

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ES A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSAVAL



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. **Gyógyszerkölcsönhatás:** 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 (OGYI/32432/2015), vagy hívja információs irodánkat: Strathmann KG képviselete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu • Az információ lezárásának időpontja: 2018. január 15.

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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. PATAI ÁRPÁD 173 AZ ÉTREND ÉS A PROBIOTIKUM SZEREPE
A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG
KEZELÉSÉBEN

DR. PÁR GABRIELLA 178 A NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ (NAFLD)
ÉS A NEM ALKOHOLOS STEATOHEPATITIS
(NASH) KEZELÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI:
JELEN ÉS JÖVŐ

DR. BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS 186 AZ EPSTEIN–BARR-VÍRUS ÉS A FELSŐ
DR. KOVALSZKY ILONA EMÉSZTŐTRAKTUS BENIGNUS BETEGSÉGEI
EGEDI KRISZTINA

DR. SZTANEK FERENC 193 A DIABETESES NEUROPATHIA
DR. ZÖLD ESZTER OSZTÁLYOZÁSA ÉS DIAGNOSZTIKÁJA
DR. HARANGI MARIANN A LEGÚJABB NEMZETKÖZI AJÁNLÁSOK
DR. KEMPLER PÉTER ALAPJÁN
DR. PARAGH GYÖRGY

EREDETI KÖZLEMÉNY

DR. MÁRKUS BERNADETT 201 A *HELICOBACTER PYLORI* FERTŐZÉS
DR. MATYASOVSKY DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE
MELINDA A HAZAI GYAKORLATBAN
DR. VÖRÖS KRISZTIÁN
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. TULASSAY ZSOLT
DR. KALABAY LÁSZLÓ

ORVOSI ÉRMEK

DR. JAKÓ JÁNOS **208** BELGYÓGYÁSZ PROFESSZORAINK ÉRMEI (I.)
BUDAPEST

MŰVÉSZET

DR. KRUTSAY MIKLÓS **215** AZ ILLÚZIÓ MŰVÉSZETE

MÉSZÁROS ÁKOS **221** GERZSON PÁL FESTŐMŰVÉSZ (1931–2008)

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Buzás György Miklós

1948-ban született Kolozsváron, 1972-ben végzett a helyi Orvos- és Gyógyszerészeti Intézet Általános Orvosi karán, 1977–1990 között a szilágysomlyói Városi Kórház gastroenterológiai osztályán orvos, majd főorvos, 1990–1996 között a budapesti Balassa János Kórház I. Belgyógyászati Osztályán adjunktus. 1991-ben gastroenterológiai szakvizsgát tett, 2007-ben védte meg PhD-értékelését. Érdeklődési területei: *Helicobacter pylori*, ultrahangvizsgálatok, laktóztolerancia. Több szakmatörténeti könyv (gastroenterológia, diabetológia, peptikus fekély, ultrahang) szerzője. A Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft. gastroenterológiai szakrendelésén, a Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központban, a Szigetszentmiklósi Szakrendelőben és a MEDOC Egészségközpont Kft.-ben dolgozik.

Dr. Jakó János

A Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerzett diplomát 1963-ban „*Sub Auspiciis Rei Publicae Popularis*” minősítéssel. Belgyógyász és hematológus szakorvos. A Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei Jósza András Oktatókórház Hematológiai Osztályának nyugalmazott osztályvezető főorvosa. Jelenleg szakmai tanácsadóként segíti volt osztálya munkáját. Fő érdeklődési területe a felnőttkori malignus hematológiai betegségek epidemiológiája. 1983-ban létrehozta és azóta is gondozza a Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei leukæmia/lymphoma regisztert. Szabad idejében orvosi numizmatikával foglalkozik, a Magyar Orvostörténelmi Társaság Orvosi Numizmatikai Szakosztályának az elnöke.

Dr. Márkus Bernadett

2000-ben szerezte diplomáját a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2012 óta a Családorvosi Tanszék tanársegédje. Részt vesz a graduális magyar, német és angol nyelvű oktatásban, feladata a háziorvos rezidensek képzésének szervezése. 2014-ben háziorvostan szakvizsgát tett. Ettől az évtől kezdve a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának hallgatója. Érdeklődési területe a háziorvosok terápiás gyakorlatának felmérése különböző betegségekben: gastroenterológiai kórképekben, diabetes mellitusban, valamint az akut fázis reakciók klinikai jelentőségének kutatása.

Dr. Pár Gabriella

1997-ben szerzett általános orvosi diplomát a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. 1997–2000 között PhD-hallgatóként a PTE Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet Vírus Laborjában dolgozott krónikus HCV hepatitis immunológiai vonatkozásaival kapcsolatos vizsgálatokban. 2000-től a PTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozik. 2002-ben PhD-fokozatot, 2007-ben belgyógyászat, 2009-ben gastroenterológia szakképesítést szerzett. 2006-ban MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíjban és a Magyar Hepatológiai Társaság Dávid Károly-díjában, 2008-ban a Magyar Gastroenterológiai Társaság Magyar Imre-díjában részesült. 2006–2014 között az MGT Fiatal Gastroenterológusok Munkacsoportjának, 2010-től a Magyar Gastroenterológiai Társaságnak vezetőségi tagja, 2017-től az MGT Hepatológiai Szekció titkára. 2014-ben habilitált, 2016-tól egyetemi docens. A PTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán magyar és angol nyelven gastroenterológia tantárgy oktatásában vesz részt. 2008 óta a Dél-Dunántúli Májbetegség civil egyesületének titkára.

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@bell.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. Lehoczyk 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. Gasztorny Beáta

Dr. Hersényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járay Zoltán

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szekanez Zoltán

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malfetheriner (Magdeburg)

Harthmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

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: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

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 © 2018

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 <http://www.medicina-kiado.hu>

Dr. Patai Árpád

A Semmelweis Egyetem elvégzése után a szombathelyi Markusovszky Kórházban kezdett el dolgozni. Belgyógyászatból, gasztroenterológiából szakvizsgát, diabetológiából licencvizsgát, valamint PhD-fokozatot szerzett. 1996-ban kinevezték a Markusovszky Kórház Endoszkópos Laboratóriumának vezetőjévé, 2008-ban fölkérték a Soproni Erzsébet Oktató Kórház Gasztroenterológiai Osztályának megalapítására. 2014-ben megbízták a Markusovszky Egyetemi Oktatókórház Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztályának vezetésével. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának és az MTA VEAB Gasztroenterológia Munkacsoportjának titkára, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségének tagja. 2017 óta a Magyar Belorvosi Archívum szerkesztőbizottságának tagja, és részt vesz a Európai Kolonoszkópia Minőségét Vizsgáló Csoport munkájában. A gasztroenterológia és határterületeinek kérdéseivel foglalkozott 87 absztraktban, 45 közleményben, 4 könyvfejezetben.

Dr. Sztanek Ferenc

Belgyógyász, endokrinológus és diabetológus. 2006-ban végzett a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karon, 2013-ban védte meg PhD-disszertációját. 2013-ban belgyógyászatból, 2016-ban endokrinológia és anyagcsere-betegségekből szakvizsgát, 2015-ben diabetológiai licencvizsgát tett. Tudományos érdeklődési köre a diabeteses neuropathia és az oxidatív stressz kapcsolata.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2018/5. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Ádány Róza: A daganatos betegségek általános jellemzői

Komócsi András: Antitrombotikus és antikoaguláns-kezelés szívbetegségben

Német Zsófia: Renalis és renovascularis hypertonia

Palatka Károly: A gyulladásos bélbetegségek kezelési lehetőségeinek gyakorlati alkalmazása

Papp Mária: Májenzimeltérések értékelése a klinikai gyakorlatban

Papp Veronika: Probiotikumok az emésztőrendszer betegségeiben

Szaunder Ipoly: Szöveti Doppler-echokardiográfia jelentősége a hypertonia felismerésében a diasztolés funkciózavar kimutatásával (TDI versus hagyományos mérések)

Jakó János: Belgyógyász professzoraink érmei (II.) Debrecen, Pécs, Szeged

Művészeti írások

AZ ÉTREND ÉS A PROBIOTIKUM SZEREPE A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

Dr. Patai Árpád

Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztály, Szombathely

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyulladásos bélbetegségben szenvedők bélmikrobiomjának összetétele eltér az egészségesekétől. E különbségnek diétával vagy probiotikum alkalmazásával történő megszüntetése jótékony szerepet játszhat a gyulladásos bélbetegség kezelésében. Ebben az áttekintésben a szerző összefoglalja az étrend, a probiotikum és a gyulladásos bélbetegség kapcsolatára vonatkozó ismereteket. Megállapítja, hogy jelenleg nincs tényeken alapuló, specifikus IBD-diéta. A probiotikumok közül a pouchitis kezelésében a VSL#3 eredményesen használható, azonban nincs olyan probiotikum, amely akár aktív Crohn-betegség, akár aktív colitis ulcerosa remissziójának indukciójában hatásos lenne.

Kulcsszavak: étrend, probiotikum, gyulladásos bélbetegség

Patai Á: DIET AND PROBIOTICS IN TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: Normalization of the microbiome in inflammatory bowel disease with diet or probiotics theoretically can be an effective tool in the treatment. This review evaluates the connection between inflammatory bowel disease and diet or probiotics. There is not a specific diet based on evidence in IBD. VSL#3 is effective in treatment of pouchitis, but there are not effective probiotics for the induction of remission in active Crohn's disease or ulcerative colitis.

Keywords: diet, probiotics, inflammatory bowel disease

Magy Belorv Arch 2018; 71: 173–177.

A gyulladásos bélbetegség (IBD) kezelésében a jelenleg általánosan használt gyógyszereknek (így az 5-aminoszalicilsav-származékoknak, a kortikoszteroidoknak, az immunmoduláló szereknek, a biológiai készítményeknek) a sokszor élethosszig tartó alkalmazása ellenére betegeinknek csak egy része tünetmentes tartósan és mellékhatásoktól mentesen, érdemes tehát terápiás alternatívák után kutatnunk. A jelenleg ismert 235 „IBD-gén”,^{8,21} az immunrendszer, a bélbarrier működésének, a környezeti tényezőknek a befolyásolásáig számtalan támadásponton remélhetünk sikert. A dolgozat célja, hogy áttekintse az IBD, az étrend és a bélmikrobiom kapcsolatával foglalkozó irodalmat.

A bél és a mikrobiom

Az emberi bél lumenében a vírusok, a baktériumok és a gombák (összefoglaló néven bélmikrobiom) szimbiotikus egységben élnek az egészséges emberi szervezettel. A humán bélmikrobiom legnagyobb számban baktériumokat, mintegy 500–1000 fajt tartalmaz. Ezek többsége a Firmicutes, a Bacteroidetes, a Proteobacteria, a Verrucomicrobia és az Actinobacteria törzsekbe tartozik. A bélbaktériumok és az emberi szervezet kapcsolata sokrétű.³⁰ A baktériumok a fermentáció során

nemcsak a saját létfenntartásukhoz szükséges energiát, építőanyagokat állítják elő, hanem például a Firmicutes törzsbe tartozó Faecalibacterium, különösen a F. prausnitzii, az emberi szervezet által nem emészthető diétás rostok bontása révén vajsavat és más rövid szénláncú zsírsavakat szintetizál, és ezzel jelentősen hozzájárul az epithelsejtek energiaellátásához.³³ Bélbaktériumaink részt vesznek az emberi szervezet számára nélkülözhetetlen vitaminok képzésében, elősegítik ásványi anyagok, nyomelemek felszívódását, hatnak a bél ozmolalitására, pH-jára, növelik a bél gáztartalmát, módosítják a bélperisztaltikát. A bélmikrobiomnak és az immunrendszernek a kapcsolatára vonatkozó tudásunk az utóbbi időben rohamosan bővül. A csíramentesen tartott állatok vékonybelében a bélbolyhok elonogáltak, a crypták sorvadtak, az epithelsejtek turnover és az angiogenesis lelassult, a Peyer-plakkok hypoplasticusak, az IgA-szekréció csökkent, a CD4+ T-lymphocyták száma kisebb. *In vitro* és állatkísérletekből ismert, hogy a bélflóra egyes tagjai hatnak a T-sejtfunkciókra, így a Bacterioides fragilis és a kapszuláris lipopoliszacharidok a T-helper (Th) 1/2 sejtek egyensúlyát javítják a tumornekrózis faktor (TNF-) α és az interleukin- (IL-) 12 szekréciójának stimulálása révén. A szegmentált fonalas baktériumok növelik a szabá-

lyozó T-sejtek (T_{reg}) számát és szabályozzák a $Th17$ differenciálódását. A *Lactobacillus reuteri* egerekben növelte a T_{reg} -sejtek számát. A Clostridiumok szintén a T_{reg} -sejtek differenciálódását befolyásolják. A *Lactococcus lactis* szintén befolyásolja a T-sejt-funkciókat. Az immunrendszer és a mikrobiom egymásra hatása még közvetlenebb a bél határoló funkciójának károsodása esetén: a barrierfunkció sérülése esélyt ad fehérjemolekuláknak, baktériumoknak a bél lumenéből a bélhámra keresztül a szervezetbe való bejutásra, és így az immunrendszer aktiválására. Ismert, hogy a Bacterioides és Firmicutes törzs baktériumainak antiinflammatorikus hatásában a bélbarrierfunkció javítása játszik döntő szerepet.²⁵

A bélmikrobiom és az IBD

A fejlett civilizációjú, magas IBD-prevalenciájú országokban élőkben a bélbaktériumok száma és a mikrobiom diverzitása kisebb, mint a fejlődő országok lakóiban. Különösen szembeötlő ez az IBD-betegekben: az ő bélmikrobiomjuknak, ezen belül a Firmicutesnak a csíraszama és a genetikai állománya is kisebb, mint az egészségeseké.^{17, 32} IBD-ben különösen az antiinflammatorikus *Faecalibacterium* és a *Roseburia* aránya csökken, a proinflammatorikus baktériumok (a *Proteobacteria* törzs, így az *Escherichia coli* is magában foglaló *Enterobacteriaceae*, valamint az *Actinobacteria*) aránya viszont nő. Jól ismert a *Fusobacterium nucleatum* jelenléte és a colitis ulcerosa,³⁵ valamint a colorectalis carcinoma kapcsolata. A már említett *Faecalibacterium prausnitzii* számának csökkenése a Crohn-betegség, az obesitas, az asthma és a major depresszió gyakoriságának növekedésével jár.³⁶ Tovább bonyolítja a helyzetet a baktériumok közötti interakciók lehetősége: állatkísérletes modellben a *Klebsiella pneumoniae* és a *Proteus mirabilis* csak endogén mikrobioták jelenlétében okozott colitist, a *Bacterioides fragilis* pedig kivédte a *Helicobacter hepaticus* bélgyulladást kiváltó hatását.^{33, 36} Úgy tűnik, hogy különösen az ileumot érintő Crohn-betegségben, a mikrobiom egyéb tagjai, így a vírusok (elsősorban a *Caudovirales bacteriophages*) és a gombák aránya növekedést mutat.^{23, 32}

Az IBD és a bélmikrobiom kapcsolata nem egyirányú folyamat. Jól ismert a Paneth-sejtek mikrobaellenes peptid elválasztásának szerepe, a baktériumok IgA-bevonatának jelentősége.³⁰ Ezen túl az IBD-ben szenvedők tápcsatornájának számos változása, így a perisztaltika módosulása, a bélfalból a bél lumenébe kerülő különböző élő és elhalt sejtek, vér, szerves és szervetlen anyagok egyaránt hatással vannak a bélflórára. Így az IBD-ben tapasztalt dysbiosis akár okozati tényező is lehet! Mégis valószínűbb egy olyan circulus vitiosus föltételeznünk, amelyben a mikrobiom összetételének kedvezőtlen irányú változása, a bél barrierfunkciójának károsodása és az immunológiai folyamatok aktiválódása egymást rontó, IBD-hez vezető negatív spirálba torkollik.²⁷

Összefoglalva, a bélmikrobiomnak IBD-ben fontos szerepe van, azonban a pontos hatásmechanizmus teljes körűen egyelőre nem ismert. Mégis remélhetjük az IBD-s betegek mikrobiomjának megváltoztatását célzó újabb kezelési eljárások kifejlesztését.³¹

A táplálkozás hatása az IBD-betegek mikrobiomjára

A táplálék minősége befolyásolja a bélmikrobiom összetételét. Részben a táplálékban lévő baktériumok, gombák, vírusok átmenetileg kolonizálják a tápcsatornát, részben az emésztőrendszer működése során képződött anyagcseretermékek módosítják a bélflóra intraluminalis környezetét. Az élettér változása a mikrobiom változásával is jár. A fehérjében és állati zsírban gazdag étrend az epetoleráns mikroorganizmusok (*Alistipes*, *Bilophila*, *Bacteroides*) arányát növeli, a növényi poliszacharidokat emésztő *Prevotella*, *Fimicutes* (*Roseburia*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus bromii*) arányát csökkenti. A telített zsírokban gazdag, telítetlen zsírokban szegény étrend IL-10^{-/-} egerekben colitist provokált a *Bilophila wadsworthia* arányának a növelésével.² Ez a hatás a proinflammatorikus $Th1$ immunválasz serkentésével jött létre.^{6, 26} Ugyancsak egerekben mutatták ki, hogy a széklet nagy aminosavtartalma az ureázpozitív *Proteobacteria* [köztük az *Enterobacteriaceae* (különösen az *E. coli*) és a *Sphingomonadaceae* család] arányának növekedésével együtt a bélgyulladás aktivizálódásával; az aminosav-tartalom csökkenése, az ureáznegatív *Firmicutes* (ezen belül a *Clostridiales* rend, a *Ruminococcus*, a *Dorea*, az *Oscillospira*, a *Peptostreptococcus* nem és a *Clostridiaceae* család) egyedeinek szaporodása a gyulladás csökkenésével társul.¹⁵

A magzatnak a méhen belüli időszakban steril bélrendszere a születéskor kezd kolonizálódni. Mivel császármetszéskor a kolonizáció nem kezdődik el, a sectio caesarea az IBD kockázati tényezője. Az egyedfejlődés során elsősorban a szájon át bevitt táplálékkal a mikrobiom egyedszáma és biodiverzitása is egészen az aggkorig folyamatosan nő.^{14, 34} Minden olyan hatás, amely ennek a folyamatnak a gátlásával vagy a létrejött eubiózis megbomlásával jár, az IBD kialakulásának esélyét növeli.¹⁴

Anyatejes táplálás és IBD

Egy közelmúltban megjelent, 35 eredeti tanulmány közel 345 ezer páciensének vizsgálatával készült metaanalízis megállapítja, hogy mind a colitis ulcerosa, mind a Crohn-betegség kockázata csökken az anyatejes táplálásban részesültek körében.³⁸ Kiemelendő az anyatejes táplálás időtartama és az IBD-kockázat csökkenése között megfigyelt kapcsolat. A 3 hónapnál nem hosszabb anyatejes táplálás 62%-ra (95%-os megbízhatósági tartomány 39–97%), a 3 hónapnál hosszabb, de 6 hónapnál rövidebb 46%-ra (95%-os megbízható-

sági tartomány 31–69%), az egy évnél hosszabb anyatejes táplálás 20%-ra (95%-os megbízhatósági tartomány: 8–50%) csökkentette a Crohn-betegség kockázatát.³⁸

Diéta IBD-ben

Ugyan betegkérdőívek alapján beszámoltak arról, hogy a hús, különösen a sült, vörös hús, a fehérje, az alkoholos italok, a kén és a szulfátok bevétele colitis ulcerosában, a sok zsír, a telített és egyszerűen telítetlen zsírsavak fogyasztása Crohn-betegségben relapsushoz vezethet,³⁹ bizonyítani e megfigyeléseket nem lehetett.^{10, 11, 12, 22} IBD-ben törekedni kell az enteralis táplálás fenntartására, a parenteralis táplálás csak egyes speciális esetekben jön szóba.^{11, 22} Felnőttekben a (nagyraest esszenciális) aminosavakat, cukrot, zsírt, vitamint tartalmazó ún. elementáris diéta jótékony hatását széleskörűen nem bizonyították.¹⁸

Mivel számos követője van a ma divatos diétáknak, a mindennapi klinikai gyakorlat miatt valódi érdemeiket meghaladóan foglalkozunk velük. A coeliakia IBD-ben gyakoribb,²⁰ de a gluténszenzitivitásban nem szenvedő IBD-betegeknek a glutént nem szükséges kiiktatni az étkezésükből. További divatos diéták még: a fermentálható oligo-, di- és monoszacharidokat, polioloikat kerülő ún. csekély FODMAP-tartalmú diéta; a glükóz, a galaktóz és a fruktóz kivételével minden szénhidrátot, minden konzervált, fagyaszott ételt tiltó speciális szénhidrátdiéta (SCD). Az ún. bélgyulladás elleni diéta (IBD-AID) az SCD-n alapul, ám még a finomított (fehér) cukrot, az összes magvas gyümölcsöt is kerülni kell. A paleo nem gabonaeredetű növényi rostok, csírák, nem háziasított állatok, hal, kagyló fogyasztását támogató, a burgonyát, a kukoricát, a hüvelyeseket, az összes háziasított állat húsát tiltó diéta.^{19, 24} Mindegyikük közös jellemzője, hogy néhány élménybeszámolón, retrospektív tanulmányon kívül jótékony hatásokról nincs bizonyítékokon alapuló állásfoglalás.^{1, 20}

Összefoglalva, a felnőtt IBD-betegeknek kerülniük kell a túl sok állati eredetű zsír, a nagy koleszterintartalmú ételek fogyasztását. A kellő folyadékfogyasztás, a növényi rostokban, különösen a gyümölcsökben gazdag diéta jótékony hatású. Nem szabad megelégedezni az optimális kalóriabevitelről! Az IBD-betegekben gyakori vas-, magnézium-, cink-, folsav-, A-, B₁₂- és D-vitamin-hiány esetén ezek pótlásáról gondoskodni kell.²⁸ E diétás útmutatás számos kórképben, sőt akár egészségesek számára is alkalmazható. Ugyanakkor az előre megtervezett, véletlen bevásárláson alapuló tanulmányok hiánya miatt az IBD különböző stádiumait, a beteg kórelőzményében szereplő műtétet, gyógyszeres kezelést figyelembe vevő, egyénre szabható diétás koncepció még nem elérhető.^{1, 11, 19, 22}

Probiotikum IBD-ben

A mikrobiom és az IBD fentebb részletezett szoros kapcsolata miatt hatásos probiotikum alkalmazása reális igény. A tudományos intézetekkel összefogó gyógyszergyárak számtalan erőfeszítést tettek a kérdés megoldására. Elsősorban *Streptococcus thermophiles*, Bifidobacteria-, Lactobacillus-tartalmú készítmények (a legismertebb készítmény a VSL#3) állnak rendelkezésre, amelyekkel számos klinikai tanulmány készült.^{3, 9, 13, 16}

Ezek legújabb metaanalízise alapján ugyan a probiotikumok biztonságosak, de nem voltak hatékonyak a remisszió elérésében sem aktív colitis ulcerosában, sem aktív Crohn-betegségben.⁹ A probiotikus kezelés hatástalan volt a nyugalmi stádiumban lévő, vagy műtét után nyugalmi állapotban lévő Crohn-betegség relapszusának megelőzésében.⁹ A mérsékelt aktív pouchitis kezelésében, prevenciójában, a remisszió fenntartásában a VSL#3 hatásosságát tapasztalták.^{9, 22}

Székettranszplantáció IBD-ben

Ugyan a széketrel való gyógyítási törekvések több mint másfél évezredek, a hatásos és biztonságos alkalmazásról csak a múlt század végétől beszélhetünk.^{2, 7, 24} A székettranszplantációnak IBD-ben játszott szerepéről ma már több, előre megtervezett, véletlen bevásárlásos tanulmány, valamint egy metaanalízis áll rendelkezésre.^{4, 5, 24, 29} Összességében úgy tűnik, hogy Crohn-betegségben nem kellően hatásos a székettranszplantáció.² Colitis ulcerosában bizonyítottan tekinthető, hogy ismételt székettranszplantációval remissziót lehet elérni.⁵ Várható, hogy a módszer fejlesztésével, jobb donor kiválasztással az eredményességet fokozni lehet.¹⁵

Következtetések

A bélmikrobiom és az IBD kapcsolatával foglalkozó szakirodalom egyre bővül, mégis jelenleg az IBD-betegeknek étrenddel, probiotikummal történő kezelésére kevés, a mindennapi gyakorlatban használható, kellően bizonyított ténnyel rendelkezünk. A VSL#3 a pouchitis terápiájában mérlegelhető, a colitis ulcerosa relapszusának kezelésében a székettranszplantáció ígéretes eljárás lehet. Az IBD-betegek mikrobiomjának diétával, illetve probiotikummal történő megváltoztatására, így az IBD-betegek életminőségének javítására további kutatások szükségesek.

Irodalom

1. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T: Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. World J Gastroenterol 2016; 22: 6296-6317.
2. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G: Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, Evidence, and Future Directions. Curr Gastroenterol Rep 2013; 15: 337-351.

3. **Ciampa BP, Ramos ER, Borum M, Doman DH:** The Emerging Therapeutic Role of Medical Foods for Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Hepatol.* (N Y) 2017; **13**: 104-115.
4. **Costello S, Waters O, Bryant R:** Short duration, low intensity pooled faecal microbiota transplantation induces remission in patients with mild-moderately active ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *J Crohns colitis* 2017; **11** (Suppl 1): S23.
5. **Costello SP, Soo W, Bryant RV, Jairath V, Hart AL, Andrews JM:** Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **46**: 213-224.
6. **David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ:** Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; **505**: 559-563.
7. **De Groota PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorpa M:** Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future *Gut microbiol* 2017; **8**: 253-267.
8. **De Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, Lamb CA, Luo Y, Kennedy NA, Jostins L, Rice DL, Gutierrez-Achury J, Ji SG, Heap G, Nimmo ER, Edwards C, Henderson P, Mowat C, Sanderson J, Satsangi J, Simmons A, Wilson DC, Tremelling M, Hart A, Mathew CG, Newman WG, Parkes M, Lees CW, Uhlig H, Hawkey C, Prescott NJ, Ahmad T, Mansfield JC, Anderson CA, Barrett JC:** Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017; **49**: 256-261.
9. **Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC:** Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **46**: 389-400.
10. **Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro F, Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F, ECCO:** 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017; **11**: 135-149.
11. **Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Assche GV, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GO, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Gionchetti P, ECCO:** 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017; **11**: 3-25.
12. **Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F, ECCO:** Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; **11**: 769-784.
13. **Kaci G, Goudercourt D, Dennin V, Pot B, Doré J, Ehrlich SD, Renault P, Blottière HM, Daniel C, Delorme C:** Anti-Inflammatory Properties of *Streptococcus salivarius*, a Commensal Bacterium of the Oral Cavity and Digestive Tract. *Appl Environ Microbiol* 2014; **80**: 928-934.
14. **Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D:** The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; **146**: 1489-1499.
15. **Kump P, Wurm P, Gröchenig HP, Wenzl H, Petritsch W, Halwachs B, Wagner M, Stadlbauer V, Eherer A, Hoffmann KM, Deutschmann A, Reicht G, Reiter L, Slawitsch P, Gorkiewicz G, Högenauer C:** The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; **47**: 67-77.
16. **Lane ER, Zisman TL, Suskind DL:** The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *J Inflamm Res* 2017; **10**: 63-73.
17. **Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Dore J:** A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut* 2013; **62**: 146-158.
18. **Lewis JD, Abreu MT:** Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017; **152**: 398-414.
19. **Limketkai BN, Wolf A, Parian AM:** Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; **47**: 155-177.
20. **Limketkai BN, Sepulveda R, Hing T, Shah ND, Choe M, Limsui D, Shah S:** Prevalence and factors associated with gluten sensitivity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2018; **53**: 147-151.
21. **Luo Y, de Lange KM, Jostins L, Moutsianas L, Randall J, Kennedy NA, Lamb CA, McCarthy S, Ahmad T, Edwards C, Serra EG, Hart A, Hawkey C, Mansfield JC, Mowat C, Newman WG, Nichols S, Pollard M, Satsangi J, Simmons A, Tremelling M, Uhlig H, Wilson DC, Lee JC, Prescott NJ, Lees CW, Mathew CG, Parkes M, Barrett JC, Anderson CA:** Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet* 2017; **49**: 186-192.
22. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F, ECCO:** Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017; **11**: 649-670.
23. **McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyaya I, Hansen R, Hold GL:** Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; **47**: 26-42.
24. **Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onishi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH:** Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; **149**: 102-109.
25. **Neish AS:** Mucosal immunity and the microbiome. *Ann Am Thorac Soc* 2014; **11** (Suppl 1): S28-32.
26. **Ni J, Shen TD, Chen EZ, Bittinger K, Bailey A, Roggiani M, Sirota-Madi A, Friedman ES, Chau L, Lin A, Nissim I, Scott**

- J, Lauder A, Hoffmann Ch, Rivas G, Albenberg L, Baldassano RN, Braun J, Xavier RJ, Clish CB, Yudkoff M, Li H, Goulian M, Bushman FD, Lewis JD, Wu GD:** A role for bacterial urease in gut dysbiosis and Crohn's disease. *Sci Transl Med* 2017; **9**: 416-423.
27. **Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT:** Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; **14**: 573-584.
28. **Owczarek D, Rodacki T, Domagala-Rodacka R, Cibor D, Mach T:** Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2016; **22**: 895-905.
29. **Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ:** Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; **389**: 1218-1228.
30. **Patai Á, Patai ÁV, Tulassay Zs:** Van-e kapszolat az appendix és a colitis ulcerosa kóreredete között? *Magy Belorv Arch* 2017; **70**: 154-156.
31. **Sartor RB, Wu GD:** Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 2017; **152**: 327-39.
32. **Serban DE:** Microbiota in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Therapy: Is It All About Diet? *Nutr Clin Pract* 2015; **30**: 760-779.
33. **Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, Yang ZY, Wu S, Luo WW, Tan B, Wang XY:** Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol* 2018; **24**: 5-14.
34. **Shen X, Miao J, Wan Q, Wang S, Li M, Pu F, Wang G, Qian W, Yu Q, Marotta F, He F:** Possible correlation between gut microbiota and immunity among healthy middle-aged and elderly people in southwest China. *Gut Pathog* 2018; **10**: 4-10.
35. **Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, Rioux K, Panaccione R, Devinney R, Lynch T, Allen-Vercos E:** Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis* 2011; **17**: 1971-1978.
36. **Vindigni SM, Zisman TL, Suskind DL, Damman CJ:** The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: a tripartite pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions. *Ther Adv Gastroenterol* 2016; **9**: 606-625.
37. **Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD:** Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; **334**: 105-108.
38. **Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN:** Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **46**: 780-789.

Levelezési cím: Dr. Patai Árpád
 Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztály
 9700 Szombathely, Markusovszky Lajos u. 5.
 e-mail: pataiarpaddr@gmail.com

A NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ (NAFLD) ÉS A NEM ALKOHOLOS STEATOHEPATITIS (NASH) KEZELÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI: JELEN ÉS JÖVŐ

Dr. Pár Gabriella

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS: A nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) mint a metabolikus szindróma megnyilvánulása a leggyakoribb májbetegség, a világon közel másfél milliárd embert érintő kórkép. A NAFLD betegségsspektrum, amelyet a tiszta steatosis, a nem alkoholos steatohepatitis (NASH), a cirrhosis és a hepatocellularis carcinoma alkot. Együtt jár a szív-érrendszeri betegségek és krónikus vesebetegség kockázatával. A NAFLD kezelése a betegség stádiumától függ, tiszta steatosisban életmód-változtatás, testsúlycsökkentés és fizikai aktivitás szükséges, NASH esetén fentiek mellett már a metabolikus szindróma komponenseinek kezelése, illetve további támadáspontokon ható gyógyszeres kezelés is indokolt. Mind ez idáig egyetlen gyógyszert sem hagytak jóvá a NASH kezelésére, off-label gyakorlatban adhatók a túlsúly, a cukorbetegség vagy a dyslipidaemia kezelésére kifejlesztett készítmények. Az összefoglaló bemutatja a NASH kezelésére jelenleg használt készítményeket (E-vitamin, glitazonok, lipidszintcsökkentők), továbbá tárgyalja a klinikai vizsgálatokban szereplő lehetséges új hatóanyagokat, amelyek az inzulinrezisztenciát, a lipogenezist, a gyulladásos folyamatokat, illetve a fibrogenesist (pl. FX nukleáris receptor agonista, kemokinreceptor-antagonista) célozzák. Röviden tárgyalja a súlycsökkentő sebészetet és a NASH cirrhosisban javallt májtranszplantációt mint terápiás lehetőséget.

Kulcsszavak: nem alkoholos zsírmáj, nem alkoholos steatohepatitis, kezelés

Pár G: TREATMENT MODALITIES FOR NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH): THE PRESENT AND THE FUTURE.

SUMMARY: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), manifestation of metabolic syndrome, has been the most common liver disease, affecting up to one and half billion people worldwide. It comprises a spectrum of pathologies from pure fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, as well as confers of risk of cardiovascular and renal disease. The management of patients with NAFLD depends on the stage of the disease: while pure steatosis may need lifestyle modification with loss of weight through diet and physical exercise, NASH requires more effective treatment targeting components of metabolic syndrome, using liver driven pharmacotherapy. Today there is no approved specific therapy for NASH. Off label options are limited to the secondary use of drugs developed for obesity, diabetes or dyslipidemia. This review presents the agents currently used in the management of NASH (e.g. vitamin E, glitazones, lipid lowering drugs), furthermore, we discuss the potentially promising novel drug candidates, targeting insulin resistance, lipogenesis, inflammation, fibrosis, (e.g. FX nuclear receptor agonist, glucagon-like peptide, chemokine receptor antagonist) that have been in developing process. The role of bariatric surgery and liver transplantation has also been briefly mentioned as treatment modalities for NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver, non-alcoholic steatohepatitis, treatment

Magy Belorv Arch 2018; 71: 178–185.

Rövidítések: ALT v. GPT: alanin-aminotranszferáz; AMPK: adenzin-monofoszfát-aktivált proteinkináz; ASK1: apoptózis signal reguláló kináz 1, BMI: testtömegindex (body mass index); CV: kardiovaszkuláris; ER: endoplazmatikus retikulum; FXR: Farnesoid X receptor; GGT: gamma-glutamin-transzferáz; GLP-1: glükagonszerű peptid; HCC: hepatocellularis carcinoma; IR: inzulinrezisztencia; LDL: alacsony denzitású lipoprotein; LOXL2: lysil-oxidase-like-2; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj; NASH: nem alkoholos steatohepatitis; MAP3K5: mitogénaktivált proteinkináz 5; PBC: primer biliaris cholangitis, PPAR: peroxisómaproliferátor-aktivált receptor; PUFA: hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsav

A nem alkoholos zsírmáj (*non alcoholic fatty liver disease, NAFLD*) ma a leggyakoribb májbetegség: a világon a felnőtt lakosság 20–25%-át érinti, de ez az arány a fejlett országokban a 30–40%-ot is elérheti, szoros kapcsolatban az elhízás és diabetes növekvő előfordulásával.^{8, 57} A NAFLD a metabolikus szindróma májmanifesztációja, olyan betegségspektrum, amelyet a tiszta steatosis, a *non alcoholic steatohepatitis*, (NASH), a cirrhosis és a hepatocellularis carcinoma (HCC) alkot. A NAFLD agresszív formája a NASH, a népesség 3–5%-ában fordul elő. A kórképen belül a tiszta steatosis aránya 65%-ra, a NASH 25%-ra, a cirrhosis 9–10%-ra és a HCC 0,02%-ra becsülhető. A NAFLD a kardiovaszkuláris és a krónikus vesebetegség fokozott kockázatával jár, továbbá – a metabolikus szindróma komponensein kívül – még számos más kórképpel (hypothyreosis, polycystás ovarium szindróma, psoriasis, osteoporosis, obstruktív alvási apnoe, pancreassteatosis, colorectalis carcinoma) társul.^{2, 11}

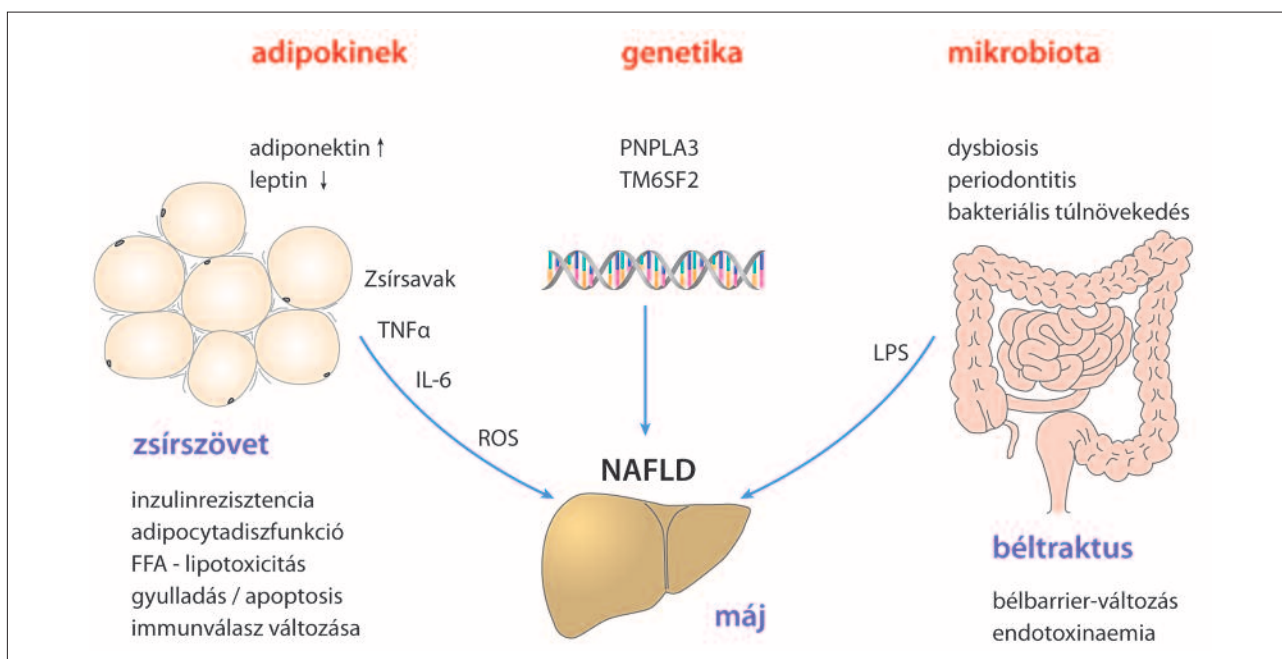
A NAFLD patogenezisére vonatkozó ismeretek fokozatosan bővültek azóta, hogy Day és James leírták a „két csapás” (two hits) hipotézist, miszerint a betegségben az első lépés a hepatocytákban a trigliceridfelhalmozódás, ami sérülékennyé teszi a májat a „második csapás”-ra, az oxidatív stressz és az endotoxinok gyulladást, sejtkárosodást és fibrosist indukáló hatására.¹⁴ Tilg és Moschen közlése óta vált nyilvánvalóvá, hogy NAFLD-ben sokkal inkább „multi hit” modellről van szó, amelyben számos tényező egyidejű kölcsönhatása hozza létre a circulus vitiosus-szal járó folyamatot.⁵¹ Ma a NAFLD „komplex” szisztémás betegségnek tekinthető, aminek létrejöttében a genetikai faktorokon kívül az életmód (túlzott zsír- és cukorbevitel, valamint

a fizikai aktivitás hiánya), az elhízás, az inzulinrezisztencia (IR), az adipocyták diszfunkciója, az immunválasz, az oxidatív stressz és a bélflóra megváltozása játszik szerepet (1. ábra).¹⁰ A NAFLD patogenezisével, klinikumával az utóbbi években több hazai összefoglaló közlemény is foglalkozott.^{18, 37, 38} E közlemény a NAFLD terápiás lehetőségeit tárgyalja, érintve az újabb klinikai farmakológiai kutatások eredményeit is.

NAFLD-ben a kezelés alapja a betegség kockázati tényezőinek módosítása a kórfolyamat minél korábbi szakaszában. Ez azt jelenti, hogy a progressziót megelőzendő csökkenteni kell a test zsírtömegét, a visceralis adipositást, javítani az IR-t és a hyperinsulinaemiát, gátolni a májkárosodást, az oxidatív stresszt, lipidperoxidációt, és monitorozni a kardiovaszkuláris szövődeményeket. A NAFLD terápiája így módon egyrészt a májbetegség, másrészt a társuló metabolikus kórképek (obesitas, hyperlipidaemia, inzulinrezisztencia és 2-es típusú diabetes mellitus) kezeléséből áll. A két stratégia kombinálása lehet eredményes. Mivel a tiszta steatosis kórjósolata – a fibrosis nélküli betegekben – a máj szempontjából kedvező, a farmakológiai terápia általában a biopsziával igazolt NASH-re vonatkozik.^{4, 6, 12, 16, 22}

Életmód-változtatás

Az életmód-változtatás célját a diéta és a fizikai aktivitás révén elért testsúlycsökkentés jelenti, ez kulcsfontosságú a NASH hisztopatológiai képének javulásában. Musso és mtsai nyolc randomizált, kontrollált vizsgálat metaanalíziséből arra következtettek, hogy 5% testsúlycsökkentésre javul a steatosis, és 7%-ra a NASH.³⁴ Mindezt megerősítette Vilar-Gomez és mtsai 12 hóna-



1. ábra. A nem alkoholos zsírmáj patogenezise

pos prospektív vizsgálata is: 261 kontroll biopsziával igazolt esetben a 10%-os súlycsökkenés javította a NASH-ban nemcsak a gyulladást, de a fibrosist is.⁵³ A >5% testsúlycsökkenést elérők 94%-ában stabilizálódott vagy javult a fibrosis (de csak a betegek 50%-a ért el >7% súlycsökkenést 12 hónap alatt). A testsúlycsökkenés tehát javítja a NASH-hisztológiát, a 3% súlycsökkenés már mérsékli a steatosist, míg a 9–10% testsúlyredukció csökkenti a fibrosist is. A gyors fogyást azonban kerülni kell, mert gyorsítja a NASH progresszióját. A cél a testsúly 10%-ának csökkentése fél-egy év alatt.¹⁶

A *diétában* zöldség, gyümölcs, rost, alacsony glikémiás indexű szénhidrát, kevés telített zsírsav és kevés hús fogyasztása, az energiabevitel csökkentése (–600 kcal/nap), a fruktóztartalmú üdítőitalok és a napi >30 g alkohol fogyasztásának tilalma és az *omega-3* hosszú szénláncú többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) fogyasztása javasolt.¹⁶ Az energiamegszorítás csökkenti a CV kockázatot, a testsúlycsökkentés hatására javul az inzulinrezisztencia és a steatosist. Mindez megfelelő *fizikai aktivitással* együtt a tartós 7–10%-os súlycsökkentés révén mérsékeli a NASH-t és a fibrosist is.^{9, 12, 16, 19, 49} A kevesebb mint egy ital (alkohol <15 g/nap) kedvező hatású lehet NAFLD-ben a teljes absztinenciához képest,³² a kávéfogyasztást nem kell korlátozni, 3–5 csésze mérsékelheti a fibrosist.⁵

A *fizikai aktivitás* NAFLD-ben csökkenti az IR-t, a teljes és visceralis zsír mennyiségét, javítja a májkerin-

gést, csökkenti a gyulladásos citokinek termelését és az ER-stresszt. E célból 150 perc/hét közepes, 75 perc/hét intenzív testmozgás, de legalább hetente 3–5 × 10 000 lépés javasolt.^{10, 12, 37}

A testsúlycsökkenéshez vezető *életmód-változtatásban* fontos a beteg adherenciája, a visszaesés megakadályozása, ebben kulcsszerepet kaphat a kognitív *viselkedésterápia*.⁴²

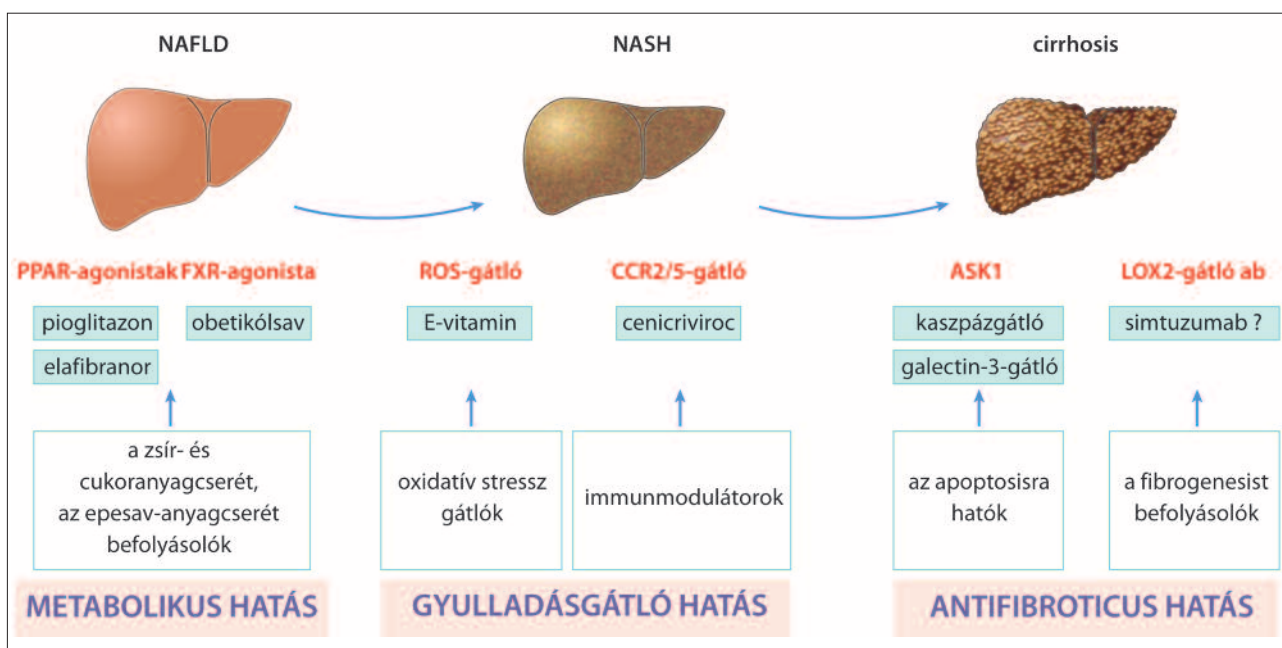
Gyógyszeres kezelés

Mind ez idáig egy gyógyszert sem hagytak jóvá speciálisan a NASH kezelésére, bár randomizált, kontrollált tanulmányok alapján, bizonyos feltételek mellett javasolják az antioxidáns E-vitamin, az IR-t csökkentő pioglitazon, valamint (magas trigliceridszint esetén) omega-3 zsírsavak (halolaj) adását.^{12, 16} Jelenleg is számos farmakon vizsgálata van folyamatban (2. ábra, 1. táblázat)

NASH-terápiára nem jóváhagyott, de off-label a gyakorlatban használt farmakonok

Inzulinérzékenyítők és lipidcsökkentők

Metformin. Biguanidinszármazék, első vonalú, bizonyítottan hatásos szer 2. típusú diabetesben. Fokozza a máj és az izomszövet inzulinérzékenységét, de nem képes az adiponektinszintet helyreállítani. Stimulálja az



2. ábra. Terápiás célpontok és a klinikai vizsgálatokban szereplő legújabb farmakonok a NASH kezelésében

elafibránor = kettős (α/δ) PPAR-agonista; obetikoélsav = FXR-agonista; zsírsav-katabolizmust fokoz, gyulladást csökkenti; cenicriviroc = kemokin- (CCR2/CCD5) receptor-gátló, gyulladást csökkenti; selonsertib = apoptosist, sejtprolifrációt, fibrosist gátol; simtuzumab = liziloxidáz-gátló, fibrosis-regressziót okoz; galectin-3-gátló (GR-MD-02) = angiogenezist, gyulladást, apoptosist gátol

1. táblázat. A NASH gyógyszeres kezelése

NASH-terápiára nem jóváhagyott, de off-label a gyakorlatban használt farmakonok

Inzulinérzékenyítők és lipidszintcsökkentők

Metformin

Peroxiszómáproliferátor-aktivált receptor (PPAR-) agonisták

Fibrátok

Glitazonok

Sztatinok

Ezetimib

Antioxidánsok és hepatoprotektív szerek

E-vitamin

Ómega-3 zsírsavak

Silibinin/silimarín

Új lehetőségként folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban szereplő készítmények

Obetikoásv

Liraglutid

Aramchol

Elafibranor (GFT-505)

Cenicriviroc

Simtuzumab

Emricasan

Galectin-3 inhibitor (GR-MD-02)

Selonseril (GS 4997)

adenozin-monofoszfát-aktivált proteinkináz (AMPK), gátolja a glükózkiáramlást a májból, fokozza a glükóz-felvételt az izomban. *In vitro* a HCC-sejtek apoptosist, a sejtproliferáció gátlását okozta. NAFLD-ben csak enyhén csökkentette a steatosist, NASH-ban nem volt bizonyítható a hisztológiai javulás.²⁷ Zhang és mtsai metaanalízise szerint metformin a diabeteses betegekben mérsékelte a HCC-kockázatot (OR 0,33), az inzulinhoz képest 70%-kal csökkentette a HCC-incidenciát.⁵⁸ Metformin adása nem diabeteses felnőtt NASH-betegekben nem javasolt.^{12, 16}

Glitazonok. A nukleáris transzkripció faktor peroxiszómáproliferátor-aktivált receptor- γ (PPAR- γ) ligandjai: hatással vannak a glükóz- és lipidanyagcserére és a gyulladásra.⁴⁸ Hatékony antidiabetikumok, inzulinérzékenyítők. Mivel obesitasban javították az IR-t és a diabetest, NASH-ban is alkalmazni kezdték. A *rosiglitazon* javította a steatosist, de coronariaesemények miatt kivonták.^{12, 21} A *pioglitazon* (45 mg/nap) diabeteses NASH-betegekben javította az IR-t, a GPT-t, a steatosist, a gyulladást és a ballonsejtképződést, a NASH-hisztológia az esetek 73%-ában javult (vs. 24% placebo), és tendencia volt a fibrosis mérséklődésére is.⁷ Cusi és mtsai szerint diabeteses vagy praediabeteses NASH-betegekben hipokalóriás (–500 kcal) étrend és 45 mg/nap pioglitazon 18 hónapos kezelés hatására

50%-ban javult a NASH és a fibrosis, de 2,5 kg-os testsúlynövekedést tapasztaltak a placebo csoporthoz képest. A PIVENS vizsgálatban 247 nem diabeteses NASH-beteg vett részt, placebót, 30 mg/nap pioglitazon vagy 800 E/nap E-vitamins kaptak 96 héten keresztül. A NASH E-vitaminra 43%-ban javult, pioglitazonra 34%-ban, placebóra 19%-ban. A pioglitazonon a fibrosist nem, de a többi paramétert javította. Az E-vitamin nagyobb arányban vezetett a steatosist és a gyulladás csökkenéséhez, mint a pioglitazon. A pioglitazonnak viszont kedvezőbb hatása volt a lipidszintre és az IR-re. A pioglitazon 4%-os (12–36 hónap alatt 2,5–4,7 kg) testsúlynövekedést, folyadékretenciót, CV diszfunkciót és kedvezőtlen lipidprofil-változást okozott.⁴³

Sztatinok. Koleszterinszint-csökkentő hatásuk alapján dyslipidaemiával járó NAFLD-ben javasolhatók, bár felvetődött, hogy indirekt úton fokozzák az IR-t. A sztatinok diabetesben gátolták a sejtnövekedést és a gyulladás mediátorainak képzését, fokozták a programozott sejthalált, NAFLD-ben javították a CV szövődmények kimenetelét és a GPT-szintet.^{15, 50} Dyslipidaemia esetén adásuk javasolt NASH-ban (enyhén emelkedett GPT esetén is), nem tekinthetők hepatotoxikusnak.^{12, 16}

Fibrátok. PPAR- γ -agonisták javítják az IR-t, fokozzák a zsírsavak oxidációját, csökkentik a lipidszintet és a gyulladásos citokinek termelését, hatásukra nő az adiponektinképzés. A NASH kezelésében szerepük nem eldöntött. Hypertrigliceridaemia esetén adhatók, de a nemzetközi ajánlásokban nem szerepelnek.

Ezetimib. Második vonalú koleszterinszint-csökkentő szer, a vékonybélben gátolja a koleszterin felszívódását, az LDL-szint csökkenéséhez vezet. NAFLD-ben javította a fibrosist és a májsejtek ballonos degenerációját, azonban romlott a HbA_{1c}, nőtt a hosszú láncú zsírsavak szintje.²⁸ Ezetimibbel is további vizsgálatokat javasolnak.

Antioxidánsok és hepatoprotektív szerek

E-vitamin. Alfa-tokoferol, antioxidáns és membránstabilizáló hatású lipofil molekula. Kedvező hatását a már említett PIVENS tanulmány igazolta:³⁰ 800 E/nap adagban a steatosist, gyulladás, ballonsejtképződés mellett a fibrosis is javult (36% vs. placebo 21%). Aggodalomra adott okot, hogy hosszú távon az összmor-talitást,¹ a vérzéses stroke⁴⁶ és 50 év felett a prosztatárák kockázatát növelte,²⁴ bár mindezt nem erősítették meg.^{6, 23} Ma az E-vitamin nem cirrhosisos, nem diabeteses NASH-ban egyedi elbírálás alapján javasolható.^{12, 16} A TONIC vizsgálatban 8–17 éves gyermekekben, 96 hetes kezelés igazolta az E-vitamin kedvező hatását NASH-ban (58% vs. 28% placebo, a metforminnak nem volt hatása a hisztológiára).²⁶

D-vitamin pótlása szükséges lehet a NAFLD-ben a gyakori D-vitamin-hiány miatt,¹⁷ bár ez a nemzetközi ajánlásokban nem szerepel.

Ómega-3 zsírsav. A többszörösen telítetlen zsírsav-

vak (PUFA) növelik a lipidfelhasználást, csökkentik a liponeogenezist, a lipotoxicitást és a CV mortalitást. Halolaj formájában az omega-3 zsírsav napi 3 g adagban javította a steatosist,³⁹ ezt javasolják magas szérumtriglicerid-szinttel járó NASH-ban.^{12, 16}

Új lehetőségként, folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban szereplő készítmények

Obetikołsav (6-etil-kenodeoxikołsav). *Farnesoid X receptor (FXR-)* agonista, szintetikus epesav, az FXR szintetikus ligandja, 100-szor hatékonyabb az FXR aktiválásában, mint a kenodeoxikołsav. Ígéretes lehetőség a NAFLD és a primer biliaris cirrhosis/cholangitis (PBC) terápiájában. Az FXR – mint epesavakat érzékelő nukleáris hormonreceptor, transzkripciós faktor – fontos szerepet játszik a lipid- és glükózanyag-cserével, gyulladásal, fibrosissal és onkogenezissel kapcsolatos gének expressziójának szabályozásában. Az FXR aktivációja alulszabályozza a P450CYP7A1 enzimet, ezáltal csökkenti a koleszterinből történő epesavszintézist, megelőzi a toxikus epesavak felhalmozódását, hepatoprotektív hatású. A FLINT tanulmány keretében az obetikołsav napi 25 mg-os dózisban diabeteses, nem cirrhotikus NASH-betegek 72 hetes kezelése kapcsán a placeboval szemben csökkentette a gyulladást (45% vs. 21%) és a fibrosist (35% vs. 19%).³⁵ A NASH teljes regressziója 22% vs. 13% volt. Jelentős mellékhatás volt a pruritus (23%) és a lipid-profil romlása (LDL-koleszterin-szint-emelkedés). Primer biliaris cholangitisben (PBC) UDCA-rezisztens esetekben az obetikołsav 10 mg/nap dózisban elfogadott.¹²

Liraglutid. Glükagonszerű peptid (GLP-1) analóg. Diabetesben 2009 óta elfogadott antidiabetikum, fokozza az inzulinszekréciót (inkretin). Hatására csökken a glükagonfelszabadulás, fokozódik a zsírsavoxidáció, csökken a *de novo* lipidszintézis és a lipotoxicitás. Szupprimálja az éhségközpontot és csökkenti a gyomorürülést. NASH-ban 1,8 mg/nap sc. 48 hétig tartó adását követően 39%-ban javult a hisztológia (vs. 9%) és ritkább volt a fibrosisprogresszió (9% vs 38%) a placebohoz képest.³

Aramchol. Kólsav és arachidonsav konjugációjából származó szintetikus molekula. Aktiválja a koleszterinexport-pumpát, gátolja a lipogenezist. Három hónapon át napi 300 mg dózisban steatosisos vagy steatohepatitises betegeknek adva MR-spektroszkópiával igazoltan 13%-ban csökkentette a máj zsírtartalmát, ami a kontroll csoportban 6%-kal nőtt.⁴¹

Cenicriviroc. Kettős (CCR2 és CCR5) kemokinantagonista, a NASH-ban szerepet játszó gyulladás gátlását szolgálhatja. Kísérletes májkárosodásban antifibrotikus hatásának bizonyult. Jelenleg 289 NASH-betegben folyó II. fázisú klinikai vizsgálatok időközi elemzése szerint a fibrosis javulása volt igazolható.⁴⁴

Simtuzumab. Lysil-oxidase-like-2 (LOXL2) elleni monoklonális antitest (anti-LOXL2). Eredetileg az idio-

pathiás tüdőfibrosis gyógyítására alkalmazták volna, de nem vált be. Az LOXL2 a kollagén-keresztalkotások és az extracelluláris mátrix stabilizálásában vesz részt, az *anti-LOXL2* ezt gátolja. NASH-ban az *LOXL2* szérum szintje összefüggött a májsejtek ballonos degenerációjával, a gyulladással és a fibrosissal. Kétéves időtartamú nemzetközi multicentrikus vizsgálat eredménye szerint a simtuzumab nem javította a fibrosist, a portális hipertenziót és a klinikai eseményeket a placebohoz képest.⁴⁵

Elafibranor (GFT505). Kettős (α/δ) PPAR-agonista. Fokozza a zsírsav-katabolizmust, növeli az inzulinérzékenységet, csökkenti a gyulladást, NASH patkánymodelljében csökkentette a steatosist és a fibrosist. Biopsziával igazolt nem cirrhotikus NASH-ban 52 hétig 120 mg/nap dózisban a placeboval szemben hisztológiai javulást eredményezett, nem progrediált a fibrosis, javult a glükóz- és lipidprofil. Különösen súlyos NASH-betegekben volt a hatás kifejezett.⁴⁰

Emricasan. Pánkaspáz-inhibitor. Kísérletes modellben gátolta az apoptosist, gyulladást, fibrosist. Nem cirrhotikus NASH-betegekben 28 napos emricasankezelés (napi 2 × 25 mg) a májenzimek és a citokeratin-18-fragmentum szérum szintek csökkenését okozta.⁴⁷

Galectin-3-inhibitor (GR-MD-02): Apoptosisban, angiogenesisben, gyulladásban és fibrogenesisben részt vevő szénhidrátkötő proteinek (lektinek) gátló szintetikus molekula. NASH egérmodelljében gátolta a fibrosist. Jelenleg II. fázisú klinikai vizsgálatok vannak folyamatban NASH fibrosis/cirrhoticusan kétévente 8 mg/kg iv. GR-MD-02 adásával.⁵²

Selonertib (GS-4997). Apoptosis signal-regulating kináz 1 (ASK1) (mitogénaktivált proteinkináz 5, MAP3K5-) gátló. Egérmodellben gátolta a gyulladásos citokinek képzését, alulszabályozta a fibrogenesisben szereplő gének expresszióját, gátolta a sejtproliferációt és az apoptosist. Jelenleg F2/3 fibrosis stádiumú NASH-betegekben, II. fázisú vizsgálatban az előzetes adatok szerint a selonertib csökkentette a steatosist és a fibrosist.²⁹

A jövőben a különböző támadáspontokon ható farmakonok kombinációi jelenthetnek további előrelépést a NAFLD terápiájában.

A bélmikrobiom megváltoztatása

A NASH patogenezisében szerepet játszó bakteriális endotoxinok és megváltozott bélflóra alapján a *probiotikumok* terápiás alkalmazása is felmerült. A *Lactobacillus* és *Bifidobacterium* kedvező hatását leírták metabolikus szindrómában, továbbá probiotikumra a máj zsírtartalmának csökkenését és a GGT csökkenését is közölték NASH-ban.⁵⁵ Egyelőre azonban az érvényes irányelvek nem javasolják pro- és probiotikumok használatát NASH kezelésére.^{12, 16}

Bovín colostrum. Lipopoliszachariddal immunizált tehénkejből nyert IgG-gazdag colostrumkivonat NASH-ban javította az inzulinrezisztenciát, a glikémi-

ás kontrollt és a májenzimeket,³¹ jelenleg 24 hetes II. fázisú vizsgálat folyik biopsziával igazolt NASH-betegekben.

Súlycsökkentő sebészet (bariatric surgery)

Sebészeti beavatkozás (bariatric surgery) (pl. jejunio-ilealis bypass, Roux-Y anastomosis, biliopancreaticus diverzió) válogatott esetekben, kórosan elhízottakban jön szóba (>40 kg/m² BMI vagy >35 kg/m² BMI + CV szövődmények), a konzervatív eljárások dokumentált eredménytelensége és jó motiváltság esetén.⁵⁴ A súlycsökkentő sebészeti beavatkozások javították a hosszú távú túlélést és csökkentették a CV halálozást, azonban nincsenek (és nem is lesznek) randomizált kontrollált tanulmányok e téren.¹² Két vizsgálatban biopsziával is igazolták a kedvező hatásokat: *Mathurin és mtsai*³⁰ 381 súlyosan elhízott egyén esetén a műtét után 1 és 5 évvel a steatosis és ballonsejtképződés, valamint a NASH aktivitásának csökkenését mutatták ki, *Lassaly és mtsai*²⁵ egy évvel a műtét után 85%-ban a NASH gyógyulását, 33%-ban a fibrosis javulását írták le. *Mosko és mtsai* szerint a perioperatív mortalitás 0,3%, kompenzált cirrhosisban 0,9%, dekompenzált cirrhosisban 16,3% volt.³³

Májátültetés

A *NASH-cirrhosis* gyógymódja a májtranszplantáció. Kimenetelét jelentősen befolyásolhatja az alapbetegséggel kapcsolatos komorbiditás, pl. a recipiensek kedvezőtlen CV státusza.¹⁶ A NASH-cirrhosis a májátültetés 2. leggyakoribb indikációja az USA-ban.⁵⁵ A NASH kiújulhat, ha a májtranszplantáció előtt jejunio-ilealis bypass történt. NASH-cirrhosisban a nagyfokú obesitas növeli a dekompenzáció kockázatát a transzplantációs várólistán. Kóros elhízásban (>40 kg/m² BMI esetén) nagy halálozással és szövődményekkel jár a műtét. Ajánlott a súlycsökkentés a májátültetés előtt.^{20, 36} A májátültetés nem gyógyítja meg a cirrhosishoz vezető anyagcsere-betegséget.

Irodalom

1. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ: Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* 2011; **4**: 158-170.
2. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK: Extrahepatic complications on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; **59**: 1174.
3. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; **387**: 679-690.
4. Baffy G: Novel strategies in the pharmacotherapy of nonalco-

holic fatty liver disease. *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016; **2**: 54-60.

5. Bambha K, Wilson LA, Unalp A, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Bass NM: Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN): Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Liver Int* 2014; **34**: 1250-1258.
6. Banini BA, Sanyal AJ: Current and future pharmacologic treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; **33**: 134-141.
7. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldello A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2297-2307.
8. Bellentani S: The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; **37** (suppl 1): 81-84.
9. Berzigotti A, Saran U, Dufour J-F: Physical activity and liver diseases. *Hepatology* 2016; **63**: 1026-1040.
10. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis A: The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; **65**: 1038-1048.
11. Byrne CD, Targher G: NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* 2015; **62**: S47-S64.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ: The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; **67**: 1328-1402.
13. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sanchez P: Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016; **165**: 305-315.
14. Day CP, James OF: Steatohepatitis: A tale of two „hits“? *Gastroenterology*. 1998; **114**: 842-845.
15. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamäki J, Valenti L: Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015; **63**: 705-712.
16. EASL-EASD-EASO: Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; **64**: 1388-402.
17. Eliades M, Spyrou E: Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 1718-1727.
18. Halmos T, Suba I: A nem alkoholos zsírmáj mint a metabolikus szindróma komponense és kauzális kapcsolatai egyéb körképekkel. *Orv Hetil* 2017; **158**: 2051-2061.
19. Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, Hermsdorf M, Mähler A, Wiesner S, Birkenfeld AL, Sell H, Otto C, Mehling H, Luft FC, Eckel J, Schulz-Menger J, Boschmann M, Jordan J: Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic

- fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011; **53**: 1504-1514.
20. **Heinbach JK, Watt KD, Poterucha JJ, Ziller NF, Cecco SD, Charlton MR, Hay JE, Wiesner RH, Sanchez W, Rosen CB, Swain JM:** Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. *Am J Transplant* 2013; **13**: 363-368.
 21. **Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ:** The cardiovascular safety of diabetes drugs-insights from the rosiglitazone experience. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1245-1287.
 22. **Issa D, Patel V, Sanyal AJ:** Future therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018; **38**: 56-63.
 23. **Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Albanes D, Alberg AJ, Barricarte A, Black A, Boeing H, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, Cook MB, Donovan JL, Galan P, Gilbert R, Giles GG, Giovannucci E, Goodman GE, Goodman PJ, Gunter MJ, Hamdy FC, Heliövaara M, Helzlsouer KJ, Henderson BE, Hercberg S, Hoffman-Bolton J, Hoover RN, Johansson M, Khaw KT, King IB, Knekt P, Kolonel LN, Le Marchand L, Männistö S, Martin RM, Meyer HE, Mondul AM, Moy KA, Neal DE, Neuhauser ML, Palli D, Platz EA, Pouchieu C, Rissanen H, Schenk JM, Severi G, Stampfer MJ, Tjønneland A, Touvier M, Trichopoulou A, Weinstein SJ, Ziegler RG, Zhou CK, Allen NE, Endogenous Hormones Nutritional Biomarkers Prostate Cancer Collaborative Group:** Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies. *Am J Clin Nutr* 2015; **102**: 1142-1157.
 24. **Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens FL Jr, Baker LH:** Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin ER Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; **306**: 1549-1556.
 25. **Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeire M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, Leteurtre E, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Duhamel A, Pattou F, Mathurin P:** Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015; **149**: 379-388.
 26. **Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Ünalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR:** Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; **305**: 1659-1668.
 27. **Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D:** Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2013; **1**: 57-64.
 28. **Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Bettencourt R, Jain R, Salotti J, Soaft L, Hooker J, Kono Y, Bhatt A, Hernandez L, Nguyen P, Noureddin M, Haufe W, Hooker C, Yin M, Ehman R, Lin GY, Valasek MA, Brenner DA, Richards L, San Diego Integrated NAFLD Research Consortium (SINC):** Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology* 2015; **61**: 1239-1250.
 29. **Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, Jayakumar S, Caldwell SH, Arnold H, Diehl AM, Djedjos CS, Han L, Myers RP, Subramanian GM, McHutchison JG, Goodman ZD, Afdhal NH, Charlton MR, GS-US-384-1497 Investigators:** The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology* 2018; **67**: 2063.
 30. **Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, Pigeire M, Verkindt H, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Pattou F:** Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009; **137**: 532-540.
 31. **Mizrahi M, Shabat Y, Ben Ya'acov A, Lalazar G, Adar T, Wong V, Muller B, Rawlin G, Ilan Y:** Alleviation of insulin resistance and liver damage by oral administration of Imm24-E is mediated by increased Tregs and associated with increased serum GLP-1 and adiponectin: results of a phase I/II clinical trial in NASH. *J Inflamm Res* 2012; **5**: 141-150.
 32. **Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, Ikeda F, Shiratori Y, Yamamoto K:** Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **33**: 378-388.
 33. **Mosko JD, Nguyen GC:** Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 897-901.
 34. **Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R:** Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; **55**: 885-904.
 35. **Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarthy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E, NASH Clinical Research Network:** Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; **385**: 956-965.
 36. **Newsome PN, Allison ME, Andrews PA, Auzinger G, Day CP, Ferguson JW, Henriksen PA, Hubscher SG, Manley H, McKiernan PJ, Millson C, Mirza D, Neuberger JM, Oben J, Pollard S, Simpson KJ, Thorburn D, Tomlinson JW, Wyatt JS, British Transplant Society:** Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2012; **61**: 484-500.
 37. **Pár A, Pár G:** Újabb adatok a nem alkoholos zsírmáj patogeneziséhez. *Orv. Hetil* 2017; **158**: 882-894.
 38. **Pár A, Pár G:** Nem alkoholos zsírmáj. *Orvostovábbképző Szemle* 2017; **24**: 48-56.
 39. **Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J:** Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; **56**: 944-951.
 40. **Ratzliff V, Harrison SA, Franque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S, Staels B, Sanyal A, GOLDEN-505 Investigator Study Group:** Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of

- nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016; **150**: 1147-1159.
41. **Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, Zelber-Sagi S, Halpern M, Gilat T, Oren R; FLORA Group:** The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 2014; **12**: 2085-91.
 42. **Sal I, Papp I, Perczel Forintos D:** Magatartásorvoslási lehetőségek a cukorbetegség és az elhízás kezelésében. *Orv Hetil* 2012; **153**: 410-414.
 43. **Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR, NASH CRN:** Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Eng J Med* 2010; **362**: 1675-1685.
 44. **Sanyal AJ, Ratzui V, Harrison SA, Friedman SL, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, Francque S, Farrell G, Kowdley KV, Craxi A, Simon K, Fischer L, Melchor-Khan L, Vest J, Wiens BL, Vig P, Seyedkazemi S, Goodman Z, Wong VW, Loomba R, Tacke F, Lefebvre E:** Cenicriviroc placebo for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with liver fibrosis: results from the year 1 primary analysis of the phase 2 CENTAUR study. *Hepatology* 2016; **64**: 1118.
 45. **Sanyal AJ, Rotman Y:** Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; **66**: 180-190.
 46. **Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T:** Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; **341**: c5702.
 47. **Shiffman M, Freilich B, Vuppalanchi R:** A placebo-controlled, multicenter, double-blind, randomised trial of emricasan in subjects with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and raised transaminases. *J Hepatol* 2015; **62**: S282.
 48. **Soccio RE, Chen ER, Lazar MA:** Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab* 2014; **20**: 573-591.
 49. **Sung KC, Ryu S, Lee JY, Kim JY, Wild SH, Byrne CD:** Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol* 2016; **65**: 791-797.
 50. **Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, Olsson AG, Wun CC, Laskey R, Kastelein JJ, Holme I, Pedersen TR, IDEAL Investigators:** Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol* 2013; **168**: 3846-3852.
 51. **Tilg H, Moschen AR:** Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; **52**: 1836-1846.
 52. **Traber PG, Chou H, Zomer E, Hong F, Klyosov A, Fiel MI, Friedman SL:** Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin-3 inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PlosOne* 2013; **8**: e75361. doi: 10.1371/journal.pone.0075361.
 53. **Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M:** Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; **149**: 367-378.
 54. **Winkler G:** A súlyleadás sebészeti (bariatriai sebészeti) anyagszere-vonatkozásai. *Orv Hetil* 2013; **154**: 3-9.
 55. **Wong WS, Wong GLH, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL:** Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol* 2013; **12**: 256-62.
 56. **Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A:** Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; **148**: 547-555.
 57. **Younossi ZM, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M:** Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016; **64**: 73-84.
 58. **Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE:** Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 2347-2353.

Levelezési cím: Dr. Pár Gabriella
 Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika
 7624 Pécs, Ifjúság útja 13.
 e-mail: pargabriella@gmail.com

AZ EPSTEIN–BARR-VÍRUS ÉS A FELSŐ EMÉSZTŐTRAKTUS BENIGNUS BETEGSÉGEI

Dr. Buzás György Miklós⁽¹⁾, Dr. Kovalszky Ilona⁽¹⁾, Egedi Krisztina⁽²⁾

(1) Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KNP Kft., Gasztroenterológiai szakrendelés

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Molekuláris Biológia Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az Epstein–Barr-vírus okozza a világ leelterjedtebb fertőzését: világszerte, így hazánkban is a lakosság 90%-a fertőződött felnőttkorára. A fertőzés heveny stádiumában mononucleosis infectiosát okoz, majd a vírus több évtizedes latens állapotba kerül, melynek során reaktivációs időszakok lépnek fel. A vírus elsősorban a lymphocytákban, de az epithelsejtekben is megtalálható. A krónikus fertőzés egyes daganatokkal és autoimmun kórképekkel társul, de a felső emésztőtraktusban kiválthat nyelőcsőgyulladást és fekélyt, gastritist és gyomorfekélyt. Ezeket endoszkópos vizsgálattal el kell különíteni a tumoroktól. A vírust a szövetekből való idejű polimeráz láncreakcióval és/vagy fluoreszcens in situ hibridizációval lehet kimutatni. Nyombélfekélyes betegekben a fertőzés gyakoribb, mint dyspepsia vagy reflux tünetei miatt vizsgáltakban, és a vírusellenes antitestek szintje magasabb, de a kórokozót aktív fekély környezetében nem sikerült kimutatni. Hatásos oltóanyag egyelőre nem áll rendelkezésre.

Kulcsszavak: Epstein–Barr-vírus, gastritis, *Helicobacter pylori*, nyombélfekély

Buzás GM, Kovalszky I, Egedi K: EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN BENIGN UPPER GASTRO-INTESTINAL DISEASES

SUMMARY: Epstein-Barr virus is the most prevalent infection worldwide and thus also in Hungary. 90% of the adult population is infected. Acute infection causes infectious mononucleosis followed by a latent phase lasting decades, intercalated with periods of reactivation. The virus is mainly located in lymphocytes and epithelial cells. Chronic infection is associated with tumors and autoimmune diseases, but it can also cause esophagitis, acute or chronic gastritis and gastric ulcer. These must be distinguished from tumors by means of endoscopic examinations. Viral particles in the tissues can be identified by using a real-time polymerase chain reaction or a fluorescent in-situ hybridization. The infection is more prevalent in duodenal ulcer than with dyspeptic or reflux patient and the serum level titer of anti-viral antibodies is also higher. However, attempts to find the virus at the site of duodenal ulcers have not been successful. No efficient vaccine against the infection has been developed.

Keywords: duodenal ulcer, Epstein-Barr virus, gastritis, *Helicobacter pylori*

Magy Belorv Arch 2018; 71: 186–192.

Történet

A mirigyláznak nevezett betegséget 1887-ben írta le Nils Fjodorovics Filatov (1847–1902) moszkvai gyermekgyógyász, majd 1889-ben a német balneológus Emil Pfeiffer (1846–1921) jellemezte a kórképet, amelynek utólag nevét adták. A mononucleosis infectiosa nevet 1920-ban vezették be, miután Wilhelm Türck (1871–1916) leírta a mononukleáris sejteket a perifériás vérben, és a betegséget előbb rickettsia-, majd vírusfertőzésnek vélték. 1962-ben a bukaresti Gheorghe Marinescu egy mononucleosis infectiosában szenvedő beteg torkából izolált mikroorganizmust enterovirusnak vélte, és sikerült csirkemebrióban szaporítania.¹⁷

Az Epstein–Barr vírust (EBV) 1964-ben Michael Anthony Epstein (szül.: 1921; jelenleg a bris-toli egyetem emeritus professzora) és PhD-hallgatója, Yvonne Barr (1932–2016) fedezte fel.⁹ A történet azonban 1956-ban kezdődött, amikor az Ugandában dolgozó ír sebész, Denis Parsons Burkitt (1911–1993) megfigyelte a gyermekek állkapcsán jelentkező, sarcomától különböző tumorokat. Kezelésükre az akkor újdonságnak számító methotrexatot és cyclophosphamidot adta. Mivel a betegség oka ismeretlen volt, 1963-ban mintát küldött a londoni Middlesex kórházban dolgozó Epsteinnek, aki munkatársával kimutatta a vírust. A fertőzés szerológiai markereit 1967-ben azonosították Philadelphában.¹¹ 1974-ben ismerték fel, hogy az EBV

képes a B-sejtek transzformálására és onkogén tulajdonságokkal rendelkezik. Az EBV kutatása népszerű: a PubMed adatbázis szerint 35 792 közleményben foglalkoztak vele (<http://www.pubmed.com>, 2018.02.15.)

Taxonómia

Az EBV a DNS-vírusok I. csoportjában a herpeszvírusok (HV) családjába, azon belül a gamma-herpeszvírusok alcsaládjába, a lymphocryptovírusok rendjébe és a humán herpeszvírusok fajtájának 4. típusába tartozik.

Epidemiológia

Az EBV okozza a világ egyik legelterjedtebb fertőzését. Az 1970-es években az Egyesült Államokban végzett szerológiai felmérésekben 1084 egyén 26–87%-ában voltak jelen EBV-ellenes antitestek, jelentős életkori és földrajzi ingadozásokkal. A Yale Egyetemen végzett prospektív felmérésben a fertőzés incidenciája 11,1%-os volt.¹⁹ Hazai tanulmányban fertőző osztályon észlelt 1817 betegben 5–10 éves életkorban az anti-EBV IgG pozitivitás 80%, 20 éves kor felett 90% volt.²⁵ Egy 2018-as horvát tanulmányban 2015–2016-ban vizsgált 2022 esetet értékelték: az IgG antitestek prevalenciája 9 éves kor alatt 59,6%, a 30–39 éves egyénekben már 98,3% volt.²

Az EBV-fertőzöttség prevalenciája meghaladja a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) gyakoriságát. Egy globális felmérés szerint a Föld lakosságának 50%-a *H. pylori*-val fertőzött (18–87%), ami közel 4 milliárd egyént jelent.¹³ Egy 2018-as szisztematikus áttekintés szerint a globális *H. pylori* fertőzöttség 44,3%³³: a két fertőzés együttes előfordulásának lehetősége tehát igen magas.

Az EBV cseppfertőzéssel, nyállal és genitális váladékokkal terjed: ez magyarázza, hogy gyakorisága serülő- és fiatalkorban kezd emelkedni.

1. táblázat. Az Epstein-Barr-vírus társulása daganatos és autoimmun kórképekkel^{4, 26}

Daganatos betegségek

Burkitt-lymphoma
Nasopharyngealis carcinoma
Lymphoepithelialis gyomorcarcinoma
T-sejtes lymphoma
Szervátültetés utáni lymphoproliferatív betegségek
Leiomyosarcoma

Autoimmun betegségek

Sclerosis multiplex
Dermatomyositis
Lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis
Sjögren-szindróma

Az EBV az első ismert humán onkogén vírus. A fertőzés számos daganatos és autoimmun kórképpel kapcsolódik (1. táblázat): dolgozatunkban azonban csak az EBV és a felső gastrointestinalis benignus betegségeinek összefüggéséről lesz szó.

Patogenezis

Az EBV 122–180 nm átmérőjű részecske, középpontjában 172 kilobázispárból álló kettős szálú dezoxiribonukleinsav lánccal, amelyen 85 gén található. A DNS-láncot fehérjékből álló nukleokapszid veszi körül, azt egy újabb fehérjeréteg, majd kívülről egy glikoprotein réteg határolja, ez utóbbi nyúlványokat bocsájt ki, amelyeknek szerepe van a sejtek fertőzésében.

Az EBV elsősorban a B-lymphocytákat és az epithelsejteket fertőzi meg: a behatolás módja e két sejttípusban különböző. A B-sejtekben egy virális glikoprotein a CD22 receptorokhoz, majd a humán leukocytantigén II. osztályához (HLA II) tartozó fehérjéhez kötődik, fuzionál a sejthártyával és behatol a sejtbe, ahol replikálódik. Az EBV ritkábban megfertőzhet dendritikus sejteket, monocytákat, macrophagokat és T-sejteket is.

Az epithelsejtekben a virális BMRF-2 protein a β 1-integrinekhez kötődik, a vírus fuzionál a sejthártyával és behatol a sejtbe. A citoplazmában a virális kapszid feloldódik és a vírus genomja a sejtmagba kerül.²⁶

Az elsődleges fertőzés során az EBV intenzíven szaporodik a nasopharyngealis epitheliumban. A háms sejtek lízise révén a virion kiszabadul, ráterjed a nyálmirigyekre és a garat nyiroksejteire, megfertőzve a B-lymphocytákat: ez okozza a mononucleosist. A fertőzött sejtek bekerülnek a keringésbe, és a vírusok vagy replikálódnak, vagy latens állapotba kerülnek. A körkörös virális DNS nem épül be a sejtek kromoszómáiba, hanem lineáris formában extrakromoszómálisan szaporodik és EBV-specifikus géneket expresszál (EBV kódolta RNS, az EBER1, -2, EBV nukleáris antigén: EBNA1–3a-c, latens membránprotein: LMP1, -2): ezek géntermékeit mutatják ki a genetikai tesztek. Profiljuk szerint I–III. típusú latens programállapot különböztethető meg. A B-lymphocytákban mindhárom program, az epithelsejtekben, a természetes ölkö-sejtekben (natural killer, NK) és dendritikus sejtekben csak a II. program működik. A legtöbb gén a III. programban expresszálódik, a legkevesebb az I.-ben. A fertőzött B-sejtek halhatatlanná válnak (immortalizáció). A vírus reaktivációja immunszupprimált állapotban következik be, ilyenkor a B-sejtekből a vírus kiszabadul, és ebben az időszakban a beteg ismét fertőzővé válik. A latens géneknek a vírus fennmaradása mellett fontos szerepük van az EBV-asszociált tumorkok keletkezésében.²⁶

Az EBV-fertőzés ritkán krónikusan aktív betegséget okoz: a nemrég leírt kórképben az EBV 3–6 hónapnál hosszabb ideig okoz a mononucleosishoz hasonló tüneteket (láz, lymphadenopathia, splenomegalia, he-

patitis) immunkompetens betegekben.¹⁵ Jelentkezhet gyermekekben és felnőttekben is, általában indolens lefolyású, bár leírtak fulmináns, halálos kimentelű eseteket is, ahol pancytopenia és opportunist fertőzések lépnek fel. A betegséget Közép-Amerikában és Ázsiában írták le, néhány esetet az Egyesült Államokban is észleltek. A kórképet szerológialag az EBV DNS magas szintje jellemzi, a belső szervekben EBV-t tartalmazó B-, T- és NK-sejtekből álló infiltrátum keletkezik. Nem tudni, hogy a krónikus aktív EBV-fertőzést egy speciális törzs, vagy a szervezet genetikai sajátossága okozza.

Diagnózis

A szerológiai vizsgálat igazolja az elsődleges és a lezajlott fertőzést. Az első heterofil antitest tesztet jóval az EBV felfedezése előtt, 1932-ben vezette be az amerikai *John Rodman Paul* (1893–1971) és *William Bunnell* (1902–1979), akik megfigyelték, hogy mirigylázas betegek széruma agglutinálja a ló- vagy juhvörösvértesteket. Később érzékenyebb módszereket használtak [indirekt fluoreszcens ellenanyag teszt, enzimhez kapcsolt immunoszorbens teszt (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)]: ezek a rekombináns EBV-fehérjék elleni antitesteket mutatják ki: megjelenésük sorrendjében az IgM az akut fertőzés jelzője, a virális kapszula antigén (viral capsid antigen, VCA) elleni IgG antitest szint a lezajlott elsődleges fertőzés diagnózisában fontos, a múltban lezajlott fertőzést az Epstein–Barr nukleáris antigének (EBNA1, -2) meghatározásával lehet kimutatni.^{10, 29}

A genetikai tesztek a vírus genetikai állományából származó DNS egy szakaszát mutatják ki, így alkalmassak a fertőzés azonosítására a szövetekben. Egészséges egyénekben az EBV DNS 1–50/10⁶ B-lymphocytában mutatható ki: ez 1–30 DNS-kópiának felel meg. A virális DNS kimutatható minden olyan biopsziás anyagban, amely tartalmaz fehérvérsejteket. Biológiai folyadékokban az EBV DNS csak aktív/reaktívált fertőzés esetében mutatható ki. Egészséges egyénekeben a vírus csak a fehérvérsejteketben található, betegekben kimutatható a laphámsejteketben, mirigyhámsejteketben, simaizomsejteketben, T-, NK- és plazmasejteketben, valamint a dendritikus sejtekben.¹⁰ Az EBER1 és -2 a vírus-DNS által kódolt, fehérjére nem átíródnó RNS-ek. Expressziójuk az EBV latenciacyklusa során is magas, és a latensen fertőzött sejtekben akár 1 millió kópia EBER is található. Az EBER kimutatása fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH) módszerrel történik, és arany standard az EBV szöveti jelenlétének igazolására. Az eljárás elsősorban az EBV-asszociált tumorok felderítésében nyújt segítséget. Szerepük az interferonhatás és az apoptózis gátlása, az Akt jelátvitel fokozása.^{10, 26}

A vírusfertőzés mennyiségi vizsgálatára a valós idejű polimeráz láncreakciót (real-time PCR) használják. Az EBV 85 génnel rendelkezik, ezek többsége amplifikálható és lehetővé teszi azonosításukat. Általá-

ban 100 bázispárból álló DNS-szekvenciákat amplifikálnak: számos primer kapható a kereskedelemben, de optimális módszer nincs. Mononucleosisban a keringő EBV DNS mennyisége két héttel az elsődleges fertőzés után tetőzik: ezt immunszupprimált vagy atípusos esetekben használják, ahol a szerológiai eredmény negatív, de felmerül az EBV-fertőzés gyanúja. Az EBV-terhelés mérése fontos a lymphoproliferatív daganatok, gyomorcarcinoma, nasopharyngealis carcinoma vizsgálatában. Gyermekekben szervátültetésen átesett egyénekben a páciens sok esetben az átültetett szervtől fertőződik, a vírus ellen pedig nincs kellő immunitása. Ezért, elkerülendő a poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség kialakulását, a beteg vérében az EBV kópiaszámát monitorozni kell.

Egyes EBV-proteinek szöveti kimutatására Western blot, áramlásos citometria, ELISA és immunhisztokémiai reakció is felhasználható, ez utóbbi a legpontosabb. A vizsgálatok elvégezhetők paraffinba ágyazott metszeteken: az EBNA1, -2, az LMP1, -2, a BCL2 protoonkogén homológia (BHRF1) virális termékek meghatározhatók, az eredmények összevetése az EBER FISH-sel növeli a pontosságot. Ezeknek az eljárásoknak is elsősorban az EBV-asszociált tumorok diagnózisában van szerepük.

Az Epstein–Barr-vírus a felső emésztőtraktus benignus betegségeiben

Az EBV elsősorban daganatokat és immunhiányos állapotokban okoz betegségeket: közleményünkben azonban csupán az immunkompetens betegekben észlelt EBV-asszociált benignus kórképekről lesz szó.

Nyelőcső

Immunkompetens betegekben a nyelőcső vírusfertőzései ritkák. Okai a herpeszvírus és a humán papillomavírus, elsősorban szexuális úton terjednek. Az EBV ritkán okoz nyelőcső-elváltozást: az irodalomban csak eseteleírások találhatók, így a prevalencia nem ismert. A nyelőcsőben az EBV okozhat elsődleges infekciót vagy reaktiválódhat: mindkét esetben akut, exsudatív-ulceratív elváltozást okoz, és elsősorban a felső és középső harmadot érinti.^{21, 28} Hazai szerzők fulmináns oesophagitist írtak le immunkompetens betegben.¹ Mononucleosis infectiosában az EBV együtt jelentkezhet herpeszvírussal.²⁸ Lengyel szerzők egy 22 éves férfi betegben szimultán EBV- és cytomegaliovírus-indukált oesophagitist írtak le, akiben 4 hónappal később Crohn-betegség alakult ki,³ felvetve a gyulladásos bélbetegség esetleges virális okának vagy opportunist fertőzés lehetőségét. Vírusos oesophagitis gyanúja esetén a diagnózist PCR-rel kell megerősíteni, a szerológiai eredmények (anti-EBV IgG, IgM és a virális kapszid antigén, VCA) csak krónikus fertőzésben adnak pozitív eredményt. A néha ijesztő endoszkópos kép ellenére az EBV okozta nyelőcsőgyulladás jól reagál 1-

2 hetes antivirális kezelésre (gancyclovir, acyclovir): az irodalomban leírt esetek szövődmény (vérzés, stenosis, fibrosis) nélkül gyógyultak. Nem ismert, hogy a lezajlott vírusos oesophagitis hajlamosít-e a későbbiekben a nyelőcső adeno- vagy laphámcarcinomájára.³¹ A felnőttkori refluxbetegség és EBV okozta oesophagitis együttes előfordulásáról nincs adat. Orosz szerzők azonban igazoltan refluxbetegségben szenvedő gyermekeknél kimutatták az EBV, herpesz- és cytomegalovírus gyakori előfordulását.¹⁶ Nincs ismert összefüggés emberben az eosinophil oesophagitis és az EBV között, bár transzgen egerekben EBV-ből származó laphámsejtpromoterrel sikerült dózisdependens módon eosinophil panoesophagitist kiváltani, amely szteroid adására regrediált.¹⁸

Gyomor

A *Helicobacter pylori* felfedezése, majd univerzális elismerése mint a krónikus gastritis és a peptikus fekély legfontosabb kóroki tényezője, megdöntötte az egy évszázados savelméletet és egy ideig visszavetette a gyomormikrobiom kutatását. Az utóbbi 25 év irodalmában esetbemutatók és egyes betegcsoportok tanulmányozása révén kiderült, hogy az EBV mind a heveny akut fázisban, mind a latens infekció reaktiválódása során okozhat gastritist és/vagy fekélyt immunkompetens betegekben, ami differenciáldiagnosztikai problémát is felvetethet.

Mononucleosis infectiosa

A betegség típusos formája elsősorban gyermek- és fiatalkorban jelentkezik, ritkán okoz felnőttekben akut gastritist. Az irodalomban 5 esetet írtak le 20–59 éves immunkompetens egyéneknél, ahol elsődleges EBV-fertőzés során gyomorfekély keletkezett. Az endoszkópos vizsgálat multiplex gyomorfekélyeket és multifokális gastritist mutatott ki, amelyek a tonsillitisszel, lymphadenopathiával és splenomegaliával egy időben jelentkeztek. Jellegzetes, hogy az endoszkópos elváltozások a gyomor proximális részében láthatók. A diagnózis és kezelés szempontjából fontos a NSAID és a *H. pylori* okozta kórképek elkülönítése – bár a kettő jelentkezhet együtt –, illetve a MALT vagy a diffúz B-sejtes lymphoma kizárása.^{7, 27, 34}

Ritkán masszív gastrointestinalis vérzés is felléphet.⁸ Leírták egy infliximabbal, majd azathioprinrel kezelt, colitis ulcerosában szenvedő nőbeteg esetét is, akiben lymphocytás gastritis alakult ki: a CD20 sejtekből sikerült kimutatni az EBV RNS-t. Az immun-suppresszív kezelés elhagyása után 2 hónappal az elváltozások regrediáltak.²⁰

Krónikus gastritis

Az EBV kimutatható a gyomorrákok 10%-ában: szövettani jellegzetességek alapján ezeket lymphoepitheli-

alis adenocarcinomának nevezik; a vírus a malignus epithelsejtekben található.²³ Az EBV-genom elhelyezkedése az epithelsejtekben arra utal, hogy a kórokozó már a malignus átalakulás előtt bejutott a sejtekbe, ezért keresni kezdték a vírust krónikus gastritisben, illetve a rákmegelőző állapotokban.³² A 2. táblázatban az e kérdésben született tanulmányok eredményeit foglaljuk össze. Krónikus gastritisben az EBV molekuláris markerei megtalálhatók az epithelsejtekben és B-lymphocytákban. Ez utóbbiak a nyirokszervekből származnak, és a vérkeringéssel, illetve nyirokutakon át jutnak a gyomornyálkahártyába, de nem tudni, hogy már az érkezéskor fertőzöttek voltak, vagy ott fertőződtek meg. A *H. pylori* és EBV együttes előfordulása gyakori, de nem ismert, hogy a bakteriális fertőzés hajlamosít a vírusosra, vagy fordítva: valószínűleg ezt a két fertőzés akvirálásának sorrendje határozza meg.

Peptikus fekély

Az EBV kimutatása krónikus gastritisben felvetette, hogy a kórokozó jelen lehet fekélybetegekben is. Endoszkópos-szerológiai tanulmányunkban 104 betegben határoztuk meg a *H. pylori* státuszt (módosított Giemsa-festés) és az EBV anti-IgG, anti-IgM és anti-VCA szintjét (ELISA-teszt). A *H. pylori* fertőzöttség 72,5%-os volt nyombélfekélyes, 33,3%-os funkcionális dyspepsiás és 25,8%-os gastrooesophagealis refluxban szenvedő betegben. Az EBV + *H. pylori* fertőzés prevalenciája 60%, 18,1% és 12,9% volt ezekben a betegcsoportokban. Az EBV anti-IgG titer szignifikánsan magasabb volt nyombélfekélyesekben, mint dyspepsiás és refluxbetegekben.

Nyombélfekélyeseknél pozitív összefüggést észleltünk az antrumban és a corpusban a módosított Sydney-i osztályozás szerinti krónikus gyulladás fokozata, a gyulladás akvitása és az anti-EBV IgG szint között.

Az EBV és *H. pylori* együttes jelenléte létrehozhat additív gyulladásos választ egyes citokinek, mediátorok (interleukin-8 és -1 β) fokozott termelésével, amely hozzájárulhat a krónikus gastritis fokozatának és aktiválásának növekedéséhez.⁴ Egy mexikói munkacsoport észlelte, hogy a peptikus fekély magasabb anti-EBV IgG és IgA titerrel társul, ami 2,5-szörösére növeli a fekély kockázatát.⁶

A *H. pylori* fertőzés kielégítően magyarázza a krónikus aktív gastritis patogenézisét, ám marad két nyitott kérdés: mind a fertőzés, mind a gastritis több évtizedes folyamat, a peptikus fekély azonban lokalizált morfológiai eltérés, amelynek saját életciklusa van, spontán gyógyulásra hajlamos és őszi-tavaszi időszakokban lép fel. Ennek alapján feltételezhető, hogy a *H. pylori* mellett létezhet egy másodlagos tényező, amely bekapcsolódva a patogenetikai folyamatba, időben és térben elhelyezi a peptikus fekélyt a gyomor vagy duodenum területén. Egy másodlagos, szinergikus kórokozó kimutatása magyarázatot adhatna a fenti kérdések-

2. táblázat. Az Epstein-Barr-vírus kimutatása krónikus gastritisben és a gyomor rákmegelőző állapotaiban

Év	Szerző, ország	Betegszám, diagnózis	EBV kimutatása	Eredmény	<i>Helicobacter pylori</i> státusz	Megjegyzés
1999	Kaizaki I és mtsai, Japán ¹⁴	23 EBV-asszociált korai gyomorrák, 139 intestinalis és 44 diffúz típusú gyomorrák	FISH, RNS-PCR, DNS-PCR	EBV RNS nem mutatható ki. EBV-asszociált DNS 4/59 antrum- és 3/57 fundusmintában volt	70%-ban pozitív a gyomorrákos betegekben a nem daganatos területeken	Az EBV ritkán fertőzi meg az atrófiás gastritis területén lévő epithelsejteket
2003	Hirano A és mtsai, Japán ¹²	35 atrófiás gastritis	Kvantitatív DNS-PCR	EBV kimutatható 23/35 esetben (65,7%)	Nem ismert	A gyulladásos infiltrátum intenzitása arányos az EBV-terheléssel
2008	Saxena A és mtsai, India ²⁴	241 dyspepsiás, 45 fekélyes beteg	EBNA1 PCR	Dyspepsia: 37,3%, fekély: 75,5%	Dyspepsia: 55,12% Fekély: 80%	<i>H. pylori</i> + EBV fekélyben 62,2%, NUD: 29,5%-ban fordult elő. A kópiaszám magasabb fekélyes, mint dyspepsiás betegekben
2012	Ryan JL és mtsai, USA ²³	89 eset (39 felnőtt, 50 gyermek)	EBER1, EBNA1, LMP1, -2	EBV DNS a felnőtt gastritis esetek 83%-ában, gyermekeknél 30%-ban	Nem ismert	Az EBV DNS a lymphocytákban található és a vírus replikációja során részt vehet a krónikus gastritis fenntartásában és a dysplasia kialakulásában
2013	Cárdenas-Mondrogón MG és mtsai, Mexikó ⁶	333 gyermek, krónikus hasi fájdalom	Anti-EBV IgG, IgM és VCA	<i>H. pylori</i> + EBV fertőzött gyermekekben a polimorfonukleáris és mononukleáris sejtes infiltrátum intenzívebb volt, mint csak <i>H. pylori</i> vagy EBV-fertőzöttekben	214 EBV-pozitív eset (64,2%), 178 <i>H. pylori</i> pozitív (53,4%), 112 eset <i>H. pylori</i> + EBV pozitív (33%)	A kettős fertőzés súlyosabb gastritishez vezet gyermekekben, mint a két kórközt külön
2016	Buzás GM és mtsai ⁵	104 eset (33 dyspepsia, 40 nyombélfekély, 32 GERD)	Anti-EBV IgG, IgM, VCA	Dyspepsia: 25,8% Fekély: 72,5% GERD: 51,6%	Dyspepsia: 33,8% Fekély: 75,0% GERD: 18,2%	Kettős, <i>H. pylori</i> + EBV fertőzés: 60%. Az anti-EBV IgG és VCA titer, a krónikus gastritis aktivitása és fokozata magasabb fekélyben, mint dyspepsiás és refluxos betegekben

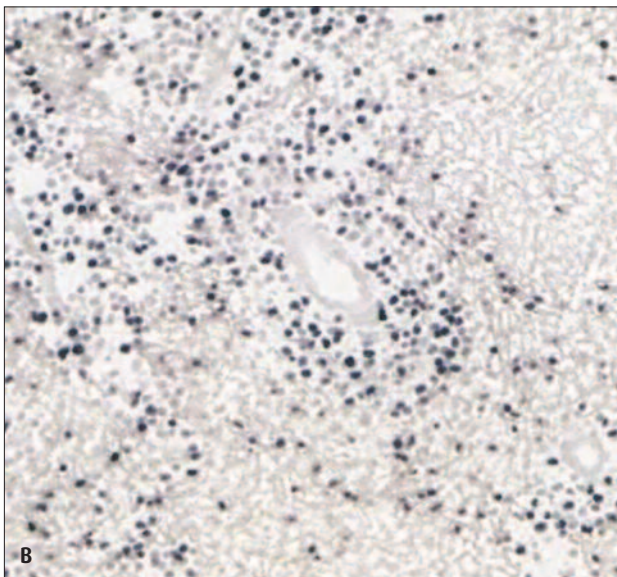
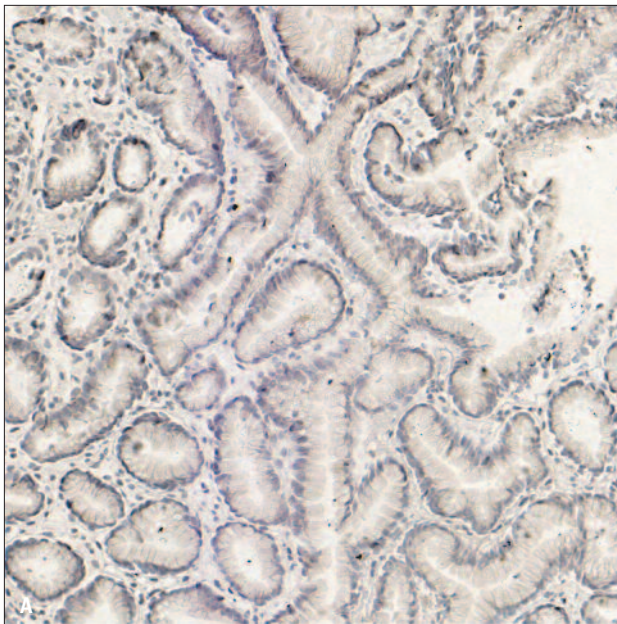
re. Az EBV latens állapotban évtizedekig meghúzódik a lymphocytákban: a peptikus fekély keletkezésében való részvételét azonban csak helyi kimutatásával lehetne igazolni, megfelelve a 1. Koch-posztulátumnak. 2016-17-ben munkacsoportunk 25 aktív, *H. pylori* pozitív nyombélfekély betegben vizsgálta az EBV helyi jelenlétét. Az endoszkópos vizsgálat során a nyombélfekély széléből vett biopsziás mintákból valós idejű PCR (12 eset), illetve EBER FISH (13 eset) vizsgálatot végeztünk, de egyik módszerrel sem sikerült EBV-t azonosítani sem a gyulladásos infiltrátumban, sem az epithelsejteketben, ezért annak ellenére, hogy szerológiailag a fekélybetegekben magasabb EBV-prevalenciát és anti-EBV IgG/VCA titert észleltünk, ezeket csupán a lezajlott fertőzés markereinek véljük (1. ábra A

és B).^x Mivel az esetszám kicsi, eredményeinket nem tekintjük véglegesnek, a vizsgálatok folytatása szükséges nagyobb betegcsoportban.⁵

EBV-ellenes oltás

Tekintettel az EBV-fertőzés jelentős lakossági elterjedésére, a mononucleosis infectiosa és az EBV-asszoci-

^x A *H. pylori* felfedezése előtt skandináv szerzők a herpeszvírus-1 szerepét tételezték fel, és kimutatták, hogy az ellenanyagok szintje magasabb fekélybetegekben, mint nem fekélyes kontrollokban.³⁰ PCR- és FISH-módszerrel sikerült a kórokozó lokális kimutatása, de a *H. pylori* felfedezése után a fekélybetegség vírusos eredete felledésbe merült.



1. ábra. (A) Negatív EBER-FISH reakció nyombélfekély széléről vett biopsziás agyagban (hematoxilin-eozin festés, 20-szoros nagyítás) (B) Pozitív EBER-FISH reakció diffúz nagy B-sejtes lymphomás betegben (hematoxilin-eozin festés, 20-szoros nagyítás)

ált kórképek megelőzésének legkézenfekvőbb módja az oltás lenne. Akárcsak a *H. pylori* esetében, a hatékony humán oltóanyag fejlesztése a rengeteg kísérlet ellenére eddig sikertelen maradt. Mosonmagyaróváron végzett magyar-szlovák kutatásban 15 immunogén vírusepitópot izoláltak, amelyek a T- és B-sejteket stimulálták és nyúlban EBV-ellenes antitestek megjelenéséhez vezettek: ezek a gB350 glikoprotein és a virális LMP1/2A, EBNA3, EBNA3 és EBNA6 proteinek ellen képződtek. Közülük 6 protektív hatásának bizonyult, és nem vezetett autoantitestek megjelenéséhez,

ami különösen fontos egy oltóanyag esetében, de innen még hosszú az út a hatékony humán oltóanyag kifejlesztéséig.²²

Köszönetnyilvánítás. A szerző köszönettel tartozik *Oláh Ilonának* (Semmelweis Egyetem, Élettani Tanszék) az irodalomkutatásért, *Józan Jolánnak* a szövegszerkesztésért és *Douglas Arnott* úrnak (EDMF Language Services, Budapest) az angol összefoglaló lektorálásáért.

Irodalom

1. **Annaházi A, Terhes G, Deák J, Tiszlavitcz L, Rosztóczy A, Wittman T, Róka R:** Fulminant Epstein-Barr virus esophagitis in an immunocompetent patient. *Endoscopy* 2011; **43**: E348-E349.
2. **Beader N, Kolarič B, Slačanac D, Tabain I, Vilibič-Čavlek T:** Seroepidemiological study of Epstein-Barr virus in different population groups in Croatia. *Isr Med Assoc* 2018; **20**: 86-90.
3. **Boryczka G, Waluga M, Budzynska A, Kajor M, Hartleb M:** Severe viral esophagitis, pharyngitis, and stomatitis as antecedents of ileocecal Crohn disease. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2015; **10**: 1.10.
4. **Buzás GyM, Konderák J:** Coinfection with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus in benign upper digestive diseases: an endoscopic and serologic pilot study. *United European Gastroenterol J* 2016; **4**: 388-395.
5. **Buzás GyM, Kovalszky I, Egedi K:** Epstein-Barr virus probably not associated with *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcers. *Helicobacter* 2017; **22**: Suppl 1, Abstract P05.31, 87.
6. **Cárdenas-Mondogón MG, Torres J, DFGlores-Luna L, Carreón-Talavera, Camorlinga-Ponce M, Fuentes, Panamá EM:** Epstein-Barr virus association with peptic ulcer disease. *Analytical Cellular Pathology* 2015; ID 164840, doi: 10.1155/2015/164840.
7. **Chen ZE, Shah R, Zuckerman GR, Wang H:** Epstein-Barr virus gastritis: an underrecognized form of severe gastritis simulating gastric lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2007; **31**: 1446-1451.
8. **Clayton RA, Malcomson RD, Gilmour HM, Crawford DH, Parks RW:** Profuse gastrointestinal hemorrhage due to delayed primary Epstein-Barr infection in an immunocompetent adult. *Histopathology* 2005; **47**: 439-441.
9. **Epstein MA, Barr YM:** Cultivation in vitro of human lymphoblasts from Burkitt's malignant lymphoma. *Lancet* 1964; **1** (7327): 252-253.
10. **Gulley ML, Tang W:** Laboratory assays for Epstein-Barr virus related disease. *J Mol Diagn* 2008; **10**: 279-292.
11. **Henle W, Henle G:** Epidemiologic aspects of Epstein-Barr virus (EBV) associated diseases. *Ann New York Acad Sci* 1980; **354**: 326-331.
12. **Hirano A, Yanai H, Shimizu N, Okamoto T, Matsubara Y, Yamamoto K, Okita K:** Evaluation of Epstein-Barr virus DNA load in gastric mucosa with chronic atrophic gastritis using a real-time quantitative PCR assay. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; **34**: 87-94.
13. **Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suwen MMY, Underwood FE,**

- Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong WWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJJ, Kaplan GG, Ng SC: Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol* 2017; **153**: 420-429.
14. Kaizaki Y, Sakurai S, Chong JM, Fukuyama M: Atrophic gastritis, Epstein-Barr virus infection and Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 1999; **2**: 101-108.
 15. Kimura H, Cohen JL: Chronic active Epstein-Barr virus disease. *Frontiers in Immunology* 2017; **8**: article 1867, 1-8.
 16. Kornienko EA, Filiushkina EA, Nasyrov RA, Antonov PV: Heterogeneity of chronic esophagitis in childhood. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011; **1**: 9-13.
 17. Marinesco G: Recherches sur l'isolement du virus de la mononucleose infectieuse. *Comptes Rendues Acad Sc Paris*, 1964, **258**: 748-748.
 18. Masterson JC, McNamee EN, Hosaford L, Capocelli KE, Ruybal J, Fillon SA, Doyle AD, Eltzschig HK, Rustgi AK, Protheros CA, Lee NA, Lee JJ, Furuta GT: Local hypersensitivity reaction in transgenic mice with squamous epithelial IL-5 overexpression provides a novel model of eosinophilic esophagitis. *Gut* 2014; **63**: doi:10.1136/gutjnl-2012-303631.
 19. Niederman JC, Evans AS, Subrahmanyam L, McCollum RW: Prevalence, incidence and persistence of EBV antibody in young adults. *N Engl J Med* 1970; **282**: 361-365.
 20. Oki M, Ozawa H, Takagi A: Epstein-Barr virus gastritis. *Intern Med* 2017; **56**: 743-744.
 21. Pape M, Mandraveli K, Sidiropoulos I, Koliuskas D, Alexiou-Daniel S, Frantzidou F: Unusual Epstein-Barr infection in an immunocompetent patient: a case report. *J Med Case Reports* 2009; **3**: 731-734.
 22. Rajčani J, Bánáti F, Szenthe L, Szathmáry S: The potential of currently unavailable herpes virus vaccines. *Expert Rev Vaccine* 2018; **17**: 239-248.
 23. Ryan JL, Shen Y-S, Morgasn DR, Thorne LB, Kenney SC, Dominquez RL, Gulley ML: Epstein-Barr virus infection is common in inflamed gastrointestinal mucosa. *Dig. Dis Sci* 2012; **57**: 1887-1898.
 24. Saxena A, Prasad NK, Goshal N, Krishnani N, Roshan Bhagat M, Husain N: Association of *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus with gastric cancer and peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; **43**: 669-674.
 25. Ternák G, Uj M, Szűcs G, Bali I, Almási I, Kócsi I: Sero-epidemiologic study of Epstein-Barr virus markers in patients without mononucleosis at a department for infectious diseases. *Orv Hetil* 1995; **136**: 2727-2730.
 26. Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M: The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. *Curr Opin Virol* 2013; **3**: 227-232.
 27. Toll AD, Malik S, Tuluc M: Ulcerative gastritis secondary to Epstein-Barr viral infection. *Dig Dis Sci* 2010; **55**: 218-220.
 28. Tzouvala M, Gaglia A, Papantoniou N, Triantafyllou K, Karamanolis G: Herpes simplex virus esophagitis in and immunocompetent patients with Epstein-Barr virus infection, *Case Rep Gastroenterol* 2008; **6**: 451-458.
 29. Van Zijl M, Quint W, Briaire J, de Rover T, Gielkens A, Berns A: Regeneration of herpesviruses from molecularly cloned subgenomic fragments. *J Virol* 1988; **62**: 2191-2195.
 30. Vestergaard BF, Rune SJ: Type-specific herpes simplex virus antibodies in patients with recurrent duodenal ulcer. *Lancet* 1980; **1**: 1272-1275.
 31. Xu W, Liu Z, Bao Q, Qian Z: Viruses, other pathogenic microorganisms and esophageal cancer. *Gastrointest Tumors* 2015; **2**: 2-13.
 32. Yanai H, Takada K, Shimizu N: Epstein-Barr virus infection in non-carcinomatous gastric epithelium. *J Pathol* 1997; **183**: 293-298.
 33. Zamani M, Ebrashimtabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH: Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; doi:10.1111/apt.14561.
 34. Zhang Y, Molot R: Severe gastritis secondary to Epstein-Barr viral infection: unusual presentation of infectious mononucleosis and associated diffuse lymphoid hyperplasia in gastric mucosa. *Arch Pathol Lab Med* 2003; **127**: 478-480.

Levelezési cím: Dr. Buzás György Miklós
 Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Nonprofit KNP Kft.
 1095 Budapest, Mester utca 45.
 e-mail: drbgym@gmail.com

A DIABETESES NEUROPATHIA OSZTÁLYOZÁSA ÉS DIAGNOSZTIKÁJA A LEGÚJABB NEMZETKÖZI AJÁNLSOK ALAPJÁN

Dr. Sztanek Ferenc⁽¹⁾, Dr. Zöld Eszter⁽²⁾, Harangi Mariann⁽¹⁾, Dr. Kempler Péter⁽³⁾, Paragh György⁽¹⁾

(1) Debreceni Tudományegyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék

(2) Debreceni Tudományegyetem Klinikai Központ, Szemészeti Klinika

(3) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A diabeteses neuropathia a leggyakoribb mikrovaskuláris szövődmény cukorbetegségben. Különböző klinikai megjelenési formái lehetnek, a leggyakrabban észlelt distalis típusú szimmetrikus polyneuropathia és az autonóm idegrendszer károsodása fokozott morbiditással és mortalitással társul, különösen régóta fennálló és rossz szénhidrát-anyagcserejű cukorbetegség esetén. Ezért a neuropathiás panaszok és tünetek szűrése különösen fontos a klinikai gyakorlatban, mivel korai stádiumban kimutathatók a diabeteses idegkárosodás jelei és lehetőségünk nyílik a korai terápiás beavatkozásra. A betegek gondozásában is lényeges tényező a megfelelő diagnózis és a neuropathiás eltérések rendszeres monitorozása. Egyszerű szűrővizsgálati eszközök a 10 g súlyú monofilament és a 128 Hz-es kalibrált hangvilla, azonban nem elég érzékeny módszerek a korai diabeteses neuropathia kimutatásában. Az idegvezetési sebességet meghatározó elektrofiziológiai vizsgálatok általános vizsgálati módszerként nehezen elérhetőek a diabeteses betegek számára. A konfokális corneamikroszkópia a vékonyrost-neuropathia vizsgálatára alkalmas gyors és noninvazív diagnosztikus lehetőség a vékonyrost-neuropathia korai felismerésére diabetes mellitusban. A közleményben a szerzők összefoglalják a diabeteses neuropathia osztályozását és diagnosztikai lehetőségeit a legújabb nemzetközi irányelvek alapján.

Kulcsszavak: diabeteses neuropathia, distalis típusú szimmetrikus polyneuropathia, diabeteses autonóm neuropathia, konfokális corneamikroszkópia

Sztanek F, Zöld E, Kempler P: THE CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF DIABETIC NEUROPATHY ACCORDING TO RECENT INTERNATIONAL GUIDELINES

SUMMARY: Diabetic neuropathies are the most prevalent microvascular complications of diabetes mellitus. Among the different forms of diabetic neuropathy, distal symmetric polyneuropathy and diabetic autonomic neuropathies are associated with increased risk of morbidity and mortality, particularly in patients with long-standing and poor control of diabetes mellitus. Therefore, screening for symptoms and signs of diabetic neuropathy is extremely important in clinical practice, as it may detect the earliest stages of neuropathy, enabling early therapeutic intervention. In order to manage diabetic neuropathies effectively, it is critical to formulate an accurate diagnosis and monitor subjects regularly. Simple screening methods including the 10 g monofilament and the 128-Hz tuning fork are not sensitive enough nor intended for detection of early neuropathy, while more confirmatory tests such as nerve conduction studies are not universally available. Corneal confocal microscopy is a rapid, non-invasive, reproducible technique that quantifies the damage of small nerve fibers in diabetic neuropathy. In this review, the authors summarize the classification and diagnosis of diabetic neuropathy according to recent international guidelines.

Keywords: diabetic neuropathy, distal symmetric polyneuropathy, diabetic autonomic neuropathy, corneal confocal microscopy

Magy Belorv Arch 2018; 71: 193–200.

Rövidítések: ADA: Amerikai Diabetes Társaság; AGEs: előrehaladott glikált fehérjék; CAN: kardiális autonóm neuropathia; CCM: konfokális corneamikroszkópia; DN: diabeteses neuropathia; DSPN: distalis szenzomotoros polyneuropathia; EASD: Európai Diabetes Társaság; ENG: elektroneurográfia; IDF: Nemzetközi Diabetes Szövetség; NEURODIAB: az Európai Diabetes Társaság Diabeteses Neuropathia Munkacsoportja; T1DM: 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

A diabeteses neuropathia (DN) a leggyakrabban előforduló és a legkorábban kimutatható krónikus mikrovaskuláris szövődmény cukorbetegségben. A perifériás szenzomotoros és a vegetatív idegrendszert egyaránt érintve, változatos klinikai megjelenése és sokszor atípusos tünetei miatt gyakran csak előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. Ugyanakkor a cukorbetegséget megelőző állapotokban (ún. praediabetes, azaz csökkent glükóztolerancia és emelkedett éhomi vércukorszint) már kimutatható az idegkárosodás, ezért a prevenció és a korai diagnózis kiemelt fontosságú mind az 1-es típusú (T1DM), mind a 2-es típusú (T2DM) diabeteses betegek gondozása során.⁸ A distalis szenzomotoros polyneuropathia (DSPN) előfordulása T1DM-ben a DCCT/EDIC vizsgálat alapján kb. 20%-ra becsülhető 20 éves betegségfennállás esetén, az újonnan diagnosztizált 2-es típusú cukorbeteg 10-15%-ában, 10 éves betegségterhelés esetén mintegy 50%-ban kimutatható.^{3, 24} Az idegkárosodás progressziója szorosan összefügg a szénhidrát-anyagcserehelyeztetel, a testsúly mértékével, a dohányzással, a magas vérnyomással és a kóros lipidértékekkel.³⁸ A DSPN a diabeteses lábszári és talpi fekélyek, valamint a Charcot-féle neuroarthropathia kialakulásának legfontosabb kockázati tényezője, késői szövődményként az alsó végtagi amputációk számának növekedésével szoros összefüggést mutat, amely az egészségügyi ellátórendszert terhelő gazdasági ráfordítás mellett a betegek életminőségét és életkilátásait is jelentősen befolyásolja. A DN betegek több mint 50%-a tünetmentes, így a kórkép nem kerül időben felismerésre, nem történik megfelelő gyógyszeres kezelés és megelőző lábápolás, nő az érzékszervekből adódó lábsérülések és fekélyek kialakulásának kockázata. Leggyakrabban a vastag és vékony szenzoros idegrostok károsodása fordul elő DN-ben a tapintás-, az egyensúly- és hőérzés zavarát okozva, ezáltal megemelkedik az elesések, a végtagi és gerinc-törések kockázata is.⁷ Az autonóm neuropathia felismerése és kezelése jelentősen csökkenti a kardiovaszkuláris kockázatot és javítja a betegek életminőségét.⁹

A diabeteses neuropathia osztályozása

A szimmetrikusan és distalisán jelentkező perifériás neuropathia, valamint az autonóm idegrendszert érintő idegkárosodás mellett a DN számos atípusos formáját leírták az utóbbi évtizedekben. A korábbi Dyck-féle klasszifikáció¹⁰ és az Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoportjának (EASD-NEURODIAB) korábbi ajánlásához³⁷ képest az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 2017-es állásfoglalása egy új, módosított osztályozási rendszert javasol, amely a DN diffúz formáját elkülöníti a mononeuropathiától (mononeuritis multiplex) és a diabeteses radiculopathiától (*1. táblázat*).²⁶ A diffúz formába tartozik a leggyakrabban kimutatható distalis szimmetrikus polyneuropathia, valamint az autonóm neuropathia különböző megnyilvánu-

1. táblázat. A diabeteses neuropathia osztályozása az ADA 2017. évi ajánlása alapján²⁷

1. Diffúz forma:

Distalis szimmetrikus polyneuropathia

- Elsődlegesen vékonyrost-neuropathia
- Elsődlegesen vastagrost-neuropathia
- Kevert forma (leggyakoribb)

Autonóm neuropathia:

- Kardiovaszkuláris manifesztáció
 - Csökkent szívfrekvencia-variabilitás
 - Nyugalmi tachycardia
 - Ortostatikus hypotensio
 - Hirtelen halál kockázata (malignus aritmia)
- Gastrointestinalis manifesztáció
 - Diabeteses gastroparesis (gastropathia)
 - Diabeteses enteropathia (hasmenés)
 - Diabeteses hypomotilitas (obstipáció)
- Urogenitalis manifesztáció
 - Diabeteses cystopathia (neurogen hólyag)
 - Erectilis diszfunkció
 - Női szexuális diszfunkció
- Sudomotoros diszfunkció
 - Distalis hypohidrosis/anhidrosis
 - Rágási-izelési leizzadás (Frey-szindróma)
- „Észrevétlen” (unawareness) hypoglykaemia
- Kóros pupillaműködés

2. Mononeuropathia (mononeuritis multiplex) (atípusos forma)

- Izolált agy- vagy perifériás ideg (leggyakrabban a 3. agyideg, n. ulnaris, n. medianus, n. femoralis, n. peroneus stb.)
- Mononeuritis multiplex (több ideg érintettségével, polyneuropathiára emlékeztető panaszokkal)

3. Radiculopathia/polyradiculopathia (atípusos forma)

- Radiculoplexus-neuropathia (lumbosacralis polyradiculopathia, proximalis motoros amyotrophia)
- Thoracalis radiculopathia

Cukorbetegségben gyakori nem diabeteses neuropathiák:

- Nyomáseredetű bénulások
- Krónikus gyulladásos demyelinációs polyneuropathia
- Radiculoplexus-neuropathia
- Akut fájdalmas vékonyrost-neuropathia (gyógyszerindukált)

lásai, a kardiovaszkuláris, a gastrointestinalis, az urogenitalis és sudomotoros neuropathia. A DN diffúz formái közé sorolja az adrenerg tünetek hiányával jellemezhető, autonóm denerváció következtében kialakuló ún. „észrevétlen” (unawareness) hypoglykaemiát és a korábban az autonóm neuropathia részeként tárgyalt kóros pupillaműködést, amelynek hátterében szintén a vegetatív idegrostok károsodása, akár a pupilla tágulata vagy szűkülete, valamint az akkomodáció zavara áll. Ezen kívül az ajánlás különválasztja a diabeteses betegekben gyakori, de nem diabeteses eredetű

neuropathiákat is, mint a nyomáseredetű bénulások okozta éjszakai zsibbadást (pressure palsies), a krónikus gyulladásos folyamattal összefüggő demyelinisatiós polyneuropathiát, a főleg lumbosacralis régióra lokalizálódó fájdalmas radiculoplexus-neuropathiát és a gyógyszerindukált akut fájdalmas vékonyrost-neuropathiát.²⁶

A diabeteses neuropathia patomechanizmusa

Bár a polyneuropathia leggyakoribb endogén és metabolikus oka a cukorbetegség, kialakulásának pontos mechanizmusa jelenleg még nem ismert. A tartósan magas vércukorszinttel összefüggésben az oxidatív stressz fokozódik, amely különböző kóros anyagcsere-útvonalak aktiválását eredményezi. Összességében a prooxidánsok fokozott termelődése és az antioxidánsok viszonylagos hiánya, celluláris károsodások, gyulladásos folyamatok és egyéb tényezők vesznek részt a DN kialakulásában.¹³ A magas intracelluláris vércukorszint elősegíti a szabad oxigénradikálok képződését, a mitokondriális elektrontranszport működése során a szuperoxidtermelődés fokozódik.⁷ Az oxidatív stressz hatására az idegrostok vérellátásának károsodása mellett kóros metabolikus változások figyelhetők meg. Az aldóz-reduktáz-aktivitás és a nem enzimatisz glikáció fokozódik, a szuperoxidgyökök mitokondriális termelődésével párhuzamosan a poliol- és hexózamin-útvonalak, az előrehaladott glikációs végtermékek fokozott képződése és a proteinkináz-C útvonal aktivációja igazolható a perifériás idegekben.³² A megváltozott génkifejeződés, a gyulladásos citokinek fokozott termelődése és az apoptózis indukciója is szerepet játszik a DN kialakulásában.¹⁸ A glikolízis felgyorsulása, az endoneuronális vérellátás károsodása és az endothelium diszfunkciója, valamint a nitrogén-monoxid-szintézis zavara is kimutatható DN-ben. Végül ezek a folyamatok okozhatják a terminális oxidáció károsodását és az ATP-képződés csökkenését, ezáltal az idegek vezető-képességének romlását és hosszú távon az irreverzibilis axonális és demyelinisatiós polyneuropathiát.³⁵ A DN kezelésével a közlemény nem foglalkozik, az oki és tüneti terápiát, valamint a neuropathia patogenezisében szerepet játszó oxidatív és gyulladásos folyamatokat több összefoglaló közlemény is részletesen tárgyalja a hazai irodalomban.^{35, 39}

A distalis szenzomotoros polyneuropathia diagnosztikája

A DSPN típusosan nyugalomban, gyakran éjjel jelentkező, majd napközben is állandósuló, égő, nyilalló vagy szúró fájdalom, amelyet sokszor a fiziológiás érzetek csökkenése (zsibbadás) és kiesése kísér, esetleg kóros érzetek (hyperalgesia, allodynia) megjelenése is előfordulhat. A panaszok legtöbbször szimmetrikusan és *distalis*an kezdődnek, elsődlegesen a lábujjakat, a talpat, a lábfejet és az egész lábat érinthetik, ritkábban

a felső végtagi panaszok dominálnak. A NEURODIAB munkacsoport 2009-ben rendezett kibővített kongresszusán Torontóban meghatározták a diabeteses polyneuropathia kritériumrendszerét.³⁷ Ennek alapján lehetséges DSPN véleményezhető, ha a típusos tünetek a jellemző testtájakon (lábakon és kezeken kesztyű- és zokniszerű eloszlást követve) jelentkeznek diabeteses betegekben, vagy ha az érintett testtájakon szimmetrikusan és distalis érzéscsökkenés észlelhető, vagy ha az alsó végtagi reflexek (Achilles-, patellareflex) renyhesége, kiesése igazolható. Valószínű DSPN határozható meg, ha a jellegzetes tünetek, a neuropathiára jellemző distalis szimmetrikus érzéscsökkenés vagy a csökkent vagy kiesett Achilles-reflex közül kettő vagy több tényező is kimutatható. *Igazolt* DSPN-ről beszélhetünk a károsodott idegvezetés elektrofiziológiai vizsgálattal vagy egyéb módszerrel való kimutatása és a jellegzetes tünetek esetén.³⁷ A Toronto Consensus Panel állásfoglalása sajnos dominánsan neurológiai személtésmódot tükröz. Elektrofiziológiai vizsgálatokat hazánkban csak klinikai neurofiziológusok végeznek, azonban a diabeteses neuropathiás betegek magas száma miatt (Magyarországon becslések szerint legalább 250 000 beteget jelent) irreális elvárásnak tűnhet minden esetben az idegvezetési sebesség közvetlen mérése. Így a „lehetséges” és a „valószínű” kategóriákba sorolt esetek a mindennapi orvosi gyakorlatban DN-nek tekintendők és ennek megfelelően kezelendők. Ha az idegvezetés objektív vizsgálatával nem igazolható kóros eltérés és a típusos neuropathiás panaszok fennállnak, vékonyrost-neuropathia (a legkisebb átmérőjű myelinizált vagy nem myelinizált, tapintást, hő- és fájdalmat vezető C és Aδ szenzoros idegrostok érintettsége) véleményezhető, amelynek vizsgálatára validált morfológiai módszerek („punch” bőrbioopszia, konfokális corneamikroszkópia) elvégzése jöhet szóba. A DSPN súlyosságának kvantitatív megítélésére számos fájdalomskála és kérdőív mellett jól hasznosíthatók az életminőséget felmérő módszerek is, mint a validált neuropathiaspecifikus Neuro-Qol és a Norfolk Quality of Life Scale.³⁰ A napi klinikai gyakorlatban vékonyrost-neuropathia fennállása akkor véleményezhető, ha a jellegzetes neuropathiás tünetek mellett a szokásosan elvégzett diagnosztikus módszerek eredménye negatív. A típusos klinikai kép alapján cukorbetegségben a NEURODIAB állásfoglalása meghatározza a DSPN szubklinikus formáját is, amikor a kóros idegvezetés vagy kimutatott vékonyrost-neuropathia esetén a neuropathiás tünetek hiányoznak. Az ajánlásban azonban nem szerepelnek a napi orvosi gyakorlatban alkalmazott egyszerű, nem invazív vizsgálómódszerek, mint a kalibrált hangvilla vizsgálat és a monofilamentum teszt, ezek részletes leírása a hazai irodalomban hozzáférhető.³⁰

Az ADA 2017-ben kiadott ajánlása szerint minden T2DM beteg esetében diagnóziskor, T1DM-ben a diagnózist követő 5 év elteltével a DSPN-t vizsgálni kell és ezt követően évente ellenőrizni szükséges. Megfon-

tolandónak tartja a T2DM-et megelőző állapotban (praediabetes) lévő betegek szűrését is, ha típusos neuropathiás panaszok jelentkeznek. A diabeteses neuropathiás betegek több mint 50%-ának lehetnek idegkárosodásra utaló panaszai, azonban az esetek jelentős része évekig tünetmentes, ezért az ajánlás rendszerezi a DN szűrésére alkalmas vizsgálatokat.²⁶ A NEURODIAB 2009-es ajánlásával összhangban a gondos anamnézisérvétel mellett a 128 Hz-es Rydel–Seiffer-féle kalibrált hangvilla teszt használható a vibrációérzet (mélyérzés) vizsgálatára. A felületes nyomásérzés vizsgálatára a 10 gramm tömegű Semmes–Weinstein monofilament teszt alkalmas, ezek által a vastag myelinizált idegrostok károsodása ítéltető meg. A vizsgálat során a DSPN típusos megjelenésének megfelelően distalisán, az öregujjon kezdve haladunk proximális irányba, az érzéscsökkenés vagy érzéskiesés határának megállapítására. A leggyakrabban vizsgált helyek hangvillateszt esetén az öregujj és a boka belső részének csontos alapja, monofilamentteszt során a talp bőre az I. és V. lábujjcsontoknak megfelelően. A hőérzet meghatározásával és a fájdalomérzet vizsgálatával (tűszúrás vagy Neurotip eszköz segítségével) a vékony idegrostok funkcióját vizsgálhatjuk a végtagokon. Legalább két vizsgálati módszer segítségével a diabeteses neuropathia diagnózisa kellően szenzitív és specifikus módon felállítható, még a cukorbetegség korai stádiumában is. Ha a típusos tünetek és a szűrővizsgálatok alapján DSPN véleményezhető, egyéb bizonyító, az idegvezetési sebességet vizsgáló elektrofiziológiai vizsgálat (ENG) elvégzésére legtöbbször már nincs szükség, alkalmazása csak akkor indokolt, ha egyéb etiológiai tényező felmerül vagy atípusos neurológiai tünetek miatt nem egyértelmű a diagnózis. A neuropathia egyéb, nem diabetes mellitusszal összefüggő okai általában a kórelőzmény, a megfelelő családi és gyógyszeres anamnézis felvétele és az alapvető laboratóriumi vizsgálatok elvégzésével meghatározhatók (2. táblázat), azonban bizonyos esetekben – különösen idős betegeknél – a pontos ok a legrészletesebb kivizsgálás ellenére sem kideríthető. Atípusosnak tekintjük a féloldali túlsúlyú, hirtelen kezdetű, gyorsan progrediáló neuropathiás tünetekkel és a motoros működés kifejezett károsodásával jellemezhető kórelfolyást, ilyen esetekben mindig szükséges a részletes neurológiai vizsgálat.^{26, 30, 37}

A Nemzetközi Diabetes Szövetség (IDF) 2017. évi ajánlása a DN szűrése során alkalmazott teendőket és vizsgálatokat a mindennapos klinikai gyakorlat szempontjából fogalmazza meg.¹⁴ Az anamnézis felvétele során a neuropathiás panaszok kerülnek értékelésre, a zsibbadás, az égő vagy tűszúrásszerű fájdalom, amely nyugalomban, éjszaka vagy akár sétáláskor fokozódik, ülő helyzetben, behajtott lábakkal mérséklődik, a hideg-meleg érzet zavara, valamint a kórelőzményben szereplő talpi bőrkeményedések és fekélyek. A DSPN vizsgálata során el kell végezni a felületes érzés vizsgálatát monofilamentteszttel és a vibrációérzet megíté-

2. táblázat. A diabeteses neuropathia differenciáldiagnózisa szempontjából legfontosabb kórképek^{27, 30, 37}

- Metabolikus betegségek: hypothyreosis, krónikus májbetegségek, krónikus veseelégtelenség
- Szisztémás betegségek: vasculitis, autoimmun betegségek (SLE, rheumatoid arthritis, kevert kötőszöveti betegség, Guillain-Barré-szindróma stb.), paraproteinaemia, amyloidosis
- Paraneoplasziás szindróma (általában malignus lymphomák, ritkábban szolid tumorok)
- Fertőzések: HIV, hepatitis B-vírus (cryoglobulinaemia), Lyme-kór
- Krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia
- Kritikus állapothoz társuló („critical illness”) polyneuropathia
- Étkezési hiányállapot: B₁-, B₆- és B₁₂-vitamin, folsav, tokoferol, gastroplastica utáni állapot
- Ipari anyagok, gyógyszerek: akrilamid, szerves foszfátok, alkohol, amiodaron, colchicin, dapson, vinka-alkaloidák, platina, taxol, arzén- vagy higanymérgezés
- Hereditær szenzoros, motoros és autonóm neuropathiák

lését hangvillateszttel, amely kiegészíthető a vibrációérzet-küszöbérték közös meghatározásával (pl. Biothesiometer, Vibrameter, Medoc VSA-3000). A hőérzet eszközösen (pl. Tip-Therm, Medoc TSA-II) vagy hideg (5–10 °C-os) és meleg (35–45 °C-os) vizes kémcső érintésével vizsgálható, a neuropathiás fájdalom megítélésére, a teljes tünete skála meghatározása (Total Symptom Score, 3. táblázat), vagy egyéb neuropathiás fájdalomértékelő kérdőív (pl. ID Pain Scale, DN4 kérdőív stb.) alkalmazása javasolt.^{5, 6, 28} Az IDF ajánlása kiemeli a motoros funkciók vizsgálata során az Achilles- és patellareflexeken kívül a lábujjak hajlításának és feszítésének, a talpi és lábháti, valamint a lábközépcsontok közti kis izmok működésének fizikális vizsgálattal történő megítélését, mivel ezen izmok atrophijája kezdődő motoros neuropathia jele lehet, és megváltoztatva a láb szerkezetét, Charcot-féle neuroarthropathia és diabeteses láb szindróma kialakulásához vezethetnek.¹⁴

3. táblázat. A teljes tünete skála (Total Symptom Score)⁵

A tünetek		Intenzitása			
Gyakorisága		Nincs	Enyhe	Mérsékelt	Súlyos
	Alkalmanként	0	1,00	2,00	3,00
	Gyakran	0	1,33	2,33	3,33
	Folyamatosan	0	1,66	2,66	3,66

A teljes tünete skála (Total Symptom Score) a 4 leggyakoribb panaszt, a nyugalmi fájdalmat, az égő érzést, a fonákérzést és zsibbadást méri fel, az alkalmazott pontrendszer 0–14,64 közötti értéket ad és TSS >3 esetén neuropathiát valószínűsít

Diabeteses autonóm neuropathia

Az ADA ajánlás megfogalmazása szerint a diabeteses autonóm neuropathia a szimpatikus és/vagy a paraszimpatikus vegetatív idegrostok károsodását jelenti, amelynek felismerése és kezelése jelentősen befolyásolja a kardiovaszkuláris kockázatot és javítja a cukorbeteg életminőségét.²⁶ Változatos tünetekkel járhat, többek között nyugalmi tachycardia, ortosztatikus vérnyomásesés, tünetmentes hypoglykaemiák, a gyomor-motilitás változása (gastroparesis, hasmenés, székrekedés) és a szudomotor funkció zavara észlelhető. Klinikai szempontból a legjelentősebb és leggyakrabban vizsgált a cardialis autonóm neuropathia (CAN), amely ritka az 1-es típusú diabetes diagnózisának felállításakor, viszont a DCCT/EDIC alvizsgálata alapján 20 éves betegségtartam után prevalenciája 30% körüli.²⁴ A 2-es típusú cukorbetegség felfedezésekor az autonóm funkciók károsodása is gyakran igazolható, 15 éves betegségtartam esetén a betegek 65–73%-ában a CAN kimutatható, szoros összefüggésben a szénhidrátháztartás állapotával és a HbA_{1c}-szinttel.^{21, 33} A CAN jelenléte mind 1-es típusú, mind 2-es típusú cukorbetegségben a szív- és érrendszeri betegségek előfordulásának kockázati tényezője, ezért korai diagnózisa szerepet játszik a fő kardiovaszkuláris események, mint a szívizominfarktus, stroke és szívelégtelenség, megelőzése szempontjából.^{17, 27}

A CAN korai stádiumban legtöbbször tünetmentes, csak a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszeri funkciót vizsgáló Ewing-féle reflextesztek segítségével, különösen a mély belégzéskor EKG-n rögzített csökkent szívfrekvencia-variabilitás vizsgálatával mutatható ki. Előrehaladott állapotban a nyugalmi tachycardia, ortosztatikus hypotonia és a szívfrekvencia-variabilitás megszűnése utalhat CAN jelenlétére. Az ADA ajánlása szerint javasolt az autonóm neuropathia vizsgálata DSNP és egyéb diabeteses mikrovaszkuláris szövödmények jelenléte esetén mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegségben. A CAN vizsgálatok a kardiovaszkuláris vegetatív károsodást utánzó egyéb betegségek (pl. ateroszklerotikus eredetű koszorúér-betegség, cardiomyopathia, ritmuszavarok stb.) és a szimpatikus-paraszimpatikus idegrendszer működését befolyásoló gyógyszerhatást ki kell zárni. Javasolt az autonóm funkciók vizsgálata tünetmentes (unawareness) hypoglykaemiás betegek esetén is.²⁶

Az autonóm neuropathia vizsgálata során legkorábban a paraszimpatikus funkciózavar mutatható ki, amely a nyugalmi szívfrekvencia jelentős emelkedését okozza. A vegetatív idegrendszer károsodása ascendáló jellegű és hosszfüggő módon alakul ki, ezért elsőként általában a nervus vagus érintettsége észlelhető, amely szimpatikus túlsúlyt eredményez. Mivel kezdetben a baroreceptorok működése gátolt, az első jel a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése, ill. megszűnése, majd a szimpatikus tónus kifejezettebbé válása miatt megjelenik a nyugalmi tachycardia (akár 90–130/

perc). A belégzési teszt során észlelt fixált szív-frekvencia, azaz a frekvenciaváltozás elmaradása már a teljes kardiális vegetatív denervációt jelzi. Az ortosztatikus vérnyomásesés oka a perifériás kis vénák szimpatikus beidegzésének károsodása és az érösszehúzódás csökkenése, amelynek következtében felálláskor elmarad a vérnyomás kompenzatorikus emelkedése. Az ortosztatikus hypotoniát hagyományosan a Shellong-teszt segítségével állapíthatjuk meg, ha a szisztolés vérnyomás esése nagyobb mint 20 Hgmm, és/vagy ha a diasztolés vérnyomás esése a 10 Hgmm-t meghaladja fekvő, majd álló testhelyzetben mérve. Az EKG-n észlelt QT-távolság-megnyúlás és a QT-diszperzió növekedése az aritmiahajlam fokozásán keresztül a malignus ritmuszavarok, így a hirtelen szívhalál kialakulásának kockázatát növeli. Háttérben a szimpatikus beidegzés károsodása mellett hypoglykaemia is állhat. A néma szívizom-ischaemia esetén a szívizom oxigénhiányos állapotára jellegzetes anginás panasz, azaz a szorító, nyomó mellkasi fájdalom nem alakul ki vagy atípusos formában jelentkezik, amelynek háttérben az autonóm beidegzés zavara és a fájdalomküszöb kóros eltolódása állhat. CAN esetén az intra- és perioperatív szövödmények kialakulása és a halálozási arány is emelkedett a váratlanul fellépő hemodinamikai instabilitás miatt.^{17, 26, 37}

Konfokális corneamikroszkópia

A cukorbetegség fontos mikrovaszkuláris szövödménye, a diabeteses retinopathia, vizsgálata mellett egyre nagyobb klinikai jelentőségű a szaruhártya károsodásának megítélése. A cornea elváltozásainak vizsgálata alkalmas a vékonyrost-neuropathia diagnózisára, a cukorbetegség okozta idegkárosodás korai kimutatására, a diabeteses neuropathia súlyosságának megítélésére és monitorozására. A konfokális corneamikroszkópia (CCM) új távlatokat nyitott a szaruhártya nagy felbontású, sejtszintű, in vivo, nem invazív elemzésében. A szaruhártya mintegy 7000–16 000 idegvégződést tartalmaz négyzetmilliméterenként, ezáltal a legűrűbben innervált emberi szövet. Beidegzésének fontos élet-tani szerepe van a cornealis epithelsejtek növekedésének, proliferációjának és differenciálódásának szabályozásában. Ezenkívül az idegrostok a szaruhártya különféle betegségeiben, sérülésekben és sebészeti beavatkozásokat követően növekedési faktorok, citokinek és egyéb neurokémiai anyagok felszabadításában vesznek részt. A szaruhártya átlátszósága lehetővé teszi a benne futó vékony, myelinhüvellyel nem borított idegrostok direkt módon történő, in vivo vizsgálatát. További különlegessége az érellátás teljes hiánya, így a szervezetben egyedülálló módon itt nyílik lehetőség a nem vaszkuláris eredetű idegkárosodás tanulmányozására.³⁶

A hagyományos fénymikroszkóp egy adott objektum felszínre merőleges (perpendikuláris) metszeteit vizsgálja, ezzel szemben konfokális mikroszkóppal in vivo, a cornea felszínével párhuzamosan torzításmen-

tes, jó minőségű optikai metszetek készíthetők. A jelenleg használatos modern konfokális mikroszkópok diffrakciólimitált leképezéssel a cornea igen kis területe fókuszálják a pontszerű fénnyalábot, és a reflektálódó fényt összegyűjtő érzékeny detektorok pontszerű képet biztosítanak, mivel a fókuszon kívüli zavaró jeleket nem regisztrálják, így 1-2 µm-es horizontális és 10–14 µm-es axiális felbontóképesség is elérhető a használt objektív tulajdonságától (600–800-szoros nagyítás) függően.¹⁵

A szaruhártyán belül két fő idegrosthálózatot különböztetünk meg, a szubbazális idegplexust, amely a Bowman-membrán és a bazális epithelsejtek között helyezkedik el, amely jellemzően egyenes és gyöngyfűzészerű idegrostok keveréke, valamint a subepithelialis idegplexust, amelyet 0,05–0,25 µm közötti átmérőjű, sok mitokondriumot tartalmazó, a nociceptorokhoz hasonló idegvégződések alkotnak. Diabeteses neuropathiában ezeknek az idegrostoknak és idegfonatoknak a sűrűsége csökken, a nem myelinizált idegek axonális degenerációja, valamint csökkent mértékű elágazódás és kanyargósabb jelleg figyelhető meg a neuropathia súlyosságával arányosan.¹⁹ A Schwann-sejtek bazális laminájának megvastagodása, a bazális epithelsejtek számának csökkenése és gyöngyfűzészerűen rendeződő mitokondriumok jelenléte és fokozott szaruhártya-autofluoreszcencia észlelhető cukorbetegségben, amely fluoreszcens tulajdonságú előrehaladott glikált fehérjék (AGEs) lerakódása következtében alakul ki.³¹ A cornea szubbazális idegfonatában kimutatható morfológiai eltérések a DSPN korai diagnosztikus lehetőségének tekinthetők.^{4, 34} A CCM a diabeteses autonóm neuropathia súlyosságával is összefüggést mutatott, a cornealis idegrostok és rostelágazódások sűrűsége jelentősen kisebb és az idegrostok hosszúsága is csökkent a kóros kardiovaszkuláris autonóm tesztek függvényében.^{22, 40}

A CCM jól reprodukálható és megbízható vizsgálómódszernek bizonyult a DSPN korai diagnosztikájában T1DM-ben és T2DM-ben egyaránt.^{1, 11} A LANDMark vizsgálat eredményei alapján a szaruhártya idegrostsűrűsége szoros összefüggést mutatott az idegvezetési sebesség változásával DSPN-ben, a CCM gyors és nem invazív módon képes korai stádiumban igazolni a diabeteses neuropathia jelenlétét.¹² A LANDMark vizsgálat további elemzése során a cornealis idegrostsűrűség szoros korrelációját találták a perifériás idegek károsodásának ENG-vizsgálattal igazolt mértékével.²⁹ Különböző munkacsoportok T1DM esetén a CCM szenzitivitását 63–82%-osnak, specificitását 69–74%-osnak találták a DN diagnosztikájában.^{20, 29} T1DM-ben a cornealis idegrostsűrűség meghatározása 77%-os szenzitivitással és 79%-os specificitással mutatta ki az idegi károsodást elektrofiziológiai (ENG-) vizsgálattal igazolt DSPN esetén, míg a bőrbioopszia során meghatározott intraepidermalis idegrostsűrűség vizsgálatával a szenzitivitás 61%-nak, a specificitás 80%-nak bizonyult.² Egy összesen 1680 beteget vizs-

gáló metaanalízis a cornealis idegrostok és idegfonatok sűrűségének és az idegvégződések hosszának jelentős csökkenését találta diabeteses neuropathiás betegekben az egészséges kontrollokhöz és a diabeteses nem neuropathiás betegekhez képest is.¹⁶

A CCM a vékonyrost-neuropathia vizsgálatára alkalmas nem invazív, jól reprodukálható vizsgálati módszer, segítségével a DSPN már korai stádiumban felismerhető T2DM-ben is. Mind diagnosztikus, mind prognózist meghatározó eszközként használható a mindennapi gyakorlatban, és megfelelő számítógépes alkalmazások segítségével a rostsűrűség gyors, automatizált meghatározására is lehetőség nyílik.^{23, 25} A CCM a vékonyrost-neuropathia vizsgálatára alkalmas vizsgálati módszer, segítségével az idegrostok károsodása már korai stádiumban felismerhető cukorbetegségben. Hátránya a CCM elvégzéséhez szükséges vizsgálati eszköz nagy beszerzési költsége és korlátozott hozzáférhetősége.

Köszönetnyilvánítás: A munka a Magyar Diabetes Társaság 2015. évi doktori iskolákban diabetológiai témájú kutatásokra kiírt pályázat támogatásával készülhetett el. A közleményt/kiadványt/kutatást az „EFOP-3.6.2-16-2017-00009 Klinikai kutatások tematikus hálózatának kialakítása és nemzetköziesítése” projekt is támogatta..

Irodalom

1. Ahmed A, Bril V, Orszag A, Paulson J, Yeung E, Ngo M, Orlov S, Perkins BA: Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes: a concurrent validity study. *Diabetes Care* 2012; **35**: 821-828.
2. Alam U, Jeziorska M, Petropoulos IN, Asghar O, Fadavi H, Ponirakis G, Marshall A, Tavakoli M, Boulton AJM, Efron N, Malik RA: Diagnostic utility of corneal confocal microscopy and intra-epidermal nerve fibre density in diabetic neuropathy. *PLoS One* 2017; **12**: e0180175.
3. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R: Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014; **14**: 528.
4. Azmi S, Ferdousi M, Petropoulos IN, Ponirakis G, Alam U, Fadavi H, Asghar O, Marshall A, Atkinson AJ, Jones W, Boulton AJM, Tavakoli M, Jeziorska M, Malik RA: Corneal confocal microscopy identifies small-fiber neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance who develop type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; **38**: 1502-1508.
5. Bastyr EJ, Price KL, Bril V, MBBQ Study Group: Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther* 2005; **27**: 1278-1294.
6. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaute E: Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; **114**: 29-36.

7. **Boulton AJ:** The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med Clin North Am* 2013; **97**: 775-790.
8. **Brownlee M:** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; **414**: 813-820.
9. **Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang ZM, Uwaifo G, Molitch ME, Diabetes Prevention Program Research Group:** The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2006; **29**: 914-919.
10. **Dyck PJ:** Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; **11**: 21-32.
11. **Edwards K, Pritchard N, Vagenas D, Russell A, Malik RA, Efron N:** Standardizing corneal nerve fibre length for nerve tortuosity increases its association with measures of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2014; **31**: 1205-1209.
12. **Edwards K, Pritchard N, Vagenas D, Russell A, Malik RA, Efron N:** Utility of corneal confocal microscopy for assessing mild diabetic neuropathy: baseline findings of the LANDMark study. *Clin Exp Optom* 2012; **95**: 348-354.
13. **Hosseini A, Abdollahi M:** Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev* 2013; **2013**: 168039.
14. **IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – 2017:** <https://www.idf.org/e-library/guidelines/119-idf-clinical-practice-recommendations-on-diabetic-foot-2017.html>
15. **Jalbert I, Stapleton F, Papas E, Sweeney DF, Coroneo M:** In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol* 2003; **87**: 225-236.
16. **Jiang MS, Yuan Y, Gu ZX, Zhuang SL:** Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2016; **100**: 9-14.
17. **Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerényi Z, Tamás G, Ward JD, Fuller JH, EURO-DIAB IDDM Complications Study Group:** Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabet Med* 2002; **19**: 900-909.
18. **Kostyuk EP:** Cellular mechanisms underlying the development of diabetic neuropathies. *Neurophysiology*, 1998; **30**: 151-160.
19. **Li XR, Wang W, Yuan JQ:** Distribution and morphological changes of corneal nerves in type 2 diabetic patients detected by confocal microscopy. *Chin J of Ophthalmol* 2006; **42**: 896-900.
20. **Lovblom LE, Halpern EM, Wu T, Kelly D, Ahmed A, Boulet G, Orszag A, Ng E, Ngo M, Bril V, Perkins BA:** In vivo corneal confocal microscopy and prediction of future incident neuropathy in type 1 diabetes: a preliminary longitudinal analysis. *Can J Diabetes* 2015; **39**: 390-397.
21. **Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, Suarez GA, Dyck PJ:** Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2942-2947.
22. **Maddaloni E, Sabatino F, Del Toro R, Crugliano S, Grande S, Lauria Pantano A, Maurizi AR, Palermo A, Bonini S, Pozzilli P, Manfrini S:** In vivo corneal confocal microscopy as a novel non-invasive tool to investigate cardiac autonomic neuropathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015; **32**: 262-266.
23. **Maddaloni E, Sabatino F:** In vivo corneal confocal microscopy in diabetes: Where we are and where we can get. *World J Diabetes* 2016; **7**: 406-411.
24. **Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group:** Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014; **37**: 31-38.
25. **Papanas N, Ziegler D:** Corneal confocal microscopy: Recent progress in the evaluation of diabetic neuropathy. *J Diabetes Investig* 2015; **6**: 381-389.
26. **Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D:** Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; **40**: 136-154.
27. **Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group:** Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1578-1584.
28. **Portenoy R:** Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin*, 2006, **22**: 1555-1565.
29. **Pritchard N, Edwards K, Russell AW, Perkins BA, Malik RA, Efron N:** Corneal confocal microscopy predicts 4-year incident peripheral neuropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; **38**: 671-675.
30. **Putz Zs, Hermányi Zs, Tóth N, Istenes I, Keresztes K, Jermendy Gy, Kempler P:** A distalis típusú, szenoros neuropathia diagnosztikája a diabetológiai gyakorlatban. *Diabetologia Hungarica* 2008; **16**: 157-164.
31. **Quadrado MJ, Popper M, Morgado AM, Murta JN, Van Best JA:** Diabetes and corneal cell densities in humans by in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2006; **25**: 761-768.
32. **Schmeichel AM, Schmelzer JD, Low PA:** Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2003; **52**: 165-171.
33. **Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P, Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy:** Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; **27**: 639-653.
34. **Szalai E, Deák E, Módos L, Jr., Németh G, Berta A, Nagy A, Felszeghy E, Káposzta R, Malik RA, Csutak A:** Early corneal cellular and nerve fiber pathology in young patients with type 1 diabetes mellitus identified using corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; **57**: 853-858.
35. **Sztanek F, Molnárné Molnár Á, Balogh Z:** The role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy. *Orv Hetil* 2016; **157**: 1939-1946.
36. **Tavakoli M, Petropoulos IN, Malik RA:** Corneal confocal microscopy to assess diabetic neuropathy: an eye on the foot. *J Diabetes Sci Technol* 2013; **7**: 1179-1189.
37. **Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P, Toronto Diabetic Neuropathy Expert**

- Group:** Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; **33**: 2285-2293.
38. **Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, Mathieu C, Colin IM:** Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009; **35**: 206–213.
39. **Winkler G, Kempler P:** Pathomechanism of diabetic neuropathy: background of the pathogenesis-oriented therapy. *Orv Hetil* 2010; **151**: 971-981.
40. **Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, Brüggemann J, Strom A, Peschel S, Köhler B, Stachs O, Guthoff RF, Roden M, German Diabetes Study (GDS) Group:** Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2014; **63**: 2454-2463.

Levelezési cím: Dr. Sztanek Ferenc
Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
Telefon: +36 (30) 582-4495
e-mail: sztanek@belklinika.com

A *HELICOBACTER PYLORI* FERTŐZÉS DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE A HAZAI GYAKORLATBAN

Dr. Márkus Bernadett⁽¹⁾, Dr. Matyasovszky Melinda⁽¹⁾, Dr. Vörös Krisztián⁽¹⁾, Dr. Herszényi László⁽²⁾, Dr. Tulassay Zsolt⁽³⁾, Dr. Kalabay László⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék

(2) Magyar Honvédség Központi Kórház, Gasztroenterológiai Osztály

(3) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: Magyarországon évente közel 60 millió orvos-beteg találkozásra kerül sor, amelynek 70%-a az alapellátásban történik. A *Helicobacter pylori* fertőzött betegek túlnyomó része az alapellátásban jelentkezik először. A vizsgálatban a szerzők felmérték, hogy a hazai gyakorlatban az alapellátásban és a belgyógyász szakorvosi ellátásban milyen gyakran alkalmazzák a *Helicobacter pylori* fertőzés kimutatására és kezelésére vonatkozó legújabb ajánlásokat. A vizsgálatba 610 orvost [259 férfi, 351 nő, medián életkor: 55 (41–63, 25–75% kvartilis)], köztük 451 háziorvos szakorvost, 85 háziorvostan szakorvosjelöltet és 74 belgyógyászként dolgozó munkatársat vontak be papíralapú vagy online kérdőív útján. Összehasonlították a háziorvos szakorvosi és háziorvos rezidensi, valamint a belgyógyász szakorvosi diagnosztikus és terápiás gyakorlatot. A háziorvos munkatársak a belgyógyászként dolgozókhöz képest kevésbé tartják szükségesnek a *H. pylori* szűrést dyspepsia esetén (66,7% vs. 82,4%, $p = 0,007$). Ritkábban alkalmazzák az ureakilégzési tesztet a *H. pylori* kimutatására első módszerként (46,3% vs. 62,2%, $p = 0,012$). Másodvonalbeli kezelésre a bizmuttartalmú négyes kezelést ritkábban (39,0% vs. 68,9%, $p < 0,0001$), a fluorokinolon-tartalmú kezelést gyakrabban alkalmazzák (34,8% vs. 17,6%, $p = 0,005$). A fertőzést átvészelt orvosok szignifikánsan nagyobb arányban vizsgálják a *H. pylori* jelenlétét az NSAID-kezelés megkezdése előtt (25,0% vs. 14,4%, $p = 0,021$), de más diagnosztikus és terápiás tekintetben nincs különbség a két csoport között. Bár mindhárom csoporton belül a továbbképző előadás a leginkább előnyben részesített ismeretforrás, a rezidensek szívesen választják a kézikönyveket, a háziorvos szakorvosok és szakorvosjelöltek, valamint a belgyógyászként dolgozó szakorvosok adherenciája nem megfelelő a *H. pylori* fertőzéssel kapcsolatos irányelvekhez, amely kiterjedt oktatással javítható. A vizsgált három csoport mindennapi gyakorlata és ismereteinek forrása több ponton eltér egymástól, amelynek oka részben a szakmai ismeretek, részben pedig a diagnosztikus lehetőségek elérhetőségének különbözősége.

Kulcsszavak: *Helicobacter pylori* fertőzés, háziorvos, rezidens, alapellátás

Márkus B, Matyasovszky M, Vörös K, Herszényi L, Tulassay Z, Kalabay L: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN HUNGARY

SUMMARY: There are almost 60 million doctor-patient encounters in Hungary, the 70% of them in the primary care. Obviously most patients with *H. pylori* infection are seen by family doctors first. The authors assessed the adherence to the newest guidelines of the diagnosis and management of *H. pylori* infection in the primary and secondary care settings in Hungary. Altogether 610 physicians (259 males, 351 females, median age: 55 (41-63, 25-75% quartiles), among them 451 specialists, 85 trainees in family medicine and 74 specialists working in the field of internal medicine were enrolled. Their diagnostic and therapeutic attitudes towards *H. pylori* infection were compared by a voluntary and anonymous, paper-based or electronic questionnaire. Compared to secondary care internists, family doctors test less frequently for *H. pylori* infection in case of dyspepsia (66.7% vs. 82.4%, $p = 0.007$). They use urea breath test less frequently for detection of *H. pylori* for the first tool (46.3% vs. 62.2%, $p = 0.012$). They use bismuth-containing quadruple combination less often (39.0% vs. 68.9%, $p < 0.0001$) but fluoroquinolone more frequently (34.8% vs. 17.6%, $p = 0.005$). Doctors with previous infection check for *H. pylori* more frequently before initiation of NSAID treatment (25.0% vs. 14.4%, $p = 0.021$) but there is no significant difference between doctors with and without *H. pylori* infection in terms of their attitude towards diagnosis and therapy of the disease. Although all the three groups prefer lectures as source of information but trainees would also choose handbooks and family doctors would like information from journals, and physician visitors from pharmaceutical companies. The adherence of specialists and trainees of family medicine and specialists in secondary care to the Maastricht V recommendations is moderate,

that can be improved by extended education. everyday practice and source of information differ among the three groups which can be explained by difference in professional knowledge and availability of diagnostic possibilities.

Keywords: *Helicobacter pylori* infection, family doctor, residency trainee, primary care

Magy Belorv Arch 2018; 71: 201–207.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) számos gyomor-bél rendszeri betegséget, így antrumgastritist, fekélybetegséget és gyomorrákot okoz, emellett több bélrendszeren kívüli betegség kialakulásában is szerepet játszik.⁵ A fertőzés globális prevalenciáját 44,3%-ra becsülik.⁷ Az európai értékek igen nagy szórást mutatnak (a szélső értékek: Svédország: 15%, Szerbia: 88,3%), amelyet az eltérő gazdasági és szociokulturális körülmények mellett a mintavétel különbözőségéből származó torzítás is magyaráz.⁷ Magyarországon a prevalencia a 20–30 éves korosztályban 45–50%, az 50–60 éves korosztályban 65–70% körüli.¹

Magyarországon az orvos-beteg találkozások mintegy 70%-a az alapellátásban történik, ezért joggal feltételezhető, hogy a *H. pylori* fertőzések esetek döntő hányadát is a háziorvos látja először. A betegség kimutatására több módszer áll rendelkezésre, amelyek nem mindegyike érhető el az alapellátásban. Az eradication protonpumpagátló és kombinált antibiotikus kezelés együttesét jelenti, azonban a baktérium makrolidrezisztenciájának fokozódása miatt egyre kevésbé ajánljuk a clarithromycint. Egy hazai felmérés szerint a *H. pylori* elsődleges clarithromycinrezisztencia előfordulása emelkedő tendenciát mutat, 17,3%-ra volt tehető, amely összefüggésben lehet azzal, hogy hazánkban 1993 és 2005 között a clarithromycin forgalma ötszörösére emelkedett.³ A fertőzés eradicationjára tett számos ajánlás, valamint az antibiotikum-rezisztencia fokozódása szükségessé tette a meglévő irányelvek frissítését, amely a Maastricht V. Konszenzus Konferencia ajánlásaként látott napvilágot 2016-ban.⁵

Munkánkban választ kerestünk arra, hogy mennyire alkalmazzák a *H. pylori* fertőzés kimutatására és kezelésére vonatkozóan ezt a legújabb ajánlást a hazai gyakorlatban, valamint összehasonlítottuk a *H. pylori* fertőzés diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos háziorvos szakorvosi, rezidensi és belgyógyász szakorvosi (szakellátási) gyakorlatot, az ezzel kapcsolatos ismeretek forrását, valamint azt, hogy van-e különbség a *H. pylori* infekciót elszedve és attól mentes kollégák diagnosztikus attitűdjében.

Résztvevők és módszerek

A Maastricht V. Konszenzus Konferencia ajánlásait figyelembe véve, a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszéke és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság által közösen kidolgozott kérdőív eredményeit dolgoztuk fel. A kérdőívet anonim, önkéntes módon töltötték ki 2017. február és 2018. február között a hazai kongresszusokon, továbbképzéseken részt vevő háziorvosok, háziorvos rezidensek és belgyógyászok. A papíralapú kérdőív online is elérhető volt az alábbi linken: <http://csot.semmelweis.hu/helicobacter-kerdoiv/>

A kérdőívet 610 orvoskolléga, 259 férfi, 351 nő, életkor: 55 (41–63) év, medián (25%–75% kvartilis) töltötte ki. Őket három csoportra osztottuk: 451 háziorvos szakorvos: 218 férfi, 233 nő, életkor: 58 (48–64) év, 85 háziorvos rezidens: 18 férfi, 67 nő, életkor: 28 (27–32) év és 74 belgyógyászként dolgozó kolléga: 23 férfi, 51 nő, életkor: 54 (46–62 év). A papíralapú válaszadási ráta a szakorvosok esetében 57%, a szakorvosjelöltek esetében 100% volt.

A háziorvosként dolgozók praxisainak 35,4%-a Budapesten, 15,2%-a nagyvárosban (népesség: >40 000 fő), 25,8%-a kisvárosban (3000–40000 fő), 18,7%-a pedig falun (<3000 fő) található. Egyéb helyen 1,3%-nak volt a körzete, 3,6%-uk nem rendelkezett saját praxissal. A kisvárosi, falusi háziorvosok között több volt a férfi, nagyobb kártyaszámú praxisban dolgoztak, amely gyakrabban volt vegyes praxis. A 45 évesnél fiatalabb háziorvosok között nagyobb volt a nők aránya, többnyire Budapesten dolgoztak felnőtt praxisokban és ritkábban fordult elő közöttük a *H. pylori* fertőzés. A háziorvos rezidensek között nagyobb volt a nők aránya, mint a háziorvos szakorvosok között (78,8% vs. 54,1%, $p < 0,001$), többségük Budapesten, felnőtt praxisban dolgozott, illetve töltötte gyakorlatát. A háziorvosok adatait az 1. táblázat foglalja össze.

A kérdőívet kitöltő orvosok az általuk kezelt *H. pylori* pozitív betegek számát 30 (15–80) főre becsülik, ami a praxisonkénti átlagos betegszám (1788 fő) alapján nagyon alacsony, 1,6%-os prevalenciabecslést jelent.

Rövidítések: Bi-só: bizmutsó; *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; NSAID: nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; PPI: protonpumpagátló; UBT: ureakilégzési teszt

1. táblázat. A háziorvosok adatai	
Praxisban eltöltött idő	23 (13–33) év*
Praxis jellege	
Felnőtt	80,1%
Vegyes	17,5%
Gyermek	2,4%
Kártyaszám	1788 (1472–2100)
<i>H. pylori</i> pozitív betegek száma	30 (15–80)
Van/volt-e Önnek <i>H. pylori</i> fertőzése?	11,9% igen
Háziorvos szakorvos	13,2%
Háziorvos rezidens	2,4%**
Belgyógyászként dolgozó szakorvos	14,9%
Medián (25%–75%) kvartilis értékek; *: csak a szakorvosok esetében; **: $p < 0,002$ a háziorvos, $p = 0,007$ a belgyógyász szakorvosokhoz képest, Fisher-teszt	

A statisztikai elemzést IBM SPSS v23 (Armonk, New York, USA) programmal végeztük. A leíró statisztikán túl az egyes csoportokat keresztábrával (Khi-négyzet-próbával vagy Fisher-teszttel) hasonlítottuk össze.

Eredmények

A kérdőíven szereplő kérdések alapján összehasonlítottuk a háziorvos szakorvosi és háziorvos rezidensi, valamint a belgyógyász szakorvosi diagnosztikus és terápiás gyakorlatot (2. táblázat).

A *Helicobacter pylori* státusz tisztázásával kapcsolatos válaszok mindhárom csoportban hasonló eloszlást mutattak. Dyspepsiás panaszok esetén azonban a belgyógyászként dolgozók szignifikánsan nagyobb arányban tisztázták a *H. pylori* státuszt, mint a háziorvosok. A háziorvosok valamivel nagyobb, de statisztikailag nem szignifikáns arányban vizsgálják a *H. pylori* státuszt góckutatás céljából ($p = 0,076$).

A *H. pylori* kimutatására első alkalommal mindhárom csoportban az ureakilégzési tesztet választják a legtöbben, azonban a belgyógyászok ezt szignifikánsan többször teszik, mint a háziorvosok. A *H. pylori* fertőzött egyén partnerét, környezetét az egyes csoportokban hasonló arányban szűrnék: háziorvos szakorvosok és rezidensek egyaránt 45,9%-a, a belgyógyászként dolgozó kollégák 41,9%-a. A *H. pylori* fertőzés kimutatása után mindhárom csoportban az orvosok maguk kezdenék el az eradiciós terápiát, csak kisebb százalékuk utalná gasztroenterológushoz a betegeket.

A *H. pylori* fertőzés terápiájával kapcsolatos gyakorlatot a 3. táblázat mutatja. A megkérdezettek több-

2. táblázat. A <i>Helicobacter pylori</i> kimutatásával kapcsolatos hazai háziorvosi, háziorvos rezidensi és belgyógyász szakorvosi gyakorlat összehasonlítása				
	Háziorvos szakorvos	Háziorvos rezidens	Belgyógyászként dolgozó	p*
1. Milyen esetben tartja szükségesnek a <i>Helicobacter pylori</i> státusz tisztázását? (több válasz is lehetséges)				
Fekélybetegség a kórelőzményben	93,8%	96,5%	89,2%	NS
Dyspepsia	66,7%	76,5%	82,4%	0,007
Családban előforduló gyomorrák	74,9%	78,8%	81,1%	NS
Nem jellegzetes hasi panaszok	51,2%	49,4%	47,3%	NS
NSAID-kezelés megkezdése előtt	15,1%	16,5%	17,6%	NS
Thrombocytaaggregáció-gátló kezelés megkezdése előtt	12,9%	9,4%	13,0%	NS
Góckutatás	40,6%	43,5%	29,7%	NS
2. A <i>Helicobacter pylori</i> kimutatására milyen módszert alkalmaz első alkalommal?				
Ureakilégzési teszt	46,3%	61,2%	62,2%	0,012
Gasztroszkópia során szövettani vizsgálat	30,8%	21,2%	25,7%	NS
Szerológia	16,4%	9,4%	9,5%	NS
Székletantigén-vizsgálat	6,4%	8,2%	1,4%	NS
3. Mit javasol a <i>Helicobacter pylori</i> fertőzés kimutatása után?				
Eradicációs kezelést végez	82,2%	62,4%	77,0%	NS
Gasztroenterológushoz küldi a beteget	17,8%	37,6%	23%	NS
*: Khi-négyzet teszt				

3. táblázat. A *Helicobacter pylori* fertőzés kezelésével kapcsolatos hazai háziorvosi, háziorvos rezidensi és belgyógyász szakorvosi gyakorlat összehasonlítása

	Háziorvos szakorvos	Háziorvos rezidens	Belgyógyászként dolgozó	p*
1. Ha eradiciós kezelést javasol, melyik kezelési módot ajánlja első vonalban?				
Standard 3-as terápia (PPI + clarithromycin + metronidazol)	0,7%	0%	0%	NS
Standard 3-as terápia (PPI + clarithromycin + amoxicillin)	23,9%	20,0%	28,4%	NS
Bizmuttartalmú 4-es kezelés (PPI + Bi-só + tetracyclin + metronidazol)	64,7%	67,1%	64,9%	NS
Kombinált 4-es kezelés (PPI + clarithromycin + amoxicillin + metronidazol)	2,0%	2,4%	1,4%	NS
Fluorokinolon 3-as kezelés (PPI + levofloxacin + amoxicillin)	7,5%	10,6%	4,1%	NS
Szekvenciális kezelés	1,1%	0%	1,4%	NS
2. Ha ellenőrzi az eradiciós kezelés sikerességét, az milyen módszerrel történik?				
Ureakilégzési teszt	74,1%	60,0%	82,4%	NS
Endoszkópia szövettan	10,9%	22,4%	8,1%	NS
Székletantigén-vizsgálat	5,6%	8,2%	2,7%	NS
Szerológia	9,3%	9,4%	6,8%	NS
3. Mit tesz eredménytelen eradiciós kezelés esetén?				
Másodvonalbeli kezelést alkalmaz	35,7%	28,2%	37,8%	NS
Gastroenterológushoz küldi a beteget	62,1%	61,9%	62,2%	NS
Nem tart további teendőt szükségesnek	0,9%	1,2%	0%	NS
Bakteriológiai érzékenységet határozat meg	1,1%	4,7%	0%	0,016
4. Amennyiben másodvonalbeli kezelést alkalmaz, melyet?				
Bizmuttartalmú 4-es kezelés (PPI + Bi-só + tetracyclin + metronidazol)	39,0%	61,2%	68,9%	<0,0001
Fluorokinolon 3-as kezelés (PPI + levofloxacin + amoxicillin)	34,8%	24,7%	17,6%	0,005
Egyéb	9,8%	2,4%	13,5%	0,008

*: Khi-négyzet-teszt

sége (64,7%-67,1%-64,9%) első vonalban a bizmuttartalmú 4-es kezelést (PPI + Bi-só + tetracyclin + metronidazol) ajánlja, utána következik a standard 3-as terápia (PPI + clarithromycin + amoxicillin).

A válaszadók az eradiciós kezelés sikerességét nagy arányban ellenőrzik (háziorvos szakorvos: 87,4%, háziorvos rezidens 94,1%, belgyógyászként dolgozó orvos: 85,1%), döntő többségük ureakilégzési tesztet. Eredménytelen kezelés esetén legtöbbször gastroenterológushoz irányítják a beteget. A háziorvos rezidensek a háziorvosokhoz képest szignifikánsan nagyobb arányban határoznák meg a bakteriológiai érzékenységet.

A sikertelen kezelés utáni másodvonalbeli terápiák megválasztásánál több eltérést is találtunk a csoportok között. A belgyógyászok szignifikánsan nagyobb arányban választják második kezelésként a bizmuttartalmú 4-es kombinációt (PPI + Bi-só + tetracyclin +

metronidazol), mint a háziorvosok. A háziorvosok fluorokinolon 3-as kezelést (PPI + levofloxacin + amoxicillin) javasolnak jelentősen gyakrabban a belgyógyászokhoz képest. A háziorvos rezidensekhez viszonyítva a belgyógyászok szignifikánsan nagyobb arányban ajánlanak egyéb (a kérdőívben pontosan meg nem határozott és az ajánlásoknak valószínűleg nem megfelelő) terápiát.

A *Helicobacter pylori* fertőzéssel kapcsolatos ismeretek megszerzésével kapcsolatos kérdésnél több választási lehetőség is volt (4. táblázat). Mindhárom csoportban a továbbképző előadások szerepeltek az első helyen (86,7%–58,3%–82,4%). A kézikönyveket a háziorvos rezidensek használják legnagyobb arányban, a folyóiratokat pedig a háziorvosok.

Megvizsgáltuk, hogy az orvosok elszenvedett *H. pylori* fertőzése, a betegséggel kapcsolatos személyes találkozás módosítja-e terápiás gyakorlatukat (5. táblá-

4. táblázat. A *Helicobacter pylori* fertőzéssel kapcsolatos ismeretek forrása házi orvosok, házi orvos rezidensek és belgyógyásként dolgozók körében

	Házi orvos szakorvos	Házi orvos rezidens	Belgyógyásként dolgozó	p*
Kézikönyv	29,7%	55,3%	21,6%	<0,0001
Folyóirat	60,8%	42,4%	33,8%	<0,0001
Továbbképző előadások	86,7%	58,3%	82,4%	<0,0001
Céges orvoslátogatók	23,3%	9,5%	6,8%	0,001
Egyéb	13,7%	20,2%	13,5%	NS

*: Khi-négyzet-teszt

5. táblázat. *Helicobacter pylori* fertőzést elszenvedett és nem elszenvedett orvosok attitűdjének összehasonlítása

Van vagy volt-e már Önnek <i>Helicobacter pylori</i> fertőzése?	Nem (n = 534)	Igen (n = 72)	p*
<i>H. pylori</i> státusz tisztázása NSAID elkezde előtt	14,4%	25,0%	0,021
<i>H. pylori</i> kimutatásra az 1. módszer: UBT / hisztológia	49,2% / 30,8%	58,3% / 15,3%	NS
Környezet, partner vizsgálata	43,8%	55,6%	NS
Információforrás: folyóirat	53,7%	65,3%	NS

*: Khi-négyzet-teszt

zat). A fertőzésen tudottan átesett orvosok nagyobb arányban tisztázzák a betegek *H. pylori* státuszát nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelés megkezdése előtt, mint a fertőzésen át nem esett kollégáik. Az első kimutatási módszer megválasztásában, a környezet, a partner vizsgálatában és a folyóirat használatában a szignifikanciát közelítő, de el nem érő különbséget találtunk ($p = 0,054$, $p = 0,060$, $p = 0,065$) az összes többi kérdést illetően semmilyen különbség nem volt a fertőzöttek és nem fertőzöttek csoportja között.

Megbeszélés

A *H. pylori* fertőzés kivizsgálási gyakorlatára kapott válaszok aránya nagyjából követi a nemzetközi és hazai ajánlásokat mindhárom vizsgált csoportban. A belgyógyász kollégák gyakrabban gondolnak *H. pylori* fertőzés lehetőségére dyspepsia esetén, mint a házi orvosok. Góckutatást a házi orvos kollégák végeznének valamilyen gyakrabban, bár extraduodenalis góc kivizsgálása-

kor a *H. pylori* keresése fölösleges.¹ Felmérésünkben a baktérium kimutatására felsorolt négy módszer közül a három elfogadottat is közel azonos arányban jelölték meg (83,5%, 90,6%, illetve 89,3%). Az ureakilégzési tesztet a házi orvosok jól ismerik, mégis kevesebben választják, aminek az lehet az oka, hogy több helyen nem érhető el az alapellátás számára, csak a gasztroenterológiai szakrendelésen keresztül. A székletantigén-meghatározás drága és a társadalombiztosítás által nem támogatott vizsgálat. Többben a szerológiai vizsgálatot választották, pedig ez a módszer nem alkalmas sem a heveny fertőzés kimutatására, sem az eradication sikerességének megítélésére.^{1,5} A megkérdezettek mintegy fele vizsgálja a fertőzött egyén környezetét, partnerét, pedig csak a családban előforduló gyomorrák esetén ajánlott szűrővizsgálatot végezni.⁵ A megkérdezettek döntő többsége az ajánlásoknak megfelelően első körben önállóan eradication kezelést indít. Ebben a kérdésben nincs különbség a házi orvosok és a belgyógyásként dolgozó szakorvosok között, talán a rezidensek bátorítalanabbak.

A *H. pylori* fertőzés diagnosztikájáról és kezeléséről szóló irányelv¹ alkalmazását jelentősen befolyásolja az eradicationra alkalmazott antibiotikumokkal szemben az utóbbi években kialakult és egyre gyakoribb rezisztencia. Hazánkban a clarithromycin rezisztencia fokozódása évi 2%-ra becsülhető,⁶ és valószínűleg elérhette a 15%-os küszöböt, amely fölött már magas rezisztenciáról beszélünk, és a bizmuttartalmú négyes kezelés részesítendő előnyben.⁵ A metronidazol rezisztencia Magyarországon 30% feletti, a kettős rezisztencia a Maastrichti ajánlás alapján 4,5%-ra becsülhető.⁵ Az említett ajánlás szerint ebben az esetben is a bizmutot is tartalmazó négyes kezelés vagy az ún. konkomitáns terápia (azaz az egyidejűleg alkalmazott négyes, bizmutot nem tartalmazó, PPI + amoxicillin + clarithromycin + metronidazol) javasolt.⁵ Az első vonalbeli terápiás lehetőségekre vonatkozó kérdésekre adott válaszok arra utalnak, hogy mindhárom csoport tájékozott a rezisztencia kérdésében, azaz 1. elutasítják a csak clarithromycint és metronidazolt tartalmazó hármas kezelést, 2. előnyben részesítik az ajánlásokban is

szereplő bizmuttartalmú négyes kezelést és 3. nem részesítik előnyben a clarithromycin- és metronidazol-rezisztencia miatt nem ajánlott szekvenciális kezelést sem.¹ Az egyre fokozódó fluorokinolonrezisztencia miatt csak kevesen választják az ezt tartalmazó kombinációt. A kezelés sikerességét minden esetben ellenőrizni kell, aminek a megkérdezettek döntő hányada eleget is tesz. A választott módszer az esetek többségében megfelelő (90,6%–90,6%–92,7%). Az eradication eredménytelensége esetén az önállóan kezdett másodvonalbeli kezelés vagy a gasztroenterológiai konzílium egyaránt helyes döntés, akárcsak a bakteriológiai érzékenység meghatározása (bár ez utóbbi csak a szakellátásban, gasztroszkópia után érhető el). Ugyanakkor elfogadhatatlan az eradication sikertelenségébe belenyugvó magatartás. A második vonalbeli kezelést illetően a belgyógyásként dolgozó kollégák bizmut-, míg a háziorvosok a fluorokinolon-tartalmú kombinációt részesítik előnyben. A Maastricht V. ajánlás szerint mindkettőnek helye lehet, de tekintve a *H. pylori* változatlan tetracyclin-érzékenységét és a bizmut hatásosságát, az előbbi rezsim messze hatásosabb. A bizmut nehezen volt beszerezhető, de ma már nemcsak magisztrális készítmény, hanem citrátsó formájában, gyári készítményként is elérhető. A második sikertelen eradication után feltétlenül szükséges a gasztroenterológiai szakvizsgálat.

Az általunk megfigyeltekhez hasonló eredményeket kaptak egy németországi, 188 fős, nagy többségben háziorvos bevonásával készült tanulmányban is,⁴ azzal a különbséggel, hogy fekélybetegség gyanúja esetén a kollégáknak csak 76%-a, a családban előforduló gyomorrák esetén csak 55%-a gondolt a *H. pylori* vizsgálat szükségességére (dyspepsia: 66%, nem specifikus hasi panaszok: 54%, NSAID és szalicilát indításakor 9%, illetve 6%). Az általunk talált arányhoz képest sokkal gyakrabban, 86%-ban küldik a beteget gasztroenterológushoz és a megkérdezetteknek csak 45,6%-a indít önállóan eradication kezelést. A kollégák háromnegyede az amoxicillint tartalmazó hármas kombinációt választja (nálunk ez az arány csak 20–28%), míg egynegyedük a metronidazol-tartalmú hármas kombinációt (nálunk elenyésző arányban, inkább a bizmutot is tartalmazó 4-es kombinációban választották a metronidazol). A clarithromycin-rezisztencia gyakoriságát (10–20%) csak 36%-uk tudta helyesen megadni. Az általunk találthoz képest kevesebben, 74%-ban ellenőrzik csak a kezelés sikerességét.⁴

Egy másik, Izraelben végzett, 314 háziorvos megkérdezésével készült felmérésben a megkérdezettek 97,2%-a alkalmaz ureakilégzési tesztet, 93%-a ad clarithromycin-alapú hármas kombinációt első vonalban, valamint 30%-uk használ levofloxacin-t vagy bizmutot tartalmazó kezelést második vonalban.² Az orvosok 41,1%-a kezel rutinszerűen minden *H. pylori* pozitív beteget, és 58,1%-uk csak a tünetes betegeket. Az eradication sikerességét a megkérdezettek kevesebb mint a fele (43,6%) ellenőrizte rutinszerűen, 40,8%-uk csak a

tünetes betegekben, 15,6%-uk pedig egyetlen esetben sem vizsgálta. A gyomorrákos beteg családtagjainak ellenőrzésére, valamint az NSAID-kezelés megkezdése előtti vizsgálatra csak 30,9%-ban, illetve 14,1%-ban került sor. Az orvosok 45%-a gondolta úgy, hogy a baktérium egyértelműen rákkeltő, viszont 65%-uk tudta, hogy a baktérium eradicationja csökkenti a gyomorrák kialakulásának kockázatát.²

Bár az említett felmérések a 2012-ben megjelent Maastricht IV., illetve a 2016-os német S2k irányelvben leírtak követését vizsgálták, mindkét tanulmány végkövetkeztetése, hogy az alapellátásban nem követik kellő mértékben a *H. pylori* fertőzés kivizsgálására és kezelésére vonatkozó irányelveket. A második tanulmány szerint a fiatalabb, központi, városi elhelyezkedésű praxissal rendelkezők, valamint a sok *H. pylori* fertőzött beteget ellátók ragaszkodnak leginkább az irányelvekben rögzítettekhez.²

Vizsgálatunk erőssége a viszonylag nagy, Magyarországon reprezentatívnak tekinthető orvosszám, gyengesége a validáció hiánya (bár a kérdések döntő többsége a Maastricht V. Konszenzus állításain alapult), valamint a megkérdezettek neméből, korából származó szelekciós torzítás.

Az eredmények javítását az irányelveknek a háziorvosok szélesebb körében történő megismertetésében látjuk. Időszzerű volna a hazai irányelvek¹ frissítése is. Fontos szempont lenne, hogy az új irányelv világosan megfogalmazza a háziorvosok és a belgyógyászok feladatköreit, kompetenciáit a *H. pylori* szűrése, a fertőzés diagnózisa, kezelése, követése tekintetében. A kellő ismeretek hiányával magyarázzuk azt is, hogy bár a *H. pylori* fertőzést átvészelt kollégák nagyobb arányban válaszoltak igennel a fertőzés diagnosztikus és terápiás kérdéseire, tudatosságuk a vártnál kisebbnek mondható. Különösképpen hangsúlyozni kell a *H. pylori* közvetlen rákkeltő hatását, a vizsgálat javallatainak szélesedő körét, ugyanakkor a terápiás következmény nélkül történő göckutatás káros mibenlétét és főleg az antibiotikum-rezisztencia fokozódásából eredő terápiás változásokat. A fertőzéssel kapcsolatos ismeretforrás feltérképezése alapján elsősorban a továbbképző előadások és folyóiratok lennének erre a legalkalmasabbak.

Irodalom

1. A *Helicobacter pylori* fertőzés kezelésének időszzerű kérdéseiről. (1. módosított változat). A Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a *Helicobacter Pylori* Munkacsoport által készített irányelv. https://old-kollegium.aek.hu/conf/upload/oldiranyelvek/GASZTRO_helicobacter%20pylori%20fertozes%20kezelese_mod1_v0.pdf. Megtekintés dátuma: 2018.05.07.
2. Boltin D, Kimchi K, Dickman R, Gingold-Belfer R, Niv Y, Birkenfeld S: Attitudes and practice related to *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016, **28**: 1035-1040.

3. Buzás GyM, Lotz G, Kiss A: A clarithromycinrezisztencia magyarországi epidemiológiája *Helicobacter pylori*-fertőzésben. *Orvosi Hetilap* 2007; 148: 1461-1467.
4. **Fischbach W, Zerl A, Klassert C:** Wie behandeln Hausärzte ihre Patienten mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion? Ergebnisse einer Umfrage und deren Implementierung in die deutsche S2k-Leitlinie 2016 (How do primary care physicians manage their patients with *Helicobacter pylori* infection? Results of a survey and their implementation into the German S2k guideline 2016) *Z Gastroenterol* 2016; 54: 136–139.
5. **Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM, on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel:** Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
6. **Tiszai A, Lénárd Zs, Bálin L, Kiss Z, Rosztóczy A, Garamszegi M, Váry A, Fricz P, Rác I, Wittmann T:** Primary resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in different region of Hungary. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 619.
7. **Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shivani J, Derakhshan MH:** Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 868–876.

Levelezési cím: dr. Kalabay László
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Családorvosi Tanszék
 1428 Budapest, Pf. 2.
 e-mail: kalabay.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

BELGYÓGYÁSZ PROFESSZORAINK ÉRMEI (I.)

Budapest

Dr. Jakó János

Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei Jósa András Oktatókórház, Hematológiai Osztály, Nyíregyháza

Valaha belgyógyász professzoraink előadásain sajátítottuk el azokat az alapvető ismereteket, amelyek birtokában később – jól képzett, rutinos belgyógyászként – a szakorvosi betegellátás „medicus universalisává” válhattunk. A belgyógyászat az orvosi ténykedés egyik legfontosabb területe, ezt tükrözi egy *Magyar Imrének* tulajdonított mondás is, miszerint „a belgyógyászat a medicina királynője”.

Belgyógyász professzoraink érmeinek bemutatásával egykori tanítómestereink iránt érzett hálám és tiszteletemet szeretném kifejezni, és megköszönni önzetlen oktató-nevelő munkájukat.

Ebben az első részben a budapesti belgyógyász professzorok érmeit mutatom be, a tervezett második részben pedig a vidéki egyetemek belgyógyász professzorairól készült érmeiket. Az utóbbiak között fogom ismertetni a Debrecenben töltött hosszú évek után 1974-ben Budapestre került *Petrányi Gyula*, valamint az 1931-től 1945-ig szegedi, majd 1945-től budapesti tanácskezelő egyetemi tanár, *Rusznayk István* érmét is.

A cikkben szereplő belgyógyász professzorok születési évük szerinti időrendi sorrendben követik egymást, a legfontosabb szakmai életrajzi adatok ismertetése után kerül sor az érem rövid leírására, ami a készítés idejét és az alkotóművész nevét is tartalmazza. Az érmek arcvonásokat megőrzítő előlapját képekkel is szemléltetem. A hátlapok képének a bemutatásától – több eddigi numizmatikai munkámhoz hasonlóan – a terjedelem korlátai miatt most is el kell tekintenem.

Ha a szóban forgó belgyógyász professzort több éremművész is megmintázta, döntenem kellett a bemutatásra kerülő alkotást illetően, s a döntés a sok szép érem ismeretében nem mindig volt könnyű.

Az ismertetésre kerülő érmek közül nyolc a gyűjteményemből származik, hat a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum (SOM) éremtárában található (esetükben a tulajdonost is feltüntettem), egy pedig *Tulassay Zsolt* professzor tulajdona.

Az érmek leírása során alkalmazott rövidítések: b.: balra, b. o.: bal oldalon, br.: bronz, E: előlap, e.: egyoldalas, é. n.: évszám nélkül, H: hátlap, j.: jobbra, j. o.: jobb oldalon, k.: kétoldalas, ki.: körirat, mj.: mesterjegy, ö.: öntött, sz.: szembe, v.: vert.

Az éremképek nagysága technikai okok miatt nem méretarányos.

Itt kell megjegyeznem, hogy a különböző források-

ban felbukkanó szakmai életrajzi adatok nem minden esetben egyezők. Ilyenkor a többször előforduló „változat” javára döntöttem, két eltérő adat esetén pedig a valószínűbbnek látszót választottam.

1. *Wagner János* (Komárom, 1811 – Budapest, 1889): A bécsi egyetemen szerezte orvosdoktori oklevelét 1835-ben. Kezdetben gyakorló orvos Pesten, 1847-ben a diétetika és makrobiotika rendkívüli tanára, 1848-tól az általános kór- és gyógyszer-tan nyilvános rendes tanára, 1861–1863 között a belgyógyászat nyilvános rendes tanára a sebészeti tanfolyamon, majd 1888-ig az orvosi tanfolyamon. Az elsők között volt, akik hazánkban a fizikális vizsgáló módszereket diagnózis megállapítására alkalmassá tették. A hazai klinikai szemlélet egyik megteremtője, a pesti orvosi iskola egyik vezetője volt.

E: mellkép sz., b. o. a váll alatt Dr HF (mj.), alul két sorban: Prof. Dr WAGNER JÁNOS/ 1811–1889. 93 x 133 mm, e., ö., br., Högyes Ferenc, é. n., SOM (1. ábra).



1. ábra. Wagner János (E)

2. *Korányi Frigyes* (Nagykálló, 1827 – Budapest, 1913): 1852-ben avatták orvosdoktorrá Pesten. A bécsi sebészeti klinikán fiatal magyar orvosok számára fenntartott helyek egyikének várományosa volt, a bécsi rendőrség azonban politikai okokra (1848/49-es szerepvállalására) hivatkozva kitiltotta Bécsből, majd Pestről is kitiltották. 1852-ben visszatért szülővárosába, Nagykállóba, ahol gyakorló orvosként dolgozott. 1861-ben Szabolcs vármegye főorvosa lett. 1863-ban egy nyolcágyas kis szükségkórházat alapított „Egyleti Kórház” néven, amelynek első igazgatója volt. (Talán nem felesleges megemlíteni, hogy ez a kis kórház tekinthető a későbbi nyíregyházi „Erzsébet Közkórház” elődjének.) 1864-ben került Budapestre, ahol előbb a járványkórház, majd a Rókus Kórház főorvosa volt. Még ugyanebben az évben a pesti egyetemen idegkór-tanból magántanárrá képesítették, 1866-ban nevezték ki a belgyógyászat tanárává a sebészeti tanfolyamon. Miután 1876-ban megszervezte az I. Sz. Belklinikát, annak igazgatója és tanára lett, klinikavezetői feladatait 1908-ig, nyugállományba vonulásáig látta el. Az elgondolásai szerint épült klinikán bevezette a laboratóriumi kutatást, a vegyi, bakteriológiai és röntgenvizsgálatokat, kezdeményezésére indult meg hazánkban a tuberkulózis elleni küzdelem. A *Bókay Árpáddal* és *Kétly Károllyal* közösen szerkesztett „*A belgyógyászat kézikönyve*” című hatkötetes összefoglaló munkája 1894–1898 között jelent meg Budapesten.

E: fej b., ki.: DR KORÁNYI FRIGYES 1828–1913, fej alatt MW (mj.). H: ülő orvos meztelen, álló, fiatal férfit vizsgál, felül: 1963, alul: MADARASSY (mj.). 82 mm, k., ö., br., Madarassy Walter, 1963 (2. ábra).



2. ábra. Korányi Frigyes (E)

(Megjegyzés: az érmen 1827 helyett tévesen 1828-as születési évszám szerepel.)

3. *Kétly Károly* (Csurgó, 1839 – Budapest, 1927): Tanulmányait a pesti és a bécsi egyetemen végezte, 1864-ben szerzett orvosi diplomát Pesten. 1864-től 1871-ig tanársegéd a pesti belklinikán. 1870-ben az elektroterápia magántanára lett, 1871–1889 között a Rókus Kórház főorvosa volt, 1880-ban rendkívüli tanári képesítést szerzett. 1889-től 1913-ig nyilvános rendes tanár a budapesti egyetemen, a II. Sz., majd az I. Sz. Belklinikáigazgatója. Szerkesztője és társszerzője volt a *Korányi Frigyes* életrajzában már említett „*A belgyógyászat kézikönyve*” című munkának.

E: fej b., ki.: DR KÉTLY KÁROLY BR EGY NYIL R TANÁR 1923, a fej alatt REMÉNYI (mj.). 60 mm,



3. ábra. Kétly Károly (E)

e., ö., br., Reményi József, 1923, SOM (3. ábra).

4. *Ángyán Béla* (Szentistván, 1849 – Balatonfüred, 1920): A budapesti egyetemen kapott orvosi diplomát 1876-ban. 1876-tól 1884-ig egyetemi tanársegéd, 1885-től egyetemi magántanár, 1889-től a Rókus Kórház főorvosa, 1894-ben rendkívüli egyetemi tanár lett. Fő érdeklődési területe a kolera volt. Társszerzője „*A belgyógyászat kézikönyve*” köteteinek, fertőző betegségeket (orbánc, kolera, influenza) tárgyaló fejezetek mellett többek között a hasnyálmirigy és a máj betegségeinek, az Addison-kórnak az ismertetése is az ő nevéhez fűződik.

E: teljes mellkép kissé j., alul két sorban, mélyített betűkkel: D^R A. ÁNGYÁN./ PROF. EXTRAORD. MED. INTERNAE., a mellkép alatt j. o. Dr HF (mj., beütve). 82 x 130 mm, e., ö., br., Högyes Ferenc, é. n., SOM (4. ábra).



4. ábra. Ángyán Béla (E)

5. Jendrassik Ernő (Kolozsvár, 1858 – Budapest, 1921): Jendrassik Jenő fiziológus egyetemi tanár fia. 1880-ban szerzett orvosi oklevelet a budapesti orvosi karon. Wagner János belklinikáján kezdte pályafutását. 1887-ben az idegkórtan magántanára, 1893-tól nyilvános rendes tanára. (Neve a patellareflex kiváltása során alkalmazott „Jendrassik-féle műfogás” révén vált közzismertté.) 1908–1921 között a belgyógyászat nyilvános rendes tanára a budapesti egyetemen, a II. Sz. Belklinika igazgatója. Ángyán Bélához hasonlóan aktívan közreműködött „A belgyógyászat kézikönyve” című hatkötetes kézikönyv összeállításában. Több fontos kardiológiai (angina pectoris, világrahozott szívbetegségek, „a szív ideges betegségei”, a szívburok betegségei), hematólógiai (anaemia perniciosa progressiva, leukaemia/fehérvérűség, purpura simplex, purpura rheumatica, morbus maculosus Werlhofi) és néhány egyéb fejezet (a mediastinum betegségei, az erek betegségei) szerzője. Szerkesztője volt a nevéhez kötődő „A Belorvostan tankönyve” (Budapest, 1910–1914) és a „Belorvosi diagnosztika” (Budapest, 1921) című tankönyveknek, ezek tekinthetők fő műveinek.

E: mellkép sz., b. o. függőlegesen: DR. JENDRASSIK ERNŐ, alul: 1858 – 1921, a váll fölött j. o. ÁJ (mj.). H: négy sorban, mélyített betűkkel: SEMMEL-



5. ábra. Jendrassik Ernő (E)

WEIS/ ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM/ JENDRASSIK ERNŐ/ EMLÉKÉRMÉ. 78 mm, k., ö., br., Ács József, é. n. (5. ábra).

6. Korányi Sándor (Pest, 1866 – Budapest, 1944): Korányi Frigyes fia. Oklevelét a budapesti orvosi karon szerezte 1888-ban. 1889-től apja belklinikáján dolgozott. 1893-94-ben az ideggyógyászat magántanára a budapesti egyetemen, 1895-ben a Szent István Kórház



6. ábra. Korányi Sándor (E)

belgyógyász főorvosaként is ténykedett. 1900-tól rendkívüli tanár, 1907-től a belgyógyászati diagnosztika, az 1908-1909-es tanévtől pedig a belorvostan nyilvános rendes tanára a III. Sz. Belklinikán. 1936-ban nyugdíjazták és klinikáját felosztatták. A modern veseélettan és vesekórtan nemzetközileg elismert egyik megalapítója, tisztázta a „hegyi” vagy „magassági” polyglobulia lényegét, megállapította, hogy a leukaemia gyógyítására a benzol hatásos szer, foglalkozott a fertőző betegségek, közöttük a tuberkulózis gyógyítási lehetőségeivel, az öregedés lényegére vonatkozó megállapításai ma is időszerűek. Iskolateremtő egyéniség volt, tanítványai a XX. század második felének vezető belgyógyászai voltak.

E: mellkép j., ki.: BARONI. ALEXANDRO. KORÁNYI. IN. MEMORIAM. ANNI. SEXAGESIMI. NATIVITATIS. FAMULI. GRATIAM. AGENTES. , a mellkép mögött b. o. két sorban: K. STROBL (mj.)/ 1926. 60 mm, e., v., br., Kisfaludi Strobl Zsigmond, 1926. (6. ábra).

7. Kétly László (Budapest, 1873 – Budapest, 1936): Kétly Károly fia. Budapesten végezte egyetemi tanulmányait, 1895-ben szerezte meg orvosi diplomáját. Apja klinikájára került, 1904-ben a belgyógyászati diagnosztika és vizsgálómódszerek tárgykörben magántanárrá minősítették, 1912-ben nyilvános rendkívüli tanárrá, 1913-ban pedig az I. Sz. Belklinika vezetőjévé és helyettes tanárává nevezték ki. 1914-ben lett nyilvános rendes tanár, majd 1922-ben a II. Sz. Belklinika igazgatója. „A belgyógyászati diagnosztika és vizsgálómódszerek kézikönyve” című munkája 1914-ben jelent meg Budapesten.

E: fej b., ki.: DR KÉTLY LÁSZLÓ BR EGY NYIL R TANÁR 1923, a fej alatt REMÉNYI (mj., beütve). 60 mm, e., ö. br., Reményi József, 1923, SOM (7. ábra).



7. ábra. Kétly László (E)

8. Bálint Rezső (Budapest, 1874 – Budapest, 1929): A budapesti egyetemen avatták orvosdoktorrá 1897-ben, majd Korányi Frigyes klinikájára került. 1910-ben magántanárrá képesítették, 1914-ben rendkívüli tanári címet szerzett. 1916-tól 1929-ig a belső bajok kór- és gyógytanának nyilvános rendes tanára, 1922-től az I. Sz. Belklinika igazgatója volt. Különösen a szív és az idegrendszer, továbbá a Basedow-kór és a diétetika kérdéseivel foglalkozott.

E: fej b., ki.: DR. BÁLINT. REZSŐ. EGY. NYILV. R. TANÁR. 1923., alul REMÉNYI (mj., beütve). 58 mm, e., ö. br., Reményi József, 1923, SOM (8. ábra).



8. ábra. Bálint Rezső (E)

9. Haynal Imre (Beszterce, 1892 – Budapest, 1979): Orvosi diplomáját 1915-ben a kolozsvári orvosi karon szerezte. Az I. világháborúban katonaoorvosként szolgált. 1919–1920 között a budapesti I. Sz. Kórbontani Intézetben dolgozott, 1920–1934 között a III. Sz. Belklinika munkatársa volt. 1931-ben a szív és vérerek betegségeiből magántanári képesítést szerzett. 1934–1940 között a Szt. László Kórház, 1940-ben rövid ideig a Rókus Kórház belgyógyász főorvosa volt. 1940–1945 között a kolozsvári belklinika nyilvános rendes tanára, igazgatója volt. 1946-ban a Budapesti II. Sz. Belklinika igazgató egyetemi tanárává nevezték ki, 1958-ban politikai okok miatt eltávolították a klinika éléről. Kezdetben keringéspatológiai kísérleteket folytatott, később érdeklődése a neuroendokrinológia felé fordult. Komoly érdeme, hogy 1944-ben megtagadta a kolozsvári egyetem Németországba történő kitelepítését és nyíltan kiállt az üldözöttek mellett. A második világháború idején, a legkritikusabb időkben, a kolozsvári belklinika igazgatójaként emberek ezreinek nyújtott menedéket. Senkit soha, senkinek nem szolgáltatott ki. 1957-ben Kossuth-díjat kapott.



9. ábra. Haynal Imre (E)

E: fej b., ki.: PROFESSOR HAYNAL IMRE DR 1962, fej alatt RERMÉNYI (mj., beütve). H: galamb dicsfénnyel, alul betlehemi csillag, ki.: PENNIS SUI PROTEGET TE ET SUB ALAS EIUS CONFUGIES (az Ószövetség Zsoltárok könyvéből vett idézet jelentése: „Tollaival befed /védelmez/ téged és szárnyai alatt megmenekülsz”). 83 mm, k., ö., br., Reményi József, 1962, SOM. Az érme hátlapján megjelenő motívum és bibliai idézet *Haynal Imre* közismert emberbaráti cselekedeteire utal (9. ábra).

10. *Gömöri Pál* (Budapest, 1905 – Budapest, 1973): A budapesti orvosi karon szerzett oklevelet 1930-ban, majd az I. Sz. Belklinikára került, 1949-ben egyetemi magántanári képesítést szerzett, 1950-ben egyetemi tanár lett és megbízást kapott az újonnan létesült III. Sz.



10. ábra. Gömöri Pál (E)

Belklinika vezetésére. 1959-től haláláig a II. Sz. Belklinika igazgatója, emellett 1969-től az Országos Belgyógyászati Intézet igazgatói teendőit is ellátta. 1957-ben Kossuth-díjat kapott. Fő kutatási területe a keringés és a vesebetegségek kórtana és terápiája volt. Elsők között foglalkozott a só- és vízháztartás zavaraiával, jelentősek a magas vérnyomásra vonatkozó vizsgálatai. A „*Belgyógyászati vesebajok és hypertonia*” című munkája 1953-ban jelent meg Budapesten.

E: fej kissé b., ki.: DR. GÖMÖRI PÁL PROFESZSZOR 1905 – 1973, j. o. lent RS (mj.). 10 mm, e., ö., br., Rétfalvi Sándor, 1976 (10. ábra).

11. *Magyar Imre* (Losonc, 1910 – Budapest, 1984): 1934-ben szerzett orvosi diplomát Budapesten. 1934–1936 között a *Korányi Sándor által* vezetett III. Sz. Belklinikán dolgozott, majd 1936-tól a Belgyógyászati Intézetben. 1940–1944 között magánkórházakban ténykedett. 1945-ben került az egyetem I. Sz. Belklinikájára, 1948-ban magántanári képesítést szerzett. 1960–1965 között az Orvostovábbképző Intézet I. Sz. Belklinikájának egyetemi tanára volt, 1962-től igazgatója. 1965-től 1980-ig a Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. Sz. Belklinikájának tanszékvezető egyetemi tanára. Fő érdeklődési területe a diabetes mellitus, közelebbről a szénhidrát-anyagcsere és a szöveti inzulinrezisztencia kérdése volt. *Petrányi Gyulával* közösen írt háromkötetes tankönyve, „*A belgyógyászat alapvonalai*” (1948, Budapest) húsz kiadást ért meg. „*Rövid belgyógyászat*” című tankönyve 1975-ben, a „*Belbetegségek elkülönítő diagnózisa*” 1981-ben jelent meg, ugyancsak Budapesten.

E: mellkép kissé b., ki.: MAGYAR IMRÉNEK HÁLÁS TANITVÁNYAI 1980, j. o. a váll fölött BM



11. ábra. Magyar Imre (E)

(mj.). H: korabeli klinikaépület díszes bejárata két emberalakkal, a bejárat fölött alig kivehető I. BELKLINIKA felirattal, ki. fent: BUDAPESTI I. BELKLINIKA, lent 1934 – 1980, j. o. BM (mj.). 100 mm, k., ö., br., Borsos Miklós, 1980 (11. ábra).

12. *Pálos Á. László* (Budapest, 1912 – Budapest, 1983): 1938-ban szerzett orvosi diplomát Budapesten. 1938-tól 1966-ig a II. Sz. Belklinikán dolgozott, 1966-tól 1983-ig az Orvostovábbképző Intézet I. Sz. Belklinikájának igazgató egyetemi tanára volt. Fő kutatási területét a véralvadás szabályozása és a thrombosis mechanizmusa képezte.

E: mellkép j., ki.: D^r. PÁLOS Á. LÁSZLÓ 1976, b. o. a váll mögött BM (mj.). H: középen vízszintes vonallal határolt felületen felállított sérült könyv, előtte kettérőrt kard, ki. félkörívben felül: JUSTITIA ET SCIENTIA. alul: POTESTATES SUNT („Az igazság és a tudás hatalom”), a vonal alatt b. o. BM (mj.). 85 mm, k., ö., br., Borsos Miklós, 1976 (12. ábra).



12. ábra. Pálos Á. László (E)

13. *Gráf Ferenc* (Sopronbánfalva, 1914 – Budapest, 1990): 1939-ben szerzett orvosi diplomát a budapesti orvosi karon. Avatása után rögtön a *Boros József* professzor által vezetett II. Sz. Belklinika munkatársa lett. Klinikai munkáját mintegy 40 hónapos aktív katonai szolgálat és ezt követő rövid hadifogság után tudta csak folytatni, *Haynal Imre* munkatársa lett. 1969-ben egyetemi tanár, 1973-tól klinikaigazgató, 1974-től a III. Sz. Belklinika igazgatója volt, amelyet 1984-ig vezetett. Komoly eredményeket mondhat magáénak, a hematológia számos különböző területén (anaemiák, a

vörösvérsejtképzés szabályozása, splenomegaliák, citosztatikumok alkalmazása malignus hematológiai betegségekben) alkotott maradandót. Hangoztatta a belgyógyászat és tágabb értelemben az orvostudomány egységét, igazi iskolateremtő egyéniség volt.

E: mellkép sz., ki.: Dr. GRÁF FERENC EGYETEMI TANÁR, b. o. belső körívben 1914 - 1990, b. o. a váll felett TS (mj.). H: középen kissé kiemelkedő kör alakú mezőben, három sorban, mélyített betűkkel: NON/ OMNIS/ MORIAR (a Horatiustól származó idézet fordítása: „Nem halok meg egészen”), alatta két sorban, ugyancsak mélyített betűkkel: MMX/ TS (mj.), ki.: A SEMMELWEIS EGYETEM BELGYÓGYÁSZ PROFESSZORA EMLÉKÉRE, alul, belső körívben: TANÍTVÁNYAI. 96 mm, k., ö., br., Tóth Sándor, 2010 (13. ábra).



13. ábra. Gráf Ferenc (E)

14. *Fehér János* (Győrújbarát, 1932 – Budapest, 2010): 1958-ban szerzett orvosi diplomát Budapesten. 1958-tól 1983-ig a III. Sz. Belklinikán dolgozott. 1983-ban egyetemi tanári kinevezést kapott, ebben az évben bízták meg a II. Sz. Belklinika igazgatói feladatával. 1993-ig irányította a klinika munkáját. Fő érdeklődési területét a májbetegségek és a szabadgyök-kutatás képezték. 1986 és 2001 között ellátta az Országos Belgyógyászati Intézet igazgatói teendőit is. 1989-től 2010-ben bekövetkezett haláláig az *Orvosi Hetilap* főszerkesztője volt.

E: mellkép kissé b., ki.: Dr. FEHÉR JÁNOS ORVOS PROFESSZOR, j. o. lent PATÓ (mj., beütve). 57 mm, e., ö., br., Pató Róza, 1992 (14. ábra).



14. ábra. Fehér János (E)

15. *Tulassay Zsolt* (Galánta, 1944 –): 1969-ben szerzett orvosi diplomát Budapesten. 1969-től 1993-ig a budapesti I. Sz. Belklinikán dolgozott. 1993-ban a II. Sz. Belklinika tanszékvezető egyetemi tanárává nevezték ki. A klinikaigazgatói tisztséget 16 éven át töltötte be. Jelenleg a klinika professzor emeritusa. Klinikai munkája mellett 2001-től 2005-ig az Országos Belgyógyászati Intézet igazgatói feladatait is ellátta. 2010-



15. ábra. Tulassay Zsolt (E)

ben Széchenyi-díjat kapott. Fő kutatási területe az emésztőrendszeri betegségek témaköre. Szerkesztője az eddig hét kiadást megért, „*A belgyógyászat alapjai*” című kétkötetes monográfiának, valamint a 2017-ben megjelent „*Klinikai belgyógyászat*” című egyetemi tankönyvnek.

E: mellkép sz., ki.: DR. TULASSAY ZSOLT 65 ÉVES, b. o. a váll fölött, két sorban: CSR (mj.)/ 2009. H: hat vízszintes sorban: *Es ha/ minden bõltéséget/ tudgyakis,/ ha szeretet nintsen/ én bennem,/ semmi vagyoc.* 100 mm, k., ö., br., Csíkszentmihályi Róbert, 2009, *Tulassay Zsolt* tulajdona. Az érme hátlapján régies írásmóddal megörökített, Pál Apostol Korinthusbeliekhez írt leveléből vett bibliai idézet *Tulassay Zsolt* gondolkodására, életfilozófiájára utal (15. ábra).

Köszönetnyilvánítás

A SOM éremtárban található érmek fényképeinek elkészítéséért *Blahák Eszternek*, a képek rendelkezésemre bocsátásáért *Nagy Anitának*, az éremtár vezetőjének tartozom köszönettel. A saját gyűjteményemben meglévő érmek képeinek elkészítését *Tukacs Ilonának*, a Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósza András Oktatókórház Kállay Rudolf Orvostudományi Szakkönyvtára (Nyíregyháza) munkatársának, a 15. sorszámú érme fényképét *Tulassay Zsolt* professzornak köszönhetem.

Az életrajzi adatok összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák

- Blázovics A, Róth E*: Fehér János professor emeritus. *Orv Hetil* 2015; 156: 1883.
- Csoma M*: *Medicina in nummis* 1974–1994. Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár, Budapest, 2000.
- Gráf F*: Dr. Gömöri Pál 1905–1973. *Orv Hetil* 1973; 114: 2761–2762.
- Gráf F*: Pálos Á. László (1912–1983). *Orv Hetil* 1983; 124: 1915–1916.
- Honti J (szerk.)*: Magyar Imre centenáriumi emlékkönyv. Medicina, Budapest, 2010.
- Huszár L, Varannai Gy*: *Medicina in nummis. Hungarian coins related to medicine.* Medicina, Budapest, 1977.
- Kapronczay K*: Magyar Orvoséletrajzi lexikon. Mundus Magyar Egyetemi Kiadó, Budapest, 2004.
- Kapronczay K, Vizi E. Sz (szerk.)*: *Híres magyar orvosok.* Galenus, Budapest, 2000.
- Kenyeres Á (szerk.)*: Magyar életrajzi lexikon I–III. kötet. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1967–1981.
- Réti E (szerk.)*: *A magyar orvosi iskola mesterei.* Medicina, Budapest, 1969.
- Romics L*: Dr. Gráf Ferenc egyetemi tanár emlékére. *Orv Hetil* 1991; 132: 2213–2214.

Levelezési cím: Dr. Jakó János
Jósza András Megyei Oktatókórház, Hematológiai Osztály
4400 Nyíregyháza, Szent István u. 68.
e-mail: jakojanosdr@gmail.com

AZ ILLÚZIÓ MŰVÉSZETE

Dr. Krutsay Miklós

A háromdimenziós tárgyak két dimenzióban való ábrázolásának, a *perspektívának* szabályait a XV. sz. elején firenzei festők dolgozták ki. A festmények mérete, kezzel való elhatároltsága és a megtekintési irány változtatása elejét veszi annak, hogy a látottakat három dimenziósnak tekintsük, ami többnyire nem is célja a művészeknek. *Illuzionista* alkotásoknál azonban szándékosan arra törekednek, hogy – a perspektíva virtuóz alkalmazásával a nézőt megtévesztve – a festmény térbeli hatást keltsen. (Már az antik Rómában és Pompejiben is igyekeztek a helyiségek méretét látszólag megnövelni a falakra festett ablakokkal, épületrészekkel.) Ha síktól eltérő felületre (pl. kupola belsejére, félhenger alakú dongaboltozatra) kívánunk egy síkban ábrázolt képet átvinni, azt óhatatlanul torzítanunk kell, hogy távolból a helyes arányokban láthassuk. (Ez csupán egy bizonyos nézőpontra vonatkoztatva oldható meg tökéletesen.)

Milánóban Szt. Ambrus testvére, Szt. Satyrus tiszteletére 879-ben körkápolnát építettek. Ehhez csatlakozva emelték a XV. sz. végén a S. Maria presso San Satiro templomot egy csodatévő Madonna-kép őrzésére. Ebben Donato Bramante építésznek csupán kb. 1 m mély tere maradt a szentély számára. A háttérfal illuzionisztikus kifestésével azonban elérte, hogy távolról a szentély monumentális csarnok benyomását keltse (*1. ábra*).



1. ábra. A S. Maria presso S. Satiro szentélye



2. ábra. A Perspektívák
Terme

A római Villa Farnesina emeletén találhatjuk a Perspektívák Termét (Sala delle Prospettive), amelynek két, keskenyebb oldalfalára Baldassare Peruzzi oszlopokat festett, közöttük a város látképével (1518–1519). A belépő úgy látja, hogy a terem szemben lévő fala nyitott, és az oszlopok között egy erkélyre juthatunk ki (2. *ábra*).

Michelangelo az Utolsó Ítélet c. freskóján (1541) a felsőbb szintek alakjait nagyobbra festette, hogy azok az alsókkal azonos méretűnek mutakozzanak (távolabbról kitűnik a méretkülönbség). Ebből a célból a római Szt. Péter bazilikában is nagyobbra méretezték a rendalapító szentek felső sorának szobrai (4,5 m helyett 5,75 m-re). A spanyolországi, hatalmas oltár reblóknál is alkalmazták ezt a fogást. Építészek kihasználják azt a tényt, hogy a széttérő falak által határolt tér rövidebbnek, a konvergáló falakkal határolt pedig hosszabbnak tűnik a valóságosnál. A Szt. Péter térnek a bazilika felé eső, trapéz-alakúán táguló részét (Piazza Retta) G. L. Bernini azért tervezte ilyenre, hogy optikai csalódás útján a templomot közelebb hozza, és ezáltal homlokzatának túlzott szélességét csökkenti (1660–1667, 3. *ábra*). (A Michelangelo által tervezett Piazza del Campidoglio viszont azért lett hasonló formájú, mert a Palazzo Nuovo építésekor (XVII. sz.) csak így lehetett a teret a rajta már álló két palotá-



3. *ábra*. A Szt. Péter tér felülről nézve



4. *ábra*. A Scala Regia

val együtt szimmetrikussá kiképezni.) Bernini a Vatikáni Palotában a Scala Regiát (Királyi Lépcsőt) felfelé szűkülőre építette, hogy az hosszabbnak tűnjék (4. *ábra*).

Andrea Pozzo a piemonti Mondovi városka Szt. Ferenc templomában vászonból és deszkából készített olyan egysíkú, festett főoltárt, amely távolabbról szobrokkal és oszlopokkal díszített építménynek imponál (1678). A barokk kori mennyezetfestészet a templomok és paloták boltozat- és kupolafreskóin azt a látzatot kívánta kelteni, hogy a tetőzet megnyílt, helyén a szabad ég van, amelyben felhők között angyalok, szentek, nimfák, antik istenségek, puttók nyüzsögnek, a központban pedig a dicsőíteni kívánt személy lebeg. Még tökéletesebb az illúzió, ha a kép szélén domborművek vagy szobrok képeznek észrevétlen átmenetet a kétdimenziósól a háromdimenziós ábrázolásba. Ezeket a festményeket egy bizonyos helyről kell szemlél-nünk, hogy ne tűnjenek torzultnak. Rómában a legnevezetesebb ilyen freskók az Il Gesù (Baciccio, 1679) és a S. Ignazio (Andrea Pozzo, 1694) hajójának boltozatán láthatók (5. és 6. *ábra*). Az S. Ignazio statikai okokból fel nem épült kupolájának helyére Pozzo 17 m átmérőjű, kör alakú vászonra álkupolát festett (1685–1694, 7. *ábra*). Ez 1891-ben, egy lőporraktár felrobbanásakor megrepedt, de később helyreállították. Az optimális nézőpontok jelölve vannak a padozaton.



5. ábra. Az Il Gesù mennyezetfreskója



6. ábra. A S. Ignazio mennyezetfreskója

A XVI. sz.-beli, római Palazzo Spada (eredetileg Palazzo Capodiferro) jelenleg az Államtanács székháza és képtár (Galleria Spada). Földszintjén F. Borromini, G. M. da Bitonto matematikus segítségével 1652–1653-ban egy rövid folyosót épített, amelyet a képtár látogatásával egybekötve vagy az udvarról, üvegablakon át ingyenesen tekinthetünk meg. A Perspektivikus Folyosó (Galleria Prospettiva) oszlopokkal díszített oldalfalai pontosan kiszámított mértékben konvergálnak, padozata emelkedik, boltozata lejt, ezért úgy tűnik, mintha a ténylegesnél (8,8 m) sokkal hosszabb (kb. 35 m) lenne (8. ábra). Egy kis zárt udvarra vezet, amelyben egy kb. 80 cm-es szobor áll. A folyosón át szemlélve a szobor óriásnak tűnik, csak ha valaki mellé áll, akkor derül ki valódi mérete. Az építménynek nincs gyakorlati célja, az építészeti bravúr csupán az optikai csalódás bemutatására szolgál. A képtár egyik folyosójának (Galleria della Meridiana) boltozatára E. Maignan 1644-ben egy különleges napórát festett.

Az ún. *anamorf* (trompe l'oeil = szemfényvesztő) technikákkal készült képek szándékosan úgy torzítottak,

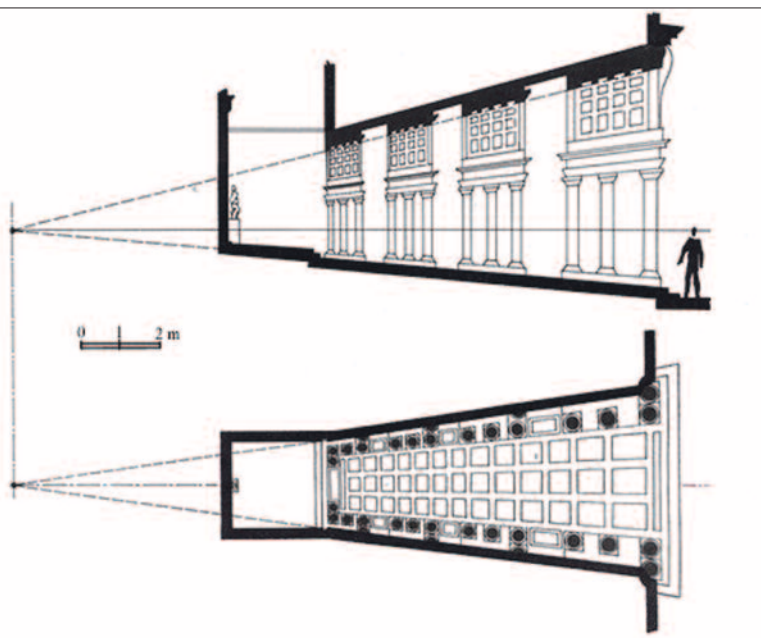
mintha utólag széthúzott rugalmas lemezre készültek volna. Ezek tárgya szemből nézve nem ismerhető fel, oldalirányból kell szemlélni őket, hogy kiderüljön, mit ábrázolnak. (Az úttestre festett, elnyújtott forgalomirányító felírások, nyilak is csak a járműből nézve tűnnek arányosnak.)

A legismertebb anamorf festmény ifj. H. Holbein A követek c. képe (1533, 9. ábra). A középen látható, hosszúkás, ferde folt oldalról-alulról nézve egy koponyává alakul.

A római Ss. Trinità dei Monti templom melletti egykori minimita kolostor ebédlőjét (refektórium) szintén A. Pozzo díszítette illuzionista freskókkal (1694), amelyek a kánai menyegzőt ábrázolják. A négyszögű udvart körülvevő kolostorepület első emeleti folyosóinak falán a közelmúltban (2009) anamorf freskókat restauráltak (róluk több mészréteget kellett eltávolítani). Ezeket a már említett Emmanuel Maignan (1601–1676) és Jean François Nicéron (1613–1646) francia minimita szerzetesek, matematikus-fizikusok készítették. A keleti oldalon Nicéron 20 m hosszú festményén



7. ábra. A S. Ignazio álkupolája



8. ábra. A Galleria Prospettiva



9. ábra. H. Holbein: A követek (National Gallery, London)

Szt. János evangelistát örökítette meg Pathmos szigetén (1640). Maignan a nyugati oldal 6 m hosszú freskóján Paolai Szt. Ferencet ábrázolta egy fa alatt (1642, 10. ábra). A képeken, szemből nézve csupán hosszirányú, hullámos vonalak láthatók, az ábrázolt személyek és tárgyak csak távolról, oldalról szemlélve válnak felismerhetőkké. Az északi oldal folyosójának boltozatára Maignan még 1637-ben szerkesztett egy bonyolult napórát, amelyre tükör vetíti a napsugarat. A magyarországi XVIII. sz.-i illuzionista festészet szép példáját láthatjuk az egi Liceumban, a könyvtár nagytermének boltozatán. J. L. Kracker freskója a trentói zsinatot ábrázolja (1778).

Irodalom

1. Baltrušaitis J: Anamorphoses ou magie artificielle des effets merveilleux. 2. ed. Olivier Perrin. Paris, 1969.
2. Maignan E: Perspectiva horaria sive de horographia gnomonica tum theoretica tum practica. Roma, 1648.
3. Nicéron J F: La perspective curieuse ou magie artificielle des effets merveilleux. Paris, 1638.



10. ábra. E. Maignan freskója

GERZSON PÁL FESTŐMŰVÉSZ (1931–2008)

Mészáros Ákos



Gerzson Pál

Munkácsy-díjas, Erdemes Művész, a Magyar Köztársasági Érdemrend középkeresztje kitüntetettje, a Magyar Festészet Napja életműdíjasa.

1931. január 25-én született Hirden (Baranya megye).

1949-ben érettségizett a kőszegi Jurisics Miklós Gimnáziumban, s még ebben az évben felvételt nyert a Magyar Képzőművészeti Főiskolára, ahol tanulmányait 1953-ban fejezte be. Először Kmetty János volt a mestere, majd Hincz Gyula és Domanovszky Endre. Diplomaszerezése évében házasságot kötött, főiskolai kolléganőjét, Kovács Máriát vette feleségül, három gyerekük született.

1953 és 1955 között az ELTE ábrázoló geometria szakán, levelező tagozaton tanult, majd diplomázott.

1955-től tagja a Művészeti Alapnak. 1958-tól tagja a Fiatal Képzőművészek Stúdiójának. 1960-tól 1974-

ig a Magyar Iparművészeti Főiskola alakrajz tanára. 1964-től tagja a Magyar Képzőművészek és Iparművészek Szövetségének.

1974 és 1996 között a Magyar Képzőművészeti Főiskola osztályvezető tanára. 1986 és 1990 között a Festészeti Tanszék vezetője.

1988-ban barátaival megalakítja a Magyar Szépmíves Társaságot. 1992-től az egyesületként működő Magyar Művészeti Akadémia tagja, a Művészeti és Szabadművelődési Alapítvány kuratóriumának tagja, majd alelnöke. Örökös tagja a Magyar Bor Akadémiának, tagja a Tudományok, Művészetek és Irodalom Európai Akadémiájának (Párizs). 1992 és 1999 között a Magyar Képzőművészek és Iparművészek Szövetségének elnöke.

1954-től rendszeresen állított ki, a hatvanas évek elejétől többször járt tanulmányúton Európa különböző országaiban, valamint Indiában és Japánban. Számítatlan egyéni kiállítást rendezett és csoportos kiállításon vett részt itthon és külföldön.

2008-ban, Budapesten hunyt el, Szigligeten van eltemetve. Budapesten a Józsefváros Palotanegyedében, a Krúdy Gyula utcában, lakóhelyét emléktábla jelöli.



Gerzson Pál emléktáblája

A DUNÁNTÚL VONZÁSÁBAN

Gerzson Pál életmű-kiállítása a Pesti Vigadóban

Mészáros Ákos

Kicsi négyzetek, háromszögek, szivárványos színek burjánzó kavalkádja jellemzi Gerzson Pál (1931-2008) művészetét, ha csak röviden szeretnénk beszélni képeiről, életművéről. A Vigadó Galéria hatodik emeleti kiállítótermeiben rengeteg – több mint százhatvan – festmény, olajképek és akvarellek tekinthetők meg a XX. század második felének egyik mindenképpen figyelemre méltó alkotójától. Életműtárlat ez a javából, az eddig inkább szakmai körökben tárgyalt mestertől, akit most képein és a vele készült rövid portréfilmen keresztül jobban megismerhetünk.



Találkozás

Senki sem sziget – szoktuk mondani időnként, amikor arra akarunk utalni, hogy hasonló úton jártak már előttünk mások is, mi „csak” folytatói vagyunk valaminek, felhasználva az előttünk haladók eredményeit. Pontosan ezt tette Gerzson Pál is. A kiállított képeken láthatjuk, hogy eleinte ő is a hagyományos, akadémiai utat követte, még az 1960-as évek elején készült önarcképe is jól mutatja ezt. Az is egy, a realizmus jegyében született tanulmány, alig több egy szokásos műtermi gyakorlatnál. „Négy évig jártam a főiskolára, 1953-ban végeztem. Szakmai tanárain kiváló festők voltak: Kmetty János, Domanovszky Endre, Hincz Gyula. 1960-ban Hincz mester meghívására tanár lettem az Iparművészeti Főiskolán, ahol tizenhárom évig tanítottam, 1974-ben meghívtak a Képzőművészeti Főiskolára és rám bízta egy festő osztályt” – mondja a kezdetekről a róla készült filmben.

Kitörni a megszokott keretek közül sohasem könnyű, pláne az ötvenes években nem volt az. Amikor csak egyféle irányzatot, a szocialista realizmust ismerték el uralkodóként a kultúra korifeusai. A dolgot

tovább nehezítette, hogy általában a tekintélyes és elismert mesterek is a realizmus, a posztimpresszionizmus talaján álltak, mint például Szőnyi István vagy Bernáth Aurél. És mint a műtörténet lapjairól tudhatjuk, a legmodernebb irányzatokat elfogadták ugyan, de már nem nagyon értették.

Mindenki a saját egyéni „hangját” akarja megtalálni, amely aztán stílussá alakul, és csak őrá lesz jellemző. Ez az egy egyéni hangvétel azonban „nem jön magától”, sok-sok gyakorlás, útkeresés előzi meg a kialakulását. Nem mindenkin van stílus teremtető erő, akad, aki csak mások epigonja marad, vagy egész életében a „futottak még” kategóriájába tartozik, eredetiség nélkül. A nagyszabású tárlat képeit elnézve megállapíthatjuk, hogy Gerzson Pálnak mással össze nem téveszthető stílusa már elég korán kialakult. „Volt egy alkalom, amikor elvittem a festményeimet Barcsay Jenőnek megmutatni, főleg az akvarelljeimet, amelyeket nem a főiskolán csináltam, hanem nyáron a szabadságok ideje alatt, és ő ezekre azt mondta, hogy ne nézzek se jobbra, se balra, ezt nyugodtan csináljam tovább” – hallhatjuk Gerzson mester portréfilmjében. Persze tudjuk jól, hogy megfelelő helyen érdeklődött a fiatal festőnövendék, hiszen Barcsay festői világa is a modernizmushoz kötődik. Olajképeinek nagy része a konstruktivizmus bűvöletében készült, miközben rajzai, méltán világhírű művészeti anatómiájának alkotásai a precízen kidolgozott realizmus jegyében születtek.

Gerzson képein nagyon sok festmény idézi fel a Balatont. Felismerhetően ugyan, gyakran mégis áttételesen, stilizálva jelenik meg Gerzson vásznain a ma-



Lugas



Szigligeti variáció

gyar tenger. Képei erősen emlékeztetnek Egry József festői világára. Nem véletlenül, hiszen Gerzson mindig is előképének tartotta Egry művészetét, aki szintén a Balatonnál találta meg ihlető forrását.



Ablak

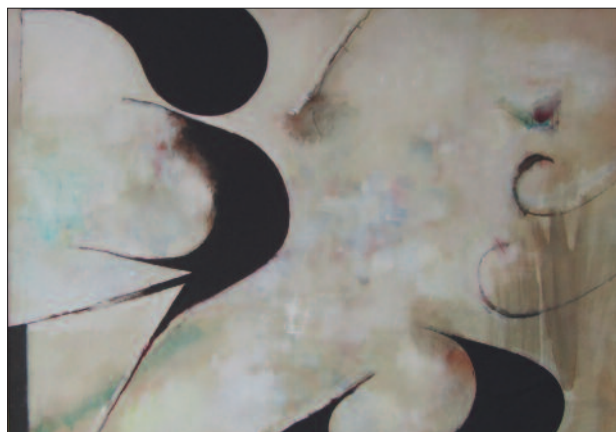
Feleségével, akivel még a főiskolai évek során ismerkedett meg, telket vettek Szigligeten, a hegyoldalon, szemben a Badacsony koporsó formájú hegyvonulatával. Évekig építették házukat, amely aztán nemcsak nyári menedékként szolgált, hanem festői motívumokat is kínált. Ezen a Vigadóbeli kiállításon is láthatunk jó néhány Balaton ihlette akvarellt és nagyméretű olajfestményt is. Gerzsont sokan nem véletlenül tartják a Balaton festőjének. Ahogyan kis négyszögekre és háromszögekre bontja fel a látható világot, az sokban emlékeztet Cézanne analitikus, kubista festői felfogására. Egyfajta figurális absztrakcióként lehetne talán jellemezni művészetét. Képein időről időre feltűnik az ember, „természetábrázolásaiba is szívesen vitt emberi vonásokat” – mondta Feledy Balázs művészeti író a



Balaton

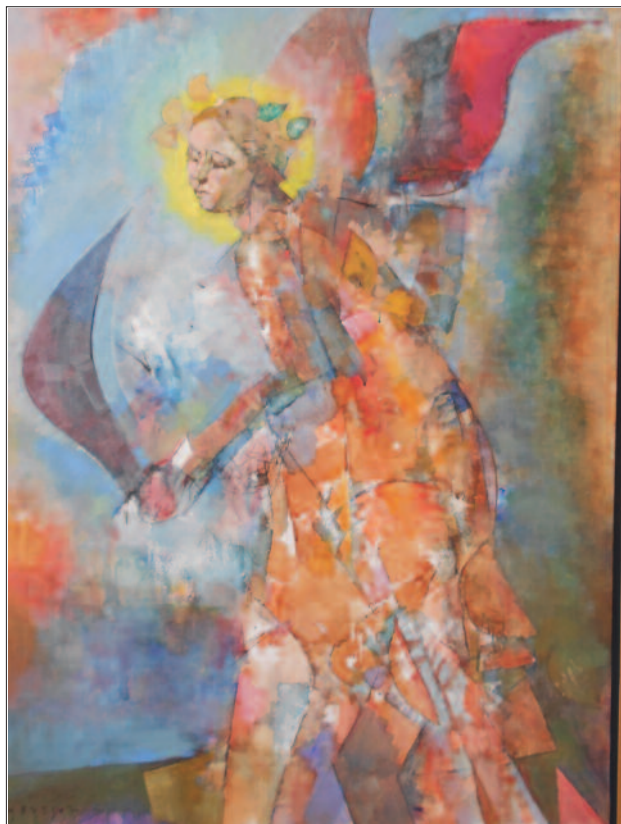
kiállítás megnyitóján. Absztrakciói olykor Joan Miró, katalán festő szürrealista világára is emlékeztetnek. Mindez azonban nem epigonizmusként van jelen Gerzson Pál művészetében, hanem csak hatásában érezhető, nonfiguratív kompozícióiban áttételesen felfedezhető. Az egyik 1998-ból való, óriási méretű vászna a Purgatórium címet viseli, ezen női figurák színes kavalkádja ejti ámulatba az embert. Finom, lazúros ecsetkezeléssel megfestett, láthatóan szenvedő női alakok keresik helyüket a számukra még ismeretlen másik világban. Halvány rózsaszínek és kékek dominálnak a képen, kevéske türkiz és sárga keveredik közéjük mintegy kiegészítésképpen.

A Balaton című nagy vászon Gerzson Pál egyik fő műve. Hatalmas nagy kékségben olvad össze az ég és a föld, csak középtájt egy vékonyka vonal jelzi a Balaton horizontját. Jó nagy hold és mindenféle csillagok népesítik be az égboltot, jobb oldalon pedig egy sárga vitorlás stilizált képe hívja fel magára a figyelmet. Óhatatlanul Egry Aranykapu című alkotása jut az ember eszébe.



Repülés (Fecskek III., 1990-91)

Az őrangyal hatalmas pallosával több képen is szerepel, színes mozaikokra emlékeztető színorgiájával fantasztikus hatást kelt. Sárgák, türkizek, a zöldnek különféle árnyalatai vidám hangulatot árasztanak, az angyal előrelendülő, mégis finom mozdulata meggyőző erővel hat a nézőre.



Őrangyal



Nyáréj

A képek lazúrossága, a vízfestmények könnyedsége kellemes hatást kelt. Gerzson kerül minden pasztózus megoldást, sehol sem fedezhetünk fel durva ecsetnyomokat, vastag festékrétegeket. A világos színek, a lazúros felületek optimizmust sugallnak, vidámságra sarkallják a nézőt.

A Vigadó Galéria muzeológusai jól időzítették Gerzson Pál képeinek kiállítását. Bárki számára igazi nyári program lehet ennek a nagyszabású gyűjteménynek a megismerése. Akvarelljein keresztül kicsit beleshetünk egy nem éppen szokványos művész műhelytitkaiba, és megcsodálhatjuk fő műveit is. Figurális absztrakciói, mellbevágó, lazúros színei egyedülálló élményt nyújtanak a látogatóknak.

Megjelent a Mértékadó 2017. július 3.-ai számában. Másodközlés a kiadó és a szerző engedélyével.



HCC

RCC

DTC

HCC: hepatocelluláris karcinóma
RCC: vesesejtes karcinóma
DTC: radioaktív jódt kezelésre refrakter differenciált pajzsmirigy karcinóma

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/gyogyszeradatbazis/) honlapján. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat.

Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; – Publikus gyógyszerértékesítés – lakossági tájékoztató.



Bayer Hungária Kft
1123 Budapest Alkotás u. 50.
Tel: (1) 487 4100
Fay: (1) 212 1574
www.bayer.co.hu

L.HU.MKT.PH.05.2018.0343

EGYESÍTETT ERŐKKEL A NYÁLKAHÁRTYA-GYÓGYULÁSÉRT



PENTASA®



PENTASA®
4 g retard granulátum



CORTIMENT®



CORTIMENT®
9 mg retard tabletta

Enyhe- közép súlyos colitis ulcerosa akut fellángolásának kezelésére

[illegible][illegible]

termék	kétfázisú készítés alapjával ellátott ár	a támogatás összege (EURO%, 11/h)	térítési díj
Pentasa 4 g retard granulátum 30x tasakban	25 445	22 901	2 544
Cosmetan 8 mg retard tabletta x30	29 958	26 962	2 996



Ferring Magyarország Kft.

A dokumentum lezárásának időpontja: 2018.05.07

FERRING
PHARMACEUTICALS

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