

COVID-19

történet, előfordulás, oktan, járványtan, kórfejlődés, klinikai tünetek, kórjelzés, gyógyítás, megelőzés, védekezés

Varga János, Rusvai Miklós, Fodor László*

Állatorvostudományi Egyetem, Mikrobiológia és Járványtan Tanszék
1143 Budapest, Hungária Krt. 23-25.

A coronavírusok és az általuk okozott betegségek széles körben előfordulnak a különféle állatfajokban és az emberben egyaránt. A házi és a vadon élő állatfajokban nagyszámú coronavírus faj ismert, ezek túlnyomó többségének a gazdaspektruma szűk, az egyes vírusok többnyire csak a neki megfelelő, illetve a velük közeli rokon fajokat betegítik meg, esetenként jelentős gazdasági veszteségeket, elhullásokat okoznak. Emberben, ez ideig legalább 7 coronavírus faj okozhat fertőzést. Közülük 4 (HCoV-229E, -OC43, -NL63 és a -HKU1), régióként eltérő gyakorisággal világszerte előfordul. Főleg téli időszakban, megfázáshoz társulva okoznak enyhe felső légúti tüneteket (hőmérséklet emelkedés, orrfolyás, tüsszögés, köhögés, torokfájás), ritkán légcsőgyulladást, tüdőgyulladást, gastroenteritist stb. (1). Ezek a tünetek néhány nap elteltével rendszerint maguktól megszűnnek, a gyógyultak vérsavójában a fertőzést okozó vírustörzssel szemben ellenanyagok mutathatók ki. Ezeknek a humán coronavírus fertőzéseknek, eddigi ismereteink szerint nincs köze az állatokhoz. További 3 faj, a SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)-CoV, a MERS (Middle East Respiratory Syndrome)-CoV, továbbá a jelenlegi járványt (Coronavírus Disease-19) okozó SARS-CoV-2 azonban különféle állatfajokat és az embert egyaránt képes megbetegíteni. A virológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy ez utóbbi vírusok, nagy valószínűséggel, trópusi, szubtrópusi területeken élő, tünetmentesen fertőzött denevérekől eredtek és ezekből közvetlenül vagy néhány más állatfaj közvetítésével jutottak át emberbe, ezt követően pedig emberről emberre terjedve okoztak, illetve okoznak kiterjedt járványokat.

Történet, előfordulás

A SARS járvány 2002-ben novemberében a dél-kínai Kantonból indult ki, rövid idő alatt öt kontinens 33 országában kb. 8500 ember betegedett meg, és mintegy 900 ember halt meg a betegség következményeként. A járvány 2002 novemberétől, 2003 júniusáig tartott, ezt követően az esetek szórványossá váltak, 2004 elejére pedig megszűntek. A betegséget azóta sem észlelték.

A MERS először 2012-ben Szaúd-Arábiában jelent meg. A legtöbben ott betegedtek meg, néhány esetben azonban megállapították az Egyesült Arab Emírátságokban, Ománban, Jordániában, Iránban továbbá ezekről a területekről érkezett utasokban néhány európai és más országban is. Ebben a járványban 2017 áprilisáig 27 országban kb. 1950-en betegedtek meg és kb. 690-en haltak meg (WHO, 2017). Szórványos MERS esetek Arabia országaiban manapság is előfordulnak.

A COVID-19-et először 2019 novemberében a kelet-kínai Vuhan városában (Hupei-tartomány), egy ottani nagybani piacon (seafood and wet animal market) dolgozó, illetve ott megfordult,

tüdőgyulladásban beteg emberek csoportjában észlelték először. A vírust december elején azonosították (SARS-CoV-2) (2). Az első eseteket követően a vírus, emberről- emberre terjedve gyorsan szétszóródott először Kínában, majd néhány hónap alatt az egész világra kiterjedő járvány alakult ki, amely jelenleg is tart. Ez ideig világszerte kb. 60 millió ember fertőződött és mintegy másfél millióan haltak meg a járvány következtében (WHO, 2020.11. 25.). Az utóbbi két évtizedben ez a harmadik és a legkiterjedtebb járvány, amelyet eredetileg állatokból származó, az állatokat és az embert egyaránt fertőzni, megbetegíteni képes (zoonozist okozó), új koronavírusok okoztak emberben.

Kóroktan

A koronavírusok szimpla szálú, lineáris, RNS-t tartalmaznak, nagyjából gömb alakúak, 120-160 nm átmérőjűek, burkosak. A nukleokapszid helikális szimmetriájú. A burok felületén glükoproteinből álló tüskeszerű képletek találhatók. Négy-öt szerkezeti és vírushajtóként eltérő számú nem szerkezeti fehérjéjük van. Ez utóbbiak a fertőzött sejtekben képződnek, a vírusreplikáció különféle folyamatainak irányításában, a gazdasejt működésének a módosításában vesznek részt, a kész virionokba azonban nem épülnek be. A szerkezeti fehérjék egyike a vírus burkán túlnyúló tüskeszerű (S, spike) felületi glükoprotein nagy molekulatömegű (120-220 kDa), perifériás része globuláris szerkezetű, ezek a képletek a vírusnak a Nap koronájára emlékeztető képet kölcsönöznek, innen ered az elnevezés. Ez a fehérje felelős a vírus sejtekhez kötődéséért, ezt követően a vírus burkának és a sejt membránjának az összeolvadásáért (membránfúzió) valamint a vírus genomnak (nukleokapszidnak) a sejtekbe jutásáért. Az S-fehérje ellen képződött ellenanyagok a vírust neutralizálják.

A koronavírusok, legcélszerűbben gazdafaj eredetű sejttenyészetekben, a madarakban előfordulók embrionált tojásban is elszaporíthatók. Citopatogén hatásuk (vacuolisatio, pycnosis) jellegtelen, egyesek syncytiumokat képeznek, néhány fajuk (szarvasmarha koronavírus és mások) hemagglutináló képességgel rendelkezik. Néhány, állatokban előforduló koronavírus csak nehezen izolálható vagy egyáltalán nem tudjuk kitenyésztetni.

Ellenálló képességük kicsi, 50° C-on percekben belül, a külvilágban néhány nap alatt tönkre mennek, hideg, téli időjárásban azonban 1-2 hétig is fertőzőképesek maradhatnak. A szokásos fertőtlenítőszer hatására percekben belül inaktiválódnak. Az alkohol és hipoklorit tartalmú szerek egyaránt hatékonyak ellenük.

A koronavírusok (*Coronaviridae*) családjában két alcsaládot, több genust és ezeken belül számos fajt különböztetünk meg. A vírusok besorolása a genom szerkezet, a szerkezeti és nem szerkezeti fehérjéket kódoló genomszakaszok száma, nukleotid szekvenciája és egymással való filogenetikai rokonsága alapján történik. A replikáció során gyakori mutációk felhalmozódása, a fajkon belüli, jóval ritkábban a fajok közötti genetikai rekombinációk (a vírus RNS egyes szakaszainak kiesése, más vírusokból, esetenként a gazdasejtből származó RNS beépülése stb.) eredményeként gyakran új, patogenitásukban is eltérő (újabb gazdafajokat is megbetegíteni képes, megváltozott sejtropizmusú, más klinikai tüneteket is okozni képes) vírusváltozatok alakulnak ki.

Az *Alphacoronavirus* genusba tartozik a sertés gastroenteritist (TGE-t) előidéző és az ebből deléción útján kialakult, sertés pulmonális koronavírus, a sertés epidémiás hasmenését előidéző vírus (EDV), a kutya- és a macska- enterális koronavírus, két humán koronavírus (229E

és az NL63), továbbá számos, denevérfélékben előforduló coronavírus. A kutya-, macska-enteralis coronavírus és a sertés TGE vírusa genetikailag és antigenitás tekintetében is annyira közel állnak egymáshoz, hogy ezeket újabban egy vírusfaj (*Alphacoronavirus 1*) különféle gazdafajokhoz adaptálódott változatainak tekintjük.

A *Betacoronavirus* genuson belül 5 alcsoport (újabban önálló névvel jelölt subgenus) különböztethető meg. Ezek egyikébe (A) tartozik egyebek mellett a szarvasmarha-coronavírus, a különféle vadon élő kérődzőkben (antilopfélékben) előforduló coronavírusok, a kutya légzőszervi coronavírusa, a sertés hemagglutináló encephalomyelitis vírus, a ló-coronavírus, a nyúl-coronavírus, az egérhepatitis vírus, a patkány-coronavírus és két humán (OC43 és HKUI) coronavírus. Egy másik alcsoportba (B) tartozik a súlyos akut légzőszervi szindrómát (SARS-t), a COVID-19-et okozó, továbbá több, denevérekből, valamint vadon élő emlősökből (pl. pálmásodróból, tobzoscából stb.) izolált coronavírus. Egy további (C) alcsoport a közel-keleti légzőszervi szindrómát (MERS-t) okozó vírust, továbbá különféle teve coronavírusokat foglalja magába. A további két alcsoportba csak denevérekből izolált különféle coronavírusok tartoznak. Az *Alpha*- és *Betacoronavirus* genus tagjai nagy valószínűség szerint valamennyien denevér eredetűek.

A *Gammacoronavirus* genusba tartoznak a madár coronavírusok és a cetfélékben kimutatott coronavírusok. Az avian coronavírusok közé tartozik a csirke fertőző bronchitis vírus, a pulyka-, a fürj- és a pávacoronavírus. A cetfélékben az első coronavírust 2008-ban akvaparkban tartott, hepatitis következtében elhullott fehér (beluga) bálnában mutatták ki. Ezt követően hongkongi akvaparkban tartott, tünetmentes palackorrú delfinek bélrendszerében is kimutattak, genetikailag egymástól jelentősen eltérő coronavírusokat, az állatok vérsavóiban pedig velük szemben képződött ellenanyagokat is.

A *Deltacoronavirus* genusba tartozik, egyebek mellett a sertés deltacoronavírus, valamint gémekekből és néhány további madárfajból (verébből, rigókból, pintyekből stb.) izolált coronavírusok.

A jelenlegi járványt okozó SARS-CoV-2 izolálható humán légúti eredetű, továbbá majom vese (Vero) és más sejtenyészetekben is. A különböző országokban (köztük idehaza is) nagyszámú SARS-CoV-2 törzset izoláltak és végezték el a teljes genom szekvencia analízisét. Az eddig izolált törzsek nagyfokú (99,91%-100%-os) genetikai azonosságot mutattak egymással, lassú, folyamatos, néhány nukleotidra kiterjedő változások azonban a korábban és az utóbb izolált törzsek valamennyi genomszakaszában kimutathatók. A szekvencia analízis alapján a SARS-CoV-2 önálló vírus, genetikailag a SARS-CoV-1-hez (79% homológia), a MERS-CoV-hoz (közel 50% homológia) és leginkább két, denevérből izolált (CoVZC45 és CoVZXC21) törzshöz (88% genom homológia) áll közel. A SARS-CoV-2 ősénekként tekintett utóbbi két coronavírust denevérekben Kínában már 2018-ban kimutatták. A SARS-CoV-2 immunitás szempontjából fontos S-proteinje 1273 aminosavból áll, a SARS-CoV-1 és a hozzá hasonló törzsek ugyanezen fehérjéjéhez képest mindössze 27 aminosav eltérést mutatott, ebből 6 az S-protein receptor kötő helyén, további 6 pedig az ez alatti régióban fordult elő (3).

A SARS-CoV-2 *ellenálló képessége kicsi*. Aeroszolban néhány óráig, nyálkacseppekkel vagy más váladékokkal szennyezett tárgyakon, eszközökön pedig legfeljebb néhány napig marad fertőzőképes (4).

A vírus *az embert betegíti meg*, de észleltek tünetekkel és elhullással járó eseteket *nyércekben*, szórványosan enyhe légúti tünetekkel járó fertőzéseket macskában, állatkertekben tartott nagymacskákban, mesterséges fertőzést követően pedig a vírus elszaporodott rhesus, és

néhány más majomfélében, vadászgörcényben, macskában és aranyhőrcsögben is. A SARS-CoV-2-höz hasonló koronavírusokat Kínában, a denevéreken kívül tobzoscában (*Manis pentadactyla*, pangolin) is kimutattak, feltételezik, hogy ez a faj közvetítő szerepet játszott az élőállat piacokon keresztül a denevér koronavírusoknak az emberbe való bejutásához.

Járványtan

A szekvencia analízis és a filogenetikai összehasonlító vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a SARS-CoV-2 nem a korábbi SARS-CoV-1 egyik változata, hanem egy új, önálló, nagyvalószínűséggel denevérekből kiindult vírus, a mely közvetlenül denevérekből, vagy néhány más állatfaj közvetítésével jutott be emberekbe és azokhoz, folyamatos változások (mutációk, genetikai rekombinációk) útján adaptálódott. Hasonló folyamatokra az utóbbi évtizedekben más vírusok (A-influenza vírusok, HIV, Ebola vírus, SARS-CoV, MERS-CoV stb.) esetében is volt példa és mivel a vírusok evolúciója (is) folyamatos ilyen fertőzések új gazdafajokban (pl. az emberben) való megjelenésére a jövőben is számítani kell.

Az első feljegyzett influenzajárványt („spanyol-nátha” 1918-1920) okozó, amint a későbbi retrospektív vizsgálatok alapján kiderült H1:N1 altípusú vírusok feltehetően eredetileg madaraktól származtak és betegítettek meg tömegesen sertéseket és embert. Az ember szezonális influenzáját jelenleg is okozó H1:N1 és H3:N2 vírusok is számos genetikai változáson mentek és mennek keresztül, ezek genomjában is kimutathatók különféle állatfajokból (madaraktól, sertésektől) származó RNS szegmensek. A madarak közül főleg a vadkacsák, vadludak, a tengerpartokon élő és különféle vándormadarak az A-influenzavírusok természetes gazdái. Önmaguk többnyire nem betegszenek meg, de a vírust tartósan hordozzák, a bélsarukkal és más váladékaikkal is ürítik. A tengerekben élő bálnák, delfinek a partok közelében a tengeri madarak vízbe pottyantott ürüléke útján fertőződhetnek különféle influenza vírusokkal. A baromfiállományokban időnként kialakult nagy patogenitású változatok (H5, H7, különösen az először 1997-ben Hong Kongban azonosított H5:N1) kiterjedt járványokat és tömeges elhullásokat okoztak és okoznak jelenleg is baromfiállományokban (madárinfluenza). Időnként megbetegedtek a baromfiállományokkal kapcsolatba került emberek is, tömeges megbetegedés azonban emberekben nem alakult ki. Az utóbbi két évtizedben számos, újabb és újabb a madaraktól, sertéseket és az embert is megbetegíteni képes hibrid influenza A vírusokat mutattak ki. Az ember influenza elleni védőoltására gyártott vakcinák, a WHO javaslata alapján azokat a vírusváltozatokat (illetve az azokhoz legközelebb állókat) tartalmazzák, amelyeket a megelőző influenza szezonban az adott régióban kimutattak. A vakcinák általában három törzset (H1:N1, H3:N2 és egy influenza B vírust) tartalmaznak, elölt, adszorbeált formában. Minthogy a humán influenza vakcinák csupán elölt vírust (egy-egy változatai csak a vírus immunitását felelős hemagglutinin fehérjét) tartalmazzák, biztonságosak, egy oltást követően, a második hét végétől kezdődően kb. 6 hónapig (egy szezonra szóló) védettségre számíthatunk, a vakcinában jelenlévő H-altípusú törzsekkel szemben.

Az AIDS-t előidéző, humán immundeficiencia vírusok (HIV-1, HIV-2) először (feltehetően 1910 körül) Közép-Afrika esőerdeiben élő csimpánzokból, illetve egy másik majomfajból jutottak át, többször, eltérő időpontokban emberbe. A majmokban számos további tünetmentes fertőzést okozó retrovírus létezik, amelyek közül egyesek az ott élő emberek fehérvérsejtjeiben ugyancsak kimutathatók.

Az Ebola vírus Afrika trópusi esőerdős területein denevérekéből indulhatott ki (először 1976-ban észlelték a betegséget) közvetlenül, vagy különféle majomfajok közvetítésével, ezen állatok befogása, leölése, húsának (bush meat) elfogyasztása útján juthatott be a vírus az emberbe.

A SARS-CoV-1 is nagy valószínűséggel denevérekéből eredt és ezekből (az első eseteket 2002 novemberében Kantonban észlelték emberben), valamint élőállat piacokon eladott, cibetmacskák (himalájai pálmásodró, *Paguma larvata*) és nyestkuttyák (*Nyctereutes procyonoides*) közvetítésével (a vírust ezekben is kimutatták) ezek levágása, elfogyasztása következtében juthatott be emberbe. Ez a járvány 2003 nyarára lényegében megszűnt, ennek okait ma sem tudjuk, de valószínűen ez keltette azt a reményt, hogy a jelenlegi járvány 2020 nyarára megszűnhet.

A MERS-CoV is feltehetően denevérekéből eredt, talán Kelet-Afrika országaiban, az ottani denevérekéből és tevékből is ugyanis a MERS-CoV-al közeli rokon coronavírusokat izoláltak, és az állatok vérsavójában velük szemben képződött ellenanyagokat is kimutattak (emberben az első eseteket a szaúd-arábiai Dzsiddában észlelték, 2012 júniusában). A Kenyában tenyésztett és vadon élő tevék egy nagyobb csoportjának 29,5% volt szeropozitív egy vizsgálat során ELISA-val (enzyme-linked immunosorbent assay) MERS-CoV S-proteint használva antigénként. A Szaúd-Arábiában és az Egyesült Emirátusokban levágott tevék túlnyomó többsége Kelet-Afrikából származó import. A vírussal szembeni ellenanyagokat nemcsak Szaúd-Arábiában, hanem az arabiai félsziget más országaiban, továbbá Egyiptomban, a Kanári-szigeteken és Spanyolországban tartott tevékben is kimutattak. A fertőződést követően a tevék általában tünetmentesek maradnak, fiatal tevékben azonban átmeneti, enyhe légúti tüneteket is észleltek, miközben légúti váladékaikkal a vírust egy ideig ürítették.

A COVID-19 első esetei (2019 novemberében) *Vuhanban* arra utaltak, hogy az emberek az ottani *nagybani piacon* fertőződhetnek. A piacon a halak és a tenger gyümölcsei mellett sokféle élő állatot (baromfit, denevéreket, kígyókat, nyestkuttyát, mormotát stb.) is árulnak és a helyben levágott állatok húsából, véréből, szerveiből készített ételek (gyakran nyersen) a piac éttermeiben el is fogyaszthatók. Emellett a hagyományos keleti orvoslás során is gyakran használnak különféle egzotikus állatokból készített „gyógyszereket”. A trópusi meleg, nedves időjárás, ennyiféle élő állat és nagy tömegben az ember együttes és tartós jelenléte bőséges lehetőséget teremt a különféle kórokozóknak állatokról emberre történő átjutására. Az első esetek észlelését követő igen rövid idő, egy hónap alatt sikerült a betegség oktatát tisztázni, a vírust izolálni és azonosítani.

Hollandia déli részén, 2020 áprilisában-májusában, egymással kapcsolatban nem álló két *nyérc-állományban* állapítottak meg SARS-Cov-2 okozta betegséget. A betegekben savós orrfolyás, nehézlégzés alakult ki, az állatok egy része elhullott. A boncoláskor a tüdő nagy területeire kiterjedő, savós-sejtes gyulladás volt megállapítható, az alveolusok levált hámsejtekkel, savóval voltak kitöltve. A vírust az orrváladékból, a tüdőből, kisebb mennyiségben a májból, a bélsárból, továbbá speciális szűrőket használva az istállók levegőjéből is kimutatták. A vírustörzsek genomszekvenciájában mindössze 9-15 nukleotid eltérést (szubsztitúciót) találtak a Vuhanban elsőként emberekből izolált törzshöz képest. Az elhullott nyércek egy részében a coronavírus mellett az aleuti betegség vírusát (parvovírus) is kimutatták, amely önmagában is jelentős elhullásokat okozhat nyércekben. Korábban mindkét farmon a tulajdonosok COVID-19-re jellemző tünetek mutattak, de ez csak a nyércek megbetegedést követően derült ki. A nyérc-állományok közelében *macskák orrtamponjából* is kimutatták a vírust és néhány macska vérsavójában a vírussal szembeni ellenanyagok is

kimutathatók voltak. A nyércek (és valószínűen a macskák is) a korábban beteg emberektől fertőződhetek. A fertőzött nyérc-állományokat leölték, az ország valamennyi nyérc-állományát vizsgálat alá vonták, a tulajdonosok és a gondozó számára pedig védőfelszerelések viselését és más járvány megelőzési szabályokat írtak elő (5). Újabban Dániában, Norvégiában is megállapították nyérc-állományokban a SARS-CoV-2 okozta betegséget.

Néhány országban, szórványosan észleltek pozitív teszt eredményt olyan macska, kutya és állatkerti nagymacskák orrtampon vizsgálata során, amikor az állatok gazdái vagy gondozói is fertőzöttek vagy éppen klinikailag is betegek voltak.

Kínában egy kísérlet során nagy adag SARS-Cov-2-vel mesterségesen, aeroszol formában, intranasalisán fertőztek vadászgörényeket, macskákat és kutyákat. A fertőzött állatcsoportok mindegyike tünetmentes maradt, de a görények és a macskák szeropozitívvá váltak, ezek orrüregében, a légcsőben és a tüdőben is egy ideig kimutatható volt a vírus. A mesterségesen fertőzött macskák mellé helyezett kontaktok tünetmentesek maradtak, de szeropozitívvá váltak. A mesterségesen fertőzött kutyáknak csak a fele vált szeropozitívvá, és csak a kutyák egy részének az orrüregében volt a vírus néhány napig kimutatható. Az eredmények arra utalnak, hogy a kutya kevésbé fogékony, a görény és a macska fogékonysága nagyobb, ez utóbbiak lehetnek tünetmentes vírushordozók (6).

Kórfejlődés

A SARS-CoV-2-vel való fertőződés az esetek túlnyomó többségében aerogén úton, légúti váladékokkal, tüsszögés, köhögés során cseppfertőzés útján történik, de bekövetkezhet különféle váladékokkal szájon át is. Mivel a fertőzést követően néhány nap elteltével a vírus bejut a vérpályába (virémia alakul ki), a vírus, függetlenül attól, hogy megjelennek klinikai tünetek vagy sem, a fertőzött egyed minden szervében, szöveteiben és váladékaiban, hosszabb rövidebb ideig jelen lehet. Mivel a vírus elsősorban a légutak hámsejtjeiben szaporodik, a legtöbb vírust a légúti váladékok tartalmazzák. A vírus tömegesen szaporodik a bélcsatorna hámsejtjeiben is, ezért a bélsár is nagy mennyiségben tartalmazhat vírust. A környezetből, tárgyakról, eszközökről történő fertőződés esélye viszonylag kicsi, egyrészt mert ezekre a beteg emberekből általában kevés váladék jut, másrészt a vírus a külvilágban viszonylag hamar tönkre megy.

A fertőzést követően a vírus a felületén található S-proteinjén keresztül specifikus módon kötődik a nyálkahártyák hámsejtjeinek a felületén található receptor fehérjéhez (human angiotensin-converting enzyme-2, hACE2). Ez után a sejt fehérjebontó enzimek részlegesen hasítják a S-proteint, ezáltal megváltozik egy szakaszon annak térbeli szerkezete, a felületre kerül az S-protein membránfúzióért felelős szakasza, megtörténik a vírus burok és a sejthártya összeolvadása majd a vírus RNS bejut a sejtbe. Ezt követően megkezdődik a vírus RNS által kódolt fehérjék szintézise, a frissen képződött nem szerkezeti fehérjék átszervezik a fertőzött sejtek anyagcsere folyamatait, egyes folyamatait gátolják, közben pedig megkezdődik a vírus nukleinsav és a vírus szerkezeti fehérjék tömeges szintézise. A frissen szintetizálódott elemekből nagy tömegben épül össze a vírus, amelyek a sejtekből kijutva újabb sejteket fertőznek, megjelennek a szövetnedvekben és a váladékokban is. A fertőzött sejtek közben szétesnek, leválnak, aminek következményeként a szervezetben gyulladós válaszreakció indul és ennek mértékétől függően megjelennek a klinikai tünetek. A tüdőbe áramló gyulladós sejtek által termelt különféle mediátor anyagok (citokinek) tovább fokozhatják a gyulladást. A vírus kötődési helyéül szolgáló ACE2 fehérje nemcsak a légutak, hanem a

bélnyálkahártya, vese, szívbélhártya stb. hámsejtjeinek és az erek endothelsejtjeinek a felületén is nagy számban előfordul, ezért ezekben is kialakulhat sejtkárosodás és következményes gyulladás.

Tünetek

A COVID-19 lappangási ideje általában 3-7 (átlagosan 5) nap, de a fertőződés mértékétől, a beteg korától, egészségi állapotától függően lehet ennél rövidebb és hosszabb is. A leghosszabb lappangási idő 14 nap. Típusos esetekben *láz, orrfolyás, köhögés, kifejezett fáradtság, gyengeség*, ritkábban az ízérzékelés, szaglás csökkenése, elvesztése, torokfájás, fejfájás, izomfájdalmak, hasmenés jelenik meg. A súlyosabb esetekben *a tüdőben* kifejlődő *savós-sejtes beszűrődés* (oedema, interstitialis pneumonia) következményeként magas láz, légszomj, nehézlégzés, alakul ki. Gyakori, hogy tünetek ki sem alakulnak, vagy annyira enyhék, hogy észrevétlenek maradnak. Az 50 év felettiiek általában súlyosabban betegszenek meg, mint a fiatalabbak. A különféle krónikus betegségek (magas vérnyomás, cukorbetegség, daganatos betegségek stb.) súlyosbíthatják a betegség lefolyását.

Kórjelzés

A kórelőzményi adatok és a klinikai tünetek utalnak a betegségre, az elkülönítés szempontjából azonban figyelembe kell venni, hogy különféle más (parainfluenza-, reo-, rhino- adeno-, corona- stb.) vírusok és baktériumok (streptococcusok, *haemophilusok*, chlamydiák, mycoplasmák stb.) is, okozhatnak hasonló légúti tüneteket, különösen megfázáshoz társulva. Hasonló tünetekkel jár a szezonális influenza is.

A COVID-19 *biztos kórjelzése csak a vírus és/vagy az ellene képződött ellenanyagok kimutatásával* lehetséges. A betegség heveny szakaszában a váladékokban, szövetekben, szervekben a vírus nukleinsav kimutatására a real-time (valós idejű) RT (reverz transzkriptáz)-PCR (polimeráz lánc reakció), a vírus fehérjéinek a detektálására pedig különféle antigén-kimutató eljárások vehetők igénybe, ezeken túl pedig a vírus megfelelő sejttényészetekre oltva izolálható is.

A vírus az orr- és a garatváladékban legkorábban a fertőzést követő 24-48 óra elteltével jelenik meg (ennyi idő szükséges ugyanis ahhoz, hogy a vírus a nyálkahártya hámsejtjeiben elszaporodjon és a leváló vagy széteső sejtekkel együtt a váladékban is megjelenjen). Megfelelő (specifikus) primereket használva a mintában lévő vírus keresett nukleinsav szakasza kimutatható, a megsokszorozott nukleinsav szakasz szekvenálása alapján pedig a különböző vírus izolátumok összehasonlíthatók. *Real-time RT-PCR-t* használva a mintában található genom kópiaszám alapján a vírus mennyisége is meghatározható. PCR-rel a minta laboratóriumba érkezését követő 24-48 óra alatt kapható eredmény. A kereskedelmi forgalomban sokféle, a SARS-CoV-2 kimutatására alkalmas, erre a célra engedélyezett, előzetesen vizsgált real-time RT-PCR készlet kapható. Ezek érzékenysége és specificitása is magas, a megfelelő időben és szakszerűen vett mintákban 95-100%. Az orrtampon minták valamivel többször adtak pozitív eredményt, mint az ugyanabból a személyből vett garat tamponminták. A vírusnukleinsav a betegség heveny szakaszában a bélsárban, a vizeletben és a vérben is kimutatható, de jóval kisebb mennyiségben és gyakorisággal, mint a légúti váladékokban. Minthogy a bélsárral ürülő vírus előbb utóbb a szennyvízben jelenik a

szennyvizekben lévő vírus RNS mennyiségéből következtetések vonhatók le az adott településen élő lakosság fertőzöttségének a mértékére, csökkenő vagy növekvő jellegére.

A PCR teszt a fertőzést követő 24-48 órától kezdve ad pozitív eredményt, ezt követően általában 4-6 napon át pozitív marad, majd az 5-7. naptól kezdődően, az ellenanyagok vérpályában való megjelenésével párhuzamosan, ahogy a vírusreplikáció és a váladékokkal történő ürítés fokozatosan csökken, majd egy idő múlva megszűnik, a PCR is negatívvá válik. *Az első pozitív PCR teszt után 2 héttel elvégzett újabb PCR negatív eredménye kellő biztonsággal utal arra, hogy az adott egyed már nem üríti a vírust.*

Az antigén-kimutatáson alapuló eljárásokkal a vírus különféle fehérjeit mutatjuk ki orr- vagy torokból vett tamponmintákból. Ezeknek a gyors teszteknek az az előnye, hogy a mintavétel helyszínén elvégezhető, az eredmény 15 perc elteltével rendelkezésre áll, érzékenyséjük azonban csupán 55-65 % közötti. Ezek a gyors tesztek is csak a fertőzést követő 24-48 óra elteltével válnak pozitívvá, akkor, amikor már elég vírus ürül az orrváladékkal. Ezek a tesztek az éppen nagy mennyiségben vírust ürítő gyors felderítésére alkalmasak.

A SARS-CoV-2 a váladékok sejttényészetekre oltásával 4-7 nap alatt *kitenyészthető*. A vírus sejttényészetekben való izolálása lehetővé teszi a teljes vírusgenom szekvencia analízisét, ennek alapján a vírusfehérjék aminosav-szekvenciájának a megismerését, az ezekben bekövetkezett bármely változás nyomon követését. A sejttényészetekben vizsgálható a vírus különféle gyógyszerek iránti érzékenysége, a sejtbe jutás és a replikáció molekuláris lépéseinek a megismerése pedig lehetővé teszi új vírusellenes szerek kifejlesztését.

A SARS-CoV-2 elleni, a vérsavóban megjelenő ellenanyagok kimutatására különféle szerológiai eljárások (ELISA, vírusneutralizációs: VN stb.) vehetők igénybe. Az ellenanyagok legkorábban a fertőzést követő 5.-7. naptól kezdődően jelennek meg, mennyiségük (titerük) ezt követően fokozatosan emelkedik, maximumukat általában 3.-5. héten érik el, ezt követően titerük egy ideig magas szinten marad, majd fokozatosan csökken, végül a kimutathatóság alá süllyed. Az ellenanyagok megjelenésével párhuzamosan sejtes (cellularis) immunválasz is kialakul. A szerológiai eljárások, mivel csak a fertőzést követő első hét eltelté után válnak pozitívvá nem a fertőzöttség primér körjelzésére, hanem annak vizsgálatára szolgálnak, hogy az adott egyed korábban egyáltalán fertőződött-e, az ellenanyagok típusából (IgM, IgG) következtetések vonhatók le a fertőződés lehetséges időpontjára, mennyiségükből pedig a védettség fokára. A vakcinák hatékonyságát is a vérsavóban megjelenő ellenanyagok mennyisége alapján mérik. Az ELISA alkalmas nagyszámú vérsavó egyidejű vizsgálatára, ezzel az eljárással megkülönböztethetők a fertőzést követő korai időszakban képződött (IgM), a később megjelenő és tartósan jelen maradó (IgG-típusú) ellenanyagoktól. A vírusneutralizációs próba lényegesen munkaigényesebb, tömegvizsgálatokra nem alkalmas, ezzel, a vérsavóknak a vírusszaporodásra kifejtett gátló hatását vizsgálják sejttényészetekben. A VN próba inkább specifikus, mint az ELISA, a VN titerek arányosak a szervezetben kialakult védettség mértékével.

A vérsavók alkalmasak retrospektív vizsgálatokra is. Olaszországban az első két COVID-19 esetet 2020 január 30-án állapították meg, amikor Rómában két kínai turista tesztje pozitív eredményt adott. Meglepetésre azonban kiderült, hogy a más célból, Észak-Olaszország több tartományában, klinikailag egészséges emberekből 2019 szeptembere és 2020 januárja között vett vérminták egy jelentős részében a SARS-CoV-2-al szemben mind IgM (1,9-12,4%), mind pedig IgG (0,9-2,4%) ellenanyagok kimutathatók voltak. Ez arra utal, hogy a vírus Észak-Olaszországban, már jóval a betegség első megállapítása előtt jelen lehetett (7).

Gyógykezelés

Az enyhe tünetekkel járó esetekben gyógykezelésre általában nincs szükség, a súlyosabb esetekben viszont kórházi ellátás szükséges. A betegek gyógykezelése alapvetően tüneti, a szervek működésének a segítése, fenntartása érdekében. Emellett a betegek állapotától és a betegség stádiumától függően a gyógykezelésre rendelkezésre állnak különféle, a víruszaporodást kisebb-nagyobb mértékben gátló gyógyszerek, gyulladáscsökkentő szerek, a légzés elősegítése érdekében oxigén dúsítás, szükség esetén mesterséges lélegeztetés. Igen előnyös hatású a gyógyult betegek vérplazmája, a mely a benne lévő ellenanyagok (és különféle gyulladáscsillapító fehérjék) miatt, megfelelő időben adva jelentősen képes fékezni a víruszaporodást és ezáltal a tüdőben és más szervekben kialakuló gyulladás mértékét.

Megelőzés, védekezés. A COVID-19 megelőzésére egyelőre csak az *általános járvány megelőzési szabályok* állnak rendelkezésre. Aki teheti az maradjon otthon, kerülje minden más, a vele nem egy fedél alatt élő személlyel való találkozást, közvetlen érintkezést. Ha kimegy az utcára, viseljen az orrot, száját egyaránt eltakaró maszkot, más emberektől tartson legalább 2 m távolságot, ne fogjon meg feleslegesen olyan tárgyakat, eszközöket, amelyeket mások is érintettek, hazatérte után pedig mosson alaposan kezét. A textilből készült maszkok helyes viselésével igen jelentősen (kb. 95%-kal) csökkenthető a nyálkacseppekkel való fertőződés esélye. Ugyanezt a célt szolgálja a távolságtartás is. Az egyéb intézkedések (kézfertőtlenítés, boltokban a bevásárlókocsik fogantyúinak, közösségi járműveken a kapaszkodók stb. időnkénti fertőtlenítése, a közösségi rendezvények átmeneti felfüggesztése, kijárási korlátozások, védett időszávok bevezetése az idősek számára stb.) ugyancsak a megelőzés fontos lépései.

Nagyobb közösségekben, *a fertőzésnek fokozottan kitétek körében, az éppen vírust ürítők mielőbbi felismerése érdekében szükség van időnkénti tesztlésre.* Figyelembe kell azonban venni, hogy a víruskimutatását célzó tesztek csak a fertőzést követő 1-2 nap elteltével adnak pozitív eredményt, az antigén kimutatáson alapuló tesztek találati biztonsága pedig alacsony. *Különösen fontos, hogy a teszt pozitív személyek, akár vannak tüneteik, akár nincsenek, és azok a személyek is, akik ugyan nem teszteltették magukat, de a betegségre utaló (akárcsak enyhe) tüneteket mutatnak legalább 14 napra karanténba vonuljanak.*

Vakcinák. A COVID-19 elleni *védekezésben, az általános járvány megelőzési szabályok betartása mellett döntő szerepe lesz a vakcináknak.* A vakcinák hatékonysága döntően a vírus felületi S-glükoproteinje, azon belül is a sejtreceptorokhoz való kötődésért felelős immundomináns csoportok (epitópok) ellen irányuló ellenanyagok képződésétől függ, mert ezek képesek megakadályozni a vírusnak a sejtekhez való kötődését. A vírus egyéb fehérjei lényegében nem, vagy alig játszanak szerepet a vírus elleni védettség kialakulásában. A SARS-Cov-2 ellen kifejlesztett, klinikailag vizsgált és a forgalomba hozatali engedély megszerzés előtt álló *vakcinák igen sokfélék.* Ezek között vannak hagyományos, teljes vírust tartalmazó elölt vakcinák, olyanok, amelyek csak a vírus S-fehérjét tartalmazzák (alegység vakcinák), továbbá vektorvakcinák, DNS, illetve módosított vírus RNS-t tartalmazó oltóanyagok.

A hagyományos, teljes vírust tartalmazó vakcinák előállításánál a vírust a neki megfelelő egyrétegű sejttényezetekben nagymennyiségben elszaporítják, majd a vírust elölik, tisztítják, az immunogenitást javító valamilyen adjuválószerrel adnak hozzá. Az alegységvakcinák az előbbiekkal szemben csak a vírussal szembeni immunválasz szempontból fontos S-fehérjét, tartalmazzák, rendszerint ugyancsak adjuválószerrel együtt. Az S-fehérjét kinyerhetik a vírus

sejtenyészetekből, vagy biotechnológiai úton állítják elő. A vektorvakcinák esetében az S-fehérjét kódoló RNS szakaszt komplementer (c) DNS-re írják át, ezt a cDNS-t valamilyen hordozó (vektor) vírusba (rekombináns vektorvírus) ültetik be és ezt a módosított vírust használják vakcinaként. Hordozó vírusként a SARS-CoV-2 esetében többnyire különféle nem kórokozóképes humán adenovírusokat (pl. HAdV-5, HAdV-26) használnak. Kifejlesztettek olyan vektorvakcinát is, amely során az S-fehérjét kódoló RNS-szakaszt közvetlenül egy RNS hordozóvírusba, az emberben is és a különféle állatfajokban egyaránt szaporodni képes hólyagos szájgyulladás vírusba (vesicular stomatitis vírus, VSV) építették be. Ugyanezt, de az Ebolavírus felületi glükoproteinjét kódoló RNS-t tartalmazó vesicular stomatitis vektorvírust tartalmazó vakcinát 2015 óta sikerrel használják Nyugat-Afrika országaiban az Ebolavírus elleni védőoltásként. A vektorvakcinák többsége olyan, amely a hordozó vírust szaporodni- (az oltott egyedben multiplikálódni) nem képes, előlt (inaktivált) formában tartalmazza, de van néhány olyan is, amelyek multiplikálódni képes vektorvírust tartalmaznak. Végül a SARS-CoV-2 ellen kifejlesztettek olyan vakcinákat is, amelyek csak a vírus S-proteinjét kódoló RNS cDNS-ét (DNS vakcinák) és olyant is, amely csak ezt a fehérjét kódoló módosított (messenger) RNS-t (mRNS vakcina) tartalmazza. Az első oltást (im), ritka kivételektől eltekintve, 2-4 hét elteltével egyszer meg kell ismételni. A vakcinák között kísérleti stádiumban vannak olyanok is, amelyek aeroszol formában lesznek majd alkalmazhatók, az orr és a légúti nyálkahártyákon történő (helyi) immunitás kialakítása érdekében.

Egy-egy országban is *többféle SARS-CoV-2 elleni vakcinát állítottak* elő és próbálták ki. A WHO-listáján, az egyes országok bejelentése alapján igen nagyszámú (> 200), kisebb részük már a kipróbálás harmadik, utolsó szakaszában lévő vakcina szerepel (WHO, 2020.09.25).

A Kínában, különféle vállalatok, egyetemek, kutatóintézetek (Sinovac, Vuhan Inst./Sinopharm, stb.) által kifejlesztett vakcinák többsége teljes, előlt SARS-CoV-2 vírust tartalmaz, de előállítottak (nem replikálódó) adenovírus 5 alapú vektorvakcinát is.

Az orosz vakcinák is teljes előlt vírust tartalmaznak vagy adenovírus alapú vektorvakcinák (rAd26-S + rAd5-S).

Az angol (Oxford Univ./AstraZeneca együttműködésével készített) vakcina, nem replikálódó, majom adenovírus alapú vektortvakcina (ChAdOX1-S).

Egy, német, kínai, amerikai cégek (BioNTech/Fosum Pharma/ Pfizer) együttműködésében előállított vakcina a vírus S-proteinjét kódoló messenger RNS-ét tartalmazza speciális immunstimuláns lipid hordozón. Egy másik, az USA-ban előállított (Moderna/NIAID) vakcina ugyancsak lipid hordozóban lévő mRNS-t tartalmaz.

Izraelben (Inst. Biol. Res.) és az USA-ban (Merck Sharp and Dohm) is előállítottak egy a SARS-CoV-2 S-proteinjét kódoló RNS-t hordozó (multiplikálódó) vesiculovírus alapú (VSV-S) vakcinát.

Franciaországban, Dániában és számos más országban is előállítottak a vírus S-proteinjét, illetve annak az immunitás szempontjából fontos részét tartalmazó (alegység) vakcinákat.

Az eddigi kipróbálási eredmények azt mutatják, hogy *a kifejlesztett vakcinák mindegyike biztonságos, az egyes vakcinákkal kétszer egymásután oltott emberek kb. 70-95%-ának a vérsavójában elegendő mennyiségben jelentek meg vírusneutralizáló ellenanyagok. A vakcinázással kialakítható immunitás nagy valószínűséggel elég lesz ahhoz, hogy egy esetleges fertőződés esetén legalább a klinikai tünetek kialakulása és a nagyobb mértékű vírusürítés (és ezáltal a vírus terjedése) is megelőzhető legyen. Arra egyelőre nincsenek adatok, hogy a vakcináció után kialakuló védettség meddig tart, szükség esetén azonban ismételt oltással a*

védettség fenntartható, illetve meghosszabbítható lesz. Egyelőre nincsenek adataink arra vonatkozóan sem, hogy a betegség kiállása után meddig tart a védettség. Optimizmusra adhat azonban okot, hogy az átvészelés után immunmemória marad vissza, egy esetleges újrafertőződést követően az immunválasz gyorsan kialakul, amely feltehetően legalább a tünetek kialakulásának a megelőzéséhez elég lesz.

A különféle vakcinák az egyes országokban az adott ország egészségügyi hatóságai által elvégzett ellenőrző vizsgálatok és engedélyezési eljárás lefolytatása után kerülhetnek forgalomba, illetve felhasználásra.

Azokat, akik már átestek a betegségen, mindaddig, amíg a védettségük tart nem kell vakcinázni. Ha a még fogékony lakosság legalább 70-80%-ban sikerül a vakcináció útján védettséget kialakítani, akkor a jelenlegi COVID-19 járvány biztosan megfékezhető lesz.

A fertőző betegségek megelőzésében igen fontos szerepet játszottak korábban is a különféle vakcinák. Egyéb intézkedések mellett ezek segítségével sikerült felszámolni az ember himlőjét, továbbá jelentősen visszaszorítani számos más (diftéria, tetanusz, szamárköhögés, polyomelitis, kanyaró, mumpsz, rubeola stb.) fertőző betegséget.

A háziállatok koronavírusok okozta betegségei

A háziállatoknak számos koronavírus okozta betegsége ismert, ezek túlnyomó többsége világszerte és így nálunk is jelen van (8, 9). A háziállatokat megbetegítő koronavírusoknak közegészségügyi jelentősége nincs, de e vírusok genetikai sajátosságainak, variabilitásának, kórtani sajátosságainak a megismerése segíthet az ember koronavírusok okozta betegségeinek a megértésében.

A sertés transmissibilis gastroenteritise (TGE) az 1960-as évek elején jelent meg, főleg a téli hideg időszakban felnőtt állatokban néhány napig tartó vízszerű hasmenést okozott, a szopós malacok azonban tömegesen elhullottak. A betegség megelőzésére idehaza is kifejlesztettek gyengített kórokozó képességű, élő vírust tartalmazó vakcinát, amely kétszeri alkalmazást követően 1,5-2 évig tartó védettséget eredményezett. A betegséget okozó vírus genomjában az 1980-as évek elején természetes úton létrejött deléciónak következtében a vírus (sertés pulmonalis koronavírus) kórokozó képessége megszűnt, a tüdőben képes ugyan szaporodni, de sejtkárosodást és így tüneteket sem okoz, a sertésállományok szeropozitívak, a TGE ellen védettek, vakcina használatára ettől kezdve nem volt szükség. A sertés epidémiás hasmenése, a deltacoronavírus okozta hasmenése és a malacok hemagglutinálócoronavírus okozta agy- és gerincvelő gyulladása világszerte előfordul, nálunk szórványos. Azokban az országokban, ahol e betegségek nagyobb gazdasági veszteségeket okoznak a sertésállományokat a megelőzés érdekében élő, gyengített kórokozó képességű (attenuált) vírust, vagy elölt vírust tartalmazó vakcinákkal oltják.

A szarvasmarha-coronavírus fiatal borjakban enyhe vízszerű hasmenést, tehénállományokban azonban, elsősorban télen lázas általános tünetekkel, véres hasmenéssel (téli hasmenés), légúti tünetekkel járó betegséget okoz. Felnőttekben a tünetek feltehetően azért súlyosabbak, mint borjakban, mert kifejlett állatokban több sejtféleség felületén és nagyobb számban található meg azok a receptorok, amelyekhez a vírus kötődni tud. A betegség megelőzésére idehaza is rendelkezésre áll a szarvasmarha-coronavírust elölt formában tartalmazó vakcina.

A *kutya*-coronavírus, fiatal, kölyökkutyákban okoz vízszerű vagy nyálkás hasmenést, ritkábban pedig légúti és gastrointestinális tünetekkel járó súlyosabb lefolyású betegséget. A betegség megelőzésére nálunk is rendelkezésre áll előlt vírust tartalmazó vakcina.

A *macska* koronavírussal fertőzöttség gyakran tünetmentes marad vagy legfeljebb enyhe hasmenéses tünetekkel jár. A macskák egy részében azonban immunpatológias folyamatok következtében súlyos, a savóshártyák (fertőző peritonitis) és a különféle szervek gyulladásával járó, a macskák elhullására vezető kórkép alakul ki. A macska koronavírussal törzsek genetikai vizsgálata során derült ki, hogy az utóbbi kórképet olyan vírustörzsek képesek előidézni, amelyeknek genomja a macskában történő szaporodás során több ponton ismételt mutációkat, deléciókat szenvedett, más koronavírussal (pl. kutya-coronavírussal) vagy a gazdasejtekből vett fel hosszabb-rövidebb RNS szakaszt. Mivel a betegség súlyosabb formájának a kialakulásában immunpatológias folyamatok is közrejátszanak, vakcináció nem jön szóba.

A *madarakban* előforduló koronavírussal közül a csirke fertőző bronchitis vírus fiatal csirkékben okoz súlyos légúti tüneteket, vesegyulladást, tojókban petevezető gyulladást, héjképződési zavarokat (rúcskös héjú tojás). A vírus számos genetikai és patogenitásbeli változatban létezik. A betegség megelőzésére, különféle élő, attenuált törzset tartalmazó, aeroszol formájában adott és előlt vírust tartalmazó, injekció formájában adható vakcinák is rendelkezésre állnak. A pulyka-coronavírussal hasmenéssel, jelentős elhullással járó vérzéses bélgyulladást okoz növendékpulyka állományokban.

Irodalom

1. Shuo Su és mtsai: Epidemiology, genetic recombination and pathogenesis of coronaviruses. Trends in Microbiology, 2016. 24. 490-502.
2. Na Zhu és mtsai, A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. 2020. 382. 727-733. Doi.:10.1056/NEJMoa2001017.
3. Kuldeep Dhama és mtsai.: Coronavirus disease 2019-COVID-19. Clin. Microbiol. Rev. 2020. Doi.: 10.1128/CMR.00028-20.
4. Neeltje van Doremalen: és mtsai: Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N. Engl. J. Med. 2020. Doi: 10.1056/NEJMc2004973.
5. Oreshkova, N. és mtsai.: SARS-Cov-2 infection in farmed minks the Netherlands, April and May 2020. Euro Surveill. 2020. 25. Doi.10.2807/1560-7917.ES.2020
6. Jianzhong Shi és mtsai.: Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domestic animals to SARS-CoV-2. Science 101126/science.abb7015 (2020).
7. Giovanni Apolone és mtsai: Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the pandemic period in Italy. Tumori Journal. 2020. 1-6 Doi.:10.1177/030891620974755.journals.sagepub
8. Varga J., Rusvai, M., Fodor L. :A háziállatok fertőző betegségei. 624 oldal. Magyar Állatorvosi Kamara, MÁOK Kft.), Budapest, 2018.
9. Balka Gy. és mtsai.: A háziállatok főbb koronavírussal és a SARS-CoV-2 elleni vakcinás és gyógyszeres védekezés lehetőségei. Magyar. Áo. Lapja, 2020. 142. 323-348.

Irta:

*Dr. Varga János, állatorvos, egyetemi tanár, PhD, D.Sc., az MTA rendes tagja (varga.janos@univet.hu).

Rusvai Miklós, állatorvos, egyetemi tanár, PhD. D.Sc. (rusvai.miklos@univet.hu).

Dr. Fodor László, állatorvos, egyetemi tanár, PhD. (fodor.laszlo@univet.hu).