

Grypa świń – przyczyny, epidemiologia, zasady postępowania, konsekwencje dla zdrowia publicznego

Iwona Markowska-Daniel, Zygmunt Pejsak

z Zakładu Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Niepokój społeczny związany z informacjami na temat występowania kolejnych ognisk grypy ptasiej na świecie oraz zachorowań łabędzi w naszym kraju skła-

nia do przedstawienia danych epidemiologicznych dotyczących zakażeń wywołanych przez wirusa grypy u trzody chlewnej, odgrywającej niekwestionowaną rolę

w międzygatunkowej transmisji omawianego patogenu (1).

Choroba przebiega zarówno u ludzi, jak i u zwierząt ze zbliżonymi objawami klinicznymi, w postaci wysokiej gorączki, kaszlu, duszności oraz wycieku z oczu i nosa. Występuje ona w postaci rejestrowanych niemal każdego roku epidemii, których nasilenie przypada na sezon jesienno-zimowy, chociaż warto pamiętać, że do zakażenia może dojść przez cały rok.

Grypę wywołuje pneumotropowy wirus grypy, należący do rodziny *Orthomyxoviridae*, rodzaju *Influenzavirus* (2). Materiałem genetycznym wirusa jest jednociowy RNA połączony z nukleoproteiną (tzw. białkiem N) i 3 białkami polimeraz PB1, PB2 oraz PA, inicjującymi replikację

i odpowiedzialnymi za transkrypcję RNA. Genom podzielony jest na 8 segmentów, kodujących polipeptydy strukturalne i niestrukturalne. Wirus posiada otoczkę składającą się z 3 białek transmembranowych: od wewnątrz znajduje się główne białko strukturalne – białko matrycowe M1, od zewnątrz zaś znajduje się warstwa lipidowa oraz wypustki o właściwościach hemaglutyniny oraz neuraminidazy. Szczepki wirusa grypy typu A posiadają w otoczeniu dodatkowe białko M2, będące białkiem niestrukturalnym. Mutacje w jego obrębie warunkują oporność na działanie substancji przeciwwirusowych.

Opierając się na antygenowej odmienności nukleoprotein oraz białka M, wyodrębniono trzy typy wirusa grypy: A, B i C (2). W etiologii choroby największe praktyczne znaczenie mają szczepy należące do typu A. Wywołują one zakażenia zarówno u ludzi, jak i zwierząt hodowlanych – świń i koni, a także ssaków wodnych oraz ptaków. Obecność seroreagentów dla wirusów grypy typu A stwierdzano niemal na wszystkich kontynentach, należy jednak zaznaczyć, że na ewolucję tych drobnoustrojów mogą wpływać bariery fizyczne, bowiem, jak wykazały badania, filogenetyczne szczepy izolowane w Europie, Azji i Australii różnią się genetycznie od szczepów izolowanych w Ameryce Płn. (2).

Typ A wirusa grypy został podzielony na podtypy, na podstawie budowy hemaglutyniny (H), występującej w 16 odmianach, oraz neuraminidazy (N), występującej w 9 odmianach (2). Hemaglutynina będąca głównym antygenem powierzchniowym jest kodowana przez 4 segment łańcucha RNA. Pod względem chemicznym jest to glikoproteina, która została zidentyfikowana dzięki zdolności aglutynowania erytrocytów. Występuje ona w komórce w postaci nieczynnej H_0 . W wyniku licznych potranslacyjnych modyfikacji, a zwłaszcza trawienia przez enzymy proteolityczne w endosomach, które ma miejsce w czasie transportu wirusa do błony cytoplazmatycznej, ulega ona rozszczepieniu na 2 polipeptydy H1 i H2. Podatność H na cięcie jest ściśle skorelowana ze zjadliwością (wirulencją) szczepu. W przypadku szczepów apatogennych w miejscu połączenia H1 i H2 znajduje się pojedyncza arginina, w szczepach zjadliwych polipeptydy połączone są mostkiem cysteinowym. Hemaglutynina odgrywa ważną rolę w procesie przyłączania się i wnikania wirusa do komórki gospodarza. Jest ona wielofunkcyjnym białkiem o właściwościach fuzyjnych, dzięki którym możliwa jest integracja osłonki wirusa z odpowiednimi receptorami błonowymi komórek gospodarza. Przeciwciała przeciwko hemaglutynie odgrywają ważną rolę w procesie neutralizacji wirusa i zabezpieczają orga-

nizm przed zakażeniem. Jest ona miejscem głównych determinant antygenowych, a jej zmienność jest najważniejszym czynnikiem umożliwiającym wirusowi efektywne unikanie neutralizacji przez komórki odpornościowe organizmu, co utrudnia skuteczne kontrolowanie epidemii grypy drogą szczepień ochronnych.

Neuraminidaza jest enzymem glikoproteinowym rozkładającym kwas neuraminowy znajdujący się w receptorach komórkowych swoistych dla wirusa grypy i dlatego bierze udział w pierwszej fazie zakażenia. Jest ona kodowana przez 6 segment genomu wirusa. Enzym ten spełnia główną rolę przy uwalnianiu wirusów potomnych z zakażonych komórek. W przypadku jego braku wirus pozostaje połączony poprzez hemaglutyninę z receptorem komórkowym. Białko to posiada dwie cechy warunkujące zjadliwość wirusa: obecność C-końcowej lizyny oraz brak glikozylacji w pozycji 146 (2). Cechy te warunkują m.in. efektywne trawienie H, co także jest markerem wirulencji. Przeciwciała przeciwko neuraminidazie ograniczają rozsiewanie wirusa z zakażonych komórek.

W przyrodzie odnotowano występowanie niemal wszystkich możliwych kombinacji podtypów H i N, szczególnie w populacji ptactwa wodnego, która stanowi największy naturalny rezerwuuar wirusów grypy, zapewniający jego krążenie w przyrodzie. Jak podają Brown (3) oraz Olsen i wsp. (4) w populacji świń krążą obecnie zasadniczo cztery główne podtypy tego drobnoustroju: klasyczny o wzorze antygenowym H1N1, tzw. avian-like H1N1, tzw. human-like H3N2 oraz podtyp H1N2. Generalnie szczepy podtypu H1N1 i H1N2 są przyczyną ostrej postaci grypy, przebiegającej niekiedy ze znacznymi padnięciami, natomiast uważa się, że szczepy o wzorze antygenowym H3N2 nie mają większego znaczenia epizootycznego, pomimo że w 1984 r. niemal w całej Europie zanotowano liczne przypadki grypy świń, przebiegające z objawami typowymi dla ostrej postaci choroby, wywołane przez ten podtyp (3, 5). Szczepy o tym wzorze antygenowym powodowały także masowe zachorowania świń w USA, w drugiej połowie lat 90. ubiegłego wieku. W Kanadzie oraz USA od 1999 r. u świń występuje podtyp H4N6 (6). Poza wymienionymi podtypami w Anglii w 1992 r. oraz na Tajwanie w 2003 r. izolowano od świń szczepy H3N1 i H1N7, w Chinach w 2002 r. izolowano wirusa grypy ptasiej o wzorze antygenowym H9N2, natomiast w Holandii w 2003 r. oraz Wietnamie i Indonezji w 2005 r. szczepy ptasie podtypu H5N1 (7, 8, 9).

Na przestrzeni ostatnich kilku lat, przede wszystkim w chlewniach wielkotowarowych w kraju, obserwuje się występowanie ognisk grypy świń o dość gwałtownym

Swine influenza – etiology, epidemiology, management and public health consequences

Markowska-Daniel I., Pejsak Z. • Department of Swine Diseases, National Veterinary Research Institute, Puławy.

The aim of this article was to present current status on the epidemiology and management of influenza in pigs. Swine influenza is an acute, highly contagious, febrile respiratory disease caused by a type A influenza virus. It has high morbidity and rather low mortality. The swine influenza virus was first of influenza viruses to be isolated and identified. Infective virus is present in nasal and pharyngeal secretions and it spreads by aerosol droplets. Thus the best prevention measurement is to keep susceptible animals from the contact with infected ones. Since the virus is transmitted from swine to turkeys and humans any consideration of prevention and control must include measures to avoid infection of these species. Public health consequences of swine influenza may be serious. Authors discussed problems arising from the possibility of introducing swine virus to human population.

Keywords: swine influenza, prevention, control, public health.

przebiegu. Nasilenie przypadków zachorowań świń na grype zbiegło się w czasie z dość znacznym importem do Polski warchlaków, przede wszystkim z terenu Belgii i Holandii, mającym miejsce w 2004 r. Należy w tym miejscu stwierdzić, że w krajach tych omawianą chorobę notuje się często, pomimo prowadzenia masowych szczepień ochronnych. Wprawdzie brak bezpośrednich dowodów na poparcie tezy, że choroba została do Polski zawleczona wraz z importem zwierząt, ale jak wskazują na to wyniki badań prowadzonych w Zakładzie Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego w Puławach odsetek świń wykazujących typowe kliniczne objawy infekcji i dających pozytywny wynik w testach wirusologicznych był do tego czasu nieznacznym, w porównaniu do sytuacji obserwowanej obecnie.

Po raz pierwszy krajowe gospodarstwa trzody chlewnej były kompleksowo monitorowane w kierunku serokonwersji dla wirusa grypy świń (swine influenza virus – SIV) w latach 1998–1999 (10). Przeprowadzone wówczas badania wykazały wprawdzie obecność znacznego odsetka zwierząt posiadających we krwi swoiste dla wirusa grypy przeciwciała (35% seroreagentów dla podtypu H1N1 SIV oraz 29% seroreagentów dla ludzkiego szczepu wirusa grypy o wzorze antygenowym H3N2), ale były to prawdopodobnie zakażenia subkliniczne, bowiem miano badanych surowic było niskie, a ba-

daniami wirusologicznymi obecność wirusa grypy potwierdzono tylko w pojedynczych przypadkach. Szczegółowa analiza wyników wykazała ponadto, że 12% surowic reagowało swoiście z obydwoma użytymi w badaniach antygenami, co wskazuje na występowanie mieszanych zakażeń wywołanych przez różne typy antygenowe wirusa grypy świń. Oceniając sytuację epizootyczną w zakresie grypy świń w kraju, zaobserwowano także, że w regionie zachodniej Polski zarówno w populacji świń, jak i dzików przeważał typ świński H1N1, podczas gdy w regionach wschodnich typ ludzki H3N2.

Badania monitoringowe w kierunku grypy świń przeprowadzone w sezonie epizootycznym 2003/2004 wykazały obecność niższego odsetka seroreagentów dla tego zarazka (11). Wynosił on w populacji świń 8,2, 4,6 oraz 2,2%, odpowiednio dla podtypów H1N1, H3N2 oraz H1N2. Taka malejąca tendencja w zakresie krążenia wirusa grypy mogła sprzyjać wzrostowi wrażliwości stad na zakażenie i wystąpieniu ostrych przypadków choroby. Nie ulega wątpliwości, że notowany wynik jest konsekwencją modyfikacji zastosowanej techniki badawczej oraz przyjęcia innych kryteriów oceny wyników badań laboratoryjnych. Z drugiej strony wiąże się on także z poprawą zarządzania i warunków zoohigienicznych w wielu obiektach hodowlanych. Warto tu zaznaczyć, że sytuacja w zakresie występowania SIV w krajowej populacji świń zbliżona jest najbardziej do obserwowanej w Czechach i Irlandii, wyraźnie większe nasilenie zakażeń obserwowane jest natomiast w Belgii, Holandii i Hiszpanii (11). W ocenie aktualnej sytuacji epizootycznej w zakresie grypy świń w kraju interesującym wydaje się fakt, że w regionie zachodniej Polski, w populacji trzody chlewnej nadal przeważa typ H1N1, podczas gdy szczepy podtypów H1N2 oraz H3N2 rozprzestrzenione są na wyrównanym poziomie na obszarze całego kraju.

Replikując się w komórkach nabłonka dróg oddechowych, wirus grypy powoduje jego uszkodzenia, co otwiera bramę dla wtórnych zakażeń bakteryjnych (1). Działanie patogenne wirusa wzmagane jest najczęściej przez bakteryjną mikroflorę towarzyszącą z rodzajów: *Mycoplasma*, *Actinobacillus*, *Pasteurella* i *Bordetella*. Przyjmuje się również, że drobnoustrojem sprzyjającym wystąpieniu klinicznej formy grypy u świń jest zakażenie stada wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego. Z kolei wirus grypy świń uważany jest za jeden z głównych wirusowych czynników zespołu oddechowego u świń (4). Dodatkowo niekorzystne warunki środowiskowe, m.in. zimno, wilgoć, duża dobową amplituda temperatury, nadmierne zagęszcze-

nie zwierząt czy stres przyczyniają się do rozwoju zakażenia u świń.

Do zakażenia wirusem grypy świń dochodzi najczęściej drogą bezpośrednią przez kontakt z chorymi lub zakażonymi bezobjawowo zwierzętami, najczęściej drogą aerogenną (kropelkową) przez układ oddechowy. Wirus dostaje się do organizmu także przez układ pokarmowy i spojówki. Zakażenie wspomnianym patogenem następuje również drogą poziomą przez kontakt pośredni, m.in. poprzez kurz, zakażone sprzęty oraz obsługę.

Wirus wykazuje tropizm do komórek nabłonka nosa, krtani, tchawicy i oskrzeli. Do zakażenia komórek dochodzi w drodze endocytozy lub mniej efektywnej pinocytozy. Dzięki obecności neuraminidazy, rozszczepiającej kwas neuraminowy w receptorach komórkowych oraz hemaglutyniny, wirus łączy się ze swoistym receptorem komórkowym. Po połączeniu się z receptorem dostaje się on do cytoplazmy komórki, gdzie następuje uwalnianie jego struktur wewnętrznych (2). Replikacja i transkrypcja genomu ma miejsce w jądrze komórkowym. Białka wirusowe powstają w wyniku translacji mRNA. Namnożony wirus uwalnia się z komórki, powodując jednocześnie jej zniszczenie i rozprzestrzenienie się do komórek sąsiednich. Badania *in vitro* w hodowli komórek wykazały, że jeden cykl namnażania wirusa trwa około 4–6 godzin, co sugeruje, że po kilku cyklach liczba zakażonych lub uszkodzonych komórek jest tak duża, że dochodzi do wystąpienia klinicznych objawów zakażenia. Za pomocą mikroskopów skaningowego i elektronowego wykazano niemal zupełne zniszczenie nabłonka w tchawicy w ciągu 3 dni po doświadczalnym zakażeniu myszy.

Okres inkubacji choroby jest krótki i może wynosić od kilku godzin do kilku dni, zwykle 3–7 dni, w zależności od podtypu wirusa zakażającego, jego dawki, drogi zakażenia, gatunku zwierzęcia, wieku, stanu fizjologicznego, sprawności układu immunologicznego i czynników środowiskowych.

Objawy kliniczne towarzyszące grypie to głównie objawy zakażenia układu oddechowego, o różnym stopniu nasilenia. Po okresie inkubacji pojawiają się pierwsze objawy zakażenia w postaci wzrostu temperatury ciała do 41–42°C, posmutnienia, nagłego braku apetytu, niechęci do ruchu i napadowego kaszlu (4, 12). Obserwuje się także objawy mieszanej duszności i związany z nimi charakterystycznie podkaszany brzuch oraz tzw. karpi grzbiet, a także obrzęk powiek oraz surowiczy wyciek z nosa i oczu. Niekiedy objawom tym towarzyszą wymioty. W tym czasie świnie wyraźnie chudną. Charakterystyczną cechą jest to, że choroba przebiega jako entozootia, rozprzestrzenia się bardzo szyb-

ko, obejmując w ciągu 1–2 dni kolejno wszystkie sektory chlewni. W całym stadzie słychać napadowy kaszel, zwłaszcza rano po wejściu do chlewni, zadaniu paszy lub zmuszeniu zwierząt do ruchu. W przypadku nie powikłanego przebiegu objawy chorobowe utrzymują się kilka, zwykle około 5 dni i znikają nagle, tak szybko jak szybko się pojawiły. Uszkodzone z powodu replikacji wirusa komórki nabłonka dróg oddechowych stają się jednak często wrotami zakażenia dla wtórnych zakażeń bakteryjnych (4). Wykazano, że substancje uwalniane z zakażonych komórek nabłonka oraz z komórek fagocytujących cząsteczki wirusa, mogą sprzyjać rozwojowi bakterii przebywających w drogach oddechowych. Hamują one również funkcje komórek żernych, m.in. ich zdolność chemotaktyczną i fagocytarną. W przypadku nadkażenia bakteryjnego obraz kliniczny choroby może być zatem bardziej złożony, a czas jej trwania dłuższy. Cechą charakterystyczną zakażenia jest zachorowalność sięgająca niemal 100% stada, przy nieznacznej śmiertelności w granicach 1–4%. Rozpatrując przebieg choroby w wielu różnych stadach świń w kraju, można stwierdzić, że obecnie w chlewniach o pełnym cyklu produkcji choroba zazwyczaj zaczyna się w grupie warchlaków, które z reguły są, z racji wieku i sprawności układu immunologicznego, bardziej wrażliwe na zakażenia. W okresie kilku dni zachorowania obejmują tuczniaki, a później zwierzęta stada podstawowego. Niekiedy w stadzie dotkniętym grypą nie obserwuje się objawów klinicznych choroby u prosiąt osesków.

W przebiegu ostrej grypy świń, wywołwanej podtypem H1N1 pochodzenia ptasiego lub ludzkim podtypem H3N2 obserwuje się niekiedy ronienia, rodzenie martwych, uszkodzonych płodów lub mało licznych i słabych miotów, z których można wyizolować wirus grypy (4). Dotyczy to szczególnie macior, które przechorowały grypę w pierwszym trymestrze ciąży. Stwierdzono, że prosięta urodzone przez maciory, które przechorowały grypę w okresie ciąży były mniejsze i niektóre z nich ginęły. Uszkodzające działanie wirusa na płody wykazano także po sztucznym zakażeniu macior prośnych. Generalnie uważa się jednak, że wirus grypy świń nie jest bezpośrednio odpowiedzialny za problemy związane z rozrodem.

Zmiany anatomopatologiczne stwierdzone po przebyciu zakażenia są różnorodne i w znacznym stopniu zależą od patogenności szczepu. W badaniu sekcyjnym padłych zwierząt najczęściej stwierdza się zasinienie skóry podbrzusza i uszu. Główne zmiany obserwuje się w obrębie układu oddechowego w postaci nieżytych, włóknikowych lub śluzowo-ropnych stanów zapalnych, zacerwienia i obrzęku

blony śluzowej tchawicy i oskrzeli, obecności wysięku surowiczego w jamie opłucnej oraz dużej ilości śluzu w tchawicy i małych oskrzelikach, zawierającego złuszczone komórki nabłonka, limfocyty i rzęski (1, 4). Małe oskrzeliki są w wielu miejscach całkowicie wypełnione śluzem. W cięższych powikłanych przypadkach w wysięku oskrzeli i tchawicy widoczne są skrzepy krwi i włókniaka. Zmiany w postaci rozsianych ognisk zapalnych, koloru od jasno- do ciemnoczerwonego lub śliwkowego, zlokalizowane są we wszystkich płatach płuc, w tym głównie w przednich oraz środkowych, i obejmują często 60% powierzchni zajętych płatów. Bardzo charakterystyczne jest wyraźne oddzielenie się tkanki zmienionej zapalnie od niez zmienionej, przypominające linię narysowaną ołówkiem. Węzły chłonne śródpiersiowe i oskrzelowe są zazwyczaj wyraźnie powiększone. Podczas sekcji można zauważyć również naloty włóknikowe na opłucnej i zrosty opłucnej ściennej z opłucną płucną, a także zapalenie wsierdza i obecność zwiększonej ilości płynu z domieszką włókniaka w worku osierdziowym. U niektórych zwierząt widoczne jest powiększenie śledziony, obecność wysięku surowiczego w jamie otrzewnej, zapalenie surowiczej lub nieżyłoty stan zapalny w jelitach. Przy zakażeniach szczepami wysoce patogennymi obserwowano obecność ognisk martwiczych w narządach, np. wątrobie, śledzionie, nerkach i trzustce.

Straty związane z wystąpieniem zakażenia w stadach trzody chlewnej wynikają przede wszystkim z utraty apetytu i związanego z tym okresowego zahamowania przyrostów masy ciała. Szacuje się, że zwierzęta, które przechorowały ostrą postać choroby osiągają wagę rynkową z około dwutygodniowym opóźnieniem. Przyczyną strat gospodarczych mogą być dodatkowo ronienia, zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym okresie ciąży, tzn. pomiędzy 23 a 92 dniem ciąży (13). Dla przykładu w jednej z objętych badaniem ferm w czasie pierwszych 10 dni trwania zakażenia ogółem poroniło 71 macior i 4 pierwiastki, podczas gdy w okresie 10 dni poprzedzających wybuch choroby ronienia wystąpiły jedynie u 8 samic. Ekonomiczną konsekwencją przebytego zakażenia jest spadek skuteczności krycia wynikający prawdopodobnie z wczesnej zamieralności zarodków, spadek skuteczności wyproszeń oraz nawroty rui u krytych loch. Ewidencjonowane przez nas zaburzenia w rozrodzie w fermie wielkotowarowej dotkniętej grypą, w okresie kolejnych 10 tygodni po wybuchu choroby, wskazywały na obniżenie skuteczności wyproszeń z poziomu 81% (przed wystąpieniem zachorowań) do 58%; zmniejszenie się liczby żywo rodzących się prosiąt

w miotach przez 6 tygodni po zakażeniu stada; wzrost współczynnika śmiertelności w grupie prosiąt o 5,5%, w stawce warchlaków o około 23% oraz niemal dwukrotny wzrost padnięć w grupie tuczników, utrzymujący się we wszystkich trzech grupach wiekowych przez okres następných kilku tygodni. Najsilniej był on wyrażony w grupie tuczników, w której obserwowano także wzrost odsetka osobników z objawami wyniszczenia. Dodatkowo odsetek prosiąt martwo urodzonych w miotach zwiększył się o 2,7.

Jednym z ważnych elementów zwalczania grypy świń jest prawidłowe rozpoznanie choroby. Postawienie trafnej diagnozy możliwe jest w typowych przypadkach, kiedy zachorowują wszystkie albo większość świń, z charakterystycznymi objawami klinicznymi lub sekcyjnymi typowymi dla grypy. Zdarzają się jednak atypowe przypadki chorobowe, przebiegające, np. z wysoką gorączką, bez towarzyszących objawów oddechowych. Z tego względu rozpoznanie choroby powinno być poparte stosownymi badaniami laboratoryjnymi, w tym przede wszystkim izolacją wirusa lub jego materiału genetycznego od chorych zwierząt oraz badaniami serologicznymi.

Do badań wirusologicznych, polegających na izolacji wirusa z wykorzystaniem 10-dniowych zarodków kurzych SPF lub hodowli tkankowych, najbardziej przydatne są wymazy z nosa, które należy pobierać od zwierząt w okresie pierwszych 3–4 dni trwania choroby i przesłać do laboratorium zanurzone w roztworze fizjologicznym, PBS lub 40% glicerolu, w stanie schłodzonym. Od padłych lub ubitych zwierząt możliwa jest izolacja wirusa z tkanki płucnej, wykazującej zmiany anatomopatologiczne. Trzeba zaznaczyć, że próbki płuc należy pobierać z pogranicza tkanki zdrowej i zmienionej zapalnie.

Materiał genetyczny wirusa grypy można wykrywać przyżyciowo techniką PCR w krwi pełnej lub wymazach z nosa, pobranych od świń z gorączką lub pośmiertnie w wycinkach tkanki płucnej.

W związku z tym, że wirus grypy ma zdolność hemaglutynacji erytrocytów klasyczne metody rozpoznawcze grypy polegają na wykrywaniu swoistych dla wirusa przeciwciał metodą zahamowania hemaglutynacji. Wprawdzie swoiste przeciwciała pojawiają się w surowicy w 6–10 dni po zakażeniu, jednak do badań serologicznych najbardziej nadaje się materiał pobrany od świń nie wcześniej niż dwa tygodnie od stwierdzenia pierwszych objawów chorobowych. Najlepiej, gdy krew zostanie pobrana dwukrotnie – na początku choroby w okresie szczytu gorączki oraz po upływie 4 tygodni (4, 5). Czynne zakażenie określa się wówczas na podstawie analizy wyników

mianowania par surowic. Warto zaznaczyć, że wykazano, iż u świń obecność przeciwciał siarowych chroni przed wystąpieniem objawów choroby, ale nie chroni przed zakażeniem, dlatego w stadach, w których wirus krąży stale młode prosięta mogą ulegać zakażeniu w obecności przeciwciał matczynych w surowicy. Wykazano ponadto, że transmisje ludzkiej odmiany wirusa grypy do populacji świń mogą być szczegółowo badane i monitorowane przy użyciu metod serologicznych, natomiast świnię zakażoną sezonowo wirusem ptasim nie zawsze wykazują odpowiedź immunologiczną, dającą się potwierdzić serologicznie. Także świnię zakażoną naturalnie lub eksperymentalnie końsko-ludzkim reagentem o wzorze H1N7 nie wytwarzają przeciwciał na wykrywalnym poziomie, pomimo że wirus zdolny jest do replikacji w populacji trzody chlewnej. Taka sytuacja zmusza do stosowania bardziej precyzyjnych metod rozpoznawczych. Aktualnie wykorzystuje się metody molekularne bazujące na wykorzystaniu konserwatywnego fragmentu genu kodującego białko matrix lub nukleoproteinę. Poza tym w banku sekwencji umieszczone są sekwencje 15 typów hemaglutyniny i większości typów neuraminidazy, stanowiące matrycę wykorzystywaną w typowaniu genetycznym szczepów wirusa grypy testami PCR.

Omawiając zagadnienie rozpoznawania zakażeń powodowanych przez wirus grypy świń nie sposób nie poruszyć zagadnienia zmienności antygenowej drobnoustroju oraz wynikających z niej konsekwencji dla ochrony zdrowia publicznego. Jak podaje Webster (2), wirus grypy jest wyjątkowo plastyczny, tzn. z jednej strony ma bardzo dużą zdolność adaptacji do różnych gospodarzy, z drugiej zaś zdolność unikania ich układu odpornościowego, co pozwala na zakażenie wielu różnych gospodarzy, niezależnie od szerokości geograficznej i pory roku. Obecnie istnieją udokumentowane dowody na międzygatunkową transmisję wirusów grypy. Genetyka molekularna, sekwencjonowanie genów kodujących nukleoproteinę wirusa typu A i badania filogenetyczne jednoznacznie wskazują na ptasie pochodzenie wielu szczepów izolowanych od ssaków, w tym od ludzi. Z uwagi na wykazane bliskie pokrewieństwo między klasycznymi świńskimi szczepami H1N1 oraz ludzkim szczepem pandemicznym z 1918 r. zaproponowano, aby lata pomiędzy 1905 a 1914 uznać za początek wspólnego przodka ludzkich i klasycznych świńskich wirusów grypy, których geny pierwotnie wywodziły się od ptaków (2). Niemniej jednak to, czy wspomniany wirus najpierw został wprowadzony do populacji ludzi, a potem przeniesiony na świnię, czy też odwrotnie, pozostaje nadal niewyjaśnione.

Zmienność antygenowa wirusa grypy w sposób nierozdzielny związana jest z segmentową budową RNA. Należy zaznaczyć, że szczepy zwierzęce wirusa grypy, w tym również izolowane od świń, nie wykazują tendencji do tak częstych zmian genetycznych. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest prawdopodobnie fakt krótkiego życia tego gatunku zwierząt, przez co wirus nie jest narażony na ewolucyjną presję środowiska lub ze strony układu odpornościowego swojego naturalnego gospodarza i krąży w populacji w sposób ciągły, zakażając nowe, wrażliwe zwierzęta (3).

Istnieją dwa główne mechanizmy, za pomocą których wirus grypy potrafi ewoluować. Pierwszy z nich, określany szyftem lub skokiem antygenowym (antigenic shift) występuje na różnych szerokościach geograficznych. Polega on na reasortacji genów między różnymi szczepami w czasie zakażeń mieszanych. Warto dodać, że wymiana segmentów genomu możliwa jest pomiędzy szczepami pochodzącymi od różnych gatunków. Reasortację antygenową stwierdzano pomiędzy wirusami ludzkimi, świńskimi oraz ptasimi. Nowo powstałe warianty wirusa, izolowane od pierwotnych gospodarzy, zwykle różniły się budową antygenową (14). Warto podkreślić, że na ewolucyjną presję ze strony środowiska, zwłaszcza przez przeciwciała neutralizujące generowane u zakażonego zwierzęcia, bardziej narażone są geny kodujące białka powierzchniowe H oraz N i dlatego ich ewolucja i reasortacja następuje częściej. Konsekwencją reasortacji segmentów kodujących antygeny H lub N jest powstawanie nowych szczepów, wykazujących znaczną patogenność, ponieważ napotykały one wrażliwą, nie uodpornioną tymi szczepami populację. Istniejące przeciwciała nie są zdolne do neutralizacji nowo powstałego wirusa, gdyż nie rozpoznają receptorów specyficznych dla takiego podtypu. Zakażenia zwierząt zmodyfikowanymi genetycznie typami wirusa grypy stanowią znaczący element w ewolucji ludzkiej odmiany wirusa.

Proces reasortacji genów wiąże się ściśle z przełamaniem bariery gatunkowej, głównie ptaki-świnie-człowiek, przy czym znaczny należy, że świnie stanowią ogniwem pośrednim w międzygatunkowej transmisji tych zakażeń (1, 4, 15). Przykładem opisanych zjawisk mogą być epidemie grypy świń o ciężkim przebiegu, rejestrowane we Włoszech, w latach 80. ubiegłego wieku oraz w Wielkiej Brytanii, w latach 1990–1992, wywołane przez szczepy podtypu H1N2, powstałe w wyniku reasortacji genów pomiędzy świńskim szczepem pochodzenia ptasiego o wzorze antygenowym H1N1 oraz szczepem „human-like” o wzorze antygenowym H3N2 (16). Należy dodać, że szczep H1N2 rozprzestrzenił

się w kolejnych latach w pozostałych krajach europejskich (17). Proces reasortacji materiału genetycznego wirusa grypy może być bardziej złożony. W badaniach nad izolatem H3N2 w USA stwierdzono, że jest on potrójnym reasortantem, zawierającym komponenty wirusa typów ludzkiego, świńskiego, a także ptasiego (18).

Przekroczenie bariery gatunkowej może być konsekwencją substytucji aminokwasowej. Taka sytuacja miała miejsce podczas wybuchów grypy świń w Irlandii w latach 1991–1998. Lin i wsp. (19) stwierdzili wówczas wprowadzenie szczepu H1N1 ptasiego pochodzenia do populacji świń, w których leucyna w pozycji 226 łańcucha H uległa wymianie na glutaminę, zaś kwas glutaminowy (typowy dla ptasiej odmiany wirusa) zamieniony został w pozycji 190 na kwas asparaginowy (występujący w odmianach ludzkiej i świńskiej).

Drugi mechanizm zmienności wirusa grypy polega na powolnej ewolucji, mającej charakter stopniowo utrwalających się mutacji punktowych w segmentach RNA kodujących antygeny powierzchniowe, określonej jako przesunięcie lub dryft genetyczny (antigenic drift). Powoduje to powstawanie wariantów, z których każdy kolejny tylko nieznacznie różni się od poprzedniego, jednak na tyle, że staje się niewrażliwy na indukowane przez niego przeciwciała. Zmiany tego typu są mniej groźne, gdyż zwykle zachowana jest częściowa kompetencja immunologiczna organizmu, która chroni przed zakażeniem takim szczepem. Obszarem, w którym dochodzi najczęściej do zamiany aminokwasów jest łańcuch białkowy epitopu hemaglutyniny. Innym miejscem powstawania wariantów na drodze dryftu genetycznego jest gen kodujący nukleoproteinę (NP), białko wiążące i stabilizujące RNA wirusa, uznawane za główny czynnik determinujący specyficzność gatunkową. Antygenowa zmienność wirusa grypy, wynikająca ze zmiany aminokwasów w łańcuchu białkowym epitopu H, wpływa bezpośrednio na możliwość łączenia się z receptorami określonych gospodarzy (20, 21).

Zapobieganie grypie świń polega głównie na stosowaniu reżimu sanitarnego oraz ścisłej izolacji ferm drobiu domowego oraz świń ze względu na możliwość transmisji wirusów między tymi gatunkami oraz izolacji chlewni przed kontaktem z wędrownymi ptakami dzikimi.

Ze względu na występowanie licznych podtypów wirusa grypy, różniących się antygenowo oraz znaczną ich zmiennością, skuteczność immunoprofilaktyki tej choroby jest ograniczona. Uważa się, że immunizowane zwierzęta, przy kontakcie z wirusem terenowym często ulegają zakażeniu i wydają wirus nie wykazując przy tym klinicznych objawów infekcji, co może po-

wodować utrwalenie zarazka w środowisku. Generalnie nie stosuje się zatem masowych szczepień ochronnych świń przeciwko tej chorobie. W niektórych krajach europejskich, np. w Belgii i Wielkiej Brytanii, rozpowszechnione jest uodpornianie świń szczepionkami zawierającymi inaktywowany antygen H1N1 i H3N2, z dodatkiem adiuwantu olejowego (17). Biopreparaty te stosuje się dwukrotnie w odstępie 3 tygodni, uodporniając przede wszystkim warchlaki.

W przypadku wystąpienia choroby w stadzie należy przede wszystkim zadbać o poprawę warunków zoohigienicznych fermy. Świnom należy zapewnić suche, ciepłe legowiska, wolne od kurzu powietrze, stały dostęp do wody oraz spokój (4). Korzystne jest między innymi włączenie dodatkowego ogrzewania w porodówkach oraz warchlakarniach. Biorąc pod uwagę fakt, że gorączkujące świniom niemal całkowicie tracą apetyt, ze względów ekonomicznych należy istotnie ograniczyć dawkę paszy. Należy także podjąć leczenie chorujących świń, podając im wodę do picia wzbogaconą dodatkiem witaminy C. Korzystne efekty uzyskuje się podając doustnie paracetamol w postaci 10% granulatu zmieszanego z wodą lub paszą w ilości 30 mg/kg m.c. na dobę, w dwóch dawkach przez 5 dni.

W związku z tym, że zachorowania na grypę wikłane są przez zakażenia bakteryjne zasadne jest podawanie antybiotyków w celu zahamowania rozwoju wtórnych zakażeń. Dowiedziono wielokrotnie, że nie podanie świńom osłonowo stosowanego antybiotyku, wydłuża znacznie czas trwania choroby oraz potęguje występowanie komplikacji związanych z wtórnymi zakażeniami. Aktualnie najlepsze efekty daje doksycyklina lub skojarzone stosowanie doksycykliny i linkomycyny. Należy zwrócić uwagę, że antybiotyki powinny być stosowane w wodzie do picia, w maksymalnych zalecanych przez producenta dawkach. Podawanie antybiotyku należy rozpocząć natychmiast po ujawnieniu się pierwszych objawów grypy (nagły spadek apetytu u znacznej liczby zwierząt) i kontynuować przez 5–7 dni.

W celu zapobiegania powikłaniom zasadne jest stosowanie środków wykrztuśnych opartych na chlorowodorku bromheksydyny. Niekiedy zaleca się dodatkowe podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Krażenie w populacji świń szczepów patogennych dla człowieka stanowi o potencjalnym zagrożeniu, które wielokrotnie znalazło potwierdzenie w faktach epidemiologicznych. Dowodem na to, że świnie mogą być rezerwuarem wirusa grypy mogą być wyniki badań serologicznych pracowników rzeźni, które potwierdza-

ją, że wirusy grypy świń są przenoszone na człowieka stosunkowo często. Badania Olsena i wsp. (22) wykazały, że w 17 spośród przebadanych 74 gospodarstw odchowujących świnię, farmerzy, ich rodziny lub pracownicy obsługi zwierząt posiadali przeciwciała dla wirusa grypy świń. Campitelli i wsp. (23) na podstawie przeprowadzonych badań uważają, że około 20% osób stykających się zawodowo ze świnią posiada we krwi swoiste przeciwciała; dane krajowe wskazują, że w warunkach chowu wielkostadnego odsetek ten jest znacznie wyższy i może sięgać nawet 47 (11). Wentworth i wsp. (24) stwierdzili zakażenia ludzi biorących udział w pobieraniu wymazów z nosa świń doświadczalnie zakażonym wirusem typu H1N1.

Zważywszy ryzyko kolejnej pandemii grypy oraz biorąc pod uwagę przedstawione powyżej fakty należy zaznaczyć, że wprawdzie zasadniczo szczepy świńskie wykazują ograniczoną zdolność do przenoszenia się od świń do ludzi niemniej jednak częste wprowadzanie nowych wariantów wirusa może być przyczyną pandemii, a zatem monitorowanie sytuacji epizootycznej w zakresie grypy w stadach trzody chlewnej wydaje się w pełni celowe i uzasadnione.

Piśmiennictwo

- Hinshaw V. S., Olsen C. W., McGregor M.: The role of pigs in influenza virus ecology. W: *Options for the Control of Influenza*. Brown L. E., Hampson A. W., Webster R. G. (edit.), Elsevier Sci. 1996, s. 525–529.
- Webster R. G.: Influenza viruses (Orthomyxoviridae). W: *Encyclopedia of Virology*. Granoff F., Webster R. G. (edit), vol.2, Academic Press, San Diego 1999, s. 824–829.
- Brown I. H.: The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Vet. Microbiol.* 2000, **74**, 29–46.
- Olsen C. W., Brown I. H., Easterday B. C., Van Reeth K.: Swine influenza. W: *Diseases of Swine*. Straw B. E., Zimmermann J. J., D'Allaire S., Taylor D. J. (edit.), 9th ed., Blackwell Publishing, 2005, s. 469–478.
- Brown I. H.: *Epizootiology of influenza in pigs in Great Britain with emphasis on characterization of viruses isolated since 1986*. PhD Thesis, Weybridge 1996.
- Karasin A. L., Brown I. H., Carman S., Olsen C. W.: Isolation and characterization of H4N6 avian influenza viruses from pigs with pneumonia in Canada. *J. Virol.* 2000, **74**, 9322–9327.
- Karasin A. L., West K., Carman S., Olsen C. W.: Characterization of avian H3N3 and H1N1 influenza A viruses isolated from pigs in Canada. *J. Clin. Microbiol.* 2004, **42**, 4349–4354.
- Ninomiya A., Takada A., Okazaki K., Shortridge K. F., Kida H.: Seroepidemiological evidence of avian H4, H5 and H9 influenza A virus transmission to pigs in southeastern China. *Vet. Microbiol.* 2002, **88**, 107–114.
- Peiris J. S. M., Guan Y., Markewell D., Ghose P., Webster R. G., Shortridge K. F.: Cocirculation of avian H9N2 and contemporary „human” H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment. *J. Virol.* 2001, **75**, 9679–9686.
- Markowska-Daniel I., Pejsak Z.: Rozprzestrzenienie zakażeń wirusem grypy w populacji świń i dzików w Polsce. *Medycyna Wet.* 1999, **55**, 302–304.
- Markowska-Daniel I., Kowalczyk A.: Występowanie wirusów grypy świń w Polsce. *Medycyna Wet.* 2005, **61**, 669–672.
- Markowska-Daniel I., Pejsak Z.: Przypadek ostrej grypy świń w fermie wielkotowarowej. *Medycyna Wet.* 2001, **57**, 178–180.
- Pejsak Z., Markowska-Daniel I., Kowalczyk A., Jabłoński A., Kozaczyński W., Loda M.: Zaburzenia w rozrodzie związane z wybuchem grypy świń w fermie wielkotowarowej. *Medycyna Wet.* 2005, **61**, 1154–1159.
- Schweiger B., Zadow I., Heckler R.: Antigenic drift and variability of influenza viruses. *Med. Microbiol. Immunol.* 2002, **191**, 133–138.
- Scholtissek C.: Molecular evolution of influenza viruses. *Virus Genes* 1995, **11**, 209–215.
- Brown I. H., Chakraverty P., Harris P. A., Alexander D. J.: Disease outbreaks in pigs in Great Britain due to an influenza A virus of H1N2 subtype. *Vet. Rec.* 1995, **36**, 328–329.
- Van Reeth K., Labarque G., De Clercq S., Pensaert M.: Efficacy of vaccination of pigs with different H1N1 swine influenza viruses using a recent challenge strain and different parameters of protection. *Vaccine* 2001, **19**, 4479–4486.
- Webby R. J., Swenson S. L., Krauss S. L., Gerrish P. J., Goyal S. M., Webster R. G.: Evolution of swine H3N2 influenza viruses in the United States. *J. Virol.* 2000, **74**, 8243–8251.
- Lin Y. P., Bennett M., Greorgy V., Grambas S., Ragazzoli V., Lenihan P., Hay A.: Emergence of distinct avian-like influenza A H1N1 viruses in pigs in Ireland and their reassortment with cocirculating H3N2 viruses. *Intern. Congr. Series* 2004, **1263**, 209–213.
- Ito T., Kida H., Kawaoka Y.: Receptors of influenza A viruses: Implications for the role of pigs for the generation of pandemic human influenza viruses. W: *Options for the Control of Influenza*. Brown L. E., Hampson A. W., Webster R. G. (edit), Elsevier Sci., 1996, s. 516–520.
- Matrosovich M., Tuzikov A., Bovin N., Gambaryan A., Klimov A., Castrucci M. R., Donatelli I., Kawaoka Y.: Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals. *J. Virol.* 2000, **74**, 8502–8512.
- Olsen C. W., Brammer L., Easterday B. C., Arden N., Belay E., Baker I., Cox N. J.: Serological evidence of H1 swine influenza virus infection in swine farm residents and employees. *Emerging Infect. Dis.* 2002, **8**, 814–819.
- Campitelli L., Donatelli I., Foni E.: Continued evolution of H1N1 and H3N2 influenza viruses in pigs in Italy. *Virology* 1997, **232**, 310–318.
- Wentworth D. E., McGregor M. W., Macklin M. D., Neumann V., Hinshaw V. S.: Transmission of swine influenza virus to humans after exposure to experimentally infected pigs. *J. Infect. Dis.* 1997, **175**, 7–15.