rotashield szintén Rhesus rotavírus oltás, csecsemőknek 2, 4 és 6 hónapos korban kellett 3 adagban adni, de a gyakori intestinalis intussusceptio miatt 1999-ben visszavonták. A Rotarix és Rota-Teq Vero sejtekben (zöld majom vese epithelsejt) szaporított élő rotavírus, szájon át 3 adagban adható 6–12 hónapos korban, akár más oltásokkal együtt is.

Rotavírusfertőzéses felnőttekben is előfordul, de nincs meghatározva, hogy milyen kockázati csoportokban fordul elő. Az oltás felnőtteknek is adható, intussusceptiót nem írtak le. A WHO ajánlása szerint a rotavírus oltást minden nemzeti immunizáló programba fel kellene venni.¹³ Hazánkban nem kötelező, térítéses oltóanyag adható.

Az oltáskutatás adósságai

Az oltások elterjedése világszerte hatalmas sikereket ért el: a fekete himlő. 1980-as eradikációja, a gyermekbénulás visszaszorítása, a tuberkulózis megelőzése, a hepatitis-A és -B és herpeszvírus elleni oltások sikertörténetnek számítanak. Ha azonban végig nézünk a 4. táblázaton, amely azon kórokozókat sorolja fel, amelyek ellen a több évtizedes kutatások ellenére nincs hatékony oltóanyag, világossá válik, hogy bőven van még tennivaló.⁵

A feltüntetett kórokozók közül egyesek – mint a *H. pylori* vagy a hepatitis-C – világszerte népegészségügyi gondot jelentenek: úgy tűnik, a távlati célok, mint a HCV 2030-as felszámolása valószínűleg nem az oltások révén valósulhat meg. A *H. pylori* fertőzés preva-

lenciájának csökkenését a fejlett országokban a higiéné és az életkörülmények javulása, valamint az eradikációs tevékenység eredményezi. Ha lesz is valamikor oltóanyag, azt a fejlődő országokban, a magas prevalenciájú területeken fogják alkalmazni. Más kórokozók – mint az *Acinetobacter baumannii* vagy a *Clostridioides difficile* – életveszélyes fertőzést okoznak, ellenük hatásos oltóanyag nincs.

Nobel-díjak az oltáskutatásban

Az oltóanyagok kutatása során egyetlen esetben ítélték oda a Nobel-díjat specifikus oltóanyag kifejlesztéséért. Max Theiler (1899–1972) svájci szülőktől Dél-Afrikában született, a New York-i Rockefeller intézetben 1937-ben kifejlesztette a hatásos sárgaláz elleni oltást. Az 1930-as években megfigyelte, hogy a sárgalázvírusnak egér agyában a sorozatos átvitelek után csökken a patogén tulajdonsága, de a sejtenyésztéssel előállított oltóanyag majomban gyakran okozott encephalitist. Ezután 1935–1937 között egy új vírustörzset csirkeembrióban tenyésztett, és a 89–114(!) átvitel után a vírus fokozatosan elvesztette neurovirulens tulajdonságát. Az első sikeres oltás 1938-ban a Rockefeller intézet szervezésében Braziliában történt. Az oltóanyag előállítása az elmúlt 6 évtizedben nem változott, eddig több mint 400 millió egyénnek adták be, a WHO 2003-ban kidolgozta az oltás irányelveit, ami azóta sem változott. Theilert háromszor jelölték Nobel-díjra, amit végül 1951-ben kapott meg. A jelölők között volt Albert Bruce Sabin (1906–1993), a polio elleni oltás atyja. Theiler története híven tükrözi a vakcinakutatás rögzös, de végül eredményes útját.^{14, 15}

Magyarországon az endémiás országokba utazók-

4. táblázat. Az oltáskutatás adósságai (módosítva és bővítve)⁵

Baktériumok	Vírusok	Paraziták
<i>Helicobacter pylori</i>	HCV	<i>Plasmodium</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	HIV	<i>Leishmania</i>
<i>Streptococcus A, B</i>	Dengue-láz	<i>Schistosoma</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Resp. syncytial vírus	<i>Trypanosoma</i>
<i>Shigella</i>	CMV	<i>Brucella</i>
<i>Escherichia coli</i>	EBV	<i>Cryptosporium</i>
<i>Chlamydia</i>	Herpes simplex	<i>Entamoeba</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Enterovírusok	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ebola	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Marburg-vírus	
<i>Acinetobacterium baumannii</i>	Parvovírus	
<i>Clostridioides difficile</i>	Norovírus	
MRSA		

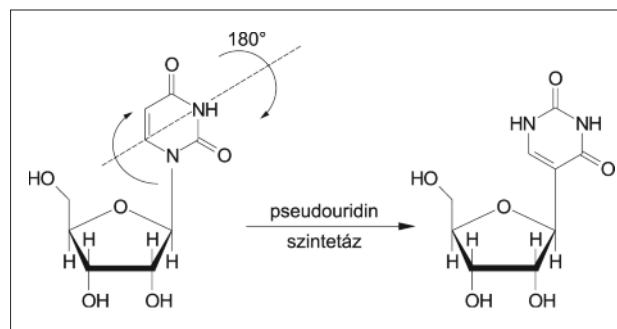
nak kötelező a védőoltás, a nemzetközi oltóközpontokban vehető fel, és 10 éves védettséget nyújt.

A COVID 2019-es megjelenése után az mRNS alapú oltóanyagok kidolgozásával a laikus sajtóban és médiában hatalmas érdeklődést váltott ki Karikó Katalin tevékenysége. Kutatásait a Pennsylvania egyetemen végezte, ahol a vakcinológia számos hírneves kutatója dolgozott. Meglepetésére azonban a 2021-es orvosi Nobel-díjat nem ő, hanem két amerikai kutató kapta a fájdalomérző receptorok működésének felfedezéséért.

A száraz tudománymetriai adatok azt jelzik, hogy a nagyjából azonos korú és azonos időszakban dolgozó tudósok közleményei eltérő impakt faktorú folyóiratokban jelentek meg. Az egyik amerikai tudós idézettsége magasabb (5. táblázat), bár nem kirívó. Nem tudni, hogy Karikónak volt-e jelölése (ez 50 évre titkosítva van), de a bizottság általában inkább az alapkutatást, mint az alkalmazott, módszertani eredményeket szokta jutalmazni. Talán még korai is az idő e kitüntetésre: Barry Marshall a *H. pylori* 1982-es felfedezéséért 2005-ben, Michel Houghton a hepatitis C vírus 1979-es azonosításáért 2020-ban kapta meg az elismerést.

Kevésebbé ismert, hogy miben állt Karikó Katalin hozzájárulása az mRNS vakcinák kidolgozásához. A genetikai információt vivő mRNS lánc uridint tartalmaz, amely igen érzékeny a citoplazmában lévő ribonukleázokra, illetve a toll-like receptorok felismerik. Karikó és mtsa a 2004–2010 közötti munkáiban az mRNS lánc végén lévő uridint pseudouridinné alakította át. Az uridin egy pirimidin bázisból (uracil) és ribózból áll, ezek egymáshoz nitrogén-szén kötéssel kapcsolódnak. A módosítás révén az uracil molekula

térben 180 fokkal elfordul, és a két összetevő között szén-szén kapcsolat alakul ki. Ezáltal a pseudouridint tartalmazó RNS-láncot a ribonukleáz nem bontja le, hanem benne kódolt információs anyagot beépíti a riboszómákba, kiváltva az ellenanyag termelését, a toll-like receptorok aktiválása révén pedig a sejtes védekezés fokozódik (1. ábra). A biokémiában gyakorta előfordul, hogy minimális molekuláris átrendeződéssel a vegyületek tulajdonságai gyökeresen megváltoznak: ez történt most is.^{16–18}



1. ábra. A pseudouridin szintézise

A módszertani újításon túl még jobb ötlet volt, hogy Karikó és mtsa az eljárásokat szabadalmaztatták, így lehetővé vált azok ipari méretű alkalmazása és a Pfizer-BionTech és Moderna cégek által az mRNS vakcinák világméretű forgalmazása. 2021 szeptemberéig mintegy 6,1 milliárd mRNS alapú oltást adtak be, ez napi 31 millió adagot jelent.¹⁹ Ezért Karikó Katalin az orvosi mellett a közgazdasági Nobel-díjat is megérdemelné.

5. táblázat. Orvosi Nobel-díj, 2021: tudománymetriai adatok (Web of Science)

Adat	Karikó Katalin (1955)	David Julius (1955), Nobel díj 2021	Ardem Patapoutian (1967), Nobel díj 2021
munkahely	University of Pennsylvania	University of California, San Francisco	Howard Hughes Intézet, Scripps Intézet
tevékenység	1980–2022	1985–2022	1990–2022
közlemények száma	76	145	106
folyóiratok	Immunity, J Biol Chem, Nucleic Acid Research, Molecular Therapy	Nature, Cell, Science	Nature, Am J Physiol
legmagasabb impaktfaktorú közlemény	15, 16 ¹⁷	26,445 ²⁰	42,000 ²¹
a legmagasabb impaktfaktorú közlemény idézettsége	1173	3676	263
kutatás jellege	új módszerek az mRNS oltás kidolgozásában (alkalmazott kutatás)	élettani alapkutatás	élettani alapkutatás

A két amerikai kutató a fájdalomérzet molekuláris mechanizmusának leírásáért részesült a kitüntetésben.^{20–22} Magyar vonatkozás, hogy az ún. kapszaicinérzékeny gastrointestinalis receptorokkal 2–3 évtizede Mózsik Gyula és Szolcsányi János (1938–2018) munkacsoportja foglalkozott: kutatásaik nemzetközileg jegy-zettek.^{23, 24} A három munkacsoportnak a témában közös dolgozata nincs, főbb munkáikban egymást nem idézik.

David Julius és mtsai leírták, hogy a bél enterokromaffin sejtjein kemoszensorok találhatók, amelyek irritáló vegyületek, metabolitok hatására a fájdalomérzetet közvetítik.²⁵

A COVID-19 ellenes oltások gyomor-bél rendszeri mellékhatásai

Az mRNS alapú COVID-ellenes oltások hatásosságáról számtalan közlemény érkezik. A nagyszámú beoltott beteg követése révén fény derült az oltások néhány emésztőszervi mellékhatására. Az oltás utáni napokban jelentkező hányinger, hasi fájdalom, hasmenés gyakorisága nem nagyobb a placebónál. Esetbemutatókban leírták azonban mRNS és vektor alapú oltások után autoimmun hepatitisz jelentkezését: 7–14 nappal később viszketés, icterus, gyengeség lépett fel, megjelentek a jellegzetes antitestek is. Nem tudni, hogy véletlen egybeesésről vagy ok-okozati összefüggésről van-e szó. A kórkép szteroidok adására jól válaszolt.²⁶ Autoimmun betegségeket leírtak HBV-oltás után is, de egy metaanalízis szerint ebben az esetben sem észleltek összefüggést.²⁷

A COVID-korszakban egymást követik a múltba és jövőbelátó becslések. Kiszámították, hogy ha a COVID-fertőzés miatt a HCV-betegek diagnózisa, kezelése és követése egy évvel eltolódik, az 2020–2030 között 44 800-zal több HCC-át és 72 300-zal több HCV miatti halálesetet fog világszerte okozni, ezért a szakértők a HCV kezelési programjának lehetőségek szerinti pontos követését javasolják.²⁸

Kiemelt érdeklődés övezte a gyulladásos bélbetegségek és COVID-19 kapcsolatát. Az mRNS oltások utáni mellékhatások általában azonosak voltak az általános népességben észleltekkkel. A mellékhatások gyakoribbak fiatalabb betegekben és azokban, akik átestek a fertőzésen. Biológiai kezelést folytató IBD betegek-nél az oltás mellékhatásai ritkábbak. Az mRNS vakci-nák IBD-ben biztonságosnak bizonyultak, így e betegeket is biztatni kell az oltások felvételére.²⁹

Az oltásellenességről

Az oltásellenesség egyidős az oltással. A maga idejében mind Edward Jennernek, mind Louis Pasteurnak meg kellett küzdenie a kollégákkal, akik irigység, féltékenység, tudatlanság miatt vádaskodtak. A modern időkben Maurice Hilleman – ismerve MSM egyéneken végzett tanulmányait – azzal vádolták, hogy szerepe volt az AIDS terjesztésében, holott vakcinája nem

volt HIV-fertőző. A szóbeszéd, a média, de a szakirodalom révén is számos betegségről elterjedt, hogy az oltások okozzák (autizmus, sclerosis multiplex). Az 1990-es években Franciaországban a HBV oltást fel-függesztették azzal a gyanúval, hogy sclerosis multi-plexet okoz: ezeket a feltételezéseket csak részben le-hetett objektív adatokkal eloszlatni. A különböző vallá-si előírások, hitek, tévhitek számos népcsoportban kor-látozzák az oltási hajlandóságot.³⁰

Mai felfogásunk szerint az oltásellenesség komplex bio-pszicho-szociális jelenség: mind az oltást elfoga-dók, mind a kételkedők/ellenzők csoportja heterogén és eltérő társadalmi, szociális okokra vezethető vissza: elemzésük meghaladja e dolgozat kereteit.

Külön hangsúlyozni kell a média szerepét az oltási hajlandóság kialakulásában: történetileg ismert, hogy a poliomyelitis vagy a szamárköhögés elleni oltás beve-zetésekor, az 1950-es években a média kifejezetten negatív hatást gyakorolt, ez pedig az említett betegsé-gek incidenciájának növekedésével járt. Manapság az internet jeleskedik az álhírek, téves információk, míto-szok terjesztésével, a szociális médiák (Facebook, Twitter, Instagram, YouTube) lehetőséget nyújtanak, hogy az egyének egymás között kicseréljék oltási ta-pasztalataikat.³⁰

Az oltásellenesség elterjedéséhez nagymértékben hozzájárult, hogy számos hírneves személyiség – spor-tolók, zenészek, politikusok, véleményformálók – „influenzszerek” – különböző érvekkel foglaltak állást: közismertségüket, befolyásukat helytelenül, a társada-lom számára károsan használták fel. Néhányan ezért életükkel fizettek, mert a vírus sem a hírnevet, sem a pénzt nem ismerte fel.

A tökéletes oltóanyag tulajdonságai

A fentiekben leírtak és az irodalom alapján a 6. táblá-zatban vázoltam, milyen feltételeknek kellene, hogy megfeleljen egy tökéletes oltóanyag.⁴ A manapság for-galomban lévő oltások csak részben felelnek meg ezeknek a feltételeknek. Figyelembe véve az elmúlt több mint 200 év eredményeit, úgy vélem, jelenleg az

6. táblázat. A tökéletes oltóanyag tulajdonságai⁵

- hatékonyság
- gyorsan kialakuló védettséget ad
- egész életre szóló védettséget ad
- véd a kórokozó összes variánsa/mutánsa ellen
- megelőzi a fertőzés terjedését/átadását
- csecsemőktől idősekig minden korosztályban adható
- egyszeri oltásban is hatásos
- orálisan/transzdermálisan is adható
- nem igényel különleges tárolást/szállítást
- a mellékhatások ritkák és nem veszélyesebbek, mint a betegség maga

út felénél-kétharmadánál tartunk a tökéletes oltóanyagok kidolgozásában. Azzal is számolni kell – amint az a SARS CoV-2-vel is történt –, hogy az idő múlásával újabb és újabb kórokozók jelennek meg, új kihívások elé helyezve a virológusokat, biokémikusokat, immunológusokat, epidemiológusokat, valamint az egészségügyi és gazdasági döntéshozókat.

A jelenleg folyó orosz–ukrán háborúval kapcsolatos menekülthullám járványtani következményeit még nem ismerhetjük, a teendőket az illetékes hatóságok fogják meghatározni.

Mesterséges intelligencia az oltóanyagok tervezésében és fejlesztésében

Megőrizve az eddigi kutatások hagyományait és módszereit, új fegyver jelent meg az oltáskutatásban: a mesterséges intelligencia (MI). A mostani pandémia is mutatja, mennyire szükség van a hatékony oltások gyors kidolgozására: ebben nyújt segítséget a MI, amely egy oltás kifejlesztésének minden fázisában részt vehet.³¹ Egy oltóanyag kidolgozásában az első fázis az antigének kiválasztása. A MI lehetőséget ad az antigének és a MHC-II közötti kölcsönhatás kiértékelésében, azonosítva azon antigéneket, amelyekre immunválasz váltható ki. Ilyen algoritmusokat használtak a SARS-CoV2 vírus esetében is. Algoritmusokkal előre jelezhetők a vírusok mutációi is és olyan oltóanyagok tervezhetők, amelyek a legtöbb mutáció ellen védeltséget nyújtanak. Az MI felhasználható az oltóanyagok szállításában, raktározásában és logisztikájában is. A gyors adatfeldolgozás révén az MI részt vehet a klinikai vizsgálatok tervezésében és kivitelezésében. A gyógyszerkutatásban részt vehet az új molekulák tervezésében. Mindezen előnyök ellenére az MI veszélye az adatvédelem sérülése és a téves eredmények keletkezése, ezért azok szigorú emberi felügyelete és ellenőrzése javasolt.

Köszönetnyilvánítás. A tudománymetriai adatokért köszönet illeti Vincze János urat (Simmelweis Egyetem, Központi Könyvtár). A szövegszerkesztés Józán Jolán munkáját dicséri. Az angol nyelvű összefoglaló lektorálását köszönöm Douglas Arnott úrnak (EDMF Translations, Budapest).

Irodalom

1. **Buzás GyM:** Oltások az emésztőszervek fertőző betegségeiben: történeti áttekintés *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2021; **7**: 66-73.
2. **Sebastian A:** *A Dictionary of the History of Medicine*, The Parthenon Publishing Group, New York–London, 1999, 621.
3. **Plotkin SA:** (szerk) *History of vaccine development*. Springer, New York, 2011, 1-339.
4. **Hilleman MR:** Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. *Vaccine* 2000; **18**: 1436-1447.
5. **Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E:** Vaccines for the 21st century. *EMBO Molecular Medicine* 2014; **6**: 708-720.

6. **Xu S, Yang K, Li, R és mtsa:** mRNA vaccine era – mechanisms, drug platform and clinical prospective. *Int J Mol Sci* 2020; **21**: 6582.
7. **Chakraborty C, Sharma AR, Battacharya M és mtsa:** From COVID-19 to cancer mRNA vaccines: moving from bench to clinical in the vaccine landscape. *Frontiers in Immunology* 2021; **12**, 679344.
8. **Johdi NA, Sujkor NF:** Colorectal cancer immunotherapy: options and strategies. *Frontiers in Immunology* 2020; **11**: 1624.
9. **Drexler JF, Corman VM, Lukashev AN és mtsai:** Evolutionary origins of hepatitis A in small mammals. *PNAS* 2015; **112**: 15190-15195.
10. **Revoll P, Tu T, Netter HJ és mtsai:** The evolution and clinical impact of hepatitis B virus genome diversity. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; **10**: 618-634.
11. **Mohanty P, Jena P, Patnaik L:** Vaccination against hepatitis B: A scoping review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2020; **21**: 3453-3459.
12. **Littlejohn M, Locarnini S, Yuen L:** Origins and evolution of hepatitis B virus and hepatitis D virus, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; **6a**: 021360.
13. **Carvalho MF, Gill D:** Rotavirus vaccine efficacy: current status and areas for improvement. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2019; **13**: 1237-1250.
14. **Norrby E:** Yellow fever and Max Theiler: the only Nobel Prize for a virus vaccine. *JEM* 2007; **204**: 2779-2784.
15. **Norrby E, Peusiner SB:** Polio and Nobel prizes: looking back 50 years. *Ann Neurol* 2007; **61**: 385-395.
16. **Karikó K, Buc kstein M, Ni H és mtsai:** Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005; **23**: 165-175.
17. **Karikó K, Ni H, Capadoci J és mtsai:** mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3. *J Biol Chem*, 2004; **279**: 12542-125450.
18. **Karikó K, Muramatsu H, Keller JM és mtsai:** Increased erythropoiesis in mice injected with submicrogram quantities of pseudouridine-containing mRNA encoding erythropoietin. *Mol Ter* 2012; **20**: 948-953.
19. **Jain S, Venkataraman A, Wechsler ME és mtsai:** Messenger mRNA-based vaccines: past, present and future directions in the context of the COVID-19 pandemic. *Adv Drug Delivery Rev*, 2021; **179**: 114000.
20. **Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D:** Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; **139**: 267-284.
21. **Saotome K, Murthy SE, Patapoutian A és mtsai:** Structure and mechanically activated ion channel Piezo 1. *Nature* 2018; **554**: 481-186.
22. **Kefauver JM, Ward AB, Patapoutian A:** Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature* 2020; **587**: 567-576.
23. **Szolcsányi J:** Forty years in capsaicin research for sensor pharmacology and physiology. *Neuropeptides* 2004; **38**: 377-384.
24. **Lakner L, Dömötör A, Tóth I és mtsai:** Capsaicin-sensitive afferentation represents an indifferent defensive pathway from eradication in patients with *H. pylori* gastritis. *World J Gastrointest Pharmacol and Ther* 2011; **2**: 36-41.
25. **Bellono NW, Bayer JR, Leitch D B és mtsai:** Enterochromaf-

fin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *Cell* 2017; **17**: 185-198.

26. **Erard D, Villeret F, Lavrut PO-M és mtsai:** Autoimmune hepatitis developing after COVID 19 vaccine: presumed guilty? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 1018412.
27. **Elwood JM, Ameratunga R:** Autoimmune diseases after hepatitis B immunization in adults: literature review and meta-analysis with reference to 'autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants' (ASIA). *Vaccine* 2018; **36**: 5796-5082.
28. **Blach S, Kondili LA, Aghemo A és mtsai:** Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021; **74**: 31-36.
29. **Botwin GJ, Li D, Figueiredo JMS és mtsai:** Adverse events following SARS-CoV-2 mRNA vaccination among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2021; **116**: 1746-1751.
30. **Dubé E, Laberge C, Guay M és mtsai:** Vaccine hesitancy. An overview. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2013; **9**: 1763-1773.
31. **Arora G, Jayadev J, Mandal RS és mtsai:** Artificial intelligence in surveillance, diagnosis, drug discovery and vaccine development against COVID-19. *Pathogens*, 2021; **10**: doi.org/10.3390/pathogens100810478.

Levelezési cím: Dr. Buzás György Miklós
Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Non-Profit Kft., Gasztroenterológia
1095 Budapest, Mester utca 45.
E-mail: drbgym@gmail.com

EOSINOPHILIÁVAL JÁRÓ TÁPCSATORNAI BETEGSÉGEK

Dr. Herszenyi László⁽¹⁾, Dr. Juhász Márk⁽²⁾, Dr. Mihály Emese⁽³⁾, Dr. Tulassay Zsolt⁽³⁾

(1) Magyar Honvédség Egészségügyi Központ

(2) Ring Magánklinika

(3) Semmelweis Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az eosinophiliával járó tápcsatornai betegségek alatt a nyelőcső, gyomor, vékonybél és vastagbél kóros eosinophil infiltrációját értjük, amely a tápcsatorna működési zavarával és emésztőrendszeri tünetekkel jár. Megkülönböztetünk eosinophil oesophagitist, eosinophil gastritist, eosinophil enteritist, eosinophil gastroenteritist és eosinophil colitist. A szerzők áttekintik az eosinophil kórképek kórétanát, tünettánát és kezelését.

Kulcsszavak: eosinophiliával járó tápcsatornai betegségek, eosinophil oesophagitis, eosinophil gastritis, eosinophil enteritis, eosinophil gastroenteritis, eosinophil colitis

Herszenyi L, Juhász M, Mihály E, Tulassay Zs: EOSINOPHILIC GASTROINTESTINAL DISORDERS

SUMMARY: Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) represent disorders of the gastrointestinal tract that result from the local pathologic eosinophilic infiltration of the esophagus, stomach, small intestine or colon leading to organ dysfunction and clinical symptoms. The disorders include eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis, eosinophilic gastroenteritis, eosinophilic enteritis, and eosinophilic colitis. The authors review the pathophysiology, clinical presentation and treatment of these disorders.

Keywords: eosinophilic gastrointestinal disorders, eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis, eosinophilic gastroenteritis, eosinophilic enteritis, eosinophilic colitis

Magy Belorv Arch 2022; 75: 27–33.

Az eosinophiliával járó tápcsatornai betegségek (Eosinophilic Gastrointestinal Disorders – EGID) alatt a tápcsatorna eosinophildús gyulladást értjük, amely emésztőrendszeri tünetekkel jár, de hiányoznak a szisztémás eosinophilia ismert okai (pl. gyógyszer által okozott allergiás reakció, parazita fertőzés, malignitás stb.). Az EGID spektruma az eosinophil infiltráció anatómiai elhelyezkedésétől függően változik. Megkülönböztetünk eosinophil oesophagitist (EoE), eosinophil gastritist (EG), eosinophil enteritist (EE), eosinophil gastroenteritist (EGE) és eosinophil colitist (EC).^{1–3} Az EGID felnőtt- és gyermekkorban egyaránt előfordulhat.^{4, 5} Az EGID kialakulásában genetikai, környezeti (pl. étrendi) és immunológiai tényezők együttese játszhat szerepet. Egészséges szervezetben az eosinophil sejtek előfordulhatnak a tápcsatornában, a lépben, a nyirokcsomókban, a thymusban és a zsírszövetben. Egészséges gyermekek tápcsatornájában az eosinophil sejtek aránya a proximális bélszakaszoktól fokozatosan nő a distalis szakaszokig, míg a nyelőcső rendszerint mentes az eosinophil sejtektől.

A tápcsatorna eosinophil infiltrátuma számos GI betegségben előfordulhat, mint pl. a klasszikus IgE-mediált ételallergia, EGE, allergiás colitis, EoE, gyulladásos bélbetegségek (IBD) vagy a GERD (1. táblázat).

Az EGID az esetek kb. 50%-ában nem jár a perifériás vérképben eosinophiliával, azonban az esetek egy részében jelentős perifériás eosinophilia is előfordulhat, ami kielégíti a hypereosinophil szindróma (HES) diagnosztikus kritériumait: jelentős perifériás vérkép eosinophilia (>1500 sejt/mm³), szervi érintettség (pl. szív, tüdő, máj, csont, bőr, emésztőrendszer) az eosinophilia ismert okainak hiányában.^{6–8} A HES mellett szisztémás mastocytosis vagy egyéb hematológiai kórképek okozhatnak szisztémás eosinophil betegségeket, beleértve az EGID-et.

Eosinophil oesophagitis

Az eosinophil oesophagitis (EoE) a nyelőcső olyan klinikai-kórszövettani eltérése, amely a nyelőcső betegségre jellemző tünetekkel jár, és a nyelőcső nyálkahártyájában jelentős eosinophil sejtes beszűrődés mutatható ki. A kórképet korábban allergiás, idiopathiás vagy elsődleges eosinophil oesophagitisnek, gyűrűs nyelőcsőnek, többszörös nyelőcsőgyűrűnek is nevezték. Önálló tünetcsoportként először 1978-ban írták le.^{9–11}

Az epidemiológiai adatok szerint gyermekkorban az igazolt oesophagitis esetek közel 7%-ában EoE-ről van szó. Incidenciája gyermekkorban 10 eset/100 ezer

1. táblázat. Tápcsatornai eosinophilia differenciáldiagnosztikája

- GERD
- Eosinophiliával járó tápcsatornai betegségek (EGID)
 - o eosinophil oesophagitis
 - o hyper-IgE szindróma-autosomális domináns és recesszív formák
 - o Ehlers-Danlos-szindróma
 - o eosinophil gastritis
 - o eosinophil enteritis
 - o eosinophil gastroenteritis
 - o eosinophil colitis
 - o gyulladások
 - o *shistosomiasis*
 - o *anisakiasis*
 - o *toxocariasis*
 - o *ancylostoma duodenale*
 - o *Helicobacter pylori*
 - o coeliakia
 - o hypereosinophil szindróma (HES)
 - o gyógyszer okozta hiperszenzitivitás
 - o gyulladásos bélbetegségek (IBD)
 - o transzplantációval összefüggő eosinophil enteritis
 - o eosinophil granulomatosis polyangiitis (Churg-Strauss-szindróma)
 - o toxikus károsodás
 - o Graft-versus-host betegség
 - o vasculitis
 - o autoimmun-kötőszöveti vascularis betegségek

gyermek. Felnőttkorban az újonnan felismert esetek száma 1,7/100 ezer lakos/év, a prevalenciája pedig 30 beteg/100 ezer lakos. Az EoE növekvő gyakorisága párhuzamos az asthma és az allergiás rhinitis gyakoribb előfordulásával. Az EoE esetek 40–50%-ában más atopiás betegség is előfordul, az esetek kb. 30%-ában asthma bronchiale, 50%-ában pedig ételallergia mutatható ki. Férfiakban és fiúgyermekekben kétszer gyakrabban fordul elő, mint nőkben. Felnőttkorban jellemzően a második és harmadik életévtizedben alakul ki, az esetek 65–70%-ában férfiakban. Az EoE természetes lefolyása nem ismert, összefüggése a Barrett-elérettel nem bizonyított.

Az EoE kialakulásának módja nem tisztázott. Az emésztőrendszer egyéb szakaszaival ellentétben egészségesek nyelőcsővében eosinophilsejtek nem mutathatók ki. EoE-ben az eosinophilsejtek megjelenésében az interleukin-5-nek (IL-5) jelentős a szerepe. Ez a Th2 citokin elősegíti az eosinophilsejtek szaporodását, a csontvelőből történő kiáramlásukat és a túlélésüket. A nyelőcső-nyálkahártyában egyéb sejtek is megjelennek – T-lymphocyták és hízósejtek –, amelyeknek meghatározó szerepük van az allergiás folyamatokban. Megfigyelhető a tumornecrosis faktor alfa és az IgE fokozott kifejeződése is.

Kísérletekben az állatok légcsővébe juttatott IL-13 a nyelőcsőben eosinophil gyulladást okozott. Klinikai

megfigyelések szerint az EoE esetek nagy részében allergiás légúti betegség is kimutatható, és kapcsolat valószínű a légutakban, a bőrben és a nyelőcsőben megjelenő eosinophil gyulladás között, amely külső allergénekre és intrinsic Th2 citokinekre is kialakulhat. Az EoE-t ma allergiás eredetű betegségnek tartjuk, amelyet étel, légúti vagy egyéb környezeti allergén egyaránt kiválthat. A válasz nem azonnal alakul ki, hanem a hatás összeadódik, és az eosinophilsejtek késői válaszként halmozódnak fel a nyelőcsőben.

A klinikai tünetek az életkortól is függenek (2. táblázat). Gyermekkorban elsősorban hányás, az evés elutasítása, hasi fájdalom jelentkezik. A nyelés nehezítettsége, a falat elakadása serdülőkori tünet. A felnőttek is nehezített nyelésről és a falat elakadásáról panaszkodnak. Előfordul az étel visszaáramlása, nyelőcsőgégés is, amelyet azonban a savgátló kezelés nem javít. A betegek jellegzetes táplálkozási szokást alakítanak ki: lassan esznek és közben sok folyadékot fogyasztanak.

2. táblázat. Az eosinophil oesophagitis tünetei felnőtt- és gyermekkorban

	Felnőtt	Gyermek
Gyakran	dysphagia falat elakadása hányinger, hányás táplálék allergia (25%) gyomorégés, regurgitáció	hasi fájdalom (30%) fejlődési zavar hányinger, hányás táplálékallergia dysphagia, gyomorégés falat elakadása
Ritkán	vérhányás globus érzés fogyás hasi fájdalom	
Társuló betegségek	atopiás betegségek (46%) asthma bronchiale allergiás rhinitis	asthma bronchiale rhino-conjunctivitis (57%) atopiás dermatitis

Az EoE klinikai képe és makroszkópos (endoszkópos) megjelenése nem kórjelző. A kórisme a nyelőcső-nyálkahártya szövettani vizsgálatán alapul. Az eosinophil oesophagitis szövettani feltétele a nyelőcső-nyálkahártyában nagy nagyítással látóterenként legalább 15, vagy annál több eosinophilsejt jelenléte. A nyelőcső eosinophil beszűrődése azonban nem egyenletes, gyakran foltos vagy szakaszos. Ezért a szövettani mintavétel a nyelőcső felső és alsó szakaszából egyaránt indokolt és a tévedés elkerülésére legalább hat mintavétel szükséges. Az eosinophilsejtek az epithelium felszínével párhuzamosan, annak felső harmadában, vagy a felszínén helyezkednek el. Gyakran eosi-

3. táblázat. Eosinophil oesophagitisre (EoE) jellegzetes szövettani eltérések

abszolút eosinophil szám/látótér legalább egy látótér esetén	≥15 eosinophil/látótér
degranulált eosinophilsejtek	nagyon gyakori
eosinophil microabscessusok	>4 eosinophil csoportosulás, gyakori
eosinophilsejtek jelenléte a nyálkahártyában	gyakori
eosinophilsejtek jelenléte eltérő területekből származó többszörös biopsziás mintákban	lehet foltos, de gyakoribb a diffúz jelenlét, és a nyelőcső teljes hosszát (alsó, középső, felső harmad) érinti
az érintett lamina propria fibrosis	rendszerint igazolható, különösen a régóta fennálló betegség esetén

nophil mikrotályogok (öt vagy több eosinophilsejt hal-maza) is megfigyelhetők és a bazális réteg jelentősen kiszélesedett. Ha a kivett mintába a lamina propria is belekerül, akkor EoE esetében a szabályos laza, rostos szerkezet helyett tömött, kollagénrostos kötőszövetet látunk (3. táblázat). Az eosinophil gastroenteritis (EG) kizárásához a gyomor- és a nyombél-nyálkahártyából is szöveti mintát kell vennünk. EoE-ben ugyanis – a gastroenteritisszel szemben – sem a gyomorban, sem a nyombélben nem található eosinophilsejtes be-szűrő-dés. Az EoE oesophagitis és a nyelőcső refluxbetegség (GERD) elkülönítésének szempontjait a 4. táblázat foglalja össze.

A makroszkópos (endoszkópos) kép nem jellegze-tes. Szabályos nyálkahártya minden életkorban előfor-dulhat, és a makroszkóposan szabályosnak tűnő nyál-kahártyából vett szövettani minta is igazolhat EoE-t. Az endoszkópos jelek változatosak: a nyálkahártyán fe-hér felrakódás, csíkos, barázdált hyperaemiás területek egyaránt előfordulhatnak. A nyelőcső átmérője szűkült, Schatzki-gyűrűt utánoz. A többszörös szűkületek miatt a nyelőcső olykor a légcsőhöz hasonlít. A nyálkahártya „krepp-papír” szerkezetű, sérülékeny, rugalmatlan, és különösen biopszia után berepedések keletkezhetnek rajta. Röntgenvizsgálattal rövidebb és hosszabb lefutá-sú, olykor gyűrűszerű szűkületek láthatók.

Az EoE kezelésének lehetőségeit az 5. táblázat fog-lalja össze. Mivel az ételallergének a kórkép kialakulá-sát segíthetik, az étrendből való eltávolításuk kedvező lehet. Az ún. elkerülő étrenddel elsősorban gyermekek kezelésekor tapasztaltak javulást. A bőrpróbákkal azo-nosított allergének (leggyakrabban tojás, tej, szója, búza, kukorica) elkerülése ígéretesnek tűnt, az étrend hosszabb távú eredményessége azonban nem bizonyí-tott. A lehetséges ételallergének kiszűrésének az ún. elemi diéta is elfogadott módja. Gyermekek tüneteiben ezzel az étrenddel is tapasztalható javulás. Felnőttek-ben azonban az étrend módosítása nem bizonyult elég-

5. táblázat. Az eosinophil oesophagitis kezelése

Étrendi változtatás

elkerülő étrend
elemi diéta

Gyógyszeres

PPI
kortikoszteroid, szisztémás, helyi kezelési, belégzési forma
biológiai kezelés, interleukin-5-gátló
leukotrién-jelfogó antagonist

4. táblázat. Az eosinophil oesophagitis és a nyelőcső refluxbetegségének elkülönítésének szempontjai

Jellemzők	Eosinophil oesophagitis	Nyelőcső refluxbetegsége
nemi túlsúly	férfiak	nem jellemző
életkor	45 évnél fiatalabbak	nem jellemző
legjellemzőbb tünet	dysphagia	gyomorégés, regurgitáció
felszíni eosinophilia	eosinophilek száma> 15-20	eosinophilek száma <10
eosinophilia helye	proximalisan is	distálisan
eosinophil microabscessus	kimutatható	nincs
aktivált hízósejt	kimutatható	nincs

g  hatékonynak, feltehetően azért, mert a felnőttkori EoE kialakulásában a légúti allergének is szerepet játszhatnak.¹²

A protonpumpagátlók (PPI-szerek) rendszerint nem befolyásolják az EoE-t, szerepük elsősorban a társuló GERD kezelésében lehet. A szisztémásan alkalmazott kortikoszteroid elsősorban előrehaladott állapotokban ajánlott,  gy súlyos nyelési zavar, folyadékhiány (exsiccosis), jelentős súlyvesztés, vagy olyan súlyos nyel cs sz k let esetében, amikor a nyel cs t g t s veszélye (pl.  tf r d s miatt) fokozott. A napi 1 mg/ttkg adag  kortikoszteroid a tüneteket és a szövettani eltéréseket egyaránt megs nteti, a szer elhagyása után azonban ismét kialakulhatnak. A helyileg, a nyel cs ben topikusan alkalmazott kortikoszteroid kedvező hatását gyermekek és felnőttek kezelési tapasztalatai egyaránt bizonyítják. Fluticason (220 mg per os) rövid  d  alatt megs nteti a panaszokat, hatására a nyel cs ny lka rt ya eosinophilsejtes beszűrődése is g gyul. Kedvező hatása gyermek- és felnőttkorban egyaránt igazolható. Korl tozhatj k alkalmazását a mellékhatásai (szájszárazság, rekedtség és gombamegteleped s). A biológiai kezelések közül az interleukin-5-gátló mepolizumab jelenthet új lehetőséget. Előrehaladott nyel cs sz k letben alkalmazva hatékony, a szélesebb körű tapasztalat azonban m g hiányzik. A leukotrién-jel-f g  antagonistá, az LT-D4 jelf g t szelektíven gátló szer (Montelukast), az asthma bronchiale kezelésében bizonyított hatású. Esetismertetések alapján az EoE-t is kedvezően befolyásolja. Alkalmazása elsősorban a tart s kortikoszteroid-kezelésre szoruló esetekben vetődik fel választható lehetőségként.^{13, 14} Az endoszkópos tágítás az EoE-hez társuló nyel cs sz k let kezelésében sikerrel végezhető. A nyelőcső-ny lka rt ya azonban az idült eosinophil beszűrődés miatt sérülékeny, nem rugalmas,  gy az átfúródás kockázata fokozott. A tágítás napokig is elhúzódó fájdalommal járhat, ezért szűkület vagy gyűrűs nyelőcső esetében főként akkor jön szóba az endoszkópos tágítás, ha a g gyyszeres kezelés hatástalan.^{15, 16}

Eosinophil gastritis, enteritis, gastroenteritis

A nyelőcsővel ellentétben, a gyomorban és a bélrendszerben bizonyos mértékben eg zs ges egyénekben is jelen vannak eosinophilsejtek. Emiatt az eosinophil gastritis (EG), az eosinophil enteritis (EE) vagy az eosinophil gastroenteritis (EGE) helyes diagnózisának felállítása jóval összetettebb, mint az EoE esetében. Az EG, EE, EGE incidenciája és prevalenciája növekszik, de a háttérben lévő okok ismeretlenek. Ezekre a betegségekre a gyomor és/vagy a vékonybél szelektív eosinophil infiltrációja jellemző, amely mellett változó mértékben a nyelőcső és a vastagbél érintettsége is előfordulhat. A gyomor másodlagos eosinophil infiltrációjának legfontosabb okai: parazitafertőzés (*Anisakis* speciestek, *Strongyloides stercoralis*), bakteriális (*H. pylori*) infekció, IBD, HES, myeloproliferativ betegségek,

polyarteritis nodosa, allergiás vasculitis, scleroderma, g gyyszer okozta károsodás, g gyyszer hiperszenzitiv t s, daganatok, pylorus stenosis, étel allergia. A primer eosinophil alcsoport esetében megkülönböztetünk atopiás, nonatopi s és familiáris változatokat. A primer EG, EE, EGE esetében m g az idiopathiás vagy az allergiás gastroenteropathia megnevezés is használatos.¹⁷⁻¹⁹

Jóllehet a primer EG, EE, EGE alapvetően idiopathiás, a betegek legalább egyrészében, feltételezett az allergiás mechanizmus. Ezt alátámasztja az a tény, hogy emelkedett teljes IgE és étel-specifikus IgE igazolható. Másrészről viszont, az esetek egyrészében hiányzik a specifikus IgE és negatívak a b r-tesztek. Nehezíti a képet, miszerint a betegek egy csoportjában számos étel antigén hatására pozitívnak bizonyul a b r teszt, de nem jelentkeznek a késői típusú élelmiszer hiperszenzitiv szindrómára jellemző típusos anaphylaxis reakciók. Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy az EGE betegek kb. negyedében a perifériás vérben hiányzik az eosinophilia, de a ny lka rt ya eltéréssel rendelkező betegek 50%-ában a kórtörténetben fellelhető az étel allergia vagy intolerancia. Más vizsgálatok viszont azt igazolták, hogy az EG betegek 90%-ában jelen van a perifériás eosinophilia, amely szoros összefüggést mutat a gyomor eosinophil infiltráció mértékével. Ez arra ut l, hogy a perifériás vérben észlelhető eosinophil szint nem invazív biomarkerként is alkalmazható.

 ltal nos gban a tünetek a tápcsatorna adott régiójával és az érintettség mértékével mutt összefüggést, azonban akár izolált eosinophilia (pl. eosinophil duodenitis) esetében is szélesebb spektrumú tünetek jelentkezhetnek. Az EGE leggyakoribb variánsára, a *ny lka rt ya* formára elsősorban a hányás és a hasi fájdalom jellemző, de akár akut appendicitis tünettanát ut nozh tja, hasmenést, véres sz klet rit st, vashiányos anaemiát, fe rjeveszt  enteropathi t is okozhat. A *muscularis* formában az izomréteg eosinophil infiltrációja miatt fellépő bélfal vastagodás következtében a tünetek elzáródására utálnak, amelyek pylorus stenosisra, vagy egyéb gyomor r l si zavarra hasonlítnak. A serosa forma az EGE betegek kis hányadában fordul elő, amelyre exsudativ ascites jellemző. A serosa variáns esetében magasabb a perifériás eosinophilszint, mint a többi formában.

Az EGID kivizsgálás alapja a részletes anam zis-felv tel l és fizikális vizsgálat, ezt követően számos diagnosztikus módszer igénybevétele válhat szükségessé (6. táblázat). A b lparazita fertőzés kézírása cél-j b l sz kletparazita, kolonoszkópia során nyert b l-aspirátum, agy specifikus v r-antitest vizsgálata szükséges, különösen a nagy kockázatú betegek esetében (parazitosis szempontjából kockázatos külföldi utazást követően jelentkező tünetek esetén, mezőgazdaságban dolgozóknál, kútvizet fogyasztóknál). Az EGID kezelése során tervezett szisztémás immunszuppresszió bevezetése előtt ki kell zárni a *Strongyloides stercoralis*

6. táblázat. Az eosinophiliával járó tápcsatornai betegségek (Eosinophilic GI disorders – EGID) kivizsgálása során alkalmazott diagnosztikus módszerek

- részletes kórtörténet
- fizikális vizsgálat
- részletes általános laborvizsgálat
- teljes IgE-szint
- vvt süllyedés és CRP
- bőr prick teszt és specifikus IgE tesztek
- fertőzések kizárása (széklet parazita, vastagbélből származó aspirátum)
- felső és alsó tápcsatornai endoszkópia szövettani mintavételekkel
- pH és impedancia mérés
- eosinophil oesophagitis (EoE) kivizsgálási protokoll
- hypereosinophilia esetén:
 - o csontvelővizsgálat
 - o szérum triptáz meghatározás
 - o szérum B₁₂-szint meghatározás
 - o echokardiográfia
 - o kromoszóma és citogenetikai vizsgálat
 - o genetikai vizsgálat
 - o potenciálisan érintett szervek vizsgálata és szövettani mintavétel

fertőzést, mivel az immunszuppresszív kezelés során az infekció életveszélyessé válhat. A teljes IgE-szint meghatározás segítséget nyújt az EGID atopiás variánsainak elkülönítésében, vagy arra utalhat, hogy további vizsgálatok szükségesek az okkult parazita-fertőzések kizárásához. Ételallergén és aeroallergén panel segítségével végzett bőr-prick teszt specifikus allergénekkal szembeni szenzitizációt igazolhat. A jellegzetes ételantigének kimutatására alkalmazott cutan hiperszenzitivitás tesztelés (bőrtapaszt teszt) az EoE allergiás variánsainak igazolásában lehet hasznos. Az EGID atopiás formáiban átlagosan 14 különböző étel esetében igazolható IgE szenzitizáció. Hangsúlyozandó, hogy EG, EE, vagy EGE esetében a diagnózis jelenleg még nincs standardizálva.

A diagnózist megerősítő legfontosabb szempontok: a gyomor-bélrendszerből származó biopsziás mintákban igazolható emelkedett eosinophilszám; a gyomor-mirigyek és a bél crypták eosinophil infiltrációja; más szervek érintettségének hiánya; az eosinophilia egyéb helyi okainak kizárása (pl. fertőzések, IBD). EG betegekben a felső tápcsatornai endoszkópia során micro-nodulusok és/vagy polyposis igazolható, amelyek lymphocytá és eosinophil aggregátumokat tartalmaznak.

Az ún. „szövettani EG” javasolt kritériumai: 1) a gyomor biopsziában ≥ 127 eosinophil/mm², vagy ≥ 30 eosinophil/látótér legalább 5 különböző látótér esetében és 2) kizárható az eosinophilia egyéb más oka. Amennyiben *H. pylori* igazolható, az EG diagnózisa csak akkor mondható ki, ha a nyálkahártya eosinophilia a sikeres eradikációt követően is több hónapon keresztül fennáll.

A vékonybél endoszkópos vizsgálata során biopsziás mintavétel szükséges a duodenumból, a jejunum

proximalis néhány centiméteréből, valamint a terminális ileumból. Az EGE-re jellegzetes kórszövettani eltéréseket a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat. Az eosinophil gastroenteritisre (EGE) és eosinophil colitisre (EC) jellemző kórszövettani eltérések

- nagyszámú nyálkahártya-eosinophil jelenléte (szubjektív megítélés, nincs meghatározva az abszolút határérték)
- degranulált eosinophilsejtek
- intraepithelialis eosinophilsejtek
- eosinophil mirigy/crypta abscessusok
- degeneratív és regeneratív hámtérlek
- foveolaris/crypta hyperplasia
- a vékonybél boholyatrophiaja
- minimális heveny és krónikus gyulladás
- eosinophilsejtek a muscularis mucosae és a submucosa területén

A Prick-féle bőrteszttel (vagy az allergén-specifikus IgE-szintekkel) kimutatott élelmiszerek kiiktatása változó eredménnyel járnak. A teljes javulás rendszerint az aminosav alapú elementáris diéta segítségével lehetséges. A diétás módosítás hatására bekövetkezett klinikai remisszió esetén a specifikus ételcsoportok fokozatos újra bevezetése javasolt (rendszerint az egyes ételcsoportokat 3 hetes különbségekkel kell bevezetni), 3 havonta pedig endoszkópos vizsgálat szükséges a tartós endoszkópos-szöveti remisszió vagy a fellángolás igazolására.

Az egyes élelmiszerek kiiktatása és az elementáris diéta mellett kiegészítő gyógyszeres kezelésként szisztémás és topikális glükokortikoid, nem glükokortikoid

típusú gyulladáscsökkentő terápia, valamint a EGID szövődményeinek (pl. vashiányos vérszegénységnek) kezelése jön szóba. Abban az esetben, ha a diétás meg-szorítás nem lehetséges, vagy nem járt sikerrel, a terápia alapját a szisztémás és topikus glükokortikoidok jelentik. Szisztémás kezelés során a 2–6 hetes relatív kis dózisu szteroidterápia rendszerint hatásosabb, mint a 7 napos nagydózisú lökés kezelés. Topikus kezelésként a budesonid alkalmazása jön szóba. A szisztémás kezeléshez képest, a topikus szteroidnak jobb a haszon/kockázat aránya. A súlyos, szteroidkezelésre refrakter vagy szteroid-dependens esetekben a parenteralis (intravénás) táplálás, vagy az immunosuppresszív kezelés (azathioprin, 6-mercaptopurin) alternatívát jelenthetnek. Abban az esetben, ha GERD nem igazolható, a PPI-vel történő savszekréciógátlás javíthatja a tüneteket és csökkentheti a nyelőcső és a gyomor kórszövet-tani eltéréseit.

Eosinophil colitis

Az eosinophil colitis (EC) az EGID heterogén csoportjának legritkább formája. Primer (idiopathiás) és másodlagos formáit különböztethetjük meg. Az elsődleges EC leggyakrabban gyermekekben, elsősorban csecsemőkben és kisgyermekekben fordul elő és „csecsemőkori allergiás colitis”, vagy „csecsemőkori étkezési-fehérféj-indukálta proctocolitis szindróma” néven ismeretes. Nagyobb gyermekek és felnőttek esetében a primer EC rendkívül ritka, de leírták szolid szerv transzplantációját vagy csontvelő-transzplantációt követően. A másodlagos EC felnőttekben gyakori, ezért a primer EC diagnózis felállítása előtt számos egyéb, másodlagos okot ki kell zárni (8. táblázat). A szöveti inváziót okozó paraziták (pl. *Schistosoma* speciesek, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*) a vastagbél nyálkahártyában sűrű eosinophil infiltrátumot okozhatnak. Gyógyszerek szintén okozhatnak EC-t (pl. NSAID-szerek, clozapin, rifampicin, tacrolimus, terápia arany készítmények). Eosinophil infiltrátum megelőzheti az IBD kialakulását vagy átfedést képezhet az IBD diagnózisával. Malignus betegségek is okozhatnak vastagbél eosinophil infiltrátumot. A szisztémás mastocytosis és a krónikus eosinophil leukaemia a colon eosinophil infiltráció klasszikus, de ritka okai. Szöveti eosinophiliát colorectalis carcinoma és lymphoma esetében is leírtak. A csecsemőkori EC patogenezisében a tehéntej és a szójafehérje allergia játsza a fő szerepet, de anyatejjel táplált csecsemőknél is leírtak EC-t. Kevésbé ismert a felnőttkori EC patogenezise. A felnőttkori EGID betegek 80%-ában egyidejű atopiás betegség, 60%-ában étel-szenzitivitás igazolható, ami allergiás komponensre utal. Az EGID betegek kb. 16%-ában valamelyik családtagnak is van hasonló betegsége, így örökletes háttér is feltételezhető. Az EC rendszerint nem-IgE asszociált betegség, CD4+ Th2 lymphocytá mediált immunválasz igazolható.²⁰⁻²³

8. táblázat. Az eosinophil colitis speciális okai

- paraziták (*Shistosoma*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*)
- gyulladásos bélbetegségek
- coeliakia
- gyógyszerek (NSAID-szerek, tacrolimus, clozapin, rifampicin, carbamazepin, arany készítmények)
- lymphoma
- kötőszöveti betegségek
- vasculitisek (Churg-Strauss-szindróma, polyarteritis nodosa)
- Graft-versus-host betegség
- szisztémás mastocytosis
- hypereosinophil-szindróma (HES)

A tüneteket a szöveti érintettég helye és mértéke határozza meg. Míg a hasmenés klasszikus tünet, egyéb tünetek a hasmenéstől függetlenül is jelentkezhetnek, mint pl. a hasi fájdalom, a fogyás és az étvágytalanság. Csecsemőkben a véres hasmenés hetekkel megelőzi a diagnózis felállítását és a vérvesztés miatt kialakuló anaemia sem ritka. Az endoszkópos vizsgálat (kolonoszkópia) során enyhe gyulladásos jelek (oedema, foltos erythema, az érrajzolat eltűnése) igazolhatók. A szöveten a lamina propria eosinophil infiltrációját mutatja ki, amely a muscularis mucosa és a submucosa szintjéig terjedhet, de a nyálkahártya szerkezete összességében megtartott (7. táblázat). A pontos diagnózis megállapításához nem rendelkezünk egyetlen aranystandard vizsgálati módszerrel, de a perifériás vérben igazolható eosinophilia vagy a székletben igazolható eosinophilsejtek jellegzetesek az EC-re.

A csecsemőkori EC rendszerint jóindulatú eltérés. Csecsemőkori EC esetében a kiváltó fehérjebevitel leállítása rendszerint megszünteti a tüneteket, de az okult vérvesztés még hosszabb ideig fennmaradhat. Felnőttkorban a lehetséges másodlagos okokat fel kell tártani és kezelni kell. Elsődleges felnőttkori EC esetében az 5-aminoszalicilát, a szisztémás vagy topikus szteroidkezelés rendszerint hatásos, de e téren hiányoznak a randomizált kontrollált vizsgálatok. Súlyos refrakter vagy szteroiddependens esetekben parenteralis táplálás, immunosuppresszív (azathioprin vagy 6-mercaptopurin) kezelés mérlegelendő.

Irodalom

1. **Gonsalves N:** Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. Clin Rev Allerg Immunol 2019; **57**: 272-285.
2. **Kinoshita Y, Oouchi S, Fujisawa T:** Eosinophilic gastrointestinal diseases – Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Allergol Int 2019; **68**: 420-429.
3. **Zhang M, Li Y:** Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review. J Gastroenterol Hepatol 2017; **32**: 64-72.
4. **Koutri E, Papadopoulou A:** Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood. Ann Nutr Metab 2018; **73 Suppl 4**: 18-28.

5. **Licari A, Votto M, D'Auria E és mtsai:** Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Curr Pediatr Rev* 2020; **16**: 106-114.
6. **Curtis C, Ogbogu P:** Hypereosinophilic Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; **50**: 240-51.
7. **Klion A:** Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; **2018**: 326-331.
8. **Noh HR, Magpantay GG:** Hypereosinophilic syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2017; **38**: 78-81.
9. **Gonsalves NP, Aceves SS:** Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; **145**: 1-7.
10. **Steinbach EC, Hernandez M, Dellon ES:** Eosinophilic Esophagitis and the Eosinophilic Gastrointestinal Diseases: Approach to Diagnosis and Management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; **6**: 1483-1495.
11. **Muir A, Falk GW:** Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA* 2021; **326**: 1310-1318.
12. **Gonsalves N:** Dietary Therapy in Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018; **28**: 89-96.
13. **Lucendo AJ:** Pharmacological treatments for eosinophilic esophagitis: current options and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; **16**: 63-77.
14. **Ko E, Chehade M:** Biological Therapies for Eosinophilic Esophagitis: Where Do We Stand? *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; **55**: 205-216.
15. **Richter JE:** Endoscopic Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018; **28**: 97-110.
16. **Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A és mtsai:** Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2019; **25**: 4598-4613.
17. **Abassa KK, Lin XY, Xuan JY és mtsai:** Diagnosis of eosinophilic gastroenteritis is easily missed. *World J Gastroenterol* 2017; **23**: 3556-3564.
18. **Amruthesh TM, Kini D, Yachha SK és mtsai:** Eosinophilic gastroenteritis: Clinical characteristics and management. *Indian J Gastroenterol* 2021; **40**: 338-343.
19. **Reed C, Woosley JT, Dellon ES:** Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. *Dig Liver Dis* 2015; **47**: 197-201.
20. **Impellizzeri G, Marasco G, Eusebi LH és mtsai:** Eosinophilic colitis: A clinical review. *Dig Liver Dis* 2019; **51**: 769-773.
21. **Walker MM, Potter MD, Talley NJ:** Eosinophilic colitis and colonic eosinophilia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019; **35**: 42-50.
22. **Macaigne G:** Eosinophilic colitis in adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020; **44**: 630-637.
23. **Raffaele A, Vatta F, Votto M és mtsai:** Eosinophilic colitis in children: a new and elusive enemy? *Pediatr Surg Int* 2021; **37**: 485-490.,

Levelezési cím: Dr. Herszenyi László
 tudományos igazgató
 Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
 1134 Budapest, Róbert Károly körút 44.
 herszenyi.laszlo@gmail.com

A PÁPAI UDVAR

Dr. Krutsay Miklós

Az egységes olasz királyság 1870-es megszületéséig Itália egyik állama az Egyházi (Pápai) Allam volt, amelyben a pápa királyhoz hasonlóan uralkodott. 1870 után az állam a római Szent Péter Bazilika környékére (0,44 km²) korlátozódva Vatikánváros (Citta del Vaticano) néven élt tovább. A Mussolini-kormányral 1929-ban kötött Lateráni Szerződés szerint a Vatikánhoz tartozik, és területenkívüliségi jogot élvez még 24 egyházi ingatlan is (pl. a Castel Gandolfo-i pápai nyaraló). A Vatikánnak mintegy 500 lakója van.

A pápai udvar összetételét korunk pápai többször módosították, korszerűsítették. Az évente folyamatosan megjelenő, piros kötésű, 1500–2000 oldalas *Anuario Pontificio* (Pápai Évkönyv, 1. ábra) közli az eddigi pápák nevét és címerét, a jelenlegi bíborosok, a valóságos és címzetes érsekek, püspökök és prelátusok nevét, a szerzetesrendek, a vatikáni kongregációk, bíróságok, bizottságok, titkárságok, követségek, római egyházi egyetemek, akadémiák, tudományos intézetek, szemináriumok és kollégiumok adatait. Szerepelnek benne a vatikáni udvartartás tisztségei és aktuális tisztségviselői is. A régebbi évkönyvekben olyan munkakörökről is olvashatunk, amelyek fejedelmi udvarokban voltak megszokottak. Az utóbbi évtizedekben egyes tisztségek pusztán címmé váltak, vagy teljesen eltűntek a jegyzékből.



1. ábra. Pápai Évkönyvek

A pápai udvartartás (*Corte Pontificale*) két részből áll (*Cappella Pontificia* és *Famiglia Pontificia*). Mind-egyikben szigorú rangsor uralkodik, amely a ruházatot és a méltóságjelvények viselését is meghatározza. A

klerikusok megelőzik az azonos tisztségben (pl. titkos kamarás) lévő világiakat. A sorrendet bonyolítja, hogy a tényleges szolgálattevőkön (in numero, partecipanti) kívül egyes tisztségekből léteznek számfeletti (sopran-numerari), tiszteletbeli (d'onore), címzetes (tituláris), „ad instar” és „városon kívüli” (extra Urbem) megjelölésűek is. Az „ad instar” kinevezettek címüket nem élethossziglan, hanem csupán tisztségük (pl. kanonokság) betöltéséig viselhetik. Egyes címek a kinevező pápa halálakor érvényüket veszítik. Az alábbiakban az utolsó „hagyományos” pápa, XXIII. János idejében fennálló helyzetet ismertetjük (a világiak által betöltött tisztségeket dőlt betűkkel jelöltük).

A *Cappella Pontificia* (Pápai Kápolna) azon személyek összessége, akiknek a pápai szertartások alkalmával joguk, ill. kötelességük megjelenésükkkel az ünnepség fényét emelni. Ehhez tartoztak:

- a bíborosok,
- a trónálló patriarchák, prímások, érsekek és püspökök (külön kinevezés alapján),
- az Egyház helyettes kamarása,
- a két trónálló herceg,
- az Apostoli Kamara ügyhallgatója (auditora) és pénztárosa,
- a pápa főkomornyikja (maggiordomo),
- a kongregációk (minisztériumok) titkárai és ülnökei (assessorok),
- a Segnatura Apostolica (legfelső bíróság) titkára,
- a Rota Romana (fellebbviteli bíróság) dékánja,
- az államtitkár helyettese,
- az apostoli főjegyzők (protonotáriusok),
- a Szentlélek Kórház igazgatója,
- a nullius apátok,
- a monasztikus és a kolduló szerzetesrendek főnökei,
- a római magisztrátus képviselői,
- a Szent Ispóty nagymestere,
- a Rota Romana auditorai,
- az „Apostoli Palota mestere”,
- a Segnatura Apostolica ülnökei,
- a titkos kamarások (camerieri segreti),
- a konzisztoriális ügyvédek,
- a titkos káplánok (cappellani segreti),
- az apostoli hitszónok,
- a pápai család gyóntatója,
- az Apostoli Paloták prokurátorai,
- a pápai sekrestyés,

- a lateráni, a vatikáni és a S. Maria Maggiore bazilika kanonokjai,
- a *pápai énekkar*,
- a Pápai Kápolna papjai,
- a tiarák őre,
- a 12 *mazziero*
- és az *apostoli futárok*.

A bullákat kiállító Cancellaria Apostolica vezetője régen nem volt bíboros, ezért kancellár helyett *alkancellárnak* hívták. Később bíboros lett a vezető, de az alkancellár-elnevezés 1908-ig megmaradt. A két *trónálló herceg* (2. ábra) méltósága a Colonna- és az Orsini-családban öröklődött. A Szt. Mihály *ispotály nagymestere* 1908-óta a Ruspolti hercegek közül került ki. Az ispotály hatalmas épülete a Tevere jobb partján áll. Árvaházként, javítóintézetként és női börtönként szolgált. A „*palota mestere*” a pápa teológiai tanácsadója, Szent Domonkos óta mindenkor egy dominikánus szerzetes. A *konzisztóriális ügyvédek* a szentszéki bíróságokon működnek és a szentté avatási ügyeket is intézik. Egykor közülük választották a pápai egyetem rektorát. A *Rota auditoraihoz* hasonlóan ibolyaszínű talárt viselnek, mellfodorral és hermelinprémes gallérral (3. ábra). Az *apostoli hitszónokot* szokás szerint a kapucinusok, a *pápai gyóntatót* a szerviták közül nevezik ki.



2. ábra. Trónálló herceg



3. ábra. Konzisztóriumi ügyvéd

A *prokurátorok* a szegények jogi védelmét ellátó ügyvédek. A *pápai sekrestyés* tisztségét 1497-óta mindig egy ágostonrendi szerzetes töltötte be, Ő egyúttal Porphyrius c. püspöke, a Vatikánváros kormányzója, a pápai kincstár őre és az ereklyék hitelesítője is volt. Rendjének fekete habitusát viselte. Ezt a tisztséget VI. Pál megszüntette. A *mazzierók* heroldok, akik a pápai hatalom jelvényeként díszes ezüstbuzogányt vittek a vállukon (4. ábra).

A tisztségviselők között megkülönböztették a négy „*prelato di fiocchettót*” (ilyen volt pl. az Egyház helyettes kamarás). Ők kocsijuk lovait – a bíborosokéhoz hasonlóan – bojtval (fiocchetto) díszíthették. A „*prelato di mantelletta*” (a bíborosoktól az apostoli protonotáriusokig) a talár felett ujj nélküli, rövid kabátot (mantelletta) hordhattak. A „*prelato di mantellone*” (pl. a pápai káplánok és kamarások) ujj nélküli, hosszú, lila kabátot (mantellone) viseltek. Ünnepeles alkalmakkor a *croccia*-nevű, hosszú kabátot hordták, ami vörös színű volt, rövid, bő ujjakkal. Fölé elől zárt, hosszú, vörös vállgallért vettek fel. Ezt télen hermelinprémmel helyettesítették (5. ábra). Mint legyezőtartók (flabellieri), ilyen öltözetben tartották a pápai trón mellett a két, hatalmas pávatoll-legyezőt.

A *Famiglia Pontificia* (Pápai Család) a pápa szűkebb udvartartása, házanépe, amely segíti őt államfői



4. ábra. Mazziere



5. ábra. Pápai káplán hermelines crocchiaban

teendői ellátásában és a mindennapi életben. Ennek tagjai voltak:

- a datárius-bíboros,
- az államtitkár-bíboros,
- a főkomornik (maggiordomo),
- a főkamarás,
- a pápa auditora,
- az Apostoli Palota mestere,
- a *Szent Ispotály nagymestere*,
- a titkos alamizsnás,
- a fejedelmekhez írt brevék titkára,
- a rejtjelzés titkára,
- az al-datárius,
- a latin levelek titkára,
- a főpohárnok,
- a ruhatáros,
- a pápa sekrestyése,
- a *főszállásmester* (foriere maggiore),
- a *főistállómester*,
- a *főpostamester*,
- a *Nemesi Gárda tisztjei*,
- a *Svájci Gárda parancsnoka*,
- a házi prelátusok (prelati domestici),
- a szertartásmesterek kollégiumának titkos kamarásai,
- a „*kardos és köpenyes*” titkos kamarások (camerieri segreti con spada e cappa),
- a lila ruhás tiszteletbeli kamarások,
- a *Svájci Gárda*, a *Palotagárda* és a *Pápai Csendőrség tisztjei*,
- a titkos káplánok (cappellani segreti),
- az apostoli hitszónok,
- a pápai család gyóntatója,
- a *pápa orvosa*,
- a *titkos konyhafőnök*,
- a *titkos sepregetők* (scopatori segreti),
- a *bussolanték* és a fogadóterem előcsarnokának főnöke (decano di sala),
- a *pápai lovászok* (palafrenieri),
- és a *pápai hordszékvivők* (sedari).

A *Dataria Apostolica* a szentszéki javadalmak ügyintézését és az illetékek behajtását intézte. A *pápa auditora* jogi kérdésekben adott a pápának tanácsot. A *főszállásmester*, akinek tisztsége az utóbbi évszázadokban a Sacchetti örgrófi családban öröklődött, a pápai paloták berendezéséért, kertjeik gondozásáért és a pápa utaztatásáért volt felelős. Ő kiáltotta a hordszékvivőknek, hogy „Felemelni!”, „Letenni!”. A *főistállómester* a pápai istállókért és lovakért felelt. Ezt a tisztséget régóta a Serlupi-Crescenzi örgrófi családból töltötték be. A *főpostamester* címét mindig egy Massimo herceg viselte. Neki jutott az a megtisztelő feladat, hogy kinyissa és becsukja a pápa kocsijának ajtaját. A pápai fogadótermek nemesi származású, *világi kamarásai* kardot és rövid körgallért hordtak (6. ábra). A *titkos sepregetők* a pápa magánlakosztályának és a fogadótermeknek takarítását végezték. A *bussolanték* a fo-



6. ábra. Világi kamarás



7. ábra. Bussolante

gadóterem előcsarnokában teljesítettek szolgálatot (7. ábra). A lovászoknak és a hordszékvivőknek közös vallásos egyesületük volt, ennek temploma a vatikáni Porta Angelica melletti S. Anna dei Palafrenieri.

Minden klerikus óhajtja, hogy munkásságát vagy legalább szolgálati idejét – a katonasághoz hasonlóan – a ranglétrán való előléptetéssel elismerjék, és ezzel feljogosítsák különleges méltóságjelvények használatára. Erre a múltban bőven volt lehetőség, bizonyos vatikáni címeket, püspökük javaslatára, a Rómán kívül élők is megkaphattak.

A mindent reformálni igyekvő VI. Pál pápa 1967-ben a *Regimini ecclesiae universae* apostoli konstitúcióval átszervezte a Kúriát, újból meghatározta a kongregációk (minisztériumok), titkárságok és bíróságok feladatkörét. Megszüntette az Apostoli Datáriát, a fejedelmekhez intézett brevék és a latin levelek titkárságát. 1968-ban a *Pontificalis Domus* c. motu proprioval a Pápai Udvar helyett a Pápai Ház elnevezést vezette be és kijelölte annak tagjait. Bizonyos régi tisztségeket, testületeket eltörölt vagy nevüket megváltoztatta. A püspököknél alacsonyabb rangú, vatikáni „kisebb prelátusoknak” csupán három osztályát hagyta meg (apostoli protonotáriusok, tiszteletbeli pápai prelátusok, pápai káplánok). Az átszervezésnek esett áldozatul 1970-ben a Nemesi Gárda, a Pápai Csendőrség és a Palotagárda, majd 1973-ban az Apostoli Kancellária is.

A papi öltözeteket és az előírt megszólításokat VI.

Pál 1979-ben az *Ut sive sollicite* államtitkári instrukció útján szabályozta. A kisebb prelátusok közül a protonotáriusok és a pápai prelátusok (az egykori házi prelátusok) továbbra is hordhatták vállgallér nélküli, ibolyaszínű talárjukat, sőt a protonotáriusok a mantellettának nevezett rövid kabátot is. A pápai káplánoknak fekete talárt írt elő, ibolyaszínű övvel. A reformokat folytató Ferenc pápa – úgy tűnik – nem nevez ki többé kisebb prelátusokat. A tiszteletbeli címek közül csak a pápai káplánokét tartotta meg, azt is csupán a 65 év feletti, Rómán kívüliek számára.

Irodalom

Fiumi I, Regoli R (szerk.): La corte papale nell'età di Leone XII., Ancona, 2015.

Krutsay M: Római templomok, pápák, szerzetesek. Timp Kiadó, Budapest, 2009.

Krutsay M: A katolikus egyház szervezete. Magy. Belorv. Arch. 2019; **72:** 316–323.

Krutsay M: Egyházi öltözetek. Magy. Belorv. Arch. 2020; **73:** 209–216.

Nainfa JA: Costume of prelates of the catholic church. J. Murphy Co. Baltimore, Maryland, 1926.

Regimini ecclesiae universae. Apostoli konstitúció (VI. Pál). 1967. 08. 15. *Pontificalis domus.* Motu proprio (VI. Pál). 1968. 03. 26.

Ut sive sollicite. Államtitkári instrukció. 1969. 03. 31.

Quo aptius. Motu proprio (VI. Pál). 1973. 02. 27.

AZ EGRI SÉTA FOLYTATÁSA

Dr. Krutsay Miklós

A műemlékekben gazdag megyeszékhelyet ismételten felkeresve, mindig akad újabb és újabb látnivaló.

A vár alatti Dobó I. utca keleti folytatását képező Harangöntő utcában, a 4. sz. alatt Kopcsik Lajos mestercukrász marcipánból készült alkotásaiból állított össze múzeumot, *Marcipánia* néven. Az egyik szoba tapétája, kályhája, csillárja, függőnye és összes bútora marcipánból készült (1. ábra). Ugyanebben a házban találjuk az itt működött harangöntők emlékszobáját is.

A Kossuth L. utca 9. sz. alatti, barokk *Megyezházát* Barkóczy Ferenc püspök építtette. Homlokzatán a megye, az ország és a püspök címere. (2. ábra). A kapualjban látható két, híres kovácsoltvas-kapun kívül az utcai kapu feletti, félköríves, kovácsoltvas-díszrácsot is a kiváló iparművész, Fazola Henrik készítette (1761). Ugyancsak az ő munkája a szemközti (16. sz.), Fellner

Jakab által tervezett, volt *Nagypréposti Palota* (1776) – ma könyvtár – erkélyének és ablakainak rokokó díszrácsa (3. ábra). (A nagyprépost a püspök kanonokokból álló tanácsadó testületének, azaz a káptalannak első méltósága.)

A *Török Fürdőt* (Fürdő u. 3–4.) a Kossuth L. utcából a ferences templom melletti Egészségház utcán át érhetjük el. A mohamedánok számára a fürdés rituális jelentőséggel is bír. A törökök már röviddel Eger megszállása után, 1596-ban felépítették a Valide Szultána fürdőt, amely hamam, azaz szaunaszerű „szárazfürdő” volt, és csak romokban maradt ránk. 1610-ben Arnaut pasa építtetett egy másik, termálvízzel táplált, medencés fürdőt (ilidzsa). Ezt később az érsekség tartotta fenn és bővítette. Nyolcszögletű medencéje a fürdőkomplexumban ma is használatban van (4. ábra).



1. ábra. Szoba a Marcipániában



2. ábra. A Megyeháza



3. ábra. A Nagyréposti Palota

Újabbán megnyitották a nagyközönség előtt az *Érseki Palota* dísztermeit (5. ábra), kápolnáját és az *érseki pincerendszert* is (Széchenyi I. u. 3., belépődíj). Az építészeti nem jelentős, terjedelmes palotát a XVII. sz. végétől a XIX. sz.-ig építették, több szakaszban. Hozzá a pincéből kitermelt követ használták fel. Hajdan az egri volt az ország legnagyobb egyházmegyéje, az érseki birtokok terméséből és a szőlősgazdáktól beszedett dézsmából évente 10–13 millió liter bor gyűlt itt össze. A különböző fajtájú és származású borokat külön tárolták, hordókban és palackokban.

A város alatt húzódó, kiterjedt pincerendszer másik része, amely az önkormányzat tulajdona, az Érseki Palota mögötti Városház utca. 1. sz. épületéből közelíthető meg (belépődíj). Benne a bérlő „*Város a város alatt*”-néven Eger és a borászat történetével foglalkozó, borkóstolóval egybekötött, látványos kiállítást rendezett be (6. ábra).

A XVIII. sz.-ban a törökök elől Magyarországra menekült és meggazdagodott görög és szerb kereskedők több helyen építettek templomot maguknak. Ezek közül az egri az egyik legnagyobb. A helyiek *Rác templom* néven ismerik, de joggal nevezhetjük ortodox, pravoszláv, szerb, görögkeleti vagy Szt. Miklós templomnak is. Az északi városrészben, egy dombon található. Homlokzati tornya magasan kiemelkedik a



4. ábra. A török fürdő medencéje



5. ábra. Szalon az Érseki Palotában



6. ábra. A pincerendszer részlete



7. ábra. A Rác templom

házak közül (7. ábra). A Vitkovics M. utcán tovább haladva, annak végén érhetjük el (30. sz.), mert a lejjebb, a Széchenyi I. u. 55. sz. alatt álló, volt plébánia-épület melletti, felújításra szoruló lépcsőt átmenetileg lezárták.

Az 1799-ben épült, copf stílusú templom a hívek kihálása miatt használaton kívül áll, évente csak egyszer tartanak benne istentiszteletet a pesti ortodox hitközség papjai. Csak vezetővel tekinthető meg (belépődíj). Az oldalajtón belépve jobbról találjuk a rokokó stílusú püspöki trónt és a kántorok padját, a keleti oldalon pedig a szentélyt határoló, a mennyezetiig érő képfalat (ikonosztáziont, 8. ábra). Ezt több sorban, meghatározott sorrendben elhelyezett 60 szentkép díszíti. Három kapuja van, a középső mögött áll az oltár. A trónnal szemben magasodik a copf stílusú szószék (9. ábra).

A templomhajóban nincsenek padok, a hívek a hosszas, akár több óráig tartó istentiszteleten állva vettek részt, a férfiak a hajó keleti részében, a nők pedig az alacsony fallal elválasztott, egy lépcsőfokkal magasabb nyugati részben. Az idősek és a betegek igénybe vehették a falak mellett sorakozó ún. sztaszidionokat (állószékek, támaszkodószékek). Ezek a stallumokhoz hasonló, háttámlás karosszékek (9. ábra), amelyeknek magas karfája állás közbeni támaszkodásra alkalmas,



8. ábra. Az ikonosztázion



9. ábra. A szószék, balról a sztaszidionok

Lehajtható ülőlapjuk csupán kb. 25 cm széles. A nyugati falon karzat van az énekesek számára.

Irodalom

Krutsay M.: Séta Eger belvárosában. *Magy Belorv Arch* 2020; **73**: 90–98.

SINKÓ VERONIKA MŰVÉSZETE

Bodnár Dániel

Sinkó Veronika festő- és grafikusművész, könyvillusztrátor napjaink képzőművészetének kiemelkedő, sokoldalú alakja. Életről és munkásságáról a közelmúltban jelent meg Prokopp Mária díszes albuma, amelyet az Ars Sacra Kft. gondozott.

A Széchenyi-díjas művészettörténész Isten kedves választottjának nevezi a művészeket, akik a Teremtőtől kapott tehetséggel képesek megjeleníteni a lelkükben élő gondolatokat zenei hangokkal, képi formákkal vagy éppen szavakkal. Sinkó Veronika is „Isten kedves választottja”, aki immár évtizedek óta igennel válaszol az Úr hívására, Istentől kapott tehetségét az ő dicsőítésének és embertársai szolgálatának szenteli. „Örömmel viseli a szüleitől kapott Veronika nevet, s igyekszik teljesíteni az ezzel járó hivatást: Krisztus igazi, hű arcvonásait felmutatni az embereknek (...), őt mint minden



Sinkó Veronika



A Kozmosz, A Boldogasszony papucsja című kötet belső borítója



Piros-fehér triptichon, Sándor István szalézi szerzetes a börtönben, 56-os Piëta, Fogolykiváltó Boldogasszony



Apokalipszis



Piëta a töviskoszorúban, A szenvedő Egyház

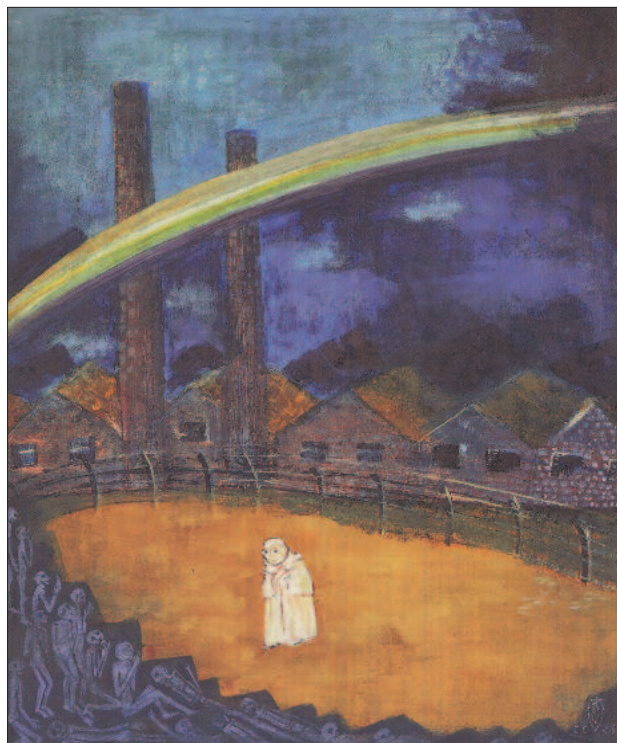


Jézus mennybemenetele

Élet forrását, a legfőbb Igazat, a legfőbb Jót és a legfőbb Szépséget.”

Prokopp Mária hangsúlyozza: Sinkó Veronika élete és világnézete szempontjából meghatározó volt a szülők és barátai példája. Édesapja, a felvidéki származású Sinkó Ferenc nyolcévesen élte át a trianoni tragédiát. 1939-ben, az első bécsi döntés után költözött át Budapestre, a II. világháborúban két évig haditudósítóként dolgozott. 1945 és 1972 között, huszonhét éven át az *Új Ember* munkatársa volt. Kiváló, sokoldalú, katolikus szellemiségű írói életművet alkotott, mint drámaíró-, életrajz-, regény- és hírlapíró, fordító és szerkesztő. Veronika negyvenöt évig élt édesapja szellemi közelségében, akinek művei mindmáig kimeríthetetlen forrást, ihletet jelentenek művészetében. Édesanyja pedig Kassa „magyar öntudatát és művészeti levegőjét” hozta a családba.

A kötet tudós szerzője leszögezi: Sinkó Veronika számára a művészet látomás, amely mindenkor a gondolat lényegét láttatja, s azt mindig érthetően, tömören és dekoratívan mutatja be. Nem csupán festő- és grafikusművész; textilművészként is jelentőset alkotott. Több animációs film készítésében közreműködött grafikus tervezőként, emellett színházi előadások látványterveinek megalkotására is felkérték. Grafikai munkái közül könyvillusztrációi a legismertebbek. 1987 és 2014 között tizenhat kötet jelent meg a közreműködésével a Móra Könyvkiadónál. Ezek elsősorban a gyermekekhez hozzák közel a történelem és a mesék hőseit, illetve az élet legfőbb erkölcsi igazságait – művészi-en, ötletes, derűs, látványos módon. Prokopp Mária



XVI. Benedek pápa

megemlíti „A Boldogasszony papucs – Nevek és legendák” című kötetet, amely 1938 és 2008 között három kiadásban is megjelent. Ebben a könyvben tizen-négy, hazánkban gyakori keresztnév mögött rejtőző, zömmel magyar szent és hős életrajza kapott helyet naptári ünnepeik sorrendjében, április 24-től, Szent György napjától a következő év elejéig, január 18-ig, Árpád-házi Szent Margit napjáig.

Elemzésében a könyv szerzője rávilágít arra, hogy Sinkó Veronika művészeti alkotásmódjára mélyen hatottak a középkori stíluskorszakok. Megihlette a romantika és a gótika szimbolikus gondolat- és formavilága, világos és harmóniát sugárzó szerkezeti felépítése, rajz- és színvilága, amely a későbbi századokban a népművészetben élt tovább.

Prokopp Mária részletesen tanulmányozza Sinkó Veronika képeit. A *Szent János látomása Isten országáról*, *Apokalipszis* című festményről megállapítja: ez a kép a Szentháromság titkának derűsebb látomását jeleníti meg. Jézus fiatalabb, legkedvesebb és legtávolabbi tanítványának a Jelenések Könyvében leírt vízióját hozza közel hozzánk a művésznő. A fehér felhőkkel övezett fényességben ott látjuk a három személyben egy Istent, aki a szeretetáldozatát jelképező piros párnán ül, piros palástot visel, és tekintete jószágot sugároz. Jobbjában az Élet könyvét tartja, amelynek hét pecsétjét csak a könyvön álló fehér áldozati Bárány alakjában megjelenő Fiúisten tudja felnyitni, élete feláldozásával. Erre utal az Isten baljában tartott aranykehely, az eucharisztia jelképe, amelyet az Egyház Jézus szavára kétezer év óta bemutat a napi szentmisében. A



Szent György

Szentlélek Istent jelképező fehér galamb a kehely föléb lebeg. „Az egész képet, annak színeit és formáit Isten szeretetének derűje hatja át” – írja Prokopp Mária.



Szőlőtő



Szentháromság – A Gonosz legyőzése

A *Krisztus, az Élet forrása, Ő a Szőlőtő* című képen fénylő arany a kereszt fája, rajta függ a már halott Krisztus. Fölötte megnyílik az ég, az Atya keze kinyúl felé, igazolja őt. Jézus testéből élet sarjad, lábfejétől kihajt a szőlővessző, és bő termést hoz, utalva az evangéliumi példabeszédre, amely szerint ő az igazi szőlőtő, minden élet forrása, amint azt a budapesti Nemzetközi Eucharisztikus Kongresszus jelmondata hirdette. A festményről „az életerős szőlőindák levelei és a pompás szőlőfürtök csillogásával az élet szépsége, gazdagsága, vagyis a boldogság sugárzik”.

Sinkó Veronika 1945 februárjában, Gyertyaszentelő Boldogasszony éjszakáján született a budapest-fereencvárosi Gát utcai templomban, az ostrom idején. Harmadik gyermekük születését megörökítette az édesapa, Sinkó Ferenc a Veronika kendője című, gyönyörű elbeszélésében, amelyet szintén olvashatunk a Veronikának neveztem magamban. Mert annyit keresem és hívom Krisztust e napokban, viselje majd az ő képe mását hordozó szent nevét. Veronikának is képzeltem el, olyannak, amilyennek régi ájtatos festők ecsetje nyomán ismerjük a Szent Keresztút e kedves alakját: finomkának, kedveskének (...), aki egyre csak tartja a kendőt, az isteni Bárány önvérével festett képe mását. (...) Veronika maga a félénkség, szelídség, alázottság, gyöngédség – a jóság!”

A kötet tartalmazza Barna Gábor néprajztudós beszédét is, amely Sinkó Veronika Látomások című, 2019 augusztusában rendezett kiállításának megnyitóján hangzott el: „Sinkó Veronikának mély a hite, alaposak hitbéli ismeretei, minden nehézség ellenére megőrizte derűjét és reményét. (...) Hitvalló művészet,

napjaink nagy értéke. Tanuljunk hitre alapozott, a reményt fel nem adó, derűs életszemléletéből és okuljunk belőle.”

Sinkó Veronikának rendíthetetlen a hite abban, hogy életünk, az egész emberiség sorsa Isten kezében van, a Teremtő a tenyerén hordoz minket. Művészeté-

vel ezt hirdeti hitelesen, belső meggyőződésből, kimagasló esztétikai színvonalon.

(Prokopp Mária: Sinkó Veronika művészete. Ars Sacra Kft., 2021.)

Másodközlés a Kiadó engedélyével. Megjelent a Mértékadó 2022. január 10–16-i számában.

AKNAY JÁNOS KRISZTUSAI

Bodnár Dániel

A Balassi Kiadó a közelmúltban adta ki Nagy Márta bizantológus-művészettörténész könyvét a Nemzet Művésze címmel kitüntetett, Kossuth-díjas festőművészről. A kiadvány egy trilógia harmadik darabja: az Aknay és az ikon című kötet 2013-ban, az Aknay János Csend-történetei 2015-ben jelent meg.

A mostani, magyar és angol nyelvű kiadványban a szerző Aknay János Jézus Krisztust megjelenítő alkotásairól ad átfogó képet. Nagy Mária hangsúlyozza: a Krisztus-ábrázolások végigkísérik az alkotó életútját 1966-tól egészen napjainkig. A festmények más-más képi eszközökkel mutatják be a krisztusi mivolt teljességét, annak egy-egy megnyilatkozását, a megváltói szerepet, Jézus kettős – isteni és emberi – természetét, elképzelt személyiségét.

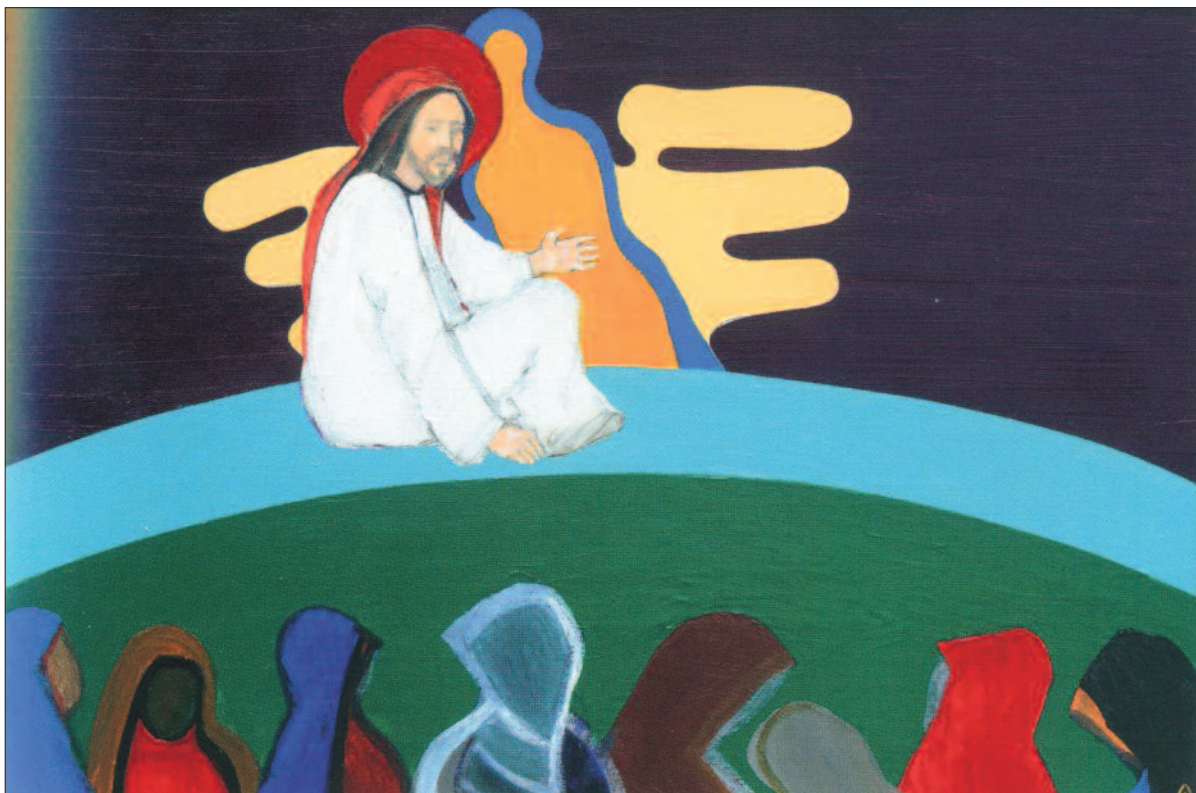
A könyv írója emlékeztet arra, hogy Jézus kereszthalála földi életének leggyakrabban ábrázolt eseménye, a szenvedéstörténet csúcspontja. A kereszthalál tematikát kiszélesítve Aknay János 2014-ben tizenkét képen jelenítette meg Jézus életének földi eseményeit. Négy festmény – köztük például „A Krisztus Pilátus előtt” című – kivételével Jézus minden alkotáson fehér öltözetet visel. Már édesanyja ölében fekvő pólós csecsemőként is fehérben jelenik meg, így fogadja a keleti bölcsek hódolatát, és fehér a rájuk vigyázó Isten szeme is. A fehér öltözettel a Hegyi beszéd, a Lázár feltámasztása vagy az Utolsó vacsora című képeken is Jézus isteni természetére utal a művész. A 2000-ben festett, a Megváltó című alkotásokon látható felhőgomolyagok Jézus égre nyíló karjai mellett itt testet ölte-



Aknay János festő



Ez amaz én szerelmes fiam (Jézus megkeresztelkedése, MT 3, 17) "This is my beloved son" (Baptism of Jesus, MT 3:17), 2014



Hegyi beszéd/Sermon on the mount, 2014



Utolsó vacsora/The last supper, 2014



A megváltó Krisztus/Christ the saviour, 2020



Keresztre feszítés, XIII. század utolsó negyede/Crucifixion,
Last quarter of 13TH Century



Megváltó Krisztus/Christ the saviour, 2020

nek egy-egy angyal alakjában. Ők emelik a mennybe a földi küldetését beteljesítő Megváltót. Megdicsőülésére nemcsak testének fehér színe, hanem a fejét övező dicsfény, továbbá a fölötté szárnyas korongként lebegő Szentlélek-galamb is utal.

Nagy Márta rávilágít: a Csend-történetek a földi világban zajlottak, de Aknay János az Istenfiú másik természetét, a földi élet utáni jelenvalóságát is beleviszi a jelenetekbe, melyek békét, végtelen, földön túli nyu-



Megváltó/Saviour, 2016



Jézus/Jesus, 2003

galmat és csendet árasztanak, úgy, ahogyan a költő Pilinszky János képzei: „ez a meleg csend: Isten dicsőségének, föltámadásának, eljövételének és minden egyes látogatásának elvéthetetlen ismertető jegye. (...) Ő a végső virradat előszele”. A szerző megállapítja: a Csend-történetekben előlépő Fiúisten-Emberfia „Jézus kettős, isteni és emberi természetének a megsejtetésével a hit Jézusa, amilyennek az evangelisták a történeti Jézus alakja nyomán őt megrajzolták, a történelmi hagyományokat beillesztve a Jézus Krisztusról a hit nézőpontjából rajzolt képbe”.

A szerző kitér arra is, hogy Aknay képei között vannak olyanok, amelyek a történeti Jézust, vagyis elsősorban az embert akarják megjeleníteni. Ezek a fejet, az arcot mutatják. Jézus arca a keresztény művészet legelső képi ábrázolása. Nem emberkéz alkotta, hanem magától az ábrázolt személytől származik – írja Nagy Márta, és elmeséli: a legenda szerint a leprában szenvedő edesszai király, Abgár elküldte írnokát Jézushoz, s arra kérte, hogy jöjjön és gyógyítsa meg őt. Az írnokot arra utasította, hogyha a Mester nem tudna vele jönni, úgy fessen róla egy képet, és azt hozza magával. Az írnok által készített kép azonban nem nyerte el

Jézus tetszését, ezért megmosta az arcát, megtörölte egy kendővel, amely megőrizte arcának pontos lenyomatát, s az őrök ezt vitte el Abgárnak. Miután a király megkapta a képet, meggyógyult, és a Jézus-tanítvány Taddeus hatására meg is tért.

Az Abgárhoz került Jézus-arclenyomathoz hasonló Veronika kendője, amely a Fájdalmak útjához kötődik. Az erről szóló legenda a XIII. században bukkant fel először. Amikor a töviskoszorúval megkoronázott és megostorozott Jézus a keresztúton vándorolt, vállán a kereszttel, egész testén, fején és arcán folyt a vér és a verejték. A tömegben álló Veronika megszánta, odafutott hozzá és letörölte az arcát. A kendőt – amelyet 1646 óta az olaszországi Manoppello város ferences bazilikájában őriznek – rajtamaradt Jézus képmása. Nagy Márta kifejti: a két legendában az arclenyomatok keletkezésének csodás módja azonos, erősítik egymást. Különbség a két kép tárgya között mutatkozik: míg Veronika kendője a szenvedő Krisztus arcát őrizte meg, addig az Abgár-féle kendő a szenvedéstörténet előtti Jézus-arcot. A nyugati keresztény művészet, amennyiben megjeleníti Jézus arcát, úgy rendszerint Veronika kendője nyomán a szenvedő arcot mutatja.

Széles körű elemzésében a szerző rámutat arra is, hogy Aknay János több festményen ábrázolja a keresztre feszített Krisztust. Közelkép a halott Krisztus arcáról a Megváltó című, 2019-ben készült alkotás, ami „láttat kicsit a felsőtestből is, elötünik a nyak, a mellkas és a vállak. A vállak fölfelé irányulnak, utalván a kar fölszegezésére, a szem csukott, a fej a mellkasra hajlik”. A képen nem jelenik meg Jézusra mutató attribútum, egy kereszthalált halt férfi alakját látjuk. Egy másik ugyancsak Megváltó című képen Jézus személyére mindössze az alig észrevehető stilizált töviskoszorú utal. A művész a krisztusi áldozat által, „kiemelve az adott korból és helyből az eseményt, az emberi szenvedés-áldozat mindenkor érvényességét közli. A komor színek elárulják az alkotó érzelmi állapotát, melyet a történés kiváltott belőle”.

Aknay János természetesen a megdicsőült Krisztust is több képen ábrázolja. A „fehér” Krisztus-fejet ábrázoló, 2016-ban készült, szintén Megváltó című művön Krisztus megdicsőülése már nemcsak elővételeződik, hanem tényként jelenik meg. A képen a fehér arc a feltámadott Krisztusra utal. „Jézus szenvedések árán hazaért” – mondja a hátlap vöröse és a fehérbe beleolvadó töviskoszorú.

A Szentírásban a fehér az istenire utal, de a Jelenések könyve szerint minden feltámadott jele is: „A min-



A Megváltó/The Saviour, 2021

den népekből megváltott idvezültek sokasága (...) minden nemzetből és ágazatból, és népből és nyelvből; és a királyi szék és a Bárány előtt állnak vala, fehér ruhákba öltözve, és az ő kezeikben pálmaágak” (Jel 7,9).

Aknay János fehér Krisztusa nemcsak a saját, hanem az emberek sokaságának üdvözülését is reprezentálja – írja Nagy Márta. Egyúttal megállapítja: Jézus Krisztust ábrázoló alkotásaival a művész a krisztusság teljességét igyekszik körüljárni. Megdicsőült fehér Krisztusai pedig – korábbi alkotásaihoz hasonlóan – túlmutatnak a személyes szférán, mindannyiunkhoz szólnak, a krisztusi úttal mindannyiunkét kijelölve.

(Nagy Márta: Aknay János Krisztusa. Balassi Kiadó, 2021.)

Megjelent a Mértékadó 2022. január 17–23.-i számában. A kiadó és a szerző engedélyével. Másodközlés.

Van, ami nem várhat!



Enzimpótlás azonnal Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*



- ✓ **GYÓGYSZERKÉNT TÖRZSKÖNYVEZVE**
- ✓ **OEP TÁMOGATÁSSAL (100 DB)**
- ✓ **1 RÁGÓTABLETTA 10 g LAKTÓZ (2 dl TEJ) BONTÁSÁHOZ ELEGENDŐ**
- ✓ **KÖZGYÓGYELLÁTOTTAKNAK RENDELHETŐ**

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktázt (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerköcsönhatás:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletta 100x térítési díj 2183 Ft*** (fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%: 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot (OGYÉI/70373/2019), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képviselete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu • Az információ lezárásának időpontja: 2022. február 10.



STRATHMANN

FERRING GASZTROENTEROLÓGIA

Egyesített erővel a remisszó eléréséért
enyhe-, közepesúlyos colitis ulcerosa akut fellángolásának kezelésére



PENTASA®



CORTIMENT®



Pentasa® 4g retard granulátum (OGYI-T-4798/06), 4000mg mesalazin tasakonként. Pentasa® 2g retard granulátum (OGYI-T-4798/04), 2000mg mesalazin tasakonként. Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2021. július 5.

Cortiment® 9mg retard tabletta (OGYI-T-22753/01). Egy tabletta 9mg budezonidot tartalmaz. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). Az alkalmazási előírás utolsó jóváhagyásának dátuma: 2020. szeptember 18.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! „A hatályos alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/) honlapján. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása.

Az aktuális árakat a www.neak.gov.hu oldalon hozzáférhető adatok alapján közöltük.
Az anyaglezárás dátuma: 2021. július 12.

Termék	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár	Normatív támogatás összege	Térítési díj normatív támogatás esetén	Emelt támogatás összege (EÜ 90 %, 11/b)	Térítési díj emelt támogatás esetén
Pentasa® 4g retard granulátum 30x tasakban	25 445 Ft	6 361 Ft	19 084 Ft	22 901 Ft	2 544 Ft
Pentasa® 2g retard granulátum 60x tasakban	25 445 Ft	6 361 Ft	19 084 Ft	22 901 Ft	2 544 Ft
Cortiment® 9mg retard tabletta 30x buboréksomogolásban	29 958 Ft	0 Ft	29 958 Ft	26 962 Ft	2 996 Ft

FERRING
PHARMACEUTICALS

Ferring Magyarország Kft.
1138 Budapest, Tomori utca 34.
Tel.: 06-1-236 3800, Fax: 06 1 236-3899
e-mail: ferring@ferring.hu

HU-GAS-2100121