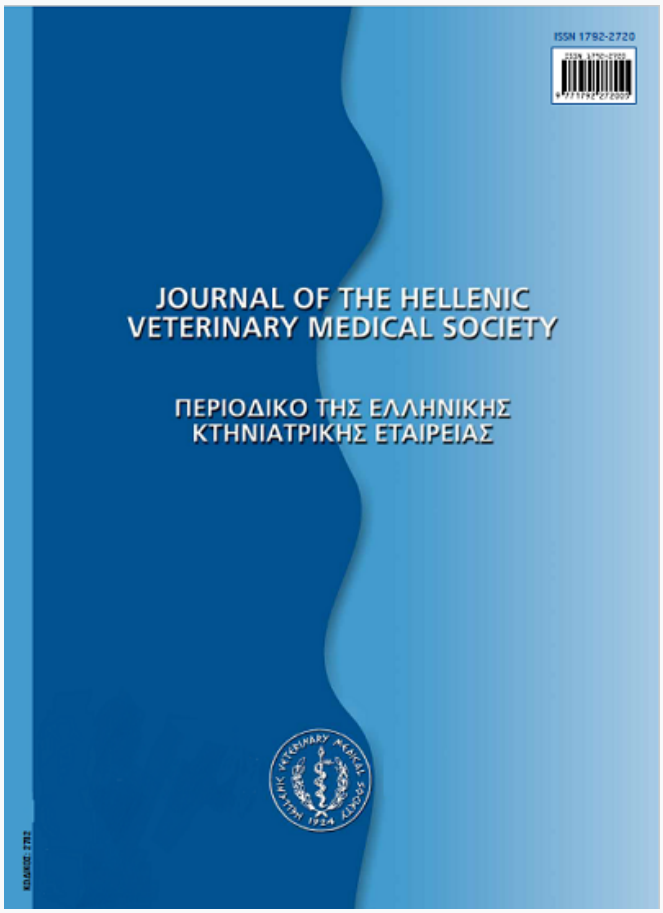
ePublishing
ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ
NATIONAL DOCUMENTATION CENTRE

Περιοδικό της Ελληνικής Κτηνιατρικής Εταιρείας

Τόμ. 62, Αρ. 2 (2011)



Η γρίπη των Ιπποειδών

M. BOUNTOURI (Μ. ΜΠΟΥΝΤΟΥΡΗ), E. FRAGKIADAKI (Ε. ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗ), V. DAFIS (Β. ΝΤΑΦΗΣ), E. XYLOURI (Ε. ΞΥΛΟΥΡΗ)

doi: 10.12681/jhvms.14847

Βιβλιογραφική αναφορά:

BOUNTOURI (Μ. ΜΠΟΥΝΤΟΥΡΗ) M., FRAGKIADAKI (Ε. ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗ) E., DAFIS (Β. ΝΤΑΦΗΣ) V., & XYLOURI (Ε. ΞΥΛΟΥΡΗ) E. (2017). Η γρίπη των Ιπποειδών. *Περιοδικό της Ελληνικής Κτηνιατρικής Εταιρείας*, *62*(2), 161–171. https://doi.org/10.12681/jhvms.14847

JOURNAL OF THE HELLENIC VETERINARY MEDICAL SOCIETY 2011, 62(2): 161-171
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ 2011, 62(2): 161-171

Review article
Ανασκόπηση

Equine influenza

Bountouri M., DVM, MSc., PhD, **Fragkiadaki E.,** DVM, MSc., PhD,
Ntafis V., DVM, MSc., PhD, **Xylouri E.,** DVM, MSc., PhD

Department of Anatomy and Physiology of Farm Animals, Faculty of Animal Science and Aquaculture, Agricultural University of Athens, Iera Odos 75, 118 55 Athens, Greece

Η γρίπη των Ιπποειδών

Μ. Μπουντούρη, DVM, MSc., PhD, **Ε. Φραγκιαδάκη,** DVM, MSc., PhD,
Β. Ντάφης, DVM, MSc., PhD, **Ε. Ξυλούρη,** DVM, MSc., PhD

Εργαστήριο Ανατομίας και Φυσιολογίας Αγροτικών Ζώων, Τμήμα Επιστήμης Ζωικής Παραγωγής & Υδατοκαλλιεργειών, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιερά Οδός 75, 118 55, Αθήνα.

ABSTRACT. Equine Influenza (EI) is an acute, highly contagious, respiratory disease of equine. The causative agent of EI infections is a type A influenza virus, classified into the family *Orthomyxoviridae*. Up to today two subtypes of EI are known, subtype 1 (H7N7) and subtype 2 (H3N8). Subtype 1 has not been isolated since 1977 and is presumed that has been replaced by the subtype 2, which is the causative agent of many recent outbreaks. Antigenic drift of H3N8 viruses resulted in the divergence of strains into two distinct evolutionary lineages, which co-circulate. The high morbidity of equine influenza disease was demonstrated in all resent widespread outbreaks all over the world. On the other hand, the mortality rate of influenza disease in equids is generally low, unless secondary bacterial infections occurred. Devastating economic loss of the disease in breeding and race animals reinforced the importance of vaccination. Despite the extensive use of vaccines, outbreaks of equine influenza continue to occur. In 2003 there were widespread outbreaks of equine influenza among un-vaccinates and regularly vaccinated horses in Europe and later all over the world, even in regions that rarely report equine influenza outbreaks. However, studies have shown that vaccination does not prevent transmission and on the other hand multiple booster doses could result to paralysis of the immune system. Furthermore, all these developments including transmission to swine and dogs, shows the unpredictable evolutionary pathways the equine influenza virus follows. In conclusion, influenza surveillance and research should go on and provide useful tools to better evaluate when vaccine strains should be updated.

Keywords: equine Influenza, H3N8, vaccines

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η γρίπη των ιπποειδών είναι μία οξεία, άκρως μεταδοτική λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος των ιπποειδών. Ο αιτιολογικός παράγοντας της νόσου είναι ιός του γένους *Influenzavirus A* της οικογένειας *Orthomyxoviridae*. Μέχρι σήμερα είναι γνωστοί δύο υπότυποι της γρίπης των ιπποειδών, ο υπότυπος 1 (H7N7) και ο υπότυπος 2 (H3N8). Ο υπότυπος 1 δεν έχει απομονωθεί από το 1977 και μετά σε καμία χώρα και θεωρείται ότι έχει αντικατασταθεί πλέον από τον υπότυπο 2, ο οποίος έχει προκαλέσει παγκοσμίως όλες τις επιζωοτίες των τελευταίων δεκαετιών. Αποτέλεσμα της έντονης γενετικής ποικιλομορφίας, που χαρακτηρίζει τον ιό H3N8, ήταν η εμφάνιση δύο ξεχωριστών εξελικτικών κλάδων, τα στελέχη των οποίων συνεχίζουν να κυκλοφορούν παράλληλα στους πληθυσμούς των ιπποειδών. Οι μεγάλες επιζωοτίες που έχουν

Correspondence: Bountouri M.
Department of Anatomy and Physiology of farm animals, Faculty of Animal Science and Aquaculture, Agricultural University of Athens, Iera Odos 75, 11855 Athens, Greece.
Tel.: +30 210-529 43 86, Fax: +30 210-529 43 88, e-mail: mbountouri@yahoo.gr

Αλληλογραφία: Μ. Μπουντούρη
Εργαστήριο Ανατομίας και Φυσιολογίας Αγροτικών Ζώων, Τμήμα Επιστήμης Ζωικής Παραγωγής & Υδατοκαλλιεργειών, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιερά Οδός 75, 118 55, Αθήνα.
Τηλ.: 210-529 43 86, Fax: 210-529 43 88, e-mail: mbountouri@yahoo.gr

Submission date: 14.06.2011
Approval date: 15.07.2011

Ημερομηνία υποβολής: 14.06.2011
Ημερομηνία εγκρίσεως: 15.07.2011

καταγραφεί παγκοσμίως μέχρι σήμερα οφείλονται στην υψηλή μεταδοτικότητα της νόσου, ενώ η θνησιμότητα είναι πολύ χαμηλή, εκτός αν υπάρχει δευτερογενής επιπλοκή. Οι καταστροφικές οικονομικές απώλειες που έχουν αναφερθεί λόγω της προσβολής ζώων αναπαραγωγής και αγώνων από τη γρίπη των ιπποειδών, κατέστησαν επιτακτική την ανάγκη εμβολιασμού των ζώων. Παρά τη χρήση εμβολίων, όμως, συνέχισαν να καταγράφονται κρούσματα. Συγκεκριμένα, το 2003 καταγράφηκαν μεγάλες επιζωοτίες γρίπης τόσο σε εμβολιασμένους όσο και σε ανεμβολίαστους ίππους, αρχικά στην Ευρώπη και ακολούθως τα επόμενα έτη παγκοσμίως, ακόμα και σε χώρες που δήλωναν απαλλαγμένες της νόσου. Αξιοσημείωτο είναι ότι πειραματικές μελέτες με διάφορα εμβολιακά στελέχη αποδεικνύουν ότι οι εμβολιασμοί δεν αποτρέπουν τη μετάδοση της νόσου, ενώ οι συχνές αναμνηστικές δόσεις μπορεί να οδηγήσουν σε «ανοσολογική παράλυση». Όλα τα παραπάνω, σε συνδυασμό με τη μετάδοση του ιού σε χοίρους και σκύλους, θέτει και άλλα ερωτήματα σε σχέση με τα εξελικτικά μονοπάτια που ακολουθεί ο ιός. Συμπερασματικά, απαιτείται συνεχής επιτήρηση και μελέτη της νόσου της γρίπης των ιπποειδών προκειμένου να γίνεται προσεκτική εκτίμηση των νεο-αναδυόμενων στελεχών που θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στα εμβόλια.

Λέξεις ευρετηρίασης: γρίπη ιπποειδών, H3N8, εμβόλια

1. Εισαγωγή

Η γρίπη των ιπποειδών οφείλεται σε ιό της γρίπης τύπου Α. Αναγνωρίστηκε ως ασθένεια για πρώτη φορά το 1956. Από τότε μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί 2 αντιγονικοί τύποι. Ο πρώτος, ο A/Equine1, με αντιγονικό τύπο H7N7 (Sovinova, 1958) και ο δεύτερος, ο A/Equine2, με αντιγονικό τύπο H3N8 (Waddell et al., 1963). Δεν παρατηρείται καμία διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των δύο υπότυπων και επομένως στην περίπτωση φυσικής μόλυνσης ή εμβολιασμού δεν υπάρχει «διασταυρούμενη» ανοσία (Mumford, 1998).

Λόγω των σημαντικών οικονομικών επιπτώσεων που έχει η γρίπη των ιπποειδών στη διοργάνωση αγώνων και διαγωνισμών, η μεταφορά των ζώων διέπεται από κανόνες εμβολιασμού και καραντίνας. Παρ' όλα αυτά, συνεχώς νέα στελέχη του ιού - και πιο συγκεκριμένα τα τελευταία χρόνια του υπότυπου 2- φαίνεται ότι προκαλούν ενζωοτίες σε όλο τον κόσμο, σε εμβολιασμένους και μη πληθυσμούς ίππων.

2. Παθογένεια

Από τη νόσο προσβάλλονται ζώα όλων των ηλικιών. Ιδιαίτερα ευπαθή είναι τα νεαρά ιπποειδή (μέχρι 2 ετών), τα εξασθενημένα, τα καταπονημένα (stress) και τα υπερήλικα. Τα ευαίσθητα ζώα μολύνονται με την εισπνοή μολυσμένων μικροσταγονιδίων. Ο χρόνος επώασης είναι σχετικά βραχύς (1-3 ημέρες).

Ο ιός, με τα μικροσταγονίδια, εισέρχεται στην αναπνευστική οδό και εγκαθίσταται στο βλεννογόνο της πρόσθιας και οπίσθιας αναπνευστικής οδού, ενώ είναι ικανός να διαπεράσει το βλεννογόνο και να προσβάλει τα κροσσωτά κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα. Πολλαπλασιάζεται στα προσβεβλημένα κύτταρα σε διάστημα 4-6 ημερών, μετά από το οποίο απελευθερώνεται από αυτά και προσβάλλει τα παρακείμενα κύτταρα. Με τον τρόπο αυτό, η μόλυνση μεταδίδεται από τις αρχικά λίγες εστίες σε μεγάλο αριθμό κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος προκαλώντας υπεραιμία, οίδημα, νέκρωση, εστιακή διάβρωση του βλεννογόνου και διήθηση της περιοχής από ουδετερόφιλα και πτώση των κροσσών σε μεγάλη έκταση του αναπνευστικού επιθηλίου. Λιγότερο συχνά ο ιός προσβάλλει και άλλα κύτταρα της αναπνευστικής οδού, όπως τα κυψελιδικά κύτταρα, τα κύτταρα των βλεννογονίων αδένων και τα μακροφάγα (Timoney, 1996). Δεδομένου ότι η ιαιμία δεν είναι συχνό φαινόμενο, σπάνια ο ιός της γρίπης έχει ανιχνευθεί σε εξωπνευμονικές θέσεις.

Η σοβαρότητα της νόσου σχετίζεται με την ποσότητα του ιού και την ικανότητά του να αναδιπλασιάζεται (Quinlivan et al., 2004, Toulemonde et al., 2005, Bryant et al., 2010). Τα στελέχη που απομονώθηκαν το 1993 προκαλούν πιο ήπια συμπτωματολογία από εκείνα της επιζωοτίας του 2003, παρ' όλο που ανήκουν στον ίδιο υπότυπο H3N8 (Newton et al., 2006). Οι μελέτες έδειξαν ότι η παθογόνος δράση του ιού σχετίζεται με την παραγωγή και απελευθέρωση κυτταροκινών στις αναπνευστικές εκκρίσεις και την κυκλοφορία (Wattrang et al., 2003).

3. Ανοσολογική Απάντηση

Η ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή στην προσβολή από τον ιό της γρίπης περιλαμβάνει τη σύνθετη αλληλεπίδραση χυμικής ανοσίας, παραγωγής τοπικών αντισωμάτων, κυτταρικής ανοσίας, ιντερφερονών και άλλων παραγόντων άμυνας του ξενιστή (Εικόνα 1).

Η μόλυνση των επιθηλιακών κυττάρων με τον ιό της γρίπης προκαλεί την τοπική σύνθεση των κυτταροκινών IL-6 και IFN τύπου I (IFNα/β) (Wattrang et

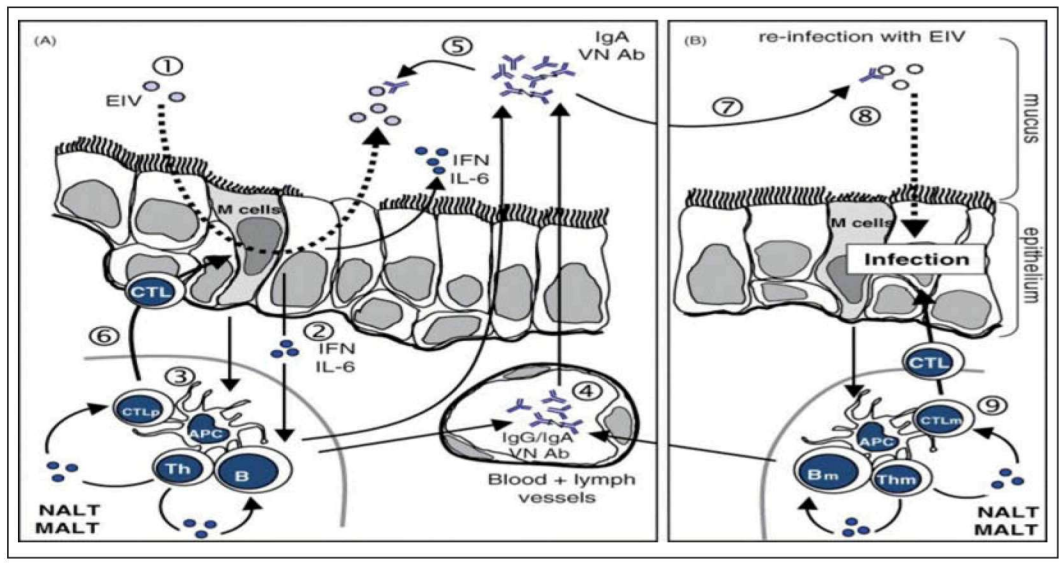


Figure 1. Host immune response after induced by EIV at the nasal mucosa after infection (A) and re-infection (B).

Εικόνα 1. Ανοσολογική απάντηση του ξενιστή μετά την είσοδο του ιού της γρίπης των ιπποειδών στο ρινικό βλεννογόνο για πρώτη φορά (A) και σε περίπτωση επαναμόλυνσης (B).

Infection of epithelial cells ① induces the synthesis of IFN and IL-6 cytokines. ② Antigen presenting cells (APCs) ③ interact with B- and T-lymphocytes, inducing the synthesis of ④ mucosal and ⑤ serum specific antibodies (IgA, IgG), as well as stimulating the development of cytotoxic T-lymphocytes (CTLs) ⑥ that recognise and lyse infected cells. In case of secondary infection (re-infection) (B), circulating virus specific antibodies neutralize the virus. However, if the level of antibodies is insufficient and can not neutralize the virus, synthesis is accomplished either via memory cells (M cells) or via the pathway described above (Paillot et al., 2006).

Η προσβολή των επιθηλιακών κυττάρων ① προκαλεί την παραγωγή των κυτταροκινών IFN και IL-6. ② Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen presenting cells, APC) ③ αλληλεπιδρούν με τα Β-και Τ-λεμφοκύτταρα με σκοπό τη διέγερση των Β-κυττάρων προς παραγωγή ειδικών κατά του ιού αντισωμάτων (IgA, IgG) ④, τόσο τοπικά στο βλεννογόνο όσο και στον ορό ⑤, και των Τ-κυττάρων προς παραγωγή κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων (CTL) ⑥ που αναγνωρίζουν τα μολυσμένα με τον ιό κύτταρα και τα καταστρέφουν. Στην περίπτωση της επαναμόλυνσης με τον ιό (Β), τα κυκλοφορούντα ειδικά αντισώματα τον εξουδετερώνουν. Αν ο τίτλος αυτών των αντισωμάτων είναι χαμηλός και δεν επαρκεί για την εξουδετέρωση του ιού, τότε η παραγωγή τους επιταχύνεται είτε μέσω των κυττάρων μνήμης (M cells) είτε μέσω του ίδιου μηχανισμού που περιγράφεται παραπάνω (Paillot et al., 2006).

al., 2003). Η IL-6 συμβάλλει στην παραγωγή των IgA και συμμετέχει στη δράση των Β- και Τ-λεμφοκυττάρων κατά τη λοίμωξη (Ramsay et al., 1994). Η IFNα/β συμβάλλει στη δράση των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (natural killer, NK) του ανοσοποιητικού (Hannant and Mumford, 1989). Έχει αναφερθεί ότι η παραγωγή των κυτταροκινών IFN-γ, IL-4 και IL-2 αυξάνεται τη 14η ημέρα μετά την πειραματική μόλυνση και θεωρείται ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην κυτταρική ανοσία, αλλά αυτός δεν είναι διευκρινισμένος (Soboll et al., 2003).

Παρατηρήθηκε ότι ο τίτλος των αντισωμάτων κατά της αιμοσυγκολλητίνης (HA) ήταν ανεξάρτητος της παρεχόμενης ανοσίας στην περίπτωση της φυσικής λοίμωξης, αλλά ήταν άμεσα συνδεδεμένος με την προστασία στην περίπτωση του εμβολιασμού (Hannant et al., 1988, Slatre and Hannant, 2000). Πειραματική μόλυνση ίππων έδειξε ότι ο ιός προκαλεί την παραγωγή υψηλού τίτλου ειδικών IgA, IgGa και IgGb αντισωμάτων, τόσο στον ορό όσο και τοπικά στο βλεννογόνο, καθώς και IgM αντισωμάτων (Nelson et al., 1998). Ο τίτλος των τελευταίων, όμως, «πέφτει» μετά από 50 ημέρες (Hannant et al., 1987). Ο τίτλος των IgA και IgGa /b αντισωμάτων φαίνεται ότι φτάνει στο μέγιστο 7 έως 14 ημέρες μετά τη μόλυνση. Όμως, δύο μήνες μετά τη μόλυνση μόνο το 20% των IgA ανιχνεύεται, ενώ ο τίτλος των IgGa /b πέφτει δραματικά μετά από 15 μήνες (Wattrang et al., 2003).

Επίσης, σημαντικό ρόλο στην ανοσία παίζει και η ετερογένεια των κυκλοφορούντων στελεχών του ιού, αλλά και το γεγονός ότι τα μόρια HA και NA του ιού υπόκεινται σε συχνές μεταλλάξεις (antigenic drift), με αποτέλεσμα το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή να καθυστερεί στην παραγωγή των ειδικών αντισωμάτων (Daly et al., 2003). Δεν υπάρχει διασταυρούμενη ανοσία μεταξύ των δύο υποτύπων H7N7 και H3N8, αλλά και μεταξύ μερικών ετερόλογων στελεχών του υποτύπου H3N8 (Daly et al., 2004).

4. Κλινική Εικόνα - Παθολογοανατομικές Αλλοιώσεις

Η σοβαρότητα της κλινικής εικόνας που παρουσιάζει κάθε ζώο, εξαρτάται από την τυχόν βακτηριακή

επιπλοκή, την ηλικία του ζώου, το περιβάλλον στο οποίο ζει, καθώς και από το εμβολιακό πρόγραμμα που ακολουθείται.

Μετά από βραχεία επώαση του ιού για 1-2 ημέρες, εμφανίζεται πυρετός έως 41°C που συνοδεύεται από ξηρό βήχα, κατάπτωση και ρινικό έκκριμα. Ο ξηρός επίμονος βήχας είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου, προκαλείται λόγω της ρινοφαρυγγικής συμφόρησης και μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 3 εβδομάδες. Άλλα συχνά συμπτώματα, που συνθέτουν την κλινική εικόνα της νόσου, είναι η επιπεφυκίτιδα, το οίδημα των άκρων, η μυϊκή δυσκαμψία, η δύσπνοια και η ταχυκαρδία.

Παρ' όλο που ο ιός της γρίπης παραδοσιακά προκαλεί αναπνευστικά συμπτώματα, κατά την επιζωοτία του 2003 αναφέρθηκαν για πρώτη φορά νευρολογικά συμπτώματα σε δύο ανεμβολίαστους ίππους προσβεβλημένους από τον ιό (Daly et al., 2006). Κατά τη νεκροψία του ενός περιστατικού διαπιστώθηκαν αλλοιώσεις ιογενούς, μη πυώδους εγκεφαλίτιδας. Η παρουσία του ιού της γρίπης επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά και στα δύο περιστατικά, ενώ δεν ανιχνεύθηκε ερπητοϊός, συνηγορώντας έτσι στο συμπέρασμα ότι ο ιός της γρίπης ενδέχεται να προκαλεί προσβολή του νευρικού συστήματος (Daly et al., 2006). Αντίστοιχος συσχετισμός του ιού της γρίπης με εγκεφαλίτιδα / εγκεφαλοπάθεια έχει περιγραφεί σε επιδημίες γρίπης στον άνθρωπο (Toovey, 2008, Hjalmarsson et al., 2009).

Οι μακροσκοπικές αλλοιώσεις που μπορεί να παρατηρηθούν είναι λαρυγγίτιδα, τραχειίτιδα, εστιακές διαβρώσεις στο πρόσθιο αναπνευστικό σύστημα, βρογχίτιδα, διάμεση πνευμονία συνοδευόμενη από υπεραιμία και οίδημα των κυψελίδων. Όταν υπάρχει επιμόλυνση είναι δυνατό να παρατηρηθούν επιπεφυκίτιδα, φαρυγγίτιδα, πυώδης βρογχοπνευμονία και χρόνια αναπνευστική νόσος.

Οι μικροσκοπικές αλλοιώσεις συνίστανται σε συγκέντρωση μονοπύρηνων και εωσινόφιλων κυττάρων γύρω από βρόγχια και βρογχιόλια, καθώς και συγκέντρωση μακροφάγων στους αεραγωγούς. Αυτό οδηγεί σε διάχυτη πάχυνση των κυψελιδικών διαφραγμάτων και των μικρών βρόγχων. Μερικές φορές παρατηρείται κυψελιδικό οίδημα.

5. Επιζωοτιολογία

5.1 Μετάδοση του ιού

Η μετάδοση συμβαίνει κυρίως μέσω της αναπνευστικής οδού. Η νοσηρότητα μπορεί να φτάσει το 100%, ενώ η θνησιμότητα είναι πολύ χαμηλή και εξαρτάται από τη γενικότερη κατάσταση του ζώου και τις τυχόν επιπλοκές από δευτερογενείς λοιμογόνους παράγοντες (Myers and Wilson, 2006). Αυτό σχετίζεται με το γεγονός ότι στα σταγονίδια του «αεροζόλ», που διασπείρονται με τον έντονο βήχα ή/και τον πταρμό των ήδη μολυσμένων ζώων, περιέχεται μεγάλη ποσότητα ιικών σωματιδίων. Σημαντικό ρόλο παίζει, επίσης, η έμμεση μετάδοση του ιού, καθώς οι σταυλίτες και οι προπονητές μπορούν εύκολα να μεταφέρουν τον ιό μέσα στην ίδια μονάδα ή και σε άλλες. Τα μολυσμένα δοχεία που χρησιμοποιούνται για την περιποίηση των ζώων και το σταβλισμό τους, καθώς και η έλλειψη υγιεινής από το προσωπικό συμβάλλουν στη διασπορά του ιού (Timoney, 1996).

Η απέκκριση του ιού αρχίζει 24 ώρες μετά τη μόλυνση και μπορεί να συνεχιστεί για 7 έως και 10 ημέρες, κυρίως σε ίππους που μολύνονται για πρώτη φορά. Εμβολιασμένα ζώα μπορεί να προσβληθούν από τον ιό και να τον μεταδώσουν, χωρίς όμως να εκδηλώνουν έντονα συμπτώματα (Newton et al., 2006, Park et al., 2004, Martella et al., 2007). Η παρουσία ζώων με υποκλινική λοίμωξη αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για την έναρξη έξαρσης της νόσου (Barquero et al., 2007).

5.2 Γεωγραφική εξάπλωση

Η νόσος παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική εξάπλωση. Εκτός από τη Νέα Ζηλανδία, σε όλο τον υπόλοιπο κόσμο έχουν περιγραφεί εξάρσεις της.

Η γρίπη των ιπποειδών αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1956, όταν ένας ιός της οικογένειας Orthomixoviridae είχε προκαλέσει ευρεία πανζωοτία, με αναπνευστικά συμπτώματα στους ίππους της Ανατολικής Ευρώπης (Sovinova et al., 1958). Ο ιός που απομονώθηκε χαρακτηρίστηκε ως τύπου 1 (A/equine/1/Prague/56) και φέρει τον αντιγονικό τύπο H7N7. Το 1963 ξέσπασε μία μεγάλη επιζωοτία στο Μαϊάμι (A/equine/2/Miami/63) των ΗΠΑ, που οφειλόταν στον υπότυπο H3N8 και χαρακτηρίστηκε ως τύπου 2 (Wadell et al., 1963).

Πριν από την τελευταία απομόνωση του τύπου 1 ιού της γρίπης των ιπποειδών, το 1979, δεν υπάρχουν αναφορές για απομόνωση ιών τύπου 1 σε ίππους που είχαν εμβολιαστεί με εμβόλια που περιείχαν συνδυασμό των ιών και των δύο τύπων. Μεταξύ των ετών 1978 και 1981, ο υπότυπος H3N8 προκάλεσε παν-

ζωοτίες τόσο στην Ευρώπη όσο και στη Βόρεια Αμερική, προσβάλλοντας εμβολιασμένα και μη ζώα (Daly et al., 1996, Daly et al., 2004, Burrows et al., 1982). Οι εν λόγω επιζωοτίες επηρέασαν ακόμα και τις ιπποδρομίες, με αποτέλεσμα το 1981 να καθιερωθεί ο υποχρεωτικός εμβολιασμός των ίππων για τον ιό της γρίπης τόσο στη Μ. Βρετανία όσο και στην Ιρλανδία (Daly et al., 2004). Από το 1989 και μετά σποραδικά, είχαμε εξάρσεις της νόσου στην Ευρώπη (Livesay et al., 1993) και στην Αμερική, σε εμβολιασμένα και μη ιπποειδή (Daly et al., 2004).

Το 1986 και 1987, η νόσος εξαπλώθηκε στη Νότια Αφρική (Kawaoka και Webster, 1989) και στην Ινδία (Gupta et al., 1993), προκαλώντας μεγάλες επιζωοτίες. Πιστεύεται ότι η νόσος εισήλθε στη Νότια Αφρική μετά από μεταφορά εμβολιασμένων ζώων από τη Β. Αμερική και συγκεκριμένα από περιοχές όπου υπήρχε ενζοωτία. Παρ' όλο που τα εισαγόμενα ζώα δεν παρουσίαζαν κλινική εικόνα γρίπης και ήταν εμβολιασμένα, η ανεπαρκής περίοδος παραμονής σε καραντίνα αποτέλεσε την αιτία της διασποράς του ιού στους πληθυσμούς. Επιπλέον, τα μολυσμένα μέσα μεταφοράς των ζώων συνέβαλλαν στη γρήγορη και ευρεία εξάπλωση (Kawaoka and Webster, 1989). Στους ίδιους λόγους οφειλόταν και η πανζωοτία στην Ινδία, που προκλήθηκε μετά από μεταφορά ζώων από την Ευρώπη. Η φυλογενετική ανάλυση των HA γονιδίων επιβεβαίωσε τις εν λόγω θεωρίες (Kawaoka and Webster, 1989, Gupta et al., 1993).

Μία μεγάλη πανζωοτία γρίπης σε ίππους προκλήθηκε το 1989 στην Κίνα, όπου προκάλεσε 80% νοσηρότητα και 20% θνησιμότητα (Guo et al., 1992). Μελέτες έδειξαν ότι παρ' όλο που το υπεύθυνο για την πανζωοτία στέλεχος A/Equine/Jilin/1/89 (H3N8) ήταν τύπου A/ equine 2, αντιγονικά παρουσίαζε χαρακτηριστικές διαφορές με τους ιούς του ίδιου τύπου που είχαν απομονωθεί μέχρι εκείνη τη στιγμή (Webster et al., 1992). Με βάση τις πληροφορίες της αλληλούχισης, θεωρήθηκε ότι το στέλεχος αυτό προήλθε από πτηνά, καθώς έξι από τα οκτώ γονίδιά του προσομοίαζαν με εκείνα που απομονώθηκαν από τα πτηνά (Webster et al., 1992, Liu et al., 2009, Guo et al., 1992), σηματοδοτώντας για πρώτη φορά τη μετάδοση της νόσου από πτηνά σε ίππους, δηλαδή σε διαφορετικά είδη ζώων. Αναφέρονται και άλλες πανζωοτίες γρίπης στην Κίνα που θεωρείται ότι προκλήθηκαν από μολυσμένα ζώα που πέρασαν τα σύνορα από τη Μογγολία και τη Ρωσία. Υπεύθυνος ιός βρέθηκε ότι ήταν στέλεχος του υπότυπου 2 (H3N8) που προσομοίαζε αντιγονικά με εκείνο που είχε απομονωθεί στην Ευρώπη.

Άλλες εξάρσεις της νόσου που ακολούθησαν το 1992 στο Χονγκ Κονγκ (Powell et al., 1977), το 1993 στην Αγγλία, το 1995 στο Ντουμπάϊ (Wernery et al, 1998) και το 1997 στις Φιλιππίνες, καθώς και σε άλλες χώρες τη δεκαετία του 1990, αποτελούν απόδειξη της εύκολης μετάδοσης της νόσου (Daly et al., 2004).

Παρά την ευρεία εφαρμογή εμβολιασμών στους ίππους τον 21ο αιώνα, οι επιζωοτίες συνέχισαν. Το 2003 αναφέρεται μεγάλη εστία επιζωοτίας σε εμβολιασμένους ίππους στην Αγγλία, στην περιοχή Newmarket (Newton et al., 2006, Barquero et al., 2007). Η ορολογική και ιολογική ανάλυση των στελεχών αυτών επιβεβαίωσε την πολυπλοκότητα των παραγόντων που επηρεάζουν την ανοσία έναντι του ιού στους πληθυσμούς των ιπποειδών (Barquero et al., 2007). Από το 2003 και μετά, εξάρσεις της νόσου έχουν αναφερθεί τόσο στο Ηνωμένο Βασίλειο και την υπόλοιπη Ευρώπη, όσο και στις ΗΠΑ (Damiani et al., 2008, Barbic et al., 2009, Bryant et al., 2009), ενώ πολλές χώρες που δεν είχαν στο παρελθόν αναφέρει τη νόσο επηρεάστηκαν. Από το Δεκέμβριο του 2003 έως και τον Ιανουάριο του 2004 η Νότια Αφρική αναφέρει τη δεύτερη μεγάλη επιζωοτία γρίπης ιπποειδών στην ιστορία της (Guthrie, 2006). Το 2008, η Ινδία επίσης αναφέρει επιζωοτία γρίπης ιπποειδών μετά από 20 χρόνια (Virmani et al., 2008). Το 2007 αναφέρεται για πρώτη φορά η νόσος σε ιπποειδή στην Αυστραλία. Επιδημιολογική έρευνα που ακολούθησε κατέδειξε ως αιτία τη μη τήρηση μέτρων καραντίνας σε νεοεισερχόμενους ίππους από την Ιαπωνία (Anon, 2008, Callinan, 2008), παρά το γεγονός ότι στην Ιαπωνία δεν είχε παρατηρηθεί η νόσος τα τελευταία 35 χρόνια πριν το 2007 (Bryant et al., 2009, Yamanaka et al., 2008).

6. Εξέλιξη των στελεχών του ιού της γρίπης των ιπποειδών

Μετά από φυλογενετική ανάλυση της αλληλουχίας του γονιδίου HA διαπιστώθηκε ότι, ενώ ο υπότυπος 1 (H7N7) δεν παρουσίασε αξιοσημείωτη εξέλιξη, ο υπότυπος 2 (H3N8) παρουσίαζε γραμμική εξέλιξη για περίπου δύο δεκαετίες (Kawaoka et al., 1989) και στα μέσα της δεκαετίας του 1980 διαχωρίστηκε σε δύο κλάδους, οι οποίοι εξελίσσονταν παράλληλα (Daly et al., 1996). Αρχικά, τα στελέχη του ενός κλάδου

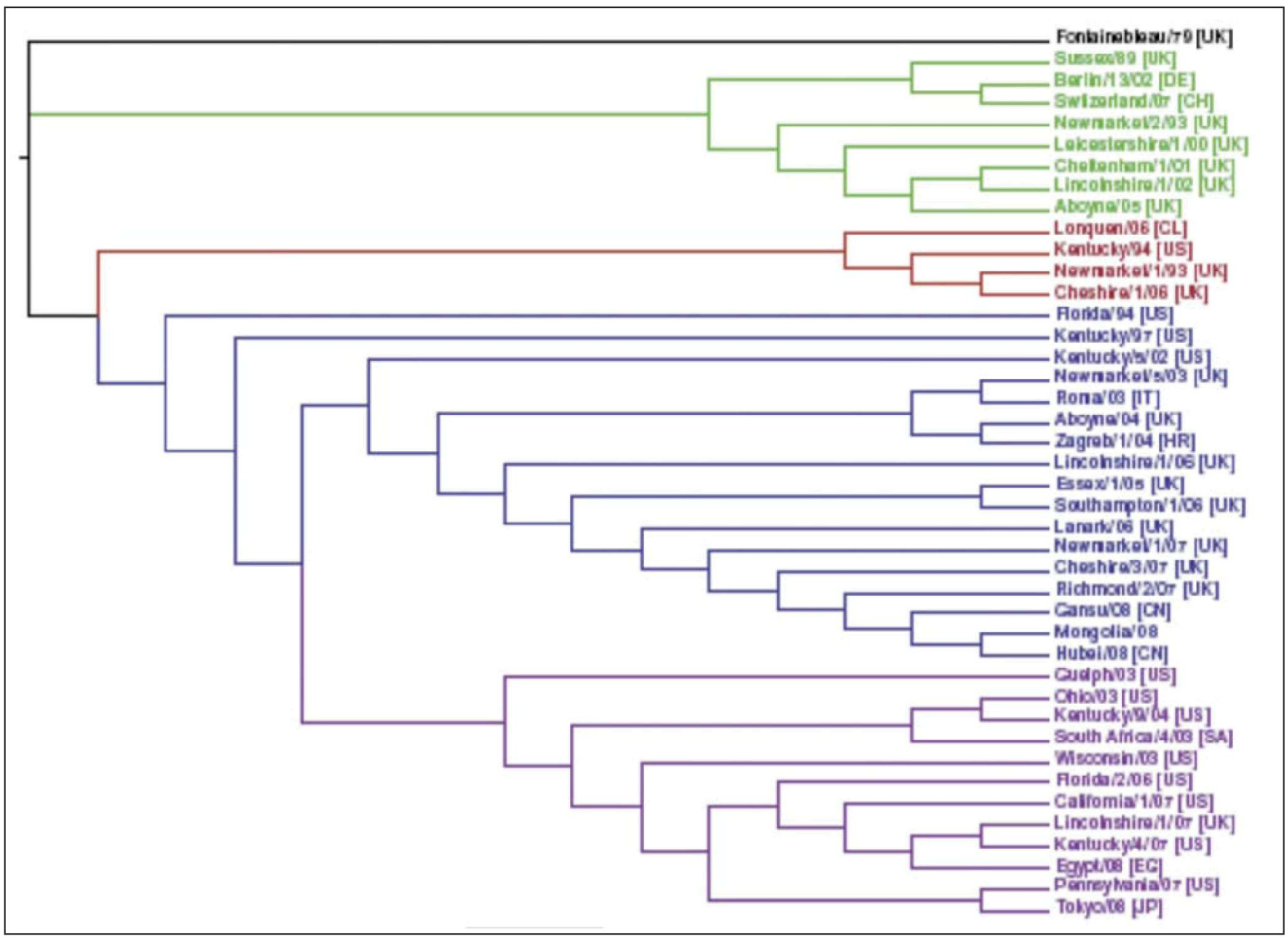


Figure 2. Phylogenetic analysis of 42 H3N8 strains (based on the nucleotides of HA gene) 40 of which were isolated in the 21st century, as well as prototype strains of the different lineages and clades. Pre-divergence strains are shown in black. European lineage strains are shown in green, while US lineage strains are shown in red. The strains of Florida I and Florida II clades are shown in blue and purple, respectively. For each strain, the country of origin is denoted by the ISA two-letter code in brackets (Dale et al., 2010).

Εικόνα 2. Φυλογενετική ανάλυση των νουκλεοτιδίων του γονιδίου HA 42 στελεχών H3N8 εκ των οποίων 40 απομονώθηκαν από ενζωοτίες του 21ου αιώνα, καθώς και πρότυπων στελεχών αντιπροσωπευτικών των διαφορετικών εξελικτικών κλάδων.
Με μαύρο χρώμα έχουν σημανθεί τα προ-διαφοροποίησης στελέχη. Τα Ευρωασιατικά στελέχη παρουσιάζονται με πράσινο, ενώ με κόκκινο χρώμα φαίνονται τα Αμερικανικά. Τα στελέχη του κλάδου Florida I είναι με μπλε και του κλάδου Florida II με μωβ χρώμα. Σε κάθε στέλεχος έχει σημειωθεί εντός παρένθεσης η χώρα προέλευσής του (Daly et al., 2010).

ήταν κυρίαρχα στην Αμερική (Αμερικανικά στελέχη), ενώ εκείνα του άλλου κλάδου είχαν απομονωθεί μόνο στην Ευρώπη και στην Ασία (Ευρωασιατικά). Το φυλογενετικό δέντρο που έχει διαμορφωθεί σήμερα, μετά τη φυλογενετική ανάλυση της HA των στελεχών H3N8 του ιού, είναι πολύ πιο περίπλοκο (Εικόνα 2). Ο κλάδος των Ευρωασιατικών στελεχών (πράσινο χρώμα στην Εικόνα 2) αντιπροσωπεύεται από το στέλεχος Newmarket/2/93 και παρ' όλο που τα στελέχη του συνεχίζουν να αποτελούν μία αυτοτελή ομάδα, σπάνια απομονώνονται τα τελευταία χρόνια (Bryant et al., 2009). Τα Αμερικανικά στελέχη φαίνεται ότι τα τελευταία χρόνια κυριαρχούν και προκαλούν ενζωοτίες σε πληθυσμούς ιπποειδών όχι μόνο στην Αμερικανική ήπειρο, αλλά παγκοσμίως. Αντιπροσωπευτικά στελέχη αυτού του κλάδου είναι τα Newmarket/1/93 και Kentucky/1994 (κόκκινο χρώμα στην Εικόνα 2). Ο Αμερικανικός κλάδος περικλείει τρεις μικρότερους κλάδους, δηλαδή τις υποομάδες α) Kentucky-like, που περιλαμβάνει στελέχη που προσομοιάζουν σε εκείνα που απομονώθηκαν στο Kentucky, β) Argentina-like, που περιλαμβάνει στελέχη που προσομοιάζουν σε εκείνα που απομονώθηκαν στην Αργεντινή, και γ) Florida-like, που περιλαμβάνει στελέχη που προσομοιάζουν σε εκείνα που απομονώθηκαν στη Florida. Τα στελέχη που προκάλεσαν την

ενζωοτία του 2003 στην περιοχή Newmarket του Ηνωμένου Βασιλείου, καθώς και η πλειονότητα των στελεχών που απομονώθηκαν στην Ευρώπη την ίδια χρονική περίοδο, ανήκουν στην υποομάδα Florida-like (Damiani et al., 2008, Bryant et al., 2009). Σε αυτήν την υποομάδα ταξινομούνται στελέχη που έχουν διαχωριστεί σε δύο κλάδους. Ο κλάδος I (Florida Clade I) περιλαμβάνει στελέχη που απομονώθηκαν στη Β. Αμερική μέχρι το 2003, όπως για παράδειγμα το στέλεχος Ohio/2003, και διαφέρουν από εκείνα του κλάδου II (Florida clade II) που προκάλεσαν ενζωοτίες στην Ευρώπη, όπως για παράδειγμα το στέλεχος Newmarket/5/03. Τα στελέχη του κλάδου I ήταν υπεύθυνα για τις εξάρσεις της νόσου τόσο στη Νότια Αφρική το 2003 όσο και γι' αυτές στην Ιαπωνία και στην Αυστραλία το 2007 (Bryant et al., 2009). Αντιθέτως, οι εξάρσεις της νόσου από το 2007 έως και το 2009 σε Μογγολία, Ινδία και Κίνα οφείλονταν σε στελέχη του κλάδου II (Qi et al., 2010, Virmani et al., 2010). Τα αποτελέσματα των φυλογενετικών αναλύσεων έδειξαν ότι την περίοδο 1993-2003 έγινε «εισαγωγή» στελεχών του ιού από την Β. Αμερική στην Ευρώπη και οι δύο κλάδοι προέκυψαν με τη βοήθεια των μηχανισμών εξέλιξης και ανασυνδυασμού. Αξιοσημείωτο για τον ιό της γρίπης των ιπποειδών είναι το γεγονός ότι τα νέα στελέχη που απομονώνονται κατά περιόδους δεν αντικαθιστούν τα παλαιότερα, αλλά συνεχίζουν να κυκλοφορούν παλιά και νέα στελέχη στους πληθυσμούς των ιπποειδών (Lai et al., 2004).

7. Μετάδοση του ιού της γρίπης των ιπποειδών σε άλλα είδη ξενιστών

Μέχρι πρόσφατα, τα ιπποειδή χαρακτηρίζονταν ως φυσικός ξενιστής των ιών της γρίπης Α, καθώς πιστεύεται ότι ο ιός H3N8 προήλθε από τα πτηνά, αλλά δεν υπήρχε καμία αναφορά μετάδοσής του σε άλλα είδη ζώων (Webster et al., 1992). Αρχικά υπήρξαν φόβοι ότι ο υπότυπος H3 των ιπποειδών μπορεί να είχε αντιγονική σχέση με τον υπότυπο H3 της γρίπης του ανθρώπου, καθώς έχουν κοινό πρόγονο. Αυτοί οι φόβοι ενισχύθηκαν από τα αποτελέσματα μελέτης που έδειξε ότι, μετά από πειραματική μόλυνση, ο άνθρωπος δυνητικά μπορεί να νοσήσει από τον ιό της γρίπης των ιπποειδών H3N8 (Kasel et al., 1965, Kasel and Couch, 1969). Όμως, η αλληλούχιση και η φυλογενετική ανάλυση έδειξαν ότι πρόκειται για διαφορετικούς υποτύπους H3 του γονιδίου HA.

Στις αρχές του 2004 αναφέρονται στη Φλόριντα μαζικά κρούσματα γρίπης σε σκύλους κυνοδρομιών, ράτσας greyhound, από τον ιό της γρίπης των ιπποειδών H3N8 (Crawford et al., 2005). Την ίδια χρονική περίοδο υπήρξαν αναφορές για μετάδοση του ιού της γρίπης των ιπποειδών στους σκύλους, σε 6 πολιτείες το 2004 και σε 11 το 2005 στις Η.Π.Α. (Crawford et al., 2005, Yoon et al., 2005). Η ορολογική διερεύνηση των επιζωοτιών έδειξε ότι ο ιός κυκλοφορούσε και πριν το 2004, αλλά όχι νωρίτερα από το 1998 (Crawford et al., 2005). Η φυλογενετική ανάλυση όλων των γονιδίων των απομονωθέντων στελεχών έδειξε ότι ο ιός μεταδόθηκε από τα ιπποειδή και προσαρμόστηκε μετά από σημειακές μεταλλάξεις του γενώματός του στο νέο είδος ξενιστή και δεν υπήρξε ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ διαφορετικών στελεχών (Crawford et al., 2005, Rivailler et al., 2010). Ακολούθησαν και άλλες μελέτες που συμφωνούν ότι ο ιός H3N8 των ιπποειδών έχει μεταδοθεί στο σκύλο (Daly et al., 2008, Newton et al., 2007, Kirkland et al., 2010).

Ο ιός H3N8 της γρίπης των ιπποειδών ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά σε χοίρους με αναπνευστικά συμπτώματα, το διάστημα 2004-2006 στην Κίνα (Tu et al., 2009). Σε αντίθεση, όμως, με το στέλεχος H3N8 που απομονώθηκε από τους σκύλους, αυτά τα στελέχη δεν φαίνεται να προκάλεσαν άλλες επιζωοτίες και κατατάσσονται φυλογενετικά στον Ευρωπαϊκό κλάδο, ο οποίος περιλαμβάνει στελέχη που απομονώθηκαν τη δεκαετία του 1990 (Tu et al., 2009). Δεδομένου ότι το 1993 είχε απομονωθεί το στέλεχος A/Eq/Gansu/2/94 από επιζωοτία γρίπης σε ίππους στην Κίνα, το οποίο φυλογενετικά προσομοίαζε στα στελέχη του Ευρωπαϊκού κλάδου (Guo et al., 1995), ενισχύεται η υπόθεση ότι ο ιός που απομονώθηκε στους χοίρους προήλθε από τα ιπποειδή.

8. Διάγνωση

8.1 Κλινική Διάγνωση

Η κλινική διάγνωση του νοσήματος βασίζεται κατά κύριο λόγο στη διαπίστωση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, χωρίς ωστόσο αυτά να είναι τόσο χαρακτηριστικά της νόσου. Η κλινική εκδήλωση της νόσου μπορεί να συγχέεται με άλλα νοσήματα του αναπνευστικού ποικίλης αιτιολογίας, όπως είναι η ρινοπνευμονίτιδα (λοίμωξη από ερπητοϊούς), η ιογενής αρτηρίτιδα (λοίμωξη από αδενοϊούς) ή ακόμα και βακτηριακής προέλευσης πνευμονίες. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η εργαστηριακή διάγνωση για την επιβεβαίωση της νόσου.

8.2 Εργαστηριακή Διάγνωση

Η εργαστηριακή διάγνωση βασίζεται είτε στην απομόνωση του ιού και την ανίχνευση του γενετικού υλικού ή των ιικών πρωτεϊνών, είτε στην ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων κατά του ιού.

8.2.1 Ανίχνευση αντισωμάτων

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρέως για την ανίχνευση αντι-HA αντισωμάτων είναι η δοκιμή της αναστολής της αιμοσυγκόλλησης. Ένα από τα μειονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι η αδυναμία διάκρισης των εμβολιακών αντισωμάτων από εκείνα που παράγονται κατά τη φυσική λοίμωξη, εκτός αν χρησιμοποιηθεί ζεύγος ορών.

Προκειμένου να ξεπεραστεί το εμπόδιο του διαχωρισμού των εμβολιακών από τα φυσικά αντισώματα σε ένα δείγμα ορού αναπτύχθηκε ELISA που ανιχνεύει αντισώματα κατά της πρωτεΐνης NS1 (Ozaki et al., 2001) ή και του αντιγόνου NP του ιού (Cook et al., 1988). Τέτοια αντισώματα παράγονται μόνο κατά τη φυσική λοίμωξη, καθώς τα ανασυνδυασμένα εμβόλια προκαλούν την παραγωγή αντισωμάτων μόνο κατά της HA πρωτεΐνης. Βέβαια, η χρησιμότητα αυτής της ELISA εξαλείφεται, όταν χρησιμοποιούνται ζωντανά εμβόλια, που περιέχουν όλες τις πρωτεΐνες του ιού, καθώς κινητοποιείται η παραγωγή αντισωμάτων για όλες τις πρωτεΐνες.

8.2.2 Απομόνωση του ιού

Ο ιός μπορεί να απομονωθεί από το ρινικό ή/και το ρινοφαρυγγικό έκκριμα, αλλά και σπανιότερα από ομογενοποιημένα τμήματα ιστών από την τραχεία. Η απομόνωση γίνεται με ενδοαλλαντοϊκό ενοφθαλμισμό εμβρυοφόρων αυγών όρνιθας ηλικίας 10-11 ημερών ή σε κυτταροκαλλιέργειες, με καταλληλότερη αυτήν της συνεχούς σειράς MDCK (Youil et al, 2004). Η απομόνωση του ιού πρέπει να επιβεβαιωθεί με τη μέθοδο της αιμοσυγκόλλησης, η οποία όμως για να δώσει θετικά αποτελέσματα απαιτείται μεγάλη συγκέντρωση ιού (van Maanen et al., 2002). Για την υποτυποποίηση της HA και NA του στελέχους εφαρμόζεται η αναστολή της αιμοσυγκόλλησης και η αναστολή της νευραμινιδάσης, αντίστοιχα.

8.2.3 Ταχείες μέθοδοι

Στο εμπόριο διατίθενται πολλές δοκιμασίες (Kit) ταχείας διάγνωσης της γρίπης του ανθρώπου, που βασίζονται στην ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της πρωτεΐνης NP του ιού. Αποδείχτηκε ότι το kit Directigen Flu-A βρίσκει εφαρμογή και στη γρίπη των ιπποειδών (Chambers et al., 1994, Quinlivan et al., 2004). Με τη δοκιμασία αυτή μπορεί κανείς να κάνει διάγνωση της νόσου σε 20 min χρησιμοποιώντας ως παθολογικό υλικό το ρινικό έκκριμα. Η παράλληλη χρήση του με την απομόνωση του ιού, στην επιζωοτία της γρίπης ιπποειδών το 1989 στην Αγγλία, βελτίωσε κατά 44% την επιτυχή απομόνωση του ιού (Livesay et al., 1993).

8.2.4 Μοριακές τεχνικές

Τα τελευταία χρόνια, η καθιέρωση μοριακών διαγνωστικών τεχνικών έχει συνεισφέρει σημαντικά στη διάγνωση. Οι μέθοδοι ανάστροφης τρανσκριπτάσης - αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (RT – PCR) και RT-PCR πραγματικού χρόνου (real-time RT-PCR) θεωρείται ότι διαθέτουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, παρέχοντας έτσι πιο ακριβή αποτελέσματα, ενώ παράλληλα επιτρέπουν την εξέταση πολλών δειγμάτων ταυτόχρονα. Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί διάφορες τέτοιες μέθοδοι για τη διάγνωση της νόσου (Fouchier et al., 2000) και για την υποτυποποίηση της HA και NA κάθε στελέχους (Hoffman et al., 2001, Newton et al., 2006, Ito et al., 2008).

9. Θεραπεία, πρόληψη και έλεγχος

Αιτιολογική θεραπεία για τη νόσο δεν υπάρχει. Για την αντιμετώπισή της ακολουθείται συμπτωματική αγωγή για την ανακούφιση του ζώου. Ζώα που έχουν προσβληθεί από τον ιό πρέπει να μεταφέρονται σε ήσυχο και ήρεμο περιβάλλον, να εξασφαλίζονται υγιεινές συνθήκες διαβίωσης, καλή διατροφή και ξεκούραση για να αναρρώσουν ταχύτερα και να μην υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης του ιού σε υγιή ζώα (Timoney, 1996).

Η διαχείριση των ζώων, καθώς και η τήρηση του χρόνου απομόνωσης των νεοεισερχόμενων ζώων, παίζει σημαντικό ρόλο στην αποφυγή μετάδοσης της νόσου.

9.1 Αποτελεσματικότητα εμβολιασμών

Τόσο η γενετική ποικιλομορφία των στελεχών του ιού της γρίπης των ιπποειδών, όσο και η ύπαρξη των μητρικών αντισωμάτων στα νεαρά ζώα ή/και ο εμβολιασμός με στελέχη ετερόλογα από εκείνα της εκάστοτε λοίμωξης, αποτελούν τους κύριους παράγοντες της αποτυχίας του προστατευτικού εμβολιασμού των πληθυσμών. Επιπλέον, το γεγονός ότι ακόμα και εμβολιασμένα ζώα μπορεί να συμβάλουν στη μετάδοση της νόσου, χωρίς τα ίδια να παρουσιάζουν έντονα

συμπτώματα, αποτελεί κρίσιμο σημείο στην προσπάθεια ελέγχου της νόσου (Daly et al., 2004).

Στην αγορά υπάρχουν ποικίλης τεχνολογίας εμβόλια που μπορεί να είναι νεκρά ή ζωντανά και να περιέχουν «ολόκληρα» ιικά σωματίδια ή τμήματα του ιού από αντιπροσωπευτικά στελέχη των δύο μεγάλων κλάδων (Ευρωπαϊκού & Αμερικανικού) του ιού της γρίπης των ιπποειδών. Η επιλογή των κατάλληλων εμβολιακών στελεχών βασίζεται στο πρόγραμμα παρακολούθησης και ελέγχου της νόσου από τον OIE.

9.2 Βελτιστοποίηση εμβολιακών σχημάτων

Επιζωοτιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο εμβολιασμός μειώνει την έκταση της επιζωοτίας. Ο Newton και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι το επίπεδο ανοσίας εξαρτάται άμεσα από το χρόνο του τελευταίου εμβολιασμού, αλλά και από το συνολικό αριθμό των αναμνηστικών δόσεων που έχουν χορηγηθεί (Newton et al., 2000). Ο Park και οι συνεργάτες του προτείνουν την αύξηση της συχνότητας των εμβολιασμών σε ίππους ηλικίας 2 ετών και άνω, διότι ο τρόπος αυτός θα προσφέρει αύξηση της προστασίας έναντι της νόσου (Park et al., 2003). Όμως, δεν είναι γνωστό τι επιπτώσεις μπορεί να προκαλέσουν στο ανοσοποιητικό σύστημα των ιπποειδών οι πολύ συχνοί εμβολιασμοί, διότι υπάρχει φόβος «ανοσολογικής παράλυσης» (Daly et al., 2004).

10. Η Νόσος στην Ελλάδα

Η παρουσία της γρίπης των ιπποειδών στη χώρα μας διαπιστώθηκε πρώτη φορά το 1969 στην περιοχή της Ροδόπης, μετά από ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του εν λόγω ιού, σε μη εμβολιασμένα ζώα (Pashaleri et al., 1970). Στο τέλος της δεκαετίας του 1990, έγινε προσδιορισμός αντισωμάτων, με αναστολή της αιμοσυγκόλλησης σε ορούς ιπποειδών, από διάφορες περιοχές της χώρας. Στα ανεμβολίαστα ζώα, βρέθηκαν αντισώματα έναντι του στελέχους Prague σε ποσοστό 14% και έναντι του στελέχους Miami σε ποσοστό 10,4%, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ιοί της γρίπης κυκλοφορούσαν στον πληθυσμό των ιπποειδών, των υπό εξέταση περιοχών (Spyrou et al., 1999). Ενώ, για πρώτη φορά αναφέρεται απομόνωση του ιού σε κυτταροκαλλιέργειες και μοριακός χαρακτηρισμός στελεχών H3N8 σε ανεμβολίαστα ιπποειδή στην Ελλάδα από επιζωοτίες το 2003 και 2007 (Bountouri et al., 2008, 2011).

Στην Ελλάδα, χρησιμοποιείται το ανασυνδυασμένο εμβόλιο PROTEQ Flu Te, το οποίο φέρει μόνο το γονίδιο HA του ιού της γρίπης A και περιλαμβάνει τα στελέχη A/Equi-2/Ohio/2003 (αντιπροσωπευτικό του Αμερικανικού κλάδου) και A/Equi-2/Newmarket/2/93 (αντιπροσωπευτικό του Ευρωπαϊκού κλάδου), καθώς και την ανατοξίνη του τετάνου. Το εμβολιακό σχήμα που ακολουθείται είναι δύο δόσεις σε διάστημα 4 εβδομάδων και στη συνέχεια αναμνηστικός εμβολιασμός ανά 6 μήνες.

11. Συμπεράσματα

Οι συνεχιζόμενες ενζωοτίες της γρίπης των ιπποειδών παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, ακόμα και κατά τον 21ο αιώνα, παρά τη λήψη προληπτικών μέτρων και την εκτεταμένη χρήση των εμβολίων, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι τα στελέχη H3N8 των ιπποειδών ανιχνεύθηκαν και σε άλλα είδη ζώων, αλλά και η παράλληλη κυκλοφορία πολλών στελεχών, που ανήκουν σε διαφορετικούς εξελικτικούς κλάδους του ιού, κάνουν επιτακτική την ανάγκη ύπαρξης συνεχιζόμενης προσπάθειας επιτήρησης της νόσου.

REFERENCES - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Anon, (2008). Summary of the Australian equine influenza outbreak. Vet Record. 163: 378.

Barbic L., Madic J., Turk N., Daly J. (2009). Vaccine failure caused an outbreak of equine influenza in Croatia. Vet Microbiol 133: 164–171.

Barquero N., Daly J.M., Newton J.R. (2007). Risk factors for influenza infection in vaccinated racehorses: lessons from an outbreak in Newmarket, UK in 2003. Vaccine 25: 7520–7529.

Bountouri M., E. Plakokefalos, V. Ntafis, E. Fragkiadaki, E. Xylouri (2008), Isolation and molecular characterization of equine influenza in Greece, 5th Pan-Hellenic Congress of Virology, Athens, Greece, November 2008.

Bountouri M., E. Fragkiadaki, V. Ntafis, Th., Kanellos, E. Xylouri: Phylogenetic and molecular characterization of equine H3N8 influenza viruses from Greece (2003 and 2007): Evidence for reassortment between evolutionary lineages.Virology Journal 2011, 8:350

Brurrows R., Denyer M. (1982). Antigenic properties of some equine influenza viruses. Arch Virol 73: 15-24.

Bryant N.A., Paillot R., Rash A.S., Medcalf E., Montesso F., Ross J., Watson J., Lewis R., Newton J.R., Elton D.M. (2010). Comparison of two modern vaccines and previous influenza infection against challenge with an equine influenza virus from the Australian 2007 outbreak. Vet Res 41:19.

Bryant N.A., Rash A.S., Russell C.A., Ross J., Cooke A., Bowman S., Shona MacRae A., Lewis N.S., Paillot R., Zanoni R., Meier H.,

Griffiths L.A., Daly J.M., Tiwari A., Chambers T.M., Newton J.R., Elton D.M. (2009). Antigenic and genetic variations in European and North American equine influenza virus strains (H3N8) isolated from 2006 to 2007. Vet Microbiol 38:41–52.

Callinan I. (2008). Equine Influenza: The August 2007 Outbreak in Australia. Report of the Equine Influenza Inquiry. The Commonwealth of Australia. http://www.equineinfluenzainquiry.gov.au/eiiexhibits/REP.0001.001.0001.pdf

Chambers T.M., Shortridge K.F., Li P.H., Powell D.G., Watkins K.L. (1994). Rapid diagnosis of equine influenza by the Directigen FLU-A enzyme immunoassay. Vet Rec 135: 275–279.

Cook R.F., Sinclair R., Mumford J.A. (1988). Detection of influenza nucleoprotein antigen in nasal secretions from horses infected with A/ equine influenza (H3N8) viruses. J Virol Methods 20: 1–12.

Crawford P.C., Dubovi E.J., Castleman W.L., Stephenson I., Gibbs E.P., Chen L., Smith C., Hill R.C., Ferro P., Pompey J., Bright R.A., Medina M.J., Johnson C.M., Olsen C.W., Cox N.J., Klimov A.I., Katz JM., Donis R.O. (2005). Transmission of equine influenza virus to dogs. Science 310:482–485.

Daly J.M., Blunden A.S., MaCrae S., Miller J., Bowman S.J., Kolodziejek J., Nowotny N., Smith K.C. (2008). Transmission of equine influenza virus to English foxhounds. Emerg Infect Dis 14: 461–464.

Daly J.M., Lai A.C., Binns M.M., Chambers T.M., Barrandeguy M., Mumford J.A. (1996). Antigenic and genetic evolution of equine H3N8 influenza A viruses. J Gen Virol 7(4): 661-671.

Daly J.M., MacRae S., Newton J.R., Wattrang E., Elton D.M. (2010). Equine influenza: A review of an unpredictable virus. Vet J doi: 10.1016/j.tvjl.2010.06.026

Daly J.M., Newton J.R., Mumford J.A. (2004). Current perspectives on control of equine influenza. Vet Res 35(4): 411-423.

Daly J.M., Whitwell K.E., Miller J., Dowd G., Cardwell J.M., Smith K.C. (2006). Investigation of equine influenza cases exhibiting neurological disease: coincidence or association? J Comp Pathol 134: 231–235.

Daly J.M., Yates R.J., Browse G., Swann Z., Newton J.R., Jessett D., Davis-Poynter N., Mumford J.A. (2003). Comparison of hamster and pony challenge models for evaluation of effect of antigenic drift on cross protection afforded by equine influenza vaccines. Equine Vet J 35(5): 458–462.

Damiani A.M., Scicluna M.T., Ciabatti I., Cardeti G., Sala M., Vulcano G., Cordioli P., Martella V., Amaddeo D., Autorino G.L. (2008). Genetic characterization ofequine influenza viruses isolated in Italy between 1999 and 2005. Virus Res 131: 100–105.

Fouchier R.A.M., Bestebroer T.M., Herfst S., Van Der Kemp L., Rimmelzwaan G.F., Osterhaus A.D.M.E. (2000). Detection of influenza A viruses from different species by PCR amplification of conserved sequences in the matrix gene. J Clin Microbiol 38:4096–4101.

Guo Y., Wang M., Kawaoka Y., Gorman O., Ito T., Saito T., Webster R.G. (1992). Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. Virology 188(1): 245-255.

Guo Y., Wang M., Zheng G.S., Li W.K., Kawaoka Y., Webster R.G. (1995). Seroepidemiological and molecular evidence for the presence of two H3N8 equine influenza viruses in China in 1993–94. J Gen Virol 76:2009–2014.

Gupta M.P., Yadav P.K., Uppal J.A., Mumford J.A., Binns M.M. (1993). Characterisation of equine influenza isolates from the 1987 epizootic in India by nucleotide sequencing of the HA1 gene. Equine Vet J 25: 99–102.

Guthrie A.J. (2006). Equine influenza in South Africa, 2003 outbreak. In: Proceedings of the 9th International Congress of World Equine Veterinary Association. International Veterinary Information Service.

Hannant D., Jessett D.M., O'Neill T., Sundquist B., Mumford J.A. (1987). Nasopharyngeal, tracheobronchial, and sytemic immune responses to vaccination and aerosol infection with equine-2 influenza A virus (H3N8). In: Powell D.G. (Ed.), Equine infectious diseases. V: Proceedings of the Fifth International Conference, University Press of Kentucky, Lexington, KY, pp. 66–73.

Hannant D., Mumford J.A. (1989). Cell mediated immune responses in ponies following infection with equine influenza virus (H3N8): the influence of induction culture conditions on the properties of cytotoxic effector cells. Vet Immunol Immunopathol 21 (3/4): 327–337.

Hannant D., Mumford J.A., Jessett D.M. (1988). Duration of circulating antibody and immunity following infection with equine influenzavirus. Vet Rec 122: 125–128.

Hjalmarsson A., Blomqvist P., Brytting M., Linde A., Skoldenberg B. (2009). Encephalitis after influenza in Sweden 1987–1998: a rare complication of a common infection. Europ Neurol 61: 289–294.

Hoffmann E., Stech J., Guan Y., Webster R.G., Perez D.R. (2001). Universal primer set for the full-length amplification of all influenza A viruses. Arch Virol 146(12): 2275-2289.

Ito M., Nagai M., Hayakawa Y., Komae H., Murakami N., Yotsuya S., Asakura S., Sakoda Y., Kida H. (2008). Genetic analyses of an H3N8 influenza virus isolate, causative strain of the outbreak of equine influenza at the Kanazawa racecourse in Japan in 2007. J Vet Med Sci 70 (9): 899–906.

Kasel J.A., Couch R.B. (1969). Experimental infection in man and horses with influenza A viruses. Bull WHO 41: 447–452.

Kasel JA, Alford R.H., Knight V., Waddell G.H., Sigel M.M. (1965). Experimental infection of human volunteers with equine influenza virus. Nature 206: 41–43.

Kawaoka Y., Bean W.J., Webster R.G. (1989). Evolution of the hemagglutinin of equine H3 influenza viruses. Virology 169: 283–292.

Kawaoka Y., Webster R.G. (1989). Origin of the hemagglutinin on A/Equine/Johannesburg/86 (H3N8): the first known equine influenza outbreak in South Africa. Arch Virol 106: 159–164.

Kirkland P.D., Finlaison D.S., Crispe E., Hurt A.C. (2010). Influenza virus infection in dogs – transmission during the Australian equine influenza outbreak. Emerg Infect Dis 16: 699–702.

Lai A.C., Rogers K.M., Glaser A., Tudor L., Chambers T. (2004). Alternate circulation of recent equine-2 influenza viruses (H3N8) from two distinct lineages in the United State. Virus Res 100: 159–164.

Liu S., Ji K., Chen J., Tai D., Jiang W. et al. (2009). Panorama Phylogenetic Diversity and Distribution of Type A Influenza Virus. PLoS ONE 4(3): e5022. doi:10.1371/journal.pone.0005022.

Livesay G.J., O'Neill T., Hannant D., Yadav M.P., Mumford J.A. (1993). The outbreak of equine influenza (H3N8) in the United Kingdom in 1989: diagnostic use of an antigen capture ELISA. Vet Rec 133: 515–519.

Martella V., Eli, G., Decaro N., Di Trani L., Lorusso E., Campolo M., Desario C., Parisi A., Cavaliere N., Buonavoglia C. (2007). An outbreak of equine influenza virus in vaccinated horses in Italy is due to an H3N8 strain closely related to recent North American representatives of the Florida sub-lineage. Vet Microbiol 121: 56–63.

Mumford J.A., Chambers T. (1998). Equine Influenza. In: Textbook of influenza. Blackwell Healthcare Communication Ltd., pp. 146–162.

Myers C., Wilson D. (2006). Equine Influenza Virus. Clin Tech Equine Pract 5:187-196.

Nelson K.M., Schram B.R., McGregor M.W., Sheoran A.S., Olsen C.W., Lunn D.P. (1998). Local and systemic isotype-specific antibody responses to equine influenza virus infection versus conventional vaccination. Vaccine 16 (13): 1306–1313.

Newton J.R., Daly J.M., Spencer L., Mumford J.A. (2006). Description of the equine influenza (H3N8) outbreak in the United Kingdom during 2003, during which recent vaccination failed to prevent disease in racehorses in Newmarket. Vet Rec 158: 185–192.

Newton J.R., Lakhani K.H., Wood J.L.N., Baker D.J. (2000). Risk factors for equine influenza serum antibody titres in young Thoroughbred racehorses given an inactivated vaccine. Prev Vet Med 46: 129–141.

Newton R., Cooke A., Elton D., Bryant N., Rash A., Bowman S., Blunden T., Miller J., Hammond T.A., Camm I., Day M. (2007). Canine influenza virus: cross-species transmission from horses. Vet Rec 161: 142–143.

Ozaki H., Sugiura T., Sugita S., Imagawa H., Kida H. (2001). Detection of antibodies to the non-structural protein (NS1) of influenza A virus allows distinction between vaccinated and infected horses. Vet Microbiol 82: 111–119.

Paillot R., Hannant D., Kydd J.H., Daly J.M. (2006). Vaccination against equine influenza: Quid novi? Vaccine 24 (19): 4047-4061.

Park A.W., Wood J.L.N., Daly J.M., Newton J.R., Glass K., Henley W., Mumford J.A., Grenfell B.T. (2004). The effects of strain heterology on the epidemiology of equine influenza in a vaccinated population. Proceedings of the Royal Society of London, Series B 271: 1547–1555.

Park A.W., Wood J.L.N., Newton J.R., Daly J., Mumford J.A., Grenfell B. T. (2003). Optimising vaccination strategies in equine influenza. Vaccine 21: 2862–2870.

Pashaleri – Papadopoulou E., O. Papadopoulos, F. Burki, E. Nalbantis, Th. Zografopoulos, G. Giannakoulas (1970). Epizootie of influenza A2 in Equines of Komotini perfecture, Veterinary News 2:22.

Powell D.G., Burrows R., Spooner P., Mumford J., Thompson G., (1977). Field observations on influenza vaccination among horses in Britain, 1971–1976. Dev Biol Stand 39: 347–352.

Qi T., Guo W., Huang W., Dai L., Zhao L., Li H., Li X., Zhang X., Wang Y., Yan Y., He N., Xiang W. (2010). Isolation and genetic characterization of H3N8 equine influenza virus from donkeys in China. Vet Microbiol doi:10.1016/j.vetmic.2010.01.006.

Quinlivan M., Cullinane A., Nelly M., Van Maanen K., Heldens J., Arkins S. (2004). Comparison of sensitivities of virus isolation, antigen detection, and nucleic acid amplification for detection of equine influenza virus. J Clin Microbiol 42:759–763.

Ramsay A.J., Husband A.J., Ramshaw I.A., Bao S., Matthaei K.I., Koehler G., Kopf M. (1994). The role of interleukin-6 in mucosal IgA antibody responses in vivo. Science 264 (5158): 561–563.

Rivailler P., Perry I.A., Jang Y., Davis C.T., Chen L.M., Dubovi E.J., Donis R.O. (2010). Evolution of canine and equine influenza (H3N8) viruses co-circulating between 2005 and 2008. Virology 408(1):71-79.

Slater J., Hannant D. (2000). Equine immunity to viruses. Vet Clin North Am Equine Pract 16 (1): 49–68.

Soboll G., Horohov D.W., Aldridge B.M., Olsen C.W., McGregor M.W., Drape R.J., Macklin M.D., Swain W.F., Lunn D.P., (2003). Regional antibody and cellular immune responses to equine influenza virus infection, and particle mediated DNA vaccination. Vet Immunol Immunopathol 94 (1/2): 47–62.

Sovinova O., Tumova B., Pouska F., Nemec J. (1958). Isolation of a virus causing respiratory disease in horses. Acta Virol 2: 51-61.

Spyrou B., G. Koptopoulos, M. Papanastasopoulou and M. Artopiou (1999) Preliminary epizootic research of equine herpes viruses and influenza in Greece. Hellenic Virology 4: 40-45.

Timoney P.J. (1996). Equine Influenza. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 19 (3): 205-211.

Toovey S. (2008). Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. Travel Med Infect Dis 6: 114–124.

Toulemonde Edlund C., Daly J., Sindle T., Guigal P.M., Audonnet J.C., Minke J.M. (2005). Efficacy of a recombinant equine influenza vaccine against challenge with an American lineage H3N8 influenza virus responsible for the 2003 outbreak in the United Kingdom. Vet Rec 156:367–371.

Tu J., Zhou H., Jiang T.,, Li C., Zhang A., Guo X., Zou W., Chen H., Jin M., (2009). Isolation and molecular characterization of equine H3N8 influenza viruses from pigs in China. Arch Virol 54:887–890.

Van Maanen C., Cullinane A. (2002). Equine influenza virus infections: an update. Vet Q 24:79–94.

Virmani N., Bera B.C., Singh B.K., Shanmugasundaram K., Gulati B.R., Barua S.,Vaid R.K., Gupta A.K., Singh R.K. (2010). Equine influenza outbreak in India (2008–09): virus isolation, sero-epidemiology and phylogenetic analysis of HAgene. Vet Microbiol doi:10.1016/j.vetmic.2009.12.007.

Virmani N., Singh B.K., Gulati B.R., Kumar S. (2008). Equine influenza outbreak in India. Vet Rec 163: 607–608.

Waddell G.H., Teigland M.B., Sigel M.M. (1963). A New Influenza Virus Associated With Equine Respiratory Disease. J Am Vet Med Assoc 15(143): 587-590.

Wattrang E., Jessett D.M., Yates P., Fuxler L., Hannant D. (2003). Experimental infection of ponies with equine influenza A2 (H3N8) virus strains of different pathogenicity elicits varying interferon and interleukin-6 responses. Viral Immunol 16: 57–67.

Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T., Chambers T.M., Kawaoka Y. (1992). Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev 56(1):152–179.

Wernery R., Yates P.J., Wernery U., Mumford J.A. (1998). An equine influenza outbreak in a polo club in Dubai, United Arab mirates in 1995/ 96. In: Wernery U., Wade J.F., Mumford J.A., Kaaden O.-R. (eds.), Proc. 8th Int. Conference on Equine Infections Diseases, Dubai 1998, pp. 342–346.

Yamanaka T., Niwa H., Tsujimura K., Kondo T., Matsumura T. (2008). Epidemic of equine influenza among vaccinated racehorses in Japan in 2007. J Vet Med Sci 70: 623–625.

Yoon K.J., Cooper V.L., Schwartz K.J., Harmon K.M., Kim W.I., Janke B.H., Strohbehn J., Butts D., Troutman J. (2005). Influenza virus infection in racing greyhounds. Emerg Infect Dis 11:1974–1975.

Youil R., Su Q., Toner T.J., Szymkowiak C., Kwan W.S., Rubin B., Petrukhin L., Kiseleva I., Shaw A.R., DiStefano D. (2004), Comparative study of influenza virus repliacation in Vero and MDCK cell lines. J Virol Mehods 120: 23-31.