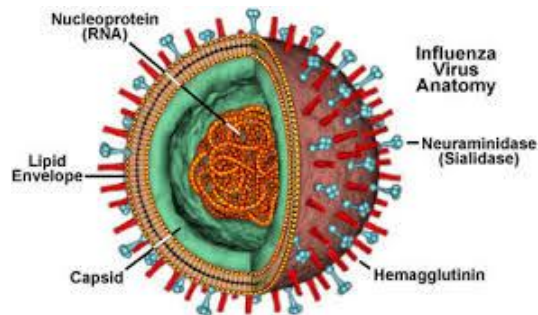


שפעת עופות – עדכון זנים חדשים



שאול ויטמן-זילבר

הקדמה

- מחלת **שפעת העופות מסוג H9N2** זוהתה לראשונה בישראל בשנת 2000. המחלה נפוצה בכל העולם ומוכרת באסיה, במזרח התיכון ובישראל כמחלה אנדמית בתרנגולות ובתרנגולי הודו.



- מקורם של כל נגיפי השפעת אשר בודדו בארץ הינו בשושלת נגיפים שהופיעה בהונג-קונג בשנת 1997 בשלווים (A/quail/Hong Kong/G1/97).



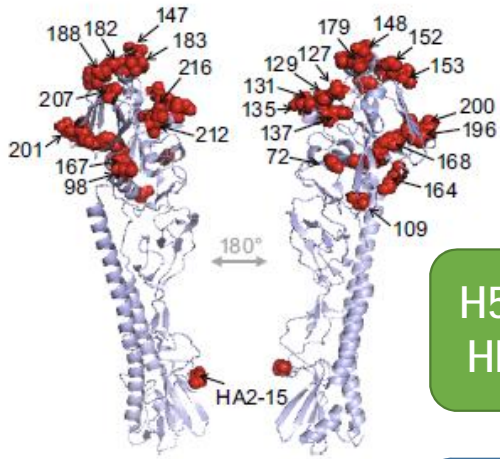
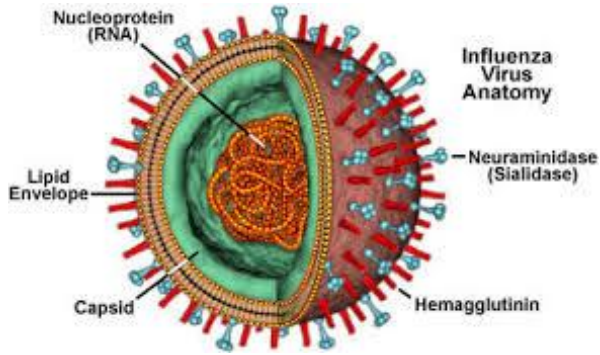
הקדמה

- על-פי שיטת החלוקה הקלאסית, ניתן לסווג את הבידודים שחדרו לארץ ל-5 צברים: (הקריטריון להופעת צבר חדש הינו שונות של כ- 10% ברצף חומצות הגרעין ושל 4-5% ברצף חומצות האמינו בגן HA).

- **צבר I**, זוהה בפרוזדור ירושלים וכפר ויתקין בשנת 2000. משנת 2001 עד לשנת 2003 סווגו הבידודים ל**צבר II**. בין 2003-2006 סווגו הבידודים ל**צבר III**. מסוף שנת 2006 ועד שנת 2013 סווגו הבידודים ל**צבר IV** ומנובמבר 2011 הופיעו במקביל גם נגיפים אשר סווגו כ**צבר V**.

- על פי ניתוחים פילוגנטיים מתקדמים ניתן להעריך כי מקורם של צברים I-III במזרח הרחוק, נגיפי צבר IV הגיעו ממצריים ונגיפי צבר V חדרו מערב הסעודית.





H9N2
LPAI

H5N1
HPAI

H5N1
LPAI

סיווג נגיפי שפעת

• סיווג סרולוגי:

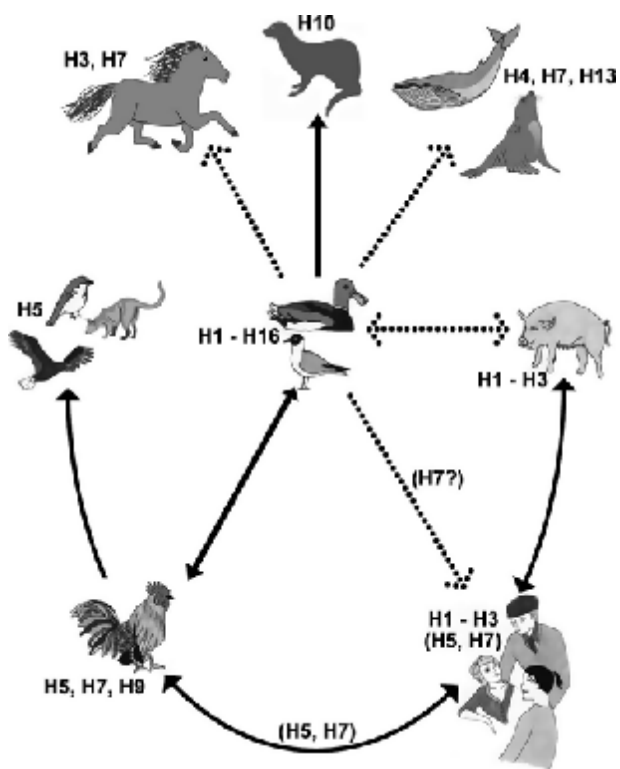
- Hemagglutinin (H 1-16)
- Neuraminidase (N 1-9)

• סיווג פתולוגי:

- Low Pathogenicity (LPAI)
- High Pathogenicity (HPAI)

אפידמיולוגיה

תפוצת הזנים השונים:



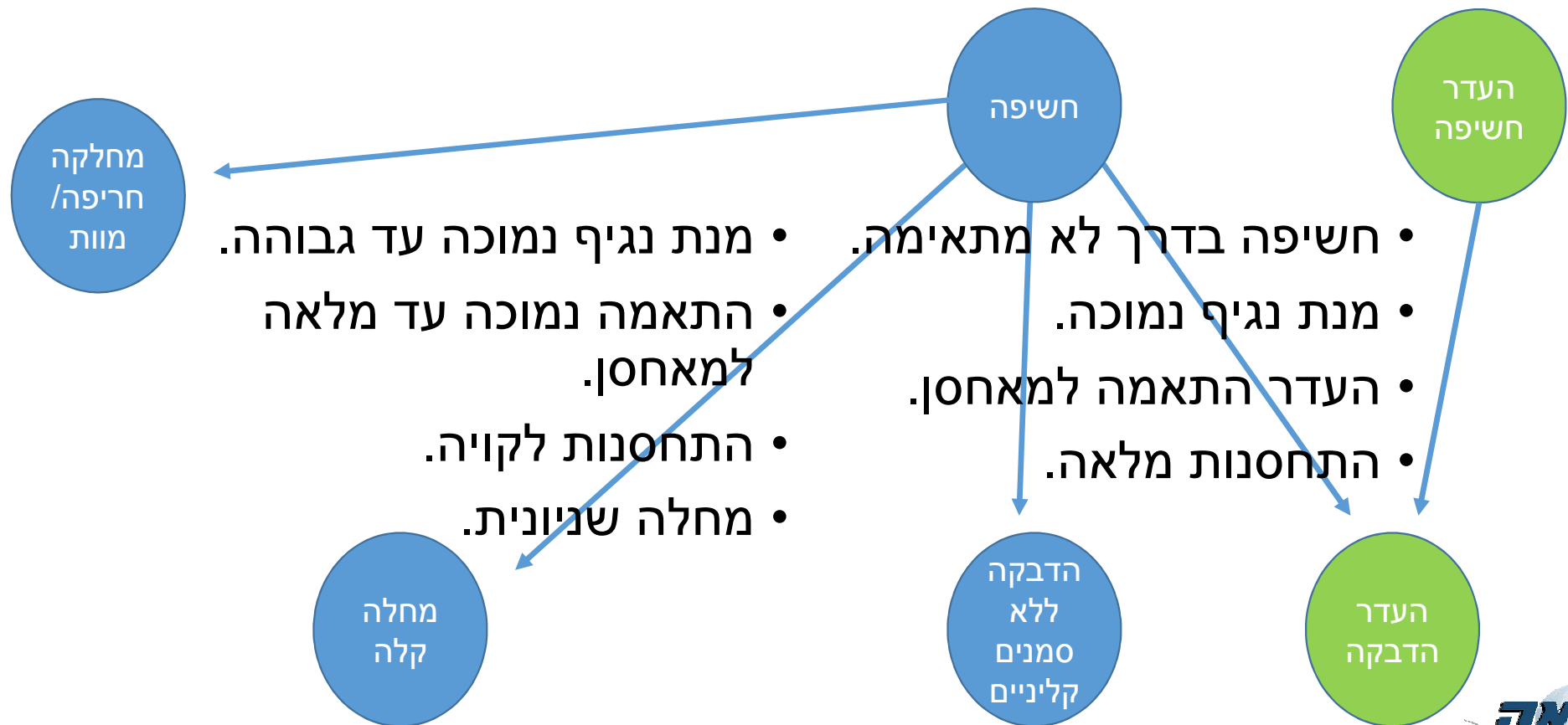
תרנגוליים	חופמאים	אווזיים	סוס	חזיר	אדם	HA
++	+	+		++	+	H1
+	+	+			++	H2
++	++	++	++	++	++	H3
+	+	++		±		H4
++	+	+		±	±	H5
+	+	++				H6
++	+	+	++	±	±	H7
±		±				H8
++	++	+		±	±	H9



פתוביולוגיה

- באופן כללי, נגיפי שפעת העופות עוברים **הסתגלות** (אדפטציה) לסוג מאחסן אחד.
- זנים המדביקים עופות בר, מתרבים **במערכת העיכול** ומופרשים בלשלת. הדבקה זו, בד"כ, אינה גורמת לתחלואה.
- במעבר לעופות ביתיים ולאחר תהליך הסתגלות, הנגיף מתרבה בכמויות גדולות ועשוי לגרום לפתולוגיות **במערכת הנשימה**, מערכת העיכול ומערכת הרבייה, להרס תאים ומוות.
- הדבקה בין עופות רגישים מושפעת מ- עומס זיהומי, דרך ומשך ההפרשה, צפיפות, תנאי סביבה והעברה מכנית.

מודל הדבקה



חשיפה והעברה אופקית

1. **מגע ישיר עם עופות נגועים** – הגורם היעיל ביותר בשל העומס הזיהומי הגבוה.

2. מגע עם ציוד או חומרים מזוהמים.

3. עובדים – מגפיים, ביגוד.

4. מים מזוהמים.

5. אויר מזוהם – חלקיקי אבק, טיפות מים.



הסתגלות

- **הדבקה בין מאחסנים מאותו סוג** – ההדבקה הכי פשוטה ונפוצה.
- **הדבקה בין מאחסנים שונים** – מתרחשת בין מאחסנים דומים, למשל:
(תרנגולות – ת.הודו) אך עשויה להתרחש בין מאחסנים פחות דומים
(ברוזים – תרנגולות). באופן נדיר, תתקיים העברה בין מאחסנים שונים מאוד (תרנגולות – אדם).

• גורמים מסייעים:

- גידול מעורב של עופות (ברוזים עם תרנגולות).
- נוכחות בע"ח צעירים הרגישים יותר להדבקה.
- צפיפות – מעלה את הסיכוי לחשיפה.
- מזג אוויר קריר ולח.



תקופת דגירה, תקופת הדבקה

- **"תקופת דגירה"**: 3-14 יום (הדבקה טבעית).
- ההפרשה מתחילה טרם הופעת סימני מחלה ונמשכת גם לאחר היעלמותם.
- **"תקופת הדבקה"**: נמשכת מיום זיהוי הנגיף בעוף ועד למועד היעלמותו (במטושי קנה/ביב). תקופת ההדבקה משמעותית יותר במניעת העברה ובקרת מחלה מאשר תקופת דגירה.
- גורמים משפיעים על "תקופת ההדבקה":
 - עומס נגיפי.
 - דרך ההדבקה.
 - תנאי סביבה.
 - רגישות אמצעי זיהוי ההדבקה.

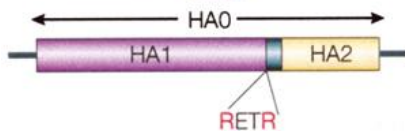
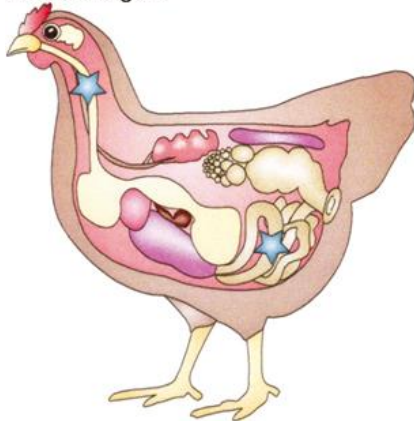


מאגר הנגיף באוכלוסייה ובסביבה

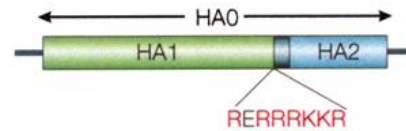
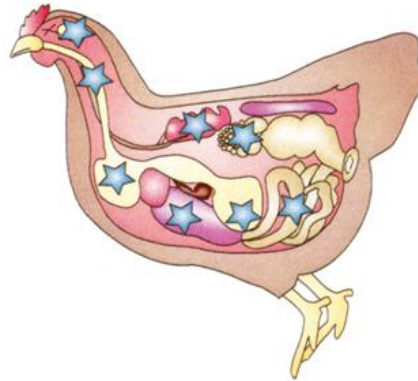
- משך ההפרשה האופייני בעוף בודד הוא בין 7-10 ימים.
- הנגיף יכול להישאר באוכלוסייה לתקופת זמן ארוכה יותר.
- הנגיף לא מדביק את כל הלהקה באותו הזמן.
- עקה סביבתית.
- הכנסת בע"ח צעירים למשק.
- עופות מודבקים מפרישים את הנגיף לסביבה מהנחיריים, מהפה, ומהביב.
- שרידות בסביבה:
 - 105 יום בתנאי כפור, 35 יום ב-4°C, 7 ימים ב-20°C, 4 ימים ב-32°C (H5N1).

פתולוגיה (H9N2)

LPAI
Proteases localized in respiratory and intestinal organs



HPAI
Ubiquitous proteases



- התרבות הנגיף ברקמת היעד תלויה בנוכחות "אנזימי ביקוע" (טריפסין, פורין).
- רק תאי אפיתל המכילים את אנזימי הביקוע חשופים להדבקה.
- בתרנגולות ההתרבות הראשונית נעשית באפיתל מערכת הנשימה העליונה.
- התחלואה/תמותה נגרמות בעיקר מהנזק הרקמתי במערכת הנשימה.
- גורמי תחלואה משניים (זיהום חיידקי, פטרייתי או נגיפי) מחריפים את התחלואה.

סימנים קליניים (H9N2)



- שיעור תחלואה גבוה (>50%), שיעור תמותה נמוך (<5%).
- סימני מערכת נשימה מתונים עד חמורים:

- שיעול
- עיטוש
- חרחורים
- דימוע



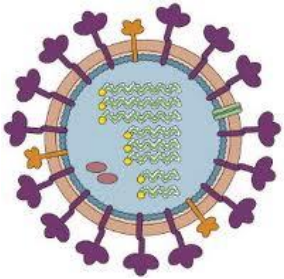
- ירידה בשיעור הטלה.
- הצטופפות.
- נוצות סמורות.
- תשישות.
- ירידה בצריכת מזון ומים.
- לעיתים שלשולים.



סימנים פתולוגיים

- דלקת רירית האף והסינוסים
- נפיחות סינוס (בעיקר בת. הודו).
- נזלת.
- דלקת קנה נשימה.
- דלקת ריאות.
- דלקת שקיקי אויר.
- דלקת צינור הטלה.

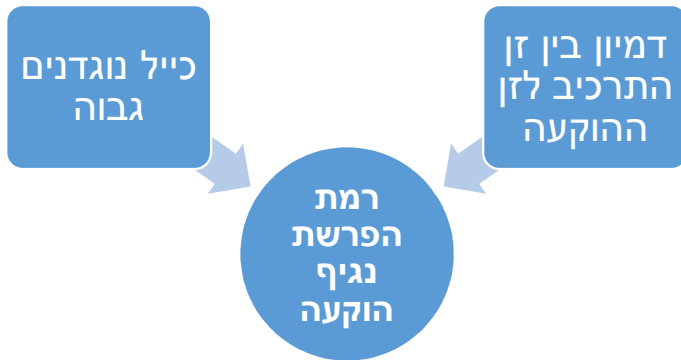




התחסנות

- הדבקה בנגיף או שימוש בתרכיבים, מעוררים תגובה נוגדנית מערכתית ומקומית.
- החל מ- 5 ימים לאחר ההדבקה מופיעים נוגדנים כנגד חלבוני הנגיף, אבל רק **נוגדנים כנגד חלבוני המעטפת של הנגיף (HA ו-NA)** נחשבים מנטרלים.
- **נוגדנים כנגד חלבון ה-HA הם ספציפיים – הם ינטרלו רק נגיפי שפעת בעלי חלבוני HA דומים.**
- נוגדנים כנגד חלבוני NA גם כן נחשבים מנטרלים אך נדרש כייל נוגדנים גבוה יותר בהשוואה לכייל נוגדני HA.

תרכיב אידיאלי



1. ימנע או יצמצם **סימנים קליניים**.
 2. ימנע או יצמצם **הפרשת נגיפים לסביבה** – מושפע מאוד משינויים בזני השדה.
 3. יעלה את **סף הרגישות** – תידרש כמות נגיפים גדולה כדי ליצור הדבקה.
 4. יכולת הבדלה מזן שדה.
- תרנגולות שחוסנו בתרכיב **השונה בכ- 15%** ברצף ח.אמינו מנגיף השדה, יהיו מוגנות קלינית אך חשופות להדבקה והפרשה.
 - ככל שהדמיון בין התרכיב לזן השדה גבוה יותר כך כמות ההפרשה של נגיף ההוקעה תרד.
 - ככל שכייל הנוגדנים יהיה גבוה יותר כך יפחתו הסמנים הקליניים וההפרשה תרד.

תרכיבים מומתים

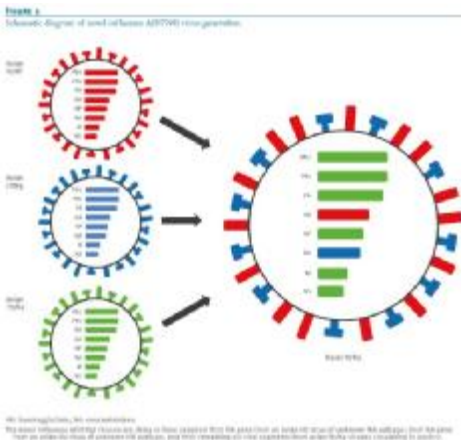
- מבוססים על נגיף שבודד ממוקדי תחלואה.
- הנגיף עובר המתה ומעורבב עם שמן מינרלי ליצירת אמולסיה.
- יעילותם למנוע סימני מחלה ותמותה תועדה במחקרים רבים.
- שימוש נכון בתרכיב **מגביר את עמידות** העופות להדבקות בנגיף, **מפחית את מספר הפרטים המפרישים** ואת **כמות הנגיף המופרשת** ובכך מונע הדבקות מגע.
- בארץ:
 - החל משנת 2002 – שימוש בתרכיב מומת מבוסס בידוד "עמק חפר".
 - אוקטובר 2008 – מעבר לשימוש בתרכיב מומת מבוסס בידוד "215".
 - מרץ 2014 – הכנסה לשימוש תרכיבים מומתים המכילים קבוצות 5 ו- 4D.



מדוע לשנות זן תרכיב?

- שינוי מתמיד של נגיפי השדה
- חדירת זני נגיף חדשים מאזורים גאוגרפיים שונים.
- שינוי גנטי של אוכלוסיות קיימות:
- Drift – מוטציות נקודתיות בגן HA או NA. מתרחש ספונטנית ומסתייע בחיסוניות לקויה.
- Shift – החלפה של גנים בין שני נגיפים שהדביקו תא אחד. גורם ליצירת זן חדש לחלוטין.

- זן תרכיב אימונוגני יותר בהשוואה לזן הקיים.



כיצד בודקים התאמה בין זן תרכיב לזן שדה?

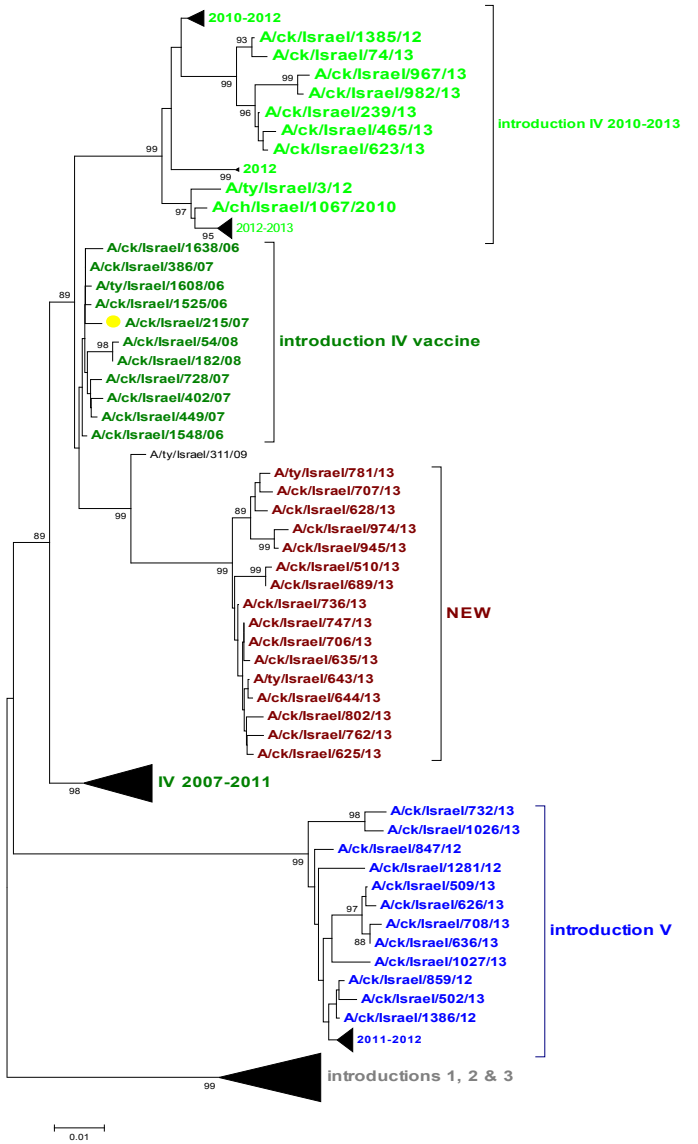
- השיטה המקובלת היא מבחן עיכוב הצמדה (Hemagglutination Inhibition – HI)
- במבחן, מצליבים בין בידודי שדה שונים לדוגמאות סרה שונות:

D	C	B	A	סרה / נגיף
512	64	128	512	A
64	32	640	64	B
32	640	32	64	C
512	64	32	512	D

- עץ פילוגנטי – בדיקת קירבה גנטית בין נגיפים (מקטע HA1).
- הוקעה.

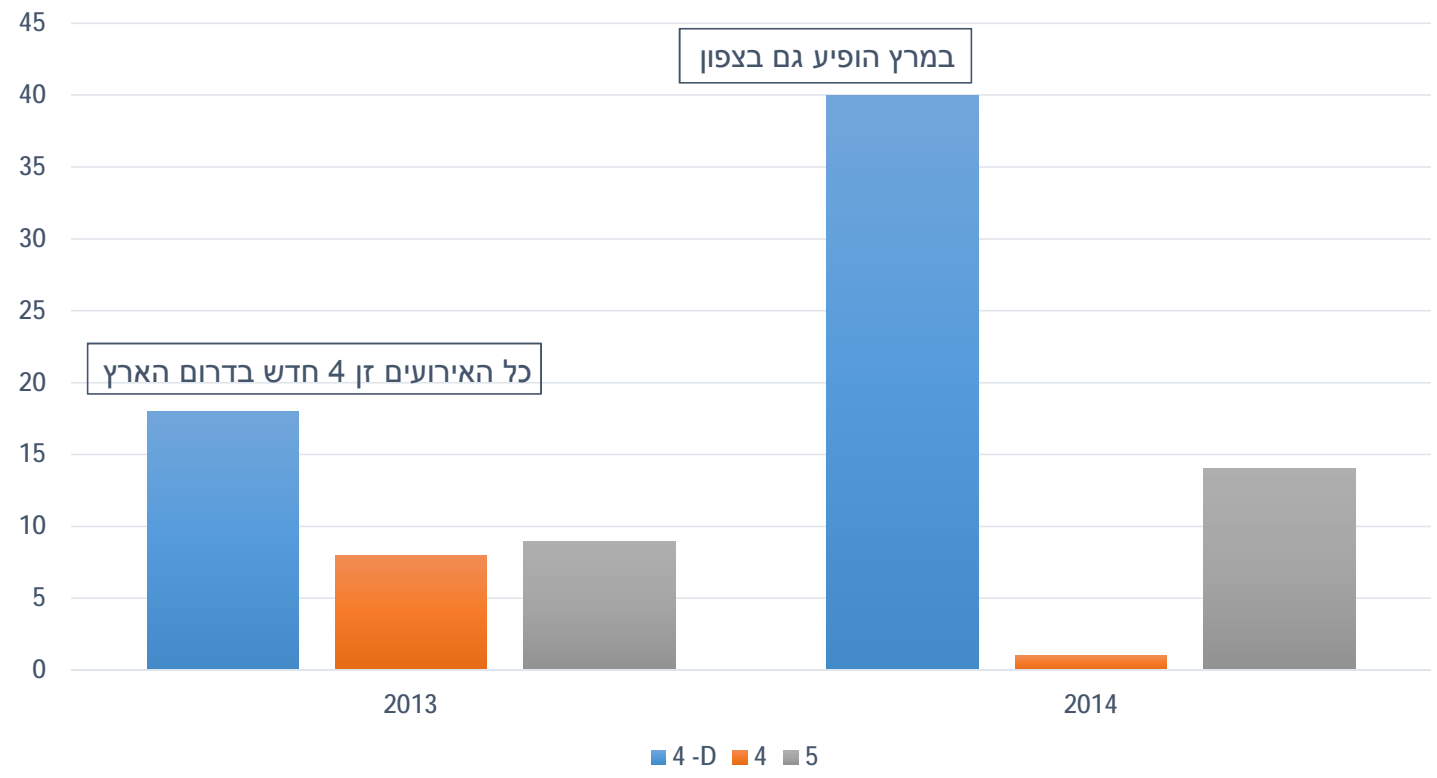
בדיקת קירבה גנטית

	IV-D	V	IV-C
IV-D			
V	11±1		
IV-C	7.1±0.8	11±0.9	
IV-A	4.2±0.6	8.6±0.9	3.8±0.5



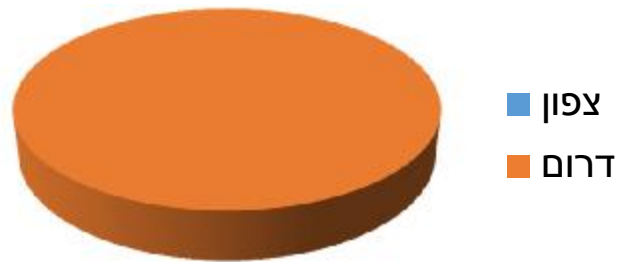
סיווג בידודי שפעת חדשים

מספר להקות
בכל סיווג

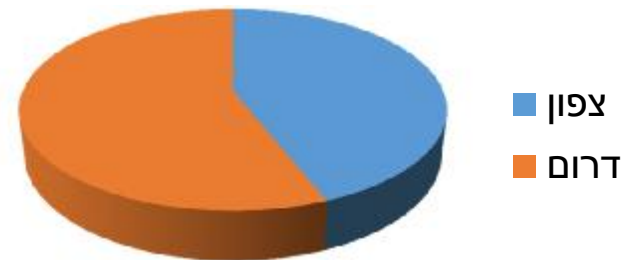


ניתוח נתוני סיווג*

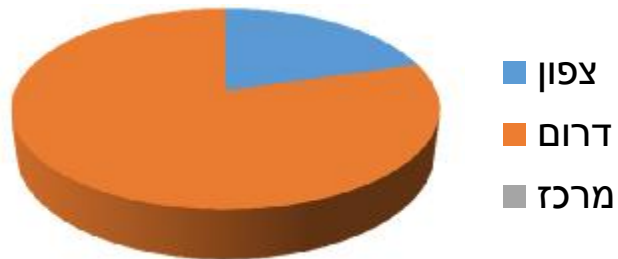
2013 -4



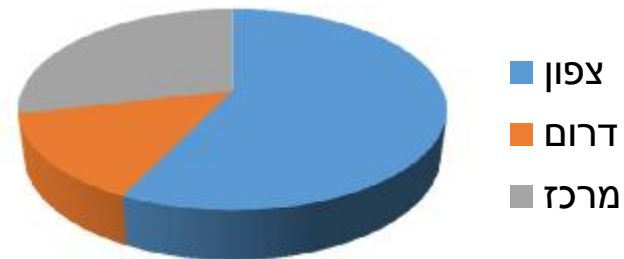
2013 -5



2014 -4

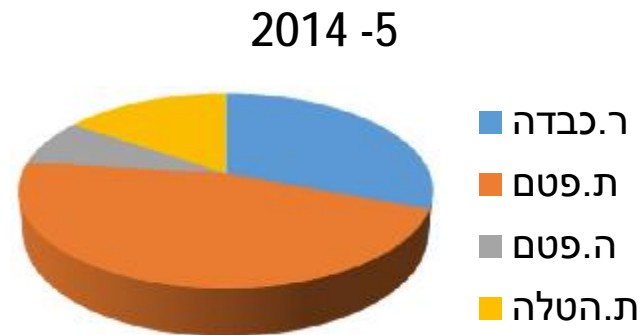
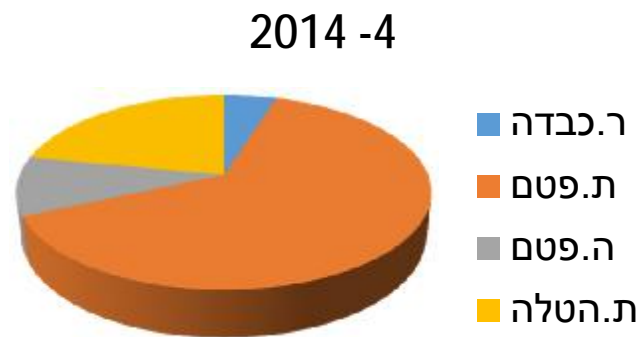
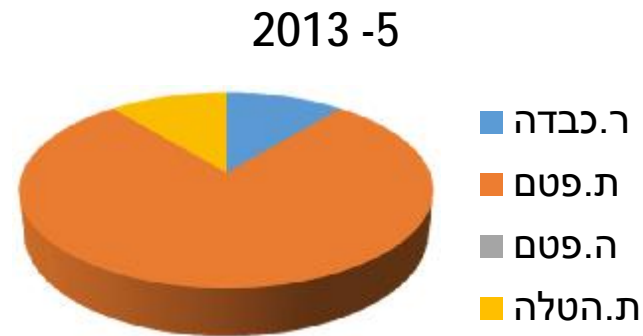
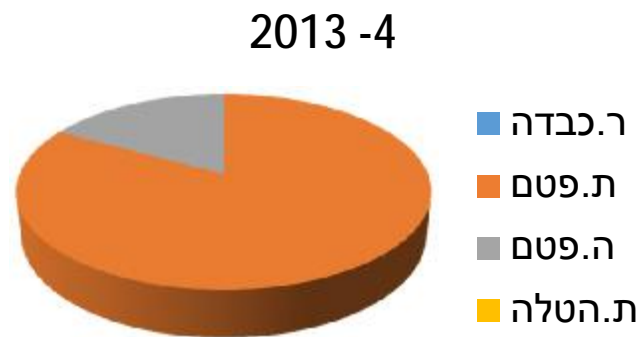


2014 -5



* מנתוני החטיבה למחלות עופות – המכון הווטרינרי

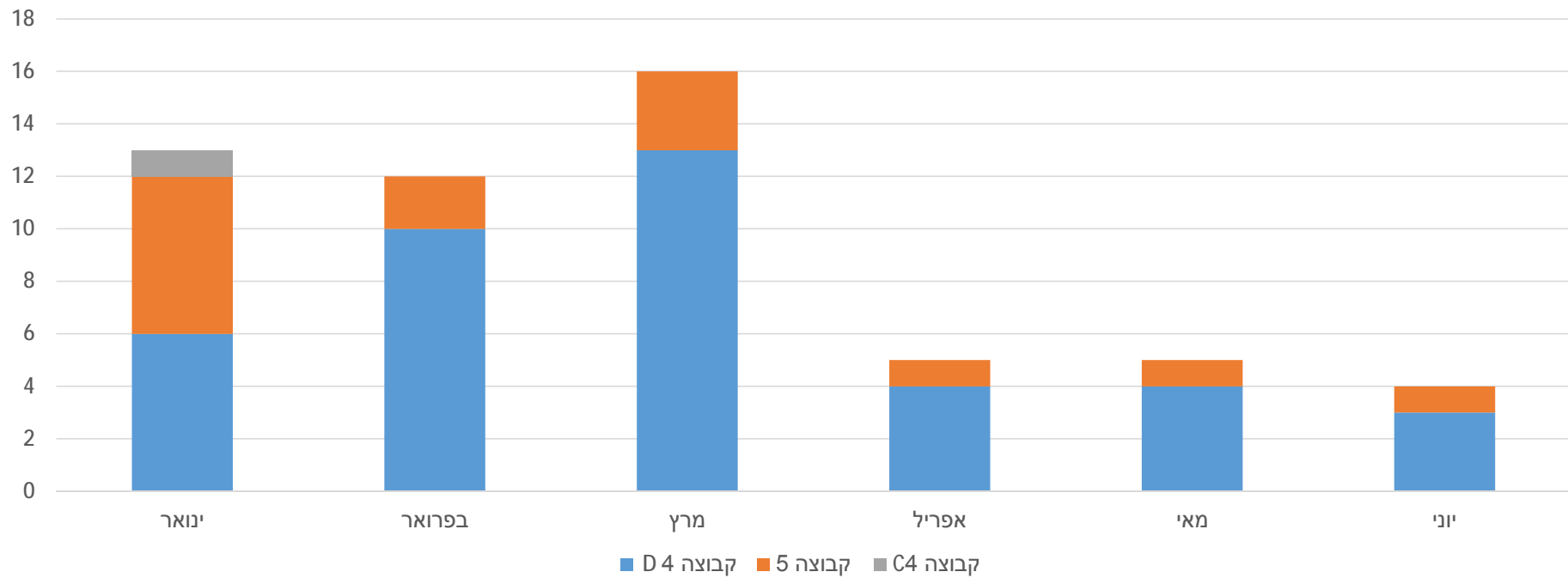
ניתוח נתוני סיווג*



* מנתוני החטיבה למחלות עופות – המכון הווטרינרי

ניתוח נתוני סיווג*

התפלגות בידודים לאורך שנת 2014



תרכיבי שפעת חדשים

וירסין שפעת עופות קבוצה 5D וירסין שפעת עופות קבוצה 4D

ביוואק

וירסין שפעת קבוצה 5
תרכיב מומת נגד מחלת שפעת עופות

2000 מנות
זן H9N2 - בידוד 947

בתחליב שמן

יצרן וזיקן בינאק בע"מ מעבדות בילומה
ת.ד. 300 אור עקיבא 2000 סל. 04-6296772

וירסין שפעת קבוצה 4D
תרכיב מומת נגד מחלת שפעת עופות

2000 מנות
זן H9N2 - בידוד 1.2014

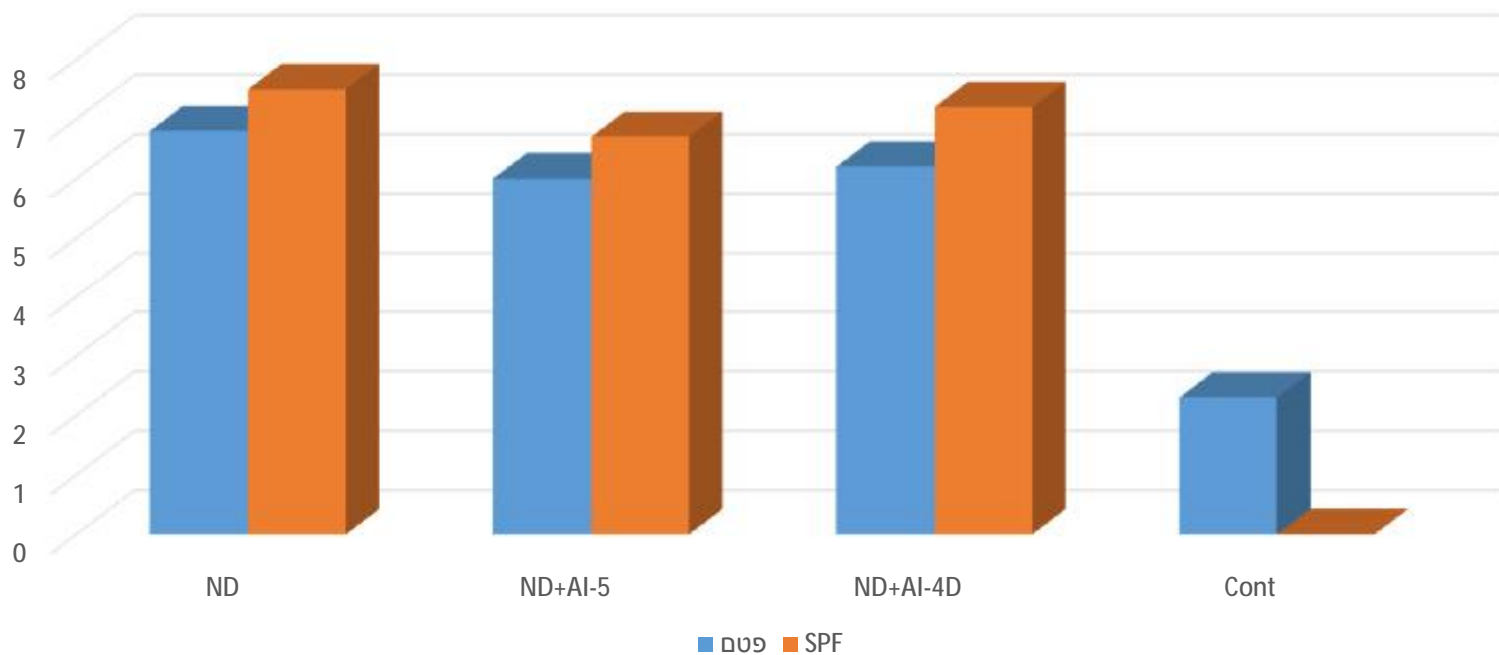
בתחליב שמן

יצרן וזיקן בינאק בע"מ מעבדות בילומה
ת.ד. 300 אור עקיבא 2000 סל. 04-6296772

- בדיקות בטיחות
- תרנגולות
- תרנגולי הודו
- אי השפעה על חיסון ניוקסל
- בדיקות יעילות
- SPF
- פטם
- ת. הודו
- ניסויי שדה

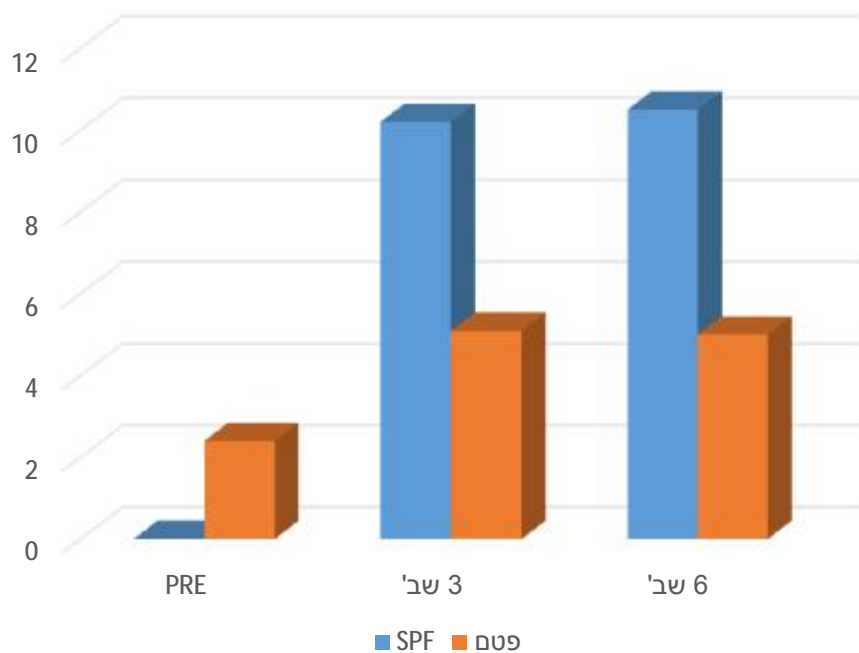
העדר השפעה על חיסון ניוקסל

כייל נוגדני ניוקסל (HIU)

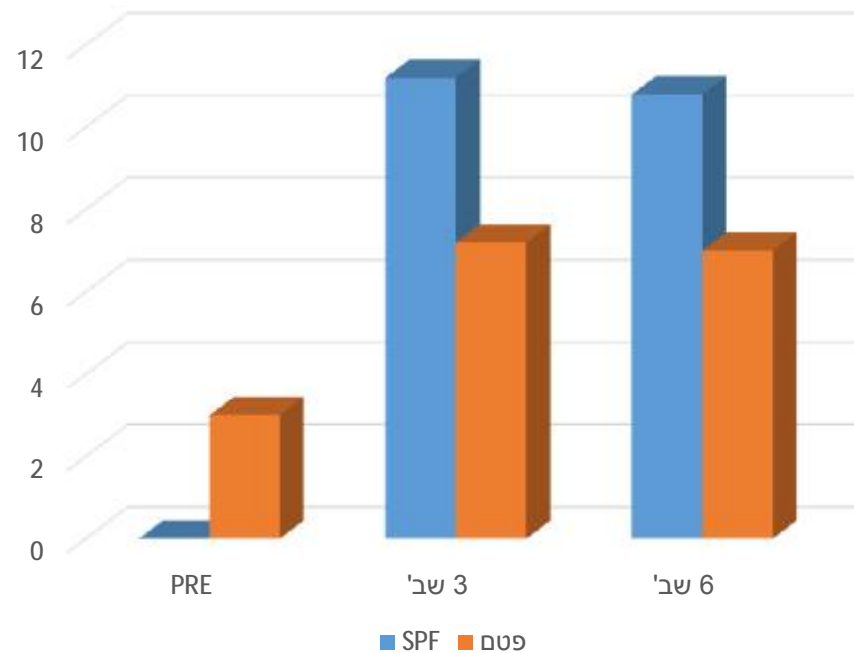


משך התחסנות – Duration of immunity

כייל נוגדנים קבוצה 4D



כייל נוגדנים קבוצה 5 (947)

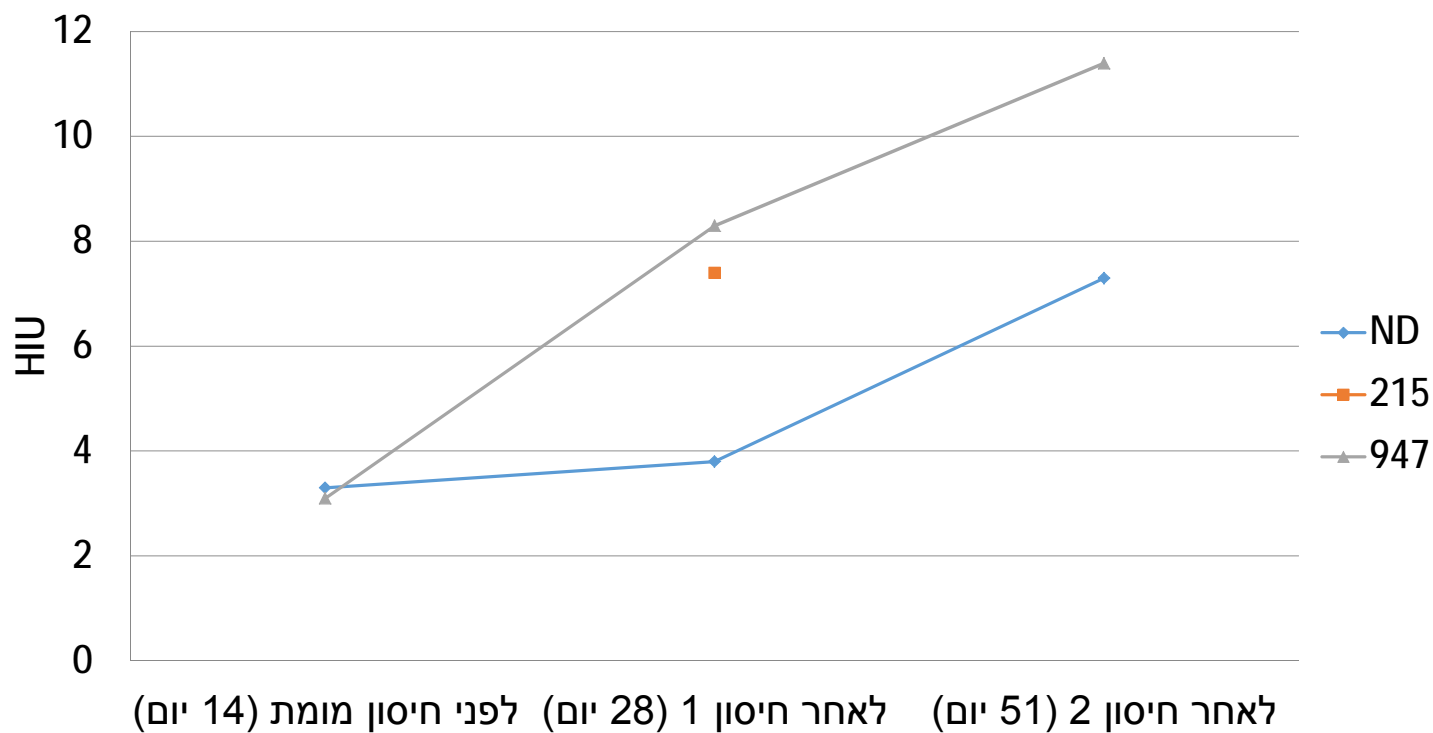


פרוטוקול ניסוי שדה

- שלוחה – תרנגולי הודו לבשר
- שלושה לולים
- סה"כ 24,000 תרנגולות
- תכנית חיסונים ובדיקות:
 - מדגריה – ND חי
 - 14 יום – ND מומת, שפעת 215, שפעת 947 - דיגום
 - 28 יום – ND חי+מומת, שפעת 215, שפעת 947 - דיגום
 - 21 D.P.V דיגום
- בדיקות HI ל- ND ו- AI (215, 947)



תוצאות כייל נוגדנים (HI)



תוצאות ניסויי שדה – קבוצה 5

11.0 שבועות	7.4 שבועות חיסון+PRE	אנטיגן HI
6.0 (5-8)	7.7 (6-128)	VH
7.9 (5-10)	5.4 (3-8)	947
9.7 (7-12)	8.2 (6-12)	215

11.6 שבועות	8.4 שבועות	4 שבועות חיסון+PRE	אנטיגן HI
7.1 (6-8)	6.9 (6-8)	5.5 (3-9)	VH
9.1 (6-12)	7.9 (5-9)	2.9 (0-5)	947
9.9 (7-12)	8.4 (6-10)	5.7 (4-7)	215

11.6 שבועות	8.4 שבועות	4 שבועות חיסון+PRE	אנטיגן HI
6.0 (0-8)	5.5 (3-8)	3.7 (1-8)	VH
8.7 (6-12)	7.2 (6-8)	2.8 (2-6)	947
9.1 (6-12)	7.4 (6-10)	5.0 (3-7)	215

תוצאות ניסויי שדה – קבוצה 4D

קבוצה	כייל נוגדנים
PRE	4.0
לול 1	5.6
לול 2	5.0
לול 3	5.6
לול 4	6.7

תכניות חיטון

- § שלוחת פטם: בעיקר בדרום הארץ - שילוב תרכיב "4 חדש" יחד עם 215
- § שלוחת ת.הודו פיטום: כמו פטם במתן חד פעמי או כפול. שימוש נקודתי בזן 5 גם בצפון.
- § שלוחת ת.הודו לפיטום: בדרום הוסיפו 1-2 חיסונים "4 חדש". שימוש נקודתי בצפון של "5" או "4 חדש"
- § שלוחת רבייה "כבדה": שילוב שני הזנים החדשים בתכנית החיסונים.
- § שלוחת הטלה: שימוש נקודתי בלבד.

תודה על ההקשבה...

