

**Egyetemi Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**A Nyugat-nílusi vírus lovakban  
Magyarországon: epidemiológiai,  
diagnosztikai és megelőzési módszerek**

Dr. Fehér Orsolya Eszter

Témavezető: Dr. Korbacska-Kutasi Orsolya



**ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM**

**Állatorvostudományi Doktori Iskola**

**Budapest**

**2022**

Témavezető:

-----  
Dr. Korbacska-Kutasi Orsolya

Egyetemi docens

Állatorvostudományi Egyetem

Állattenyésztési, Takarmányozási és

Laborállat-tudományi Tanszék

Témavezető

Készült 8 példányban. Ez a ..... sz. példány.

-----  
Dr. Fehér Orsolya Eszter

## Előzmények

A Nyugat-nílusi vírus (NyNV) Flavivírusok nemzetségébe, Flaviviridae családjába tartozó zoonotikus RNS vírus, amely emberekben, madarakban, lovakban idéz elő idegrendszeri megbetegedéseket. Jelen kórokozó arbovírus, terjesztésében leginkább a *Culex* nemzetségbe tartozó szúnyog vektorok játszanak szerepet. Európában szórványosan előforduló vírus az egész világon elterjedt. A Nyugat-nílusi vírus számos genetikai vonalát különböztetik meg, amelyek közül a lineage 1 és 2 bír a legnagyobb jelentőséggel a megbetegedések tekintetében. A Nyugat-nílusi vírus első azonosítására 1937-ban, Uganda West Nile tartományában került sor, majd Európában sporadikusan lokálisan bukkant fel, majd 1999-ben az amerikai kontinensen jelentős mértékű kitörést idézett elő. Hazánkban először 2003-ban

azonosították a vírust egy lúdállományban, majd 2004-ben héjákban. A Magyarországon elsőként diagnosztizált NyNV okozta megbetegedésért az 1-es genetikai vonalba tartozó kórokozó volt a felelős, azonban a később felismert fertőzéseket a 2-es genetikai vonalba tartozó vírus idézte elő, amelyet korábban Afrikán kívül nem jelentettek. Hazánkban 2007-ben került diagnosztizálásra az első NyNV okozta megbetegedés lóban és azóta is minden évben jelentkeznek újabb fertőzések lófélékben.

A lovak NyNV okozta fertőzéseinek vizsgálata kiemelt szereppel bír, ugyanis a faj fogékonyasága az emberi érzékenységet meghaladja, így a lófélék indikátor fajként fontos szerepet töltenek be a kórokozó monitorozásában.

Az elmúlt években jelentős mértékben megnőtt a NyNV okozta kitörések száma Európában,

rekordszámú megbetegedéseket okozva emberekben, lovakban egyaránt. Korábban ismert területeken az esetszámok jelentősen megemelkedtek és eddig mentes területek váltak endémiássá. Az 1-es genetikai vírus többször okozott lokalizált kitöréseket Nyugat-Európában, azonban 2016-ban az ismerten Afrikán kívül először Magyarországon azonosított lineage 2-es vírus terjedt Olaszországon keresztül egész európai kontinensen. A 2-es genetikai vonal jellegzetessége az utóbbi évek kitörései alapján, hogy kontinensszinten terjedt el, időben és földrajzilag nem lokalizálódott egy adott régióra. A magyarországi esetek vizsgálata minden faj esetében kifejezett jelentőséggel bír, ugyanis mind az esetszámok, mind a 2-es genetikai vonal terjedési útvonala tekintetében Magyarország fontos szerepet tölt be.

## A doktori munka célkitűzései

1. A Magyarországon lovakban előfordult Nyugat-nílusi vírus okozta megbetegedések részletinek összegyűjtése. A szezonalitással, földrajzi terjedéssel, valamint a klinikai megbetegedések során tapasztalt tünetekkel kapcsolatos adatok elemzése és egy összefoglaló adatbázis létrehozása.
2. A Nyugat-nílusi vírus okozta, akut neuroinvazív megbetegedésekben (WNND) szenvedő lovak agyi-gerincvelői folyadékjának biokémiai és citológiai vizsgálata és összehasonlítása egészséges, kontroll lovakból nyert liquorminták értékeivel.

3. A magyarországi megbetegedések során tapasztalt és használt klinikai diagnosztikai és kezelési módszerek összegzése.
  
4. Egy Magyarországon is használt, 1-es genetikai vonalú vakcina által kiváltott immunválasz vizsgálata, 2-es genetikai vonal által endémiás területen. A megfelelő vakcinázási protokoll meghatározása.

## **Anyagok és módszerek**

Az első tanulmányban 2007 és 2020 közötti időszakban a Nemzeti Élelmiszerlánc Biztonsági Hivatal (NÉBIH) által hatóságilag diagnosztizált NyNV fertőzések részleteit vizsgáltuk. A területi és szezonális adatokat az összes IgM ELISA teszt során pozitívnak bizonyult ló esetében elemeztük. Az akut neuroinvaszív megbetegedések (WNND) klinikai részleteit egységes vizsgálati protokoll szerint összegeztük. Az adatokat leíró statisztikai vizsgálatoknak vetettük alá és összefüggéseket kerestünk egyes tünetek, kezelési módok és a betegség végkimenetele között.

A második tanulmányban 13 WNND-ben szenvedő lóból gyűjtöttünk agy-gerincvelői folyadék mintát atlanto-occipitális és/vagy lumbosacralis punctio során. A liquor mintákat



citológiai, biokémiai és szerológiai vizsgálatoknak vetettük alá. Eredményeinket 20 egészséges, kontroll ló mintáinak paramétereivel hasonlítottuk össze.

A harmadik tanulmányban, kettő NyNV okozta neuroinvazív megbetegedésben szenvedő ló esettanulmányán keresztül mutatjuk be megbetegedés kezelési lehetőségeit.

A negyedik tanulmány keretei között egy magyarországi ménesben 82 ló bevonásával felmérő szerológiai vizsgálatot végeztünk IgG ELISA teszttel, majd a szeronegatív lovak közül 32 lovat válogattunk be a kutatásba. A vakcinázott csoportba 22 lovat, míg a kontroll csoportba 10 lovat soroltunk. Vírus neutralizációs eljárással vizsgálatuk a lineage 1-en alapuló vakcina által kiváltott immunválaszt a kutatás 49., 211., 393., 408., 576., 667. és a 758. napján.

## Eredmények

Összesen 124 klinikai eset részleteit összegyűjtve elmondható, hogy a kezdeti szórványosan előforduló megbetegedésekből kiindulva, a kutatási időszak végére az egész ország endémiássá vált. A szezonális időszak nem változott és nem találtunk összefüggést a kor, nem, fajta és a megbetegedések gyakorisága között. Az ataxia volt a legnagyobb számban előforduló klinikai tünet, de a gyengeség, a viselkedési változások és az izomremegés is gyakran tapasztalt tünet volt. Az étvágytalanság és az elfekvés együttes jelenléte összefüggést mutat az elhullás gyakoriságával.

Az totál protein, egyes enzimek, ionok, glükóz és laktát szintek mutattak eltérést a vizsgálat során. Mind a 6 ló, amelyek esetében emelkedett vérglükóz szintet tapasztaltunk

elhullott. A liquor mintákban tapasztalt eltérések nem mondhatók specifikusnak a WNND megbetegedésre, azonban ismeretük segíthet a kórjóslat reális megítélésében.

A vakcinát vizsgáló tanulmány során azt tapasztaltuk, hogy az 1-es genetikai vonalú neutralizáló ellenanyagok szignifikánsan magasabb szinten vannak, mint a kontrollcsoportban, az összes mintavételi időpontban. A neutralizáló ellenanyag szintek minden esetben magasabbak voltak az lineage 1 esetében, mint a lineage 2-nél. A kontroll csoportban is mérhető ellenanyag szintet tapasztaltunk némely mintavételi időpontban, amely arra enged következtetni, hogy a vírus aktívan cirkulált a térségben a vizsgálat alatt, azonban klinikai megbetegedést nem idézett elő egyik vizsgálatban résztvevő ló esetében sem.

## Megbeszélés

A Nyugat-nílusi vírus az elmúlt 14 évben endemikus kórokozó volt Magyarországon, amely országszerte súlyos járványokat okozott a lófélék és az emberi populáció körében. A nagyobb fogékonyság szerint a lovak vizsgálatának fontos szerepe lehet a járványok előrejelzésében. Mind az állat-, mind a humángyógyászat számára fontos információkkal szolgálna egy átfogó magyarországi felügyeleti rendszer, amely mind a betegség-, mind a PCR-szűrési eredményeket tartalmazza. Amennyiben a NyNV fertőzést időben felismerik, és a jól szervezett támogató terápia elengedhetetlen tényező a betegség sikeres leküzdésében. A jövőbeni tanulmányok a lovas eseteket használhatják a NyNV intenzív átviteli aktivitás indikátoraként, valamint epidemiológiai és

rovartani tanulmányokat a NyNV járvány terjedésének kockázati tényezőinek további megértéséhez. A kutatás összesített eredményei átfogó áttekintést nyújthatnak a magyar lovak WNND eseteiről, és kiindulópontként szolgálhatnak a nyugat-nílusi vírussal kapcsolatos interdiszciplináris kutatásokhoz és programokhoz. A vakcinavizsgálatok során, a 2-es genetikai vonalú endémiás területekre szabva, megfelelő vakcinázási ajánlást készítettünk. Munkánk azt is tükrözi, hogy sürgető szükség van a nyugat-nílusi vírushoz kapcsolódó nemzeti, szervezett felügyeleti rendszerre a „One Health” megközelítésben.

## Új tudományos eredmények

1. Tanulmányunk az első olyan összegző, leíró és összehasonlító publikáció, amely nagy esetszámú, 2-es genetikai vonalú Nyugat-nílusi vírusfertőzések és Nyugat-nílusi vírus okozta neuroinvazív megbetegedések adatait tartalmazza.
2. Összefoglaló tanulmányt készítettünk a Nyugat-nílusi vírus 2-es genetikai vonalának Magyarországon tapasztalható időbeli és térbeli terjedési dinamikájáról, 14 éves adatgyűjtési időszakot illetően.
3. Tanulmányunk elsőként írja le részletesen a lineage 2 által okozott Nyugat-nílusi neuroinvazív megbetegedésben szenvedő lovak agy-gerincvelői folyadékjának laboratóriumi elemzését és jellemzőit.

4. Tanulmányainkban részletesen jellemezzük a különböző kezelési módokat, tünetcsoportokat, és értékeljük a prognosztikával kapcsolatos összefüggéseiket.
  
5. Európában széles körben elterjedt inaktivált lineage 1-es vakcinát értékeltük vírusneutralizációs titerek szempontjában és ezek alapján Közép-Európa geográfiai régiójában alkalmazható új vakcinázási protokollt alakítottunk ki.

## Az értekezés témájában született publikációk

**Referált külföldi vagy hazai folyóiratban megjelent közlemények:**

1. **Orsolya Fehér, Tamás Bakonyi, Mónika Barna, Anna Nagy, Mária Takács, Ottó Szenci, Kinga Joó, Sára Sárdi, Orsolya Korbacska-Kutasi. (2020). Serum neutralising antibody titres against a lineage 2 neuroinvasive West Nile Virus strain in response to vaccination with an inactivated lineage 1 vaccine in a European endemic area. Vet.Immunol.Immunopathol.,227,1–5.**  
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2020.110087>



2. **Fehér, Orsolya Eszter**, Fehérvári, Péter, Tolnai, Csenge Hanna, Forgách, Petra, Malik, Péter, Jerzsele, Ákos, Wagenhoffer, Zsombor., Szenci, Ottó, Korbacska-Kutasi, Orsolya (2022). **Epidemiology and Clinical Manifestation of West Nile Virus Infections of Equines in Hungary, 2007–2020**. *Viruses*, 14(11),2551.

<https://doi.org/10.3390/v14112551>

3. **Fehér Orsolya Eszter**; Szoboszlai, Henriett; Korbacska-Kutasi, Orsolya (2019). **Nyugat-nílusi vírus okozta agy- és gerincvelőgyulladás kezelése lovakban istálló körülmények között: Esettanulmány**, *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA* 14: 4 pp. 195-206., 12 p. (2019)

4. Kutasi, Orsolya, **Fehér, Orsolya**, Sárdi, Sára, Balogh, Nándor, Nagy, Anna, Moravszki, Letícia, Bódai, Emese, Szenci, Ottó (2020). **Characterisation of the cerebrospinal fluid of horses with West Nile virus neuroinvasive disease.** Acta Veterinaria Hungarica, 68(2), 177–185.,  
<https://doi.org/10.1556/004.2020.00022>
  
5. Brigitta Zana, Károly Erdélyi, Anna Nagy, Eszter Mezei, Orsolya Nagy, Mária Takács, Tamás Bakonyi, Petra Forgách, Orsolya Korbacska-Kutasi, **Orsolya Fehér**, Péter Malik, Krisztina Ursu, Péter Kertész, Anett Kepner, Máté Martina, Tamás Süli, Zsófia Lanszki, Gábor Endre Tóth, Anett Kuczmog, Balázs Somogyi, Ferenc Jakab, Gábor Kemenesi. (2020). **Multi-Approach Investigation Regarding the West Nile Virus Situation in Hungary, 2018.** Viruses.,(12)1,1–12.  
<https://doi.org/10.3390/v12010123>

6. Joó, Kinga, Bakonyi, Tamás, Szenci, Ottó, Sárdi, Sára, Ferenczi, Emőke, Barna, Mónika, Malik, Péter, Hubalek, Zdenek, **Fehér, Orsolya**, Kutasi, Orsolya (2017). **Comparison of assays for the detection of West Nile virus antibodies in equine serum after natural infection or vaccination.** Veterinary Immunology and Immunopathology, 183, 1–6.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.10.015>

#### **Kongresszusi kiadványok:**

- 1 **Dr. Fehér Orsolya Eszter**, Dr. Malik Péter, Dr. Szögyényi Zsuzsanna, Dr. Halas Máté, Dr. Bakonyi Tamás, Dr. Joó Kinga, Prof. Dr. Szenci Ottó, Dr. Korbacska-Kutasi Orsolya: **A Nyugat-nílusi vírus magyarországi előfordulásával kapcsolatos tapasztalatok lovakban**, XXVI. Lógyógyászati Kongresszus, Mátraháza, 2018.

- 2 **Dr. Fehér Orsolya Eszter**, Dr. Malik Péter, Dr. Szögyényi Zsuzsanna, Dr. Halas Máté, Dr. Bakonyi Tamás, Dr. Joó Kinga, Prof. Dr. Szenci Ottó, Dr. Korbacska-Kutasi Orsolya: **A Nyugat-nílusi vírus magyarországi előfordulásával kapcsolatos tapasztalatok lovakban**, MAOK Hajdú-Bihar megyei Éves Továbbképzése, Hajdúszoboszló, 2018.
- 3 **Dr. Fehér Orsolya: A Nyugat-nílusi vírus magyarországi előfordulásával kapcsolatos tapasztalatok lovakban**, MTA ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI BIZOTTSÁGA ÁTE ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA AKADÉMIAI BESZÁMOLÓK (2019).
- 4 **Fehér Orsolya Eszter**, Forgách Petra, Marosi András, Malik Péter, Nagy Anna, Takács Mária, Korbacska-Kutasi Orsolya: **Nyugat-nílusi vírus és más flavivírusok okozta fertőzések szerológiai vizsgálata**, XXVII. Lógyógyászati Kongresszus, Balatonkenese, 2019.

- 5 **Fehér Orsolya Eszter**, Forgách Petra, Marosi András, Malik Péter, Nagy Anna, Takács Mária, Korbacska-Kutasi Orsolya: **A Nyugat-nílusi vírus és más flavivírusok aktivitása Magyarországon**, MTA ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI BIZOTTSÁGA ÁTE ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA AKADÉMIAI BESZÁMOLÓK (2020).
- 6 **Fehér Orsolya Eszter**, Piller Pálma, Forgách Petra, Marosi András, Korbacska-Kutasi Orsolya: **A Nyugat-nílusi vírus okozta megbetegedések során kialakuló immunválasz vizsgálata lovakban**, MTA ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI BIZOTTSÁGA ÁTE ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA AKADÉMIAI BESZÁMOLÓK (2021).

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Korbacska-Kutasi Orsolyának, az egész doktori képzés során nyújtott támogatásáért, segítségéért.

Köszönettel tartozom az Állatorvostudományi Egyetem Állattenyésztési, Takarmányozástani és Laborállat-tudományi Tanszékén, illetve a Járványtani és Mikrobiológiai Tanszékén dolgozó munkatársaimnak, a kutatások, adminisztratív teendők során nyújtott határtalan segítségükért.

Köszönöm dr. Fehérvári Péternek a statisztika terén kapott segítséget.

Hálás vagyok a Nemzeti Népegészségügyi Központ Virologiai Osztályának munkatársainak a laboratóriumi munkában és a kísérletek tervezésében nyújtott támogatásukért.

Köszönöm a publikációm társszerzőinek a közös, interdisciplináris munka lehetőségét és a közreműködő praktizáló állatorvsok segítségét.

Nagyon hálás vagyok családomnak, barátaimnak a töretlen támogatásukért.