

# Immunoprofilaktyka grypy koni

Jerzy Kita, Iwona Markowska-Daniel

z Samodzielnej Pracowni Epidemiologii i Ekonomiki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Spośród wielu gatunków zwierząt konie były tym gatunkiem, który spełniał wyjątkową rolę w życiu człowieka oraz miał istotny wpływ na rozwój cywilizacji, literatury i sztuki (malarstwa, rzeźbiarstwa, filmu). Zostały one udomowione w Mezopotamii i Chinach ok. 6–8 tys. lat temu i od tego czasu towarzyszą człowiekowi. Były wykorzystywane w wojsku, rolnictwie, przemyśle i transporcie. Odkryto także ich pozytywny wpływ na psychikę ludzi, co doprowadziło do rozwoju hipoterapii. Obecnie w wielu krajach konie uznawane są za zwierzęta towarzyszące i są wykorzystywane niemal wyłącznie do celów sportowych i rekreacyjnych. Należy jednak pamiętać, że w krajach rozwijających się, poza sportem, konie i inne koniowate nadal pozostają ważną grupą zwierząt pracujących w transporcie i rolnictwie, szczególnie w rejonach górskich, gdzie ze względu na ukształtowanie terenu trudno jest zastosować sprzęt mechaniczny (1).

Konie wykazują dużą wrażliwość na działanie czynników szkodliwych, w tym zakaźnych. Wśród patogenów mających negatywny wpływ na zdrowotność populacji koni znajduje się wirus grypy koni (equine influenza virus – EIV), będący czynnikiem etiologicznym grypy koni (equine influenza – EI). Jest to najbardziej zaraźliwa, wirusowa choroba układu oddechowego koniowatych (koni, mułów, osłów, zebra), powodująca poważne straty ekonomiczne. Jest ona drugą, po chorobach ortopedycznych, przyczyną niewydolności wysiłkowej koni. Wirus grypy koni powoduje zachorowania przede wszystkim w stadach nieszczepionych, aczkolwiek zdarzają się przypadki zakażeń w grupach koni szczepionych. Przykładem mogą być epidemie grypy wśród koni wyścigowych w Wielkiej Brytanii i Japonii w ostatnich 15 latach, spowodowane immunizacją koni nieaktualną szczepionką zawierającą szczepy niedostosowane do EIV krążących w tym czasie (2, 3).

## Epidemie grypy koni

Wybuch choroby przypominającej grypy koni opisano w 1751 r. (4). Pierwszym szczepem EIV wyizolowanym od koni w 1956 r. w Pradze był wirus podtypu H7N7 (5, 6). Jest on określany jako typ A1. Prawdopodobnie zniknął z populacji koni, ponieważ nie jest izolowany na świecie od 1979 r., w związku z czym

konsekwentnie od wielu lat nie jest on rekomendowany do składu szczepionki przeciwko grypie koni (7).

Siedem lat później w Miami (USA) od koni wyizolowano szczep EIV podtypu H3N8, który określany jest jako A2.

Generalnie w Europie oraz w USA grypa koni występuje endemicznie, niemniej jednak w ostatnim półwieczu odnotowano wiele epidemii spowodowanych podtypem H3N8, co spowodowało poważne zaburzenia sportu konnego w skali świata, łącznie z torami wyścigów konnych (7). Epidemie EI zanotowano m.in. w latach 1968–1969 w ZSRR. W 1969 r. doszło do wybuchu grypy koni w Polsce (8). W latach 1978–1979 masowe zachorowania koni na grypę stwierdzono we Francji, w Holandii i Szwecji; w 1980 r. w Chinach i Hongkongu, a w 1986 r. w Republice Południowej Afryki (RPA). W 1987 r. ponad 83 tys. koni zachorowało na grypę w północnej i centralnej części Indii. Wdrożenie strategicznych szczepień wraz z restrykcjami w obrocie pozwoliło na istotne ograniczenie skutków tej epidemii (1, 9). W 1989 r. epidemii EI doświadczyła Wielka Brytania. W tym samym roku w Chinach doszło do zakażenia koni szczepem wirusa grypy pochodzącym od kaczki, który przekroczył barierę gatunkową, powodując ciężki przebieg zakażenia u koni (10, 11). W wyniku zapalenia płuc i jelit padło wówczas 20% koni. Kolejna epidemia EI w Hongkongu miała miejsce w 1992 r. Wdrożenie zasad kwarantanny i ich rygorystyczne przestrzeganie umożliwiły uwolnienie kraju od choroby i utrzymanie tego statusu aż do chwili obecnej. W 2003 r. miała miejsce wielka epidemia u 1300 regularnie szczepionych koni wyścigowych w Newmarket (Wielka Brytania) oraz w RPA (określano ją jako II epidemii wszzech czasów; 2). Spowodował ją szczep z linii Floryda 1. W 2007 r., po 35 latach przerwy, wybuchła epidemia EI w Japonii, spowodowana transportem koni zakażonych szczepem z linii Floryda 1 z USA do Japonii (3). Łącznie zachorowały 4142 konie. Szczep ten został następnie zawleczony do Australii, gdzie spowodował zachorowania 76 tys. koni w ponad 10 tys. stajni na obszarze 300 tys. km<sup>2</sup> (3, 12). Dzięki wdrożeniu zasad kwarantanny i rygorystycznych restrykcji w obrocie oraz szczepień, w grudniu 2008 r. Australia ponownie uzyskała status kraju wolnego od EI i utrzymuje go do dziś. Pomiędzy 2007 i 2008 r.

## Immunoprophylaxis of equine influenza

Kita J., Markowska-Daniel I., Laboratory of Veterinary Epidemiology and Economics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This article aims at the presentation of principles of equine influenza control measures. Equine influenza (EI), is considered as the most important viral respiratory disease of horses, due to its rapid spread among susceptible animals. The economic losses, spread of infection and severity of disease may be minimized by the vaccination with potent vaccines. In general, horses are vaccinated with inactivated vaccines that induce humoral immune response. However, this response is short-lived and repeated vaccinations are required to maintain protective levels of antibodies. Therefore, effective immune protection against EI in equine populations can only be achieved if animals are vaccinated systematically at least two times a year. The continuous evolution of EIV is of major concern for effective immune protection. This protection correlates with the degree of antigenic relatedness of the vaccine EIV strain and the field strains. Therefore, the international surveillance program and constant monitoring of the antigenic drift among EIV field strains is needed. It should be stressed here, that vaccination does not produce sterile immunity. Vaccinated horses may shed the virus and contribute silently to the spread of the disease. The appropriate risk management strategies, including adequate quarantine procedures, should be developed and implemented, especially when horses are transported over long distances to participate in shows or racing competitions. The key control measures for EI are rapid diagnosis, animals movement restrictions and vaccination.

**Keywords:** equine influenza, immunity, antigenic drift, vaccination, control measures.

EI wystąpiła w Chinach, Japonii i Mongolii (3, 13, 14). W latach 2009–2010 epidemii EI, po 20 latach od poprzedniej epidemii, zarejestrowano w Indiach (1), ponadto w 2009 r. zgłoszono do Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (World Organisation for Animal Health, OIE) zachorowania koni na EI w Japonii. W latach 2011–2012 przypadki EI stwierdzono w Chile, ponadto w 2011 r. w Mongolii, w 2013 r. w Turcji, a w 2015 r. w Chorwacji i Malezji. Choroba pojawia się od czasu do czasu do dziś, ale dzięki prowadzonej profilaktyce swoistej zwykle obecnie powoduje mniejsze straty.

## Czynnik etiologiczny

Wirus grypy koni należy do rodziny *Orthomyxoviridae*, rodzaju *Influenzavirus*. Wszystkie dotychczasowe izolaty EIV należą do typu A. Genom składa się z 8 segmentów kwasu rybonukleinowego (RNA), co determinuje jego zmienność (4).

Biorąc pod uwagę stymulację układu odpornościowego, najważniejszymi elementami strukturalnym EIV są białka otoczkowe hemaglutynina (H), posiadająca 5 domen antygenowych oraz neuraminidaza (N; 4).

Jak wcześniej wspomniano, obecnie EI powodują szczepy należące do grupy A2 (podtypu H3N8). W porównaniu do wirusów grypy ludzi są one genetycznie znacznie bardziej stabilne, niemniej jednak zachodzą w nich zjawiska zmienności, zwłaszcza dryft antygenowy. Mutacje punktowe mogą mieć poważne konsekwencje w postaci niskiej efektywności szczepień ochronnych.

W 1980 r. wyodrębniono dwie linie filogenetyczne H3N8: eurazjatycką i amerykańską (15). Początkowo szczepy te krążyły odpowiednio w Europie, Azji i USA. Aktualnie szczepy linii eurazjatyckiej są izolowane sporadycznie, natomiast linia amerykańska ewoluowała dalej na 3 podlinie: południowoamerykańską, Kentucky (zwaną klasyczną amerykańską) oraz Florida. Od 2003 r. większość europejskich izolatów EIV należy do podlinii Florida (16, 17). W wyniku dalszej ewolucji podlinia Florida została podzielona na dwa kłady Florida 1 i Florida 2 (16, 18, 19). Kład 1 dominuje w Ameryce Północnej, ale był on również odpowiedzialny za poważne straty w Afryce, Azji, Australii i Europie (3, 20, 21). Kład 2 dominuje w Europie, ale wywołał on także zachorowania koni w Azji (1, 14, 22).

W latach 2010–2012 wykazano zróżnicowanie genetyczne wśród szczepów reprezentujących kład 2 pochodzących z Wielkiej Brytanii. Okazało się, że we wszystkich szczepach występują 3 mutacje: P103L, V112I i E291D, w porównaniu do szczepu A/equine/Richmond/1/07, który był szczepem odniesienia w prowadzonej analizie filogenetycznej (23). Oprócz tego stwierdzono 2 nowe mutacje A144V oraz I179V, które były obecne także w izolatach EIV z Niemiec i Francji (23). Mutacje punktowe zidentyfikowano również w izolatach z USA należących do kładu 1. Wskazuje to na potencjał ewolucyjny podlinii Florida.

Podtyp H3N8 EIV krąży w skali globalnej, z wyjątkiem Nowej Zelandii i Islandii, które dotychczas nie doświadczyły wybuchu EIV (6, 7, 18, 24). Ponadto u koni mogą występować zakażenia szczepami H1N1, H2N2 i H3N2, które zwykle towarzyszą zakażeniom ludzi wirusem grypy. Wprawdzie w 2010 r. w Egipcie wyizolowano szczep H5N1 od osła, niemniej jednak wirus wysoce patogennej grypy ptaków nie rozprószył się w populacji koniowatych (25).

W Polsce krążą szczepy EIV linii europejskiej oraz Florida 1 (17).

### Szerzenie się grypy koni

Źródłem infekcji są zakażone konie. Warto podkreślić, że na zakażenie EIV wrażliwe

są zwierzęta w każdym wieku, nawet nowo narodzone źrebięta. Największe ryzyko zachorowania źrebiąt występuje od 2 do 6 miesiąca. Większość przypadków choroby odnotowuje się u koni do 2–3 lat, starsze konie są częściowo odporne.

Choroba szerzy się bardzo szybko drogą kropelkową, szczególnie wśród koni trzymany w stajniach, z uwagi na fakt, że zakażone zwierzęta wydają duże ilości wirusa podczas kaszlu. W ten sposób tworzy się aerozol w powietrzu. Cząstki aerozolu mają zasięg do 35 m, a wirus może przeżyć w nim 24–36 godzin, najbardziej zakaźny jest przez 2–3 godziny. W wypływie z nozdrzy i worka spojówkowego wirus wydalanany jest przez 3–8 dni (4).

Jak wynika z przedstawionych informacji, transmisji wirusa sprzyja bezpośredni kontakt koni zdrowych z zakażonymi, zatem udział w zawodach, wystawach czy transport lotniczy stanowią istotny element ryzyka. Z tego powodu przed wyścigami, zawodami czy podróżami konie powinny być szczepione przeciwko EI. Zgodnie z rekomendacją OIE szczepienie powinno być przeprowadzone na 21–90 dni przed wysyłką koni. Aktualnie brak jest wystandardyzowanych wymagań związanych ze szczepieniami koni przeciwko EI przed ich transportem. Uważa się jednak, że konie, które będą transportowane do krajów wolnych od EI, powinny być zaszczepione dwukrotnie, a druga dawka powinna być podana na 28 do 14 dni przed transportem (7).

Duże znaczenie w transmisji wirusa ma również nieprzestrzeganie zasad bioasekuracji przez personel pracujący przy obsłudze koni, czego przykładem może być epidemia EI w RPA w 2003 r., w czasie której wirus został rozwleczony przez niedezynfekowane pojazdy, czy w Australii w 2007 r. gdzie EIV był rozwleczony przez personel i sprzęt (20, 26).

### Objawy kliniczne grypy koni i odporność

Po zakażeniu EIV konie wykazują objawy kliniczne dobrze znane hipiatrom, niemniej jednak warto je krótko przypomnieć. Należą do nich przede wszystkim: wypływ z nosa, początkowo surowiczy, następnie śluzowy, a w przypadku powikłań śluzowo-ropny, kaszel, pojawiająca się nagle podwyższona temperatura ciała, pocenie się, bóle mięśni, brak łaknienia (4). Konie z takimi objawami powinny być jak najszybciej odizolowane, aby zapobiec dalszemu szerzeniu się choroby.

Zakażenie koni EIV indukuje szereg mechanizmów odpornościowych: wrodzonych, adaptacyjnych, systemowych oraz błon śluzowych (27, 28). Po zakażeniu naturalnym obserwuje się wzrost stężenia IgA w ślinie nosa oraz IgGa i IgGb w surowicy (27, 29, 30). Limfocyty wydzielające IgA specyficzne

dla EIV wykryto w blaszce właściwej błony śluzowej i węzłach chłonnych penetrujących jamę nosowo-gardłową (27). Ponadto u koni stwierdzono lokalną produkcję swoistych IgGa i IgGb na powierzchni błon śluzowych, które mogą ograniczać siewstwo wirusa, ale czas ich utrzymywania się w błonie śluzowej jest krótszy niż IgA (27, 31, 32).

Jeśli chodzi o ogólną odporność humoralną– IgGa i IgGb są uznawane za główny mechanizm obronny, podczas gdy IgG(T) nie są związane z protekcją. Należy podkreślić, że zasadniczo poziom przeciwciał jest skorelowany z poziomem ochrony przed zakażeniem, niemniej jednak niski poziom przeciwciał określony testem serologicznym nie jest jednoznaczny z wrażliwością na zakażenie.

W obronie przeciwzakaźnej duże znaczenie mają także mechanizmy odporności komórkowej, które nie zostały tak dobrze zbadane, jak ma to miejsce w przypadku odpowiedzi humoralnej. Szczególną rolę przypisuje się limfocytom Tc i Th1 związanym z produkcją INFγ (33, 34). Z drugiej strony warto pamiętać, że EIV posiada mechanizmy umożliwiające mu unikanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza, w tym procesie szczególną rolę odgrywają antyinterferonowa aktywność białka niestrukturalnego NS1 oraz uszkodzenie makrofagów pęcherzyków płucnych przez białko polimerazy PB1-F2 (35).

U źrebiąt urodzonych przez seropozytywne klacze przeciwciała matczyne są wykrywane już w czasie 48 godzin po urodzeniu. Utrzymują się one od 3 do 6 miesięcy, niekiedy dłużej (36).

Odporność na szczep homologiczny po zakażeniu naturalnym utrzymuje się od 8 miesięcy do 1 roku.

### Szczepienia przeciwko grypie koni

Profilaktyka EI jest ważnym elementem zwalczania choroby, zarówno z epizootiologicznego, jak ekonomicznego punktu widzenia.

Aktualnie szczepienia przeciwko EI są jedynie zalecane, nie są obowiązkowe, niemniej jednak są one szeroko stosowane w kontrolowaniu choroby w większości krajów. W niektórych krajach, np. w Australii i Nowej Zelandii, które mają status krajów wolnych od EI, dopuszczone są wyłącznie szczepienia koni wyjeżdżających na zawody lub wystawy do miejsc, w których EI występuje endemicznie. W Japonii, Zjednoczonych Emiratach Arabskich i Hongkongu szczepi się całą lokalną populację koni, przez co minimalizuje się ryzyko zawleczenia wirusa przez zwierzęta włączane do stada (37). We Francji, w Wielkiej Brytanii i Irlandii wprowadzono obowiązkowe szczepienia dla koni sportowych 21–92 przed zawodami i trzecią iniekcją



między 150 a 215 dniem po drugim szczepieniu, po czym stosuje się doszczepianie raz w roku (7). Analiza danych terenowych za pomocą modeli matematycznych wykazała, że roczny interwał między kolejnymi iniekcjami jest wystarczający w przypadku koni dorosłych, wielokrotnie immunizowanych w ciągu życia, natomiast w przypadku koni młodych bardziej właściwe byłoby doszczepianie co 6 miesięcy.

Do pełnego zwalczania EI niezbędna jest obecność zarówno odporności komórkowej, jak i humoralnej. Zatem pożądaną cechą szczepionki jest zarówno wzbudzenie cytotoksycznych limfocytów T, jak i limfocytów B produkujących przeciwciała neutralizujące przeciwko białku H obecnemu w otocze wirusa. Hamują one wnikanie wirusa do wnętrza komórki. Jest to odporność typowo swoista.

Odporność poszczepienna utrzymuje się około 6 miesięcy. Warto pamiętać, że szczepienie preparatem inaktywowanym powoduje tylko wzrost swoistych IgG w surowicy. Przeciwciała surowicze chronią przede wszystkim płuca, podczas gdy przeciwciała wydzielnicze są istotne w zapobieganiu zakażeń górnych dróg oddechowych, zabezpieczają je przed zakażeniem w większym stopniu niż IgG, ponieważ blokują łączenie się wirusa z receptorem i jego wniknięcie do komórki. Zarówno przeciwciała surowicze (IgG), jak i przeciwciała sekrecyjne (IgA) skierowane są przeciwko H (4). Ich zadaniem jest neutralizacja wirusa. Warunkują one także częściową odporność na reinfekcję.

### Rodzaje szczepionek

Szczepionka przeciwko EI została wprowadzona na rynek pod koniec lat 60. XX w. Obecnie dostępne są różne typy biopreparatów. Najbardziej powszechnie stosowane są preparaty inaktywowane, które podawane są domięśniowo. Pierwsze szczepienie powinno się przeprowadzić trzykrotnie, mimo że producenci biopreparatów zalecają jedynie dwukrotną immunizację. Zaleca się 3–4-tygodniowy odstęp pomiędzy pierwszą i drugą immunizacją oraz 3–4-miesięczny odstęp pomiędzy podaniem drugiej i trzeciej dawki szczepionki (4). Następnie konie, szczególnie z grupy ryzyka, doszczepia się co 6 miesięcy.

W celu indukcji odporności biernej u źrebiąt klacze szczepi się 6 i 2 tygodnie przed porodem. Stwierdzono, że biologiczny okres półtrwania przeciwciał siarowych wynosił 39, 32 i 33 dni odpowiednio dla H szczepów H7N7 i H3N8 oraz nukleoproteiny (NP), a ich poziom, mierzony testem zahamowania hemaglutynacji obniżył się poniżej granicy uznawanej za dodatnią, odpowiednio w 28, 30 i 31 tygodniu życia (38). W związku z tym, z uwagi na wpływ

przeciwciał matczynych na rozwój czynnej odporności u źrebiąt, rekomenduje się szczepienie źrebiąt od matek szczepionych nie wcześniej niż w 6 miesiącu życia, pomimo że producenci szczepionek rekomendują niejednokrotnie immunizację w wieku 3 miesięcy. Z badań wielu autorów (36, 38, 39) wynika, że immunizacja źrebiąt przed 6–7 miesiącem życia dawała słabą i krótkotrwałą odpowiedź humoralną, w związku z interferencją przeciwciał matczynych z antygenem szczepionkowym. Z kolei źrebięta od klaczy nieszczepionych należy immunizować nawet poniżej pierwszego miesiąca życia, najpóźniej do 6 miesiąca życia.

Wiele prac dowodzi skuteczności szczepionek inaktywowanych w przypadku zakażenia szczepem homologicznym. Ich wartość ochronna jest bezpośrednio uzależniona od ilości i jakości antygeny, jego zgodności antygenowej ze szczepami krążącymi w danej populacji koni oraz rodzaju adiuwantu (4, 7). Za najlepsze adiuwanty uważane są: ISCOMS, karbomer i karbopol, a za najmniej skuteczny wodorotlenek glinu (4, 40, 41). W przypadku zakażenia szczepem heterologicznym potrzebny jest wyższy poziom przeciwciał poszczepionych niż w przypadku infekcji szczepem homologicznym (39).

W profilaktyce swoistej EI znalazły także zastosowanie szczepionki żywe modyfikowane, podawane donosowo. Są one bardzo dobrze tolerowane, po jednokrotnej aplikacji dają odporność o szerokim spektrum (przeciwko szczepom linii europejskiej i amerykańskiej), utrzymującą się do 12 miesięcy (42, 43). Szczepienie uzupełniające stosuje się co 6 miesięcy. Stymulują one wydzielanie IgA w błonie śluzowej nosa oraz odporność komórkową, w tym ekspresję mRNA genu INF $\gamma$  i sekrecję tej cytokiny (44, 45). W USA wykazano, że zapewniały one ochronę przed zakażeniem, pomimo braku systemowej odporności humoralnej (43).

Oprócz wymienionych szczepionek przeciwko EI, opracowano szczepionki rekombinowane (wektorowe), na bazie wirusów ospy kanarków lub krowianki, a także szczepionki genetyczne (32, 46, 47, 48). Biopreparat skonstruowany na bazie wirusa krowianki stymuluje produkcję IgA w błonie śluzowej nosa i stymuluje odporność specyficzną przeciwko NP wirusa. Ponieważ jest to białko wewnętrzne, w związku z tym jego ekspresja nie powoduje wydzielania przeciwciał neutralizujących wirusa, jak ma to miejsce w przypadku ekspresji genu kodującego H, w związku z czym poziom ochrony jest w takim przypadku niższy, szczególnie u koni naiwnych immunologicznie (48). Niemniej jednak białko NP stymuluje odporność komórkową i odgrywa istotną rolę w protekcji przeciwko szczepom heterologicznym.

Biopreparaty nowej generacji omówione powyżej wykazują dużą skuteczność w zabezpieczeniu koni przeciwko szerokiemu spektrum aktualnie krążących szczepów EIV.

W Polsce zarejestrowane są i dopuszczone do obrotu następujące biopreparaty przeciwko EI: Equilis Resequin, Equilis Prequenza, Equilis PrequenzaTe, ProteqFlu i ProteqFlu – TE.

### Problemy związane ze szczepieniami

W zapobieganiu szerzeniu się EI pewien problem stanowią konie szczepione szczepionkami inaktywowanymi, u których doszło do przełamania odporności i zakażenia. Na ogół zakażenie ma u nich przebieg subkliniczny, zachorowalność i śmiertelność jest niższa, niemniej jednak dochodzi do siewstwa i transmisji wirusa. Rozpoznanie choroby u takich koni jest utrudnione w związku z brakiem wyraźnych objawów (2). Przykładowo w Hongkongu zakażenie EIV potwierdzono serologicznie u 75% koni, natomiast objawy były widoczne jedynie u 35% koni, a padnięcia dotyczyły 0,2% koni chorych. Dlatego biorąc pod uwagę lokalne, regionalne czy wręcz globalne uwarunkowania, kwarantanna koni z transportu, przed ich wprowadzeniem do stada, powinna być obowiązkowa, nawet w przypadku koni zaszczeplonych przeciwko EI. Przykładem problemów, jakie mogą wystąpić w przypadku nieprzestrzegania zasad kwarantanny, może być epidemia grypy w RPA w 1986 i 2003 r., Indiach w 1987 r., Hongkongu w 1992 r. oraz Australii w 2007 r., która do tego czasu posiadała status kraju wolnego od EI, a zwalczanie choroby kosztowało Australię miliard dolarów (13).

W związku ze znaczną zmiennością genetyczną i antygenową szczepów EIV, która przyczyniła się do podziału szczepów H3N8 na linię amerykańską i eurazjatycką, priorytetem w kontrolowaniu EI jest także ciągły monitoring sytuacji epizootycznej, w celu m.in. identyfikacji szczepów aktualnie występujących i włączenia do składu szczepionki wybranych szczepów reprezentatywnych (49, 50). Przykładowo szczep H7N7 od wielu lat nie jest rekomendowany jako szczep szczepionkowy, podobnie jak szczep linii eurazjatyckiej H3N8 (4). Dryft antygenowy i genetyczny w szczepach EIV jest stale monitorowany przez grupy ekspertów z laboratoriów referencyjnych OIE i WHO, a rekomendacje są publikowane w biuletynie OIE. Od 2010 r. w szczepieniu koni odbywających podróże międzynarodowe rekomendowane jest stosowanie szczepów reprezentatywnych dla kładów Florida 1 i 2.

Pomimo znacznego postępu w profilaktyce swoistej EI nadal prowadzone są badania nad doskonaleniem szczepionek i oceną ich skuteczności.

## Chemioterapia

Na zakończenie warto krótko przybliżyć możliwości terapii EI. Zasadniczo koni chorych na grypę nie leczy się, należy je zwolnić od wysiłku i zapewnić im spokój oraz optymalne warunki środowiskowe. Antibiotyki zalecane są jedynie w przypadku nadkażeń bakteryjnych wklajających proces chorobowy. Niemniej jednak u szczególnie wartościowych koni mogą być stosowane chemioterapeutyki przeciwvirusowe, takie jak np. amantadyna. Należy jednak pamiętać, że amantadyna podana *per os* ma u koni ograniczoną bioprzyzwalność. Jej podanie dożylnie w dawce 5–10 mg/kg m.c., co 4–8 godzin, skutkuje osiągnięciem stężenia terapeutycznego w osoczu, natomiast dawka >15 mg/kg m.c. może spowodować efekt letalny. Niekiedy u leczonych koni widoczne są objawy uboczne ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Lepszą przyzwalność ma rimantadyna podawana w dawce 30 mg/kg m.c. co 12 godzin, ponadto rzadziej powoduje ona objawy uboczne.

Zanamiwir nie był dotychczas testowany u koni. Wykazano natomiast, że oseltamiwir ma dobrą wchłanianalność z przewodu pokarmowego koni, ale jest szybko eliminowany z osocza, dlatego aby utrzymać stężenie terapeutyczne, należy podawać 6 mg/kg m.c. co 12 godzin przez 5 dni (51). W celu profilaktyki EI można go stosować 2 mg/kg m.c.

Podsumowując, grypa jest bardzo ważną chorobą koniowatych, a najważniejszymi filarami w jej kontrolowaniu są diagnostyka, profilaktyka swoista oraz odpowiednie zarządzanie, w tym przede wszystkim przestrzeganie zasad kwarantanny i restrykcji w obrocie.

## Piśmiennictwo

- Virmani N., Bera B.C., Singh B.K., Shanmugasundaram K., Gulati B.R., Barua S., Vaid R.K., Gupta A.K., Singh R.K.: Equine influenza outbreak in India (2008–09): virus isolation, sero-epidemiology and phylogenetic analysis of HA gene. *Vet. Microbiol.* 2010, **143**, 224–237.
- Newton J.R., Daly J.M., Spencer L., Mumford J.A.: Description of the outbreak of equine influenza (H3N8) in the United Kingdom in 2003, during which recently vaccinated horses in Newmarket developed respiratory disease. *Vet. Rec.* 2006, **158**, 185–192.
- Yamanaka T., Niwa H., Tsujimura K., Kondo T., Matsumura T.: Epidemic of equine influenza among vaccinated racehorses in Japan in 2007. *J. Vet. Med. Sci.* 2008, **70**, 623–625.
- Landolt G.A., Townsend H.G.G., Lunn D.P.: Equine influenza infection. *W: Equine infectious diseases.* Elsevier, 2<sup>nd</sup> ed., 2014, 141–150.
- Tumova B.: Equine influenza: a segment in influenza virus ecology. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1980, **3**, 45–59.
- Van Maanen C., Cullinane A.: Equine influenza virus infections: an update. *Vet Q* 2002, **24**, 79–94.
- Cullinane A., Newton J.R.: Equine influenza – a global perspective. *Vet. Microbiol.* 2013, **167**, 205–214.
- Kita J.: Epizootic of equine influenza in 1969 in Poland. *Arch. Vet. Pol.* 1993, **33**, 3–4.
- Mumford J., Wood J.: *WHO/OIE meeting: consultation on newly emerging strains of equine influenza.* 18–19 May 1992, Animal Health Trust, Newmarket, Suffolk, UK. *Vaccine* 1993, **11**, 1172–1175.
- Guo Y., Wang M., Kawao Y., Gorman O., Ito T., Saito T., Webster R.G.: Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China. *Virology* 1992, **188**, 245–255.
- Shortridge K.F., Chan W.H., Guan Y.: Epidemiology of the equine influenza outbreak in China, 1993–94. *Vet. Rec.* 1995, **136**, 160–161.
- Watson J., Halpin K., Selleck P., Axell A., Bruce K., Hansson E., Hammond J., Daniels P., Jeggo M.: Isolation and characterization of an H3N8 equine influenza virus in Australia, 2007. *Aust. Vet. J.* 2011, **89**, 35–37.
- Callinan I.: Equine influenza: the August 2007 outbreak in Australia. *Report of the Equine Influenza Inquiry*, April 23, 2008.
- Qi T., Guo W., Huang W., Dai L., Zhao L., Li H., Li X., Zhang X., Wang Y., Yan Y., He N., Xiang W.: Isolation and genetic characterization of H3N8 equine influenza virus from donkeys in China. *Vet. Microbiol.* 2010, **144**, 455–460.
- Daly J.M., Lai A.C., Binns M.M., Chambers T.M., Barrandeguy M., Mumford J.A.: Antigenic and genetic evolution of equine H3N8 influenza A viruses. *J. Gen. Virol.* 1996, **77**, 661–671.
- Bryant N.A., Rash A.S., Russell C.A., Ross J., Cooke A., Bowman S., Macrae S., Lewis N.S., Paillet R., Zanoni R., Meier H., Griffiths L.A., Daly J.M., Tiwari A., Chambers T.M., Newton J.R., Elton D.M.: Antigenic and genetic variations in European and North American equine influenza virus strains (H3N8) isolated from 2006 to 2007. *Vet. Microbiol.* 2009, **138**, 41–52.
- Rozek W., Purzycka M., Polak M.P., Gradzki Z., Zmudziński J.E.: Genetic typing of equine influenza virus isolated in Poland in 2005 and 2006. *Virus Res.* 2009, **145**, 121–126.
- Lai A.C., Chambers T.M., Holland R.E. Jr, Morley P.S., Haines D.M., Townsend H.G., Barrandeguy M.: Divergent evolution of recent equine-2 influenza (H3N8) viruses in the Western Hemisphere. *Arch. Virol.* 2001, **146**, 1063–1074.
- Daly J.M., MacRae S., Newton J.R., Watrang E., Elton D.M.: Equine influenza: a review of an unpredictable virus. *Vet. J.* 2011, **189**, 4–14.
- King E.L., Macdonald D.: Report of the Board of inquiry appointed by the Board of the National Horseracing Authority to conduct enquiry into the causes of the equine influenza which started in the Western Cape in early December 2003 and spread to the Eastern Cape and Gauteng. *Aust. Equine. Vet.* 2004, **23**, 139–142.
- Watson J., Halpin K., Selleck P., Axell A., Bruce K., Hansson E., Hammond J., Daniels P., Jeggo M.: Isolation and characterization of an H3N8 equine influenza virus in Australia, 2007. *Aust. Vet. J.* 2011, **89**, 35–37.
- Yondon M., Heil G.L., Burks J.P., Zayat B., Waltzek T.B., Jamian B.O., McKenzie P.P., Kueger W.S., Friary J.A., Gray G.C.: Isolation and characterization of H3N8 equine influenza A virus associated with the 2011 epizootic in Mongolia. *Influenza other Respi Viruses* 2013, **7** (5), 659–665.
- Woodward A.L., Rash A.S., Blinman S., Bowman S., Chambers T.M., Daly J.M., Damiani A., Joseph S., Lewis N., McCauley J.W., Medcalf L., Mumford J., Newton J.R., Tiwari A., Bryant N.A., Elton D.M.: Development of a surveillance scheme for equine influenza in the UK and characterization of viruses isolated in Europe, Dubai and the USA from 2010–2012. *Vet. Microbiol.* 2014, **169**, 113–127.
- Oxburgh L., Klingeborn B.: Cocirculation of two distinct lineages of equine influenza virus subtype H3N8. *J. Clin. Microbiol.* 1999, **37**, 3005–3009.
- Abdel-Moneim A.S., Abdel-Ghany A.E., Shany S.A.: Isolation and characterization of highly pathogenic avian influenza virus subtype h5N1 from donkeys. *J. Biomed. Sci.* 2010, **17**, 25.
- Guthrie A.J., Stevens K.B., Bosman P.P.: The circumstances surrounding the outbreak and spread of equine influenza in South Africa. *Rev. Scientif. Techniq.* 1999, **18**, 179–185.
- Soboll G., Horohov D.W., Aldridge B.M., Olsen C.W., McGregor M.W., Drape R.J., Macklin M.D., Swain W.F.D., Lunn D.P.: Regional antibody and cellular immune responses to equine influenza virus infection, and particle mediated DNA vaccination. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2003, **94**, 47–62.
- Watrang E., Jessett D.M., Yates P., Fuxler L., Hannant D.: Experimental infection of ponies with equine influenza A2 (H3N8) virus strains of different pathogenicity elicits varying interferon and interleukin-6 responses. *Viral. Immunol.* 2003, **16**, 57–67.
- Hannant D., Jessett D.M., O'Neill T., Mumford J.A.: Antibody isotype responses in the serum and respiratory tract to primary and secondary infections with equine influenza virus (H3N8). *Vet. Microbiol.* 1989, **19**, 293–303.
- Nelson K.M., Schram B.R., McGregor M.W., Sheoran A.S., Olsen C.W., Lunn D.P.: Local and systemic isotype-specific antibody responses to equine influenza virus infection versus conventional vaccination. *Vaccine* 1998, **16**, 1306–1313.
- Soboll G., Nelson K.M., Leuthner E.S., Clark R.J., Drape R., Macklin M.D., Swain W.F., Olsen C.W., Lunn D.P.: Mucosal co-administration of cholera toxin and influenza virus hemagglutinin-DNA in ponies generates a local IgA response. *Vaccine* 2003, **21**, 3081–3092.
- Lunn D.P., Soboll G., Schram B.R., Quass J., McGregor M.W., Drape R.J., Macklin M.D., McCabe D.E., Swain W.F., Olsen C.W.: Antibody responses to DNA vaccination of horses using the influenza virus hemagglutinin gene. *Vaccine* 1999, **17**, 2245–2258.
- Tomoda T., Morita H., Kurashige T., Maassab H.F.: Prevention of influenza by the intranasal administration of cold-recombinant, live-attenuated influenza virus vaccine: importance of interferon-gamma production and local IgA response. *Vaccine* 1995, **13**, 185–190.
- Ulmer J.B., Fu T.M., Deck R.R., Friedman A., Guan L., deWitt C., Liu X., Wang S., Liu M.A., Donnelly J.J., Caufield M.J.: Protective CD4+ and CD8+ T cells against influenza virus induced by vaccination with nucleoprotein DNA. *J. Virol.* 1998, **72**, 5648–5653.
- Chambers T., Quinlivan M., Sturgill T., Cullinane A., Horohov D.W., Zamarin D., Arkins S., Garcia-Sastre A., Palese P.: Influenza A viruses with truncated NS1 proteins modified live virus vaccine: pilot studies of safety and efficacy in horses. *Equine Vet. J.* 2009, **41**, 87–92.
- Van Maanen C., Bruin G., de Boer-Luijze E., Smolders G., de Boer G.F.: Interference of maternal antibodies with the immune response of foals after vaccination against equine influenza. *Vet Q* 1992, **14**, 13–17.
- Garner M.G., Cowled B., East I.J., Moloney B.J., Kung N.Y.: Evaluating the effectiveness of early vaccination in the control and eradication of equine influenza – a modeling approach. *Prev. Vet. Med.* 2011, **99**, 15–27.
- Van Oirschot J.T., Bruin G., Boer-Luytze E de, Smolders G.: Maternal antibodies against equine influenza virus in foals and their interference with vaccination. *J. Vet. Med. B.* 1991, **38**, 391–396.
- Newton J.R., Townsend H.G., Wood J.L., Sinclair R., Hannant D., Mumford J.A.: Immunity to equine influenza: relationship of vaccine-induced antibody in young Thoroughbred racehorses to protection against field infection with influenza A/equine-2 viruses (H3N8). *Equine Vet. J.* 2000, **32**, 65–74.
- Mumford J.A., Wilson H., Hannant D., Jessett D.M.: Antigenicity and immunogenicity of equine influenza vaccines containing a Carbomer adjuvant. *Epidemiol. Infect.* 1994, **112**, 421–437.
- Mumford J.A., Jessett D.M., Dunleavy U., Wood J., Hannant D., Sundquist B., Cook R.E.: Antigenicity and immunogenicity of experimental equine influenza ISCOM vaccines. *Vaccine* 1994, **12**, 857–863.
- Chambers T.M., Holland R.E., Tudor L.R.: A new modified live equine influenza virus vaccine: phenotypic stability, restricted spread and efficacy against heterologous virus challenge. *Equine Vet. J.* 2001, **33**, 630–636.
- Townsend H.G., Penner S.J., Watts T.C., Cook A., Bogdan J., Haines D.M., Griffin S., Chambers T., Holland R.E., Whitaker-Dowling P., Younger J.S., Sebring R.W.: Efficacy of a cold-adapted, intranasal, equine influenza vaccine: challenge trials. *Equine Vet. J.* 2001, **33**, 637–643.
- Hannant D., Mumford J.A., Jessett D.M.: Duration of circulating antibody and immunity following infection with equine influenza virus. *Vet. Rec.* 1988, **12**, 125–128.
- Quinlivan M., Nelly M., Prendergast M., Breathnach C., Horohov D., Arkins S., Chiang Y.W., Chu H.J., Ng T., Cullinane A.: Pro-inflammatory and antiviral cytokine expression in vaccinated and unvaccinated horses exposed to equine influenza virus. *Vaccine* 2007, **25**, 7056–7064.
- Ault A., Zajac A.M., Kong W.P., Gorres J.P., Royals M., Wei C., Bao S., Yang Z., Reedy S.E., Sturgill T.L., Page A.E., Donofrio-Newman J., Adams A.A., Balasuriya U.B.R., Horohov D.W., Chambers T.M., Nabel G.J., Rao S.S.: Immunogenicity and clinical protection against equine influenza by DNA vaccination of ponies. *Vaccine* 2012, **30**, 3965–3974.
- Soboll G., Hussey S.B., Minke J.M., Landolt G.A., Hunter J.S., Jagannatha S., Lunn D.P.: Onset and duration of immunity to equine influenza virus resulting from canarypox-vectored (ALVAC) vaccination. *Vet Immunol Immunopathol* 2010, **135**, 100–107.
- Breathnach C.C., Rudersdorf R., Lunn D.P.: Use of recombinant modified vaccinia Ankara viral vectors for equine influenza vaccination. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2004, **98**, 127–136.
- Yamanaka T., Cullinane A., Gildea S., Bannai H., Nemoto M., Tsujimura K., Kondo T., Matsumura T.: The potential impact of a single amino-acid substitution on the efficacy of equine influenza vaccines. *Equine Vet. J.* 2015, **47**, 456–462.
- Zaleska M., Anusz K., Winnicka A., Kita J.: The effect of heterotypic infections of older horses with equine influenza virus type-2 on some clinical and immunological parameters. *Pol J Vet Sci* 2010, **13**, 515–523.
- Yamanaka T., Tsujimura K., Kondo T., Matsumura T.: Efficacy of oseltamivir phosphate to horses inoculated with equine influenza A virus. *J. Vet. Med. Sci.* 2006, **68**, 923–928.

Prof. dr hab. Jerzy Kita, e-mail: jerzy\_kita@sggw.pl