

# ATSPARUMU MIKSOVIRUSAMS PASIŽYMINTIS BALTYMAS A – perspektyvus virusinės infekcijos biologinis žymuo



*Dr. Indrė Plėštytė-Alminė,  
Klaipėdos universiteto Sveikatos mokslų fakultetas*

Viena iš svarbiausių užduočių kasdienėje gydytojo praktikoje – laiku nustatyta tiksli ligos diagnozė ir paskirtas tinkamas gydymas. Remiantis vien klinikiniais simptomais ar bendro kraujo tyrimo rezultatais gydytojas ne visada gali tiksliai nustatyti, kokios kilmės sukėlėjas – bakterinės ar virusinės – sukėlė infekcinę ligą. Yra infekcijų, kurios pasireiškia itin specifine ligos eiga ar simptomatika, tačiau daugumos, ypač kvėpavimo takų infekcijų, tiek bakterinės, tiek virusinės kilmės ligų simptomai yra labai panašūs. Virusiniai biologiniai žymenys ir kombinuoti testai gali pagerinti bakterinių infekcijų nustatymo tikslumą, palyginti su senais uždegimiais pavieniais biologiniais žymenimis. Vienas iš tokių žymenų – atsparumu miksovirusams pasižymintis baltymas A (MxA). AFIAS MxA/CRB yra *in vitro* diagnostikos medicinos priemonė, kuri kiekybiškai matuoja MxA ir C reaktyviojo baltymo kiekį kraujo mėginiuose, atliekant fluorescencinį imuninį tyrimą (FIA) ir reikšmingai padeda atskirti virusinę infekciją nuo bakterinės ankstyvoje ligos stadijoje. Ši diagnostinė priemonė palengvina kasdienį gydytojo darbą.

## Ūminių virusinių ir bakterinių infekcijų diferencinės diagnostikos ir gydymo problematika

Ūminės kvėpavimo takų infekcijos (sinusitas, faringitas, ūminis bronchitas ir kt.), kurias sukelia įvairūs patogeniniai virusai ar bakterijos, yra dažniausia vaikų kreipimosi pas gydytoją ir gydymosi stacionare priežastis. Deja, opi problema vis dar išlieka neracionalus antibiotikų skyrimas

ir vartojimas, netinkamai nustačius ligą sukėlusį patogeną. Netiksliai nustatyta ligos diagnozė ir dėl to skiriami antibiotikai turi neigiamos įtakos ne tik vaikų organizmui, imuninės sistemos vystymuisi, bet ir gyvenimo kokybei. Deja, atsparumas antibiotikams auga visame pasaulyje [1]. Be to, klaidingai nustatyta diagnozė kelia tėvų ir pacientų nepasitikėjimą gydytojais, pradeda ieškoti kitos nuomonės, pacientai kreipiasi pas kitus specialistus, taip pat pagalbos ieško socialiniuose tinkluose ir pradeda gydytis savarankiškai. Dėl to gali padidėti sveikatos priežiūros sistemos išlaidos, pacientas gali laiku negauti tinkamo gydymo, didėja ligų komplikacijų rizika. Ne vienus metus medikai raginami atsakingai skirti, o visuomenė – atsakingai vartoti antibakterinius vaistus.

Vis dar dažnai paplitusi praktika, kai antibiotikai skiriami remiantis tik klinikiniais simptomais ir yra vieni dažniausiai skiriamų medikamentų tiek Lietuvoje, tiek kitose Europos šalyse. Remiantis skirtingais moksliniais straipsniais, iki 50 proc. atvejų antibiotikai skiriami neracionaliai [2]. Itin opi problema pirminės sveikatos priežiūros grandyje – nepagrįstas antibakterinis gydymas vaikams,



*MxA yra perspektyvus biologinis žymuo, leidžiantis atskirti šių dviejų etiologijų infekcijas. Be to, MxA padeda atskirti aktyvią infekciją nuo besimptomės, o tai yra dažna klinikinė problema, kylanti interpretuojant tam tikrų kvėpavimo takų virusų PGR duomenis.*

sergantiems viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis, kurias dažniausiai sukelia įvairūs virusai.

Šiuo metu dauguma komerciškai prieinamų biologinių žymenų skirti kuo greičiau nustatyti sunkių bakterinių infekcijų sukėlėją, siekiant skirti atitinkamą antibakterinį gydymą ir išvengti komplikacijų. Tačiau pastaraisiais metais paplitusios virusinės infekcijos paspartino tyrimus, susijusius su virusiniais biologiniais žymenimis. Atsiradus naujų antivirusinio gydymo galimybių ir kuriant naujas vakcinas nuo virusų, itin svarbu tiksliai nustatyti virusinės infekcijos, ypač vaikams. Todėl reikia konkretesnių ir patikimesnių diagnostikos priemonių, leidžiančių tiksliau diferencijuoti ne tik virusines ir bakterines infekcijas, kurių gydymui reikalingi antibiotikai, bet ir tiksliai atmesti neinfekcines uždegimo priežastis.

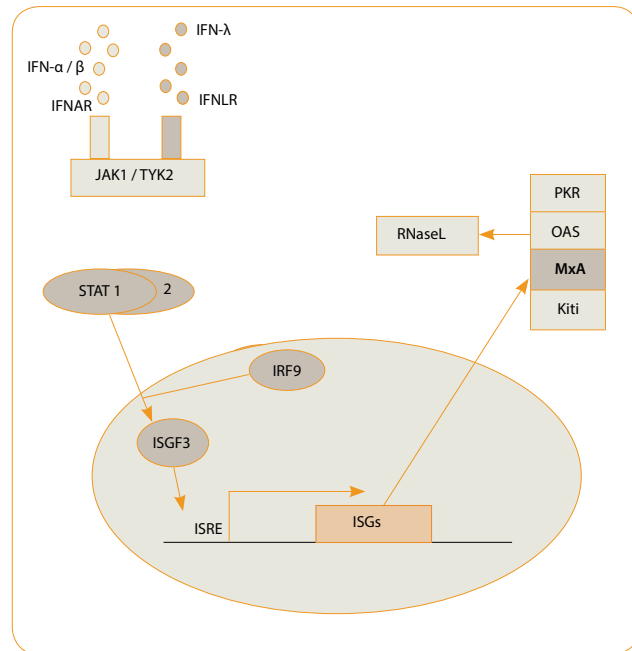
### Virusinių infekcijų laboratorinių žymenų specifika

Šiuo metu įprastai infekcine liga sergančiam vaikui skiriamas bendras kraujo tyrimas ir C reaktyviojo baltymo (CRB) kraujyje tyrimas. CRB yra ūminės fazės baltymas, kurio normali koncentracija serume yra mažesnė nei 3 mg/l, ji padidėja vykstant uždegiminiam procesui, ypač esant sunkiai infekcijai, tuomet CRB koncentracija gali viršyti net 500 mg/l [3]. Būtent bakterinė infekcija lemia ryškų CRB kiekio padidėjimą per 4–6 valandas nuo užsikrėtimo, didžiausia koncentracija pasiekama po 36 valandų [4]. Po gydymo antibiotikais CRB kiekis greitai sumažėja. CRB koncentracijos dydis paprastai atitinka bakterinės infekcijos sunkumo laipsnį.

Esant virusinei infekcijai, serumo CRB paprastai nepadidėja daugiau kaip 10 mg/l atveju, tačiau invazinė adenovirusinė infekcija ir gripas gali padidinti CRB iki 10–80 mg/l [5]. Atlikus 10 tyrimų metaanalizę, kurioje buvo nagrinėjama viena CRB serumo vertė, skirta naudoti kaip bakterinės ligos, įskaitant sukeltos gramteigiamų ar gramneigiamų bakterijų, riba, buvo gauti kontroversiški rezultatai: trys tyrimai rekomenduoja, kad CRB ribinė vertė turi būti tarp 6 ir 20 mg/l, o septyni tyrimai rekomenduoja 60–100 mg/l ribą [6].

Akivaizdu, jog vien CRB tyrimas negali užtikrinti tikslios diagnozės. Atsižvelgiant į šeiminingo imuninio atsako į infekcijas sudėtingumą ir vis labiau pripažįstamą virusų bei bakterijų sąveikos svarbą, tikriausiai nerealu manyti, kad vienas biologinis žymuo galėtų tiksliai identifikuoti visas antibakterinio gydymo reikalaujančias bakterines infekcijas.

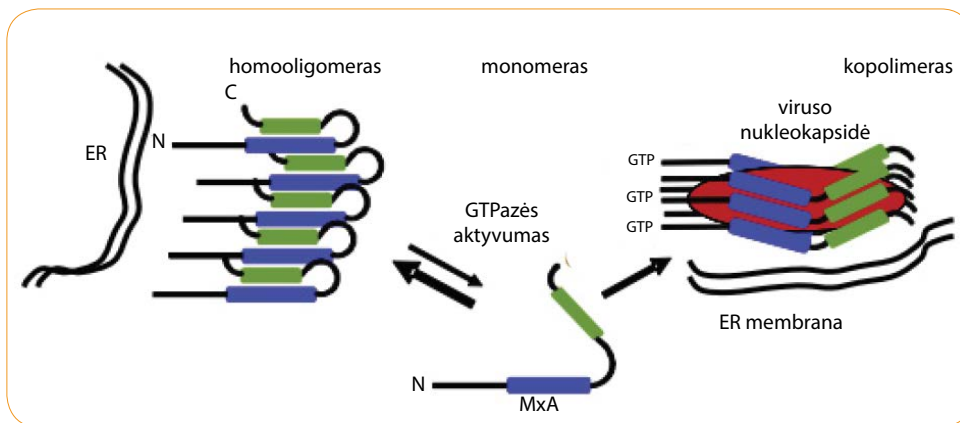
Be CRB tyrimo, pastarąjį dešimtmetį virusams aptikti buvo plačiai naudojami molekuliniai metodai, tokie kaip PGR. Tačiau PGR rezultatų interpretavimą apsunkina tai, kad tam tikrų kvėpavimo takų virusų buvo aptikta net



1 pav. MxA geno ekspresija priklauso nuo I ir III tipo interferono signalų [10]

iki 40 proc. besimptomų vaikų [7]. Didelis PGR jautrumas leidžia aptikti minimalų virusų nukleorūgščių kiekį, tačiau kyla klausimų dėl teigiamų tyrimų rezultatų klinikinės reikšmės. Pavyzdžiui, nedideli kvėpavimo takų virusų kiekiai gali reikšti besimptomę kolonizaciją arba poinfekcinį išskyrimą. Vertinti besimptomius asmenis, palyginti su kvėpavimo takų ligomis sergančiais pacientais, yra

» AFIAS MxA/CRB tyrimu nustatomas žmogaus MxA ir CRB kiekis vienu metu su CE-IVD pažymėtais kiekybiniais imunologiniais tyrimais ir gydymo vietoje esančia AFIAS sistema. AFIAS MxA/CRB yra *in vitro* diagnostikos medicinos priemonė, kuri kiekybiškai matuoja MxA ir CRB žmogaus viso kraujo mėginiuose, atliekant fluorescencinį imuninį tyrimą (FIA). AFIAS MxA/CRB tikslas yra atskirti virusinę infekciją nuo bakterinės ankstyvoje ligos stadijoje. Visai neseniai atliktas perspektyvusis tyrimas taip pat patvirtino, kad bakterinės infekcijos tikimybės apskaičiavimas atliekant AFIAS MxA/CRB tyrimą gali veiksmingai atskirti virusines ir bakterines kvėpavimo takų infekcijas.



2 pav. Hipotetinis MxA antivirusinio aktyvumo modelis [11]

**Lentelė.**

*Labiausiai paplitę MxA baltymų aktyvinantys virusai*

**Kvėpavimo takų infekciniai virusai**

- A tipo gripo virusas
- B tipo gripo virusas
- C tipo gripo virusas
- Respiracinis sincitinis virusas (RSV)
- Rinovirusas (RV)
- Metapneumovirusas (hMPV)
- Paragripo virusas 1 (PIV 1)
- Paragripo virusas 2 (PIV 2)
- Paragripo virusas 3 (PIV 3)
- Bokavirusas (HBoV)
- Koronavirusas (229E / NL63 / OC43 / HKU1)
- SarS-CoV-2

**Hepatito virusas**

- Hepatito B virusas (HBV)
- Hepatito C virusas (HCV)

**Gastroenterito virusas**

- Rotavirusas (Rotv)
- Adenovirusas (AdV)
- Enterovirusas (HEV)

**Žmogaus papilomos virusas (ŽPV)**

**Lytiniu būdu plintantis virusas**

- Citomegalovirusas (CMV)
- Paprastosios pūslelinės virusas (HSV)
- Žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV)
- Žmogaus pūslelinės virusas (HHV)

**Kiti virusai**

- Parvovirusas B19 (B19V)
- Beždžionių raupų virusas (MPXV)
- Epšteino-Baro virusas
- Koksaki B virusas (CVB)
- Tymų virusas

būtina norint geriau suprasti aptiktų viruso nukleorūgščių reikšmę ir geriau interpretuoti diagnostikos rezultatus [8]. Tačiau įvertinant tai, kad PGR tyrimui tiriamoji medžiaga turi būti paimama itin tiksliai iš kvėpavimo takų, kyla rizika, kad netinkamai paėmus mėginius, bus gauti klaidingai neigiami atsakymai. Taip pat sunku gauti reprezentatyvius mėginius iš vaikų infekcijos šaltinio, pavyzdžiui, iš apatinių kvėpavimo takų.

**Naujas virusinės infekcijos biologinis žymuo – atsparumu miksovirusams pasižymintis baltymas A**

Virusiniai biologiniai žymenys ir kombinuotieji testai gali pagerinti bakterinių infekcijų nustatymo tikslumą, palyginti su senais uždegiminių pavienių biologinių žymenų tyrimais. Vienas iš tokių žymenų – atsparumu miksovirusams pasižymintis baltymas A (MxA). Tai yra interferono indukuota į dinaminą panaši GTPazė, kuri veikia kaip autonominis šeimininko apribojimo faktorius [9] prieš platų RNR ir DNR virusų spektrą.

Interferonai (IFN) žmogaus kūne gaminasi organizmui reaguojant į virusinę infekciją. I ir III tipų IFN prisijungia prie specifinių receptorių, atitinkamai IFNAR ir IFNLR (dar vadinamų IL28R) ir suaktyvina MxA bei kitų IFN stimuliuojamų genų (ISG) ekspresiją per aktyvintos Jano kinazės / signalo keitiklio ir transkripcijos aktyvatoriaus (STAT) kelią. Dėl to susidaro IFN stimuliuojamas geno 3 faktoriaus kom-

pleksas, kuris jungiasi prie IFN stimuliuojamų atsako elementų (ISRE), esančių ISG promotorių srityse, pvz., MxA, (1 pav.) [10].

Atliekant tyrimus, nustatyta, kad, į MxA ekspresuojančias ląsteles suleidus išgrynintų viruso nukleokapsidžių mikroinjekciją, MxA užblokuodavo jų judėjimą į branduolį. MxA atpažįsta įeinančias virusines nukleokapsides ir sutrikdo jų funkciją, apsivyniodamas aplink ten esančias virusines struktūras ir taip sudarydamas MxA / nukleokapsidės oligomerus (2 pav.) [11].

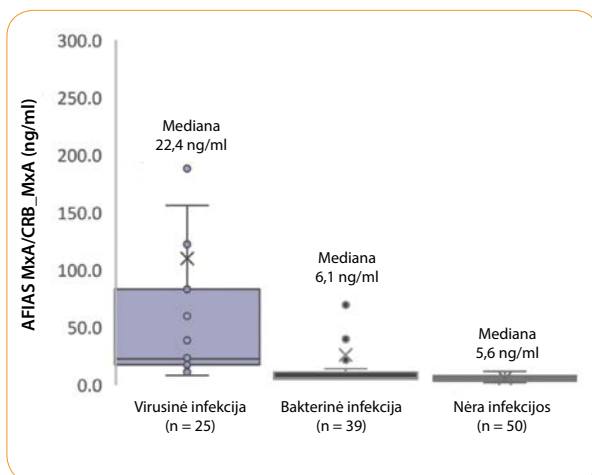
Daugeliu ūminių virusinių infekcijų atvejų I tipo IFN ir MxA išsiskiria į periferinį kraują. Aptikti interferonus serume sunku ir nepatikima, daugiausia dėl trumpo jų pusinės eliminacijos laiko [12]. MxA aptinkamas per 5 valandas po užsikrėtimo, didžiausias yra 17 valandą [13], o pusinės eliminacijos laikas yra 2,3 dienos [11]. Todėl šis rodiklis itin naudingas vertinant vaiko būklę pirmąją ligos parą. MxA genas nereaguoja į kitus citokinus, tokius kaip IL-1 arba TNF α. Nei I tipo IFN, nei MxA kiekis nepadidėja sveikiems žmonėms arba sergantiems bakterinėmis infekcijomis [5].

MxA yra svarbus antivirusinis veiksnys, aktyviai kovojantis su įvairiais RNR ir keletu DNR virusų [14]. Lentelėje pateikiamas labiausiai mūsų šalyje paplitusių virusų, aktyvinančių MxA baltymą kaip antivirusinį faktorių, sąrašas.

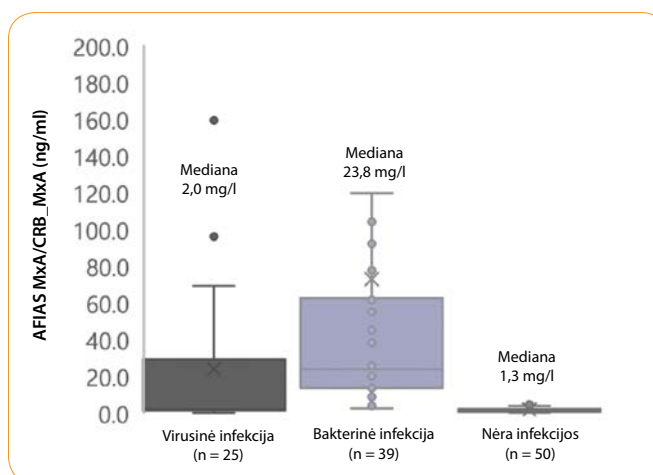
Dėl šio plataus antivirusinio aktyvumo MxA buvo gausiai tiriama kaip galimas virusinių infekcijų biologinis žymuo, siekiant išvengti piktnaudžiavimo antibiotikais. Klinikiniai tyrimai parodė, kad kombinuotas MxA kiekio vertinimas kartu su CRB gerokai pagerina klinikinį jautrumą ir specifiskumą diferencijuojant virusines ir bakterines infekcijas [15–17]. MxA yra perspektyvus biologinis žymuo, leidžiantis atskirti šių dviejų etiologijų infekcijas. Be to, MxA padeda atskirti aktyvią infekciją nuo besimptomės, o tai yra dažna klinikinė problema, kylanti interpretuojant tam tikrų kvėpavimo takų virusų PGR duomenis.

**AFIAS MxA/CRB tyrimo specifika ir ateities perspektyvos**

Tobulėjant technologijoms, atsižvelgdama į didėjančias diagnostikos problemas, „Boditech Med“ įmonė sukūrė AFIAS MxA/CRB ty-



3 pav. MxA kiekis esant virusinei infekcijai, bakterinei infekcijai ir nesant infekcijos



4 pav. CRB kiekis esant virusinei infekcijai, bakterinei infekcijai ir nesant infekcijos

rimą. AFIAS MxA/CRB tyrimu nustatomas žmogaus MxA ir CRB kiekis vienu metu su CE-IVD pažymėtais kiekybiniais imunologiniais tyrimais ir gydymo vietoje esančia AFIAS sistema. AFIAS MxA/CRB yra in vitro diagnostikos medicinos priemonė, kuri kiekybiškai matuoja MxA ir CRB žmogaus viso kraujo mėginiuose, atliekant fluorescencinį imuninį tyrimą (FIA). AFIAS MxA/CRB tikslas yra atskirti virusinę infekciją nuo bakterinės ankstyvoje ligos stadijoje. Visai neseniai atliktas perspektyvusis tyrimas taip pat patvirtino, kad bakterinės infekcijos tikimybės apskaičiavimas atliekant AFIAS MxA/CRB tyrimą gali veiksmingai atskirti virusines ir bakterines kvėpavimo takų infekcijas [18].

AFIAS MxA/CRB vienu metu aptinka 2 baltymus, kurių koncentracija kūne labai skiriasi – daugiau nei iki 1000 kartų. Tyrimui reikia tik nedidelio kiekio periferinio kraujo. AFIAS MxA/CRB vertinimo rezultatas yra didelio jautrumo ir specifiškumo. Jautrumas nustatant virusinę infekciją –

88 proc., specifiškumas – 94,4 proc., o nustatant bakterinę infekciją jautrumas – 87,2 proc., specifiškumas – 88 proc. (3 ir 4 pav.).

## Apibendrinimas

Galima teigti, kad atsparumu miksovirusams pasižymintis baltymas A:

- yra perspektyvus virusinės infekcijos biologinis žymuo;
- padeda atskirti aktyvią infekciją ir besimptomį susirgimą;
- sinergija su esamu žymeniu CRB leidžia atskirti bakterinę infekciją nuo virusinės.

Naudojant AFIAS MxA/CRB diagnostikos medicinos priemonę tikimasi sumažinti neracionalų antibiotikų skyrimą, perteklinį jų vartojimą net pirminės sveikatos priežiūros grandyje, kur nėra laboratorinės sistemos, ir palyginti mažomis sąnaudomis bei paprastu valdymu. Todėl tai puiki diagnostinė priemonė, palengvinanti kasdienį gydytojo darbą.



## LITERATŪRA

1. Gould IM. Antibiotic resistance: the perfect storm. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(53):52–55.
2. Milani RV, Wilt JK, Entwistle J, et al. Reducing inappropriate outpatient antibiotic prescribing: normative comparison using unblinded provider reports. *BMJ Open Qual* 2019;8:e000351. 10.1136/bmjopen-2018-000351
3. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract*. 2009;26:10–21.
4. Okamura JM, Miyagi JM, Terada K, Hokama Y. Potential clinical applications of C-reactive protein. *J Clin Lab Anal*. 1990;4:231–5.
5. Sambursky R, Shapiro N. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunoassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *Eur Clin Respir J*. 2015;2(1):28245.
6. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206–17
7. Samuel Rhedine et al., *Clinical Utility of PCR for Common Viruses in Acute Respiratory Illness*, Pediatrics, 2014
8. Rogier R. Jansen et al., *Frequent Detection of Respiratory Viruses without Symptoms: Toward Defining Clinically Relevant Cutoff Values*, Journal of Clinical Microbiology, 2011
9. Song Gao, et al., *Structure of Myxovirus Resistance Protein A Reveals Intra- and Intermolecular Domain Interactions Required for the Antiviral Function*, Cell, 2011
10. Otto Haller and Georg Kochs, *Human MxA Protein: An Interferon-Induced Dynamamin-Like GTPase with Broad Antiviral Activity*, Journal of Interferon and Cytokine Research, 2011
11. T Ronnie et al., *Control of IFN-inducible MxA gene expression in human cells*, J Immunol, 1993

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 18) – redakcijoje.