

MEDYCINA WETERYNARYJNA

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

CZASOPISMO POŚWIĘCONE NAUCE I PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ
 ZAŁOŻONE W 1945 R. PRZEZ WYDZIAŁ WETERYNARYJNY W LUBLINIE

REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr Edmund PROST

Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr Ryszard BADURA, doc. dr Jerzy MAZURCZAK,
prof. dr Abdon STRYSZAK, doc. dr Stanisław WOŁOSZYN — sekretarz naukowy.

RADA PROGRAMOWA

Prof. dr Władysław BIELAŃSKI, prof. dr Mieczysław CENA, prof. dr Bronisław GANCARZ, dr Kazimierz GOLISZEWSKI, prof. dr Roman HOPPE, prof. dr Tadeusz JASTRZEBSKI, prof. dr Lech JAŚKOWSKI, doc. dr Adam KADZIOLKA, plk dr Stefan KOSAKOWSKI, prof. dr Stanisław KRAUSS, prof. dr Józef KULCZYCKI, prof. dr Zdzisław LARSKI, prof. dr Jerzy LIPANOWICZ, dyr. dr Henryk OBERFELD, prof. dr Wincenty PEZACKI, prof. dr Wiktor STEFANIAK, prof. dr Marian TRUSZCZYŃSKI, prof. dr Aleksander ZAKRZEWSKI, prof. dr Eugeniusz ŻARNOWSKI

CHOROBY ZAKAŻNE I INWAZYJNE

KRZYSZTOF WOJCIECHOWSKI

Szczepionki przeciw wściekliznie i ich zastosowanie w profilaktyce zwierzęcej

Zakład Higieny Weterynaryjnej w Warszawie
Kierownik: dr S. SAMOŁ

Jedną z najważniejszych metod walki ze wścieklizną jest profilaktyka szczepienna stosowana u zwierząt (przede wszystkim u psów). Może ona dotyczyć również kotów, czy zwierząt hodowlanych, zależnie od stopnia zagrożenia środowiska (WHO — 1967). Wymagania stawiane szczepionkom p/wściekliznie nie odbiegają od warunków, którym powinny odpowiadać inne szczepionki p/wirusowe.

Najważniejsze z nich to: bezpieczeństwo stosowania, wartość uodparniająca, łatwość produkcji i stabilności w czasie przechowywania. Uodparnianie p/wściekliznie wiąże się z ryzykiem reakcji poszczepiennych. Mogą one objawiać się miejscowymi odczynami skórnymi lub prowadzić do *encephalitis*, porażen i zgonu. Występują u ludzi i zwierząt i niebezpieczeństwo z nimi związane jest podstawowym bodźcem do ulepszania szczepionek. Etiologia porażen interpretowana jest jako wirusowa, lub związana z działaniem alergicznym szczepionki. Etiologia wirusowa porażen łączy się z aktywizacją wirusa ustalonego. Powstanie wścieklizny poszczepiennej zależy od właściwości wirusa szczepionkowego, stopnia oddziaływania na wirus składników szczepionki oraz metody jej produkcji. Etiologię wirusową porażen poszczepiennych przy szczepionkach produkowanych z tkanki nerwowej wykazali: Stryszak (1949), Kocowicz i wsp. (1951), Oyrzanowska-Poplewska (1967) oraz Wojciechowski (1969).

Śmierć na skutek choroby poszczepiennej z następną izolacją wirusa notowano w kilkudziesięciu przypadkach u bydła — po szczepionce awianizowanej LEP — Flury (da Silva, dos Passos — 1966). Możliwość występowania alergicznego tła porażen została udowodniona w pracach Seller'a (1948) i Wilson'a (1967). Stwierdzili oni zmiany demielizacyjne w OUN ludzi — po stosowaniu szczepionki z tkanki nerwowej zwierząt dorosłych. Związek alergenu ze składnikami myelinowymi tkanki nerwowej wykazali Condi i Good (1959).

Największe ryzyko powikłań występuje przy szczepionkach z mózgow zwierząt dorosłych mniejsze przy preparatach produkowanych na oseskach mysich. Szczepionki z zarodków ptasich okazały się mniej encefalityczne, natomiast przy ich stosowaniu może wystąpić alergia na białko szczepionkowe. Dobre wyniki jeżeli chodzi o nieszkodliwość uzyskano przy nowych typach szczepionek produkowanych w hodowlach tkankowych.

W referacie przedstawiono ewolucję i ocenę współczesnych szczepionek p-w wściekliznie ze szczególnym uwzględnieniem aspektu weterynaryjnego. Wydaje się to ważne ze względu na różnorodność stosowanych preparatów i światowy zasięg profilaktyki wścieklizny oraz poważną sytuację epizootyczną w Europie Środkowej i Polsce spowodowaną przede wszystkim wścieklizną zwierząt wolno żyjących (Serokowa 1961—1968). Sytuacja ta stwa-

rza zagrożenie dla populacji ludzkiej i zwierząt domowych i wymaga optymalizacji środków zapobiegawczych.

Produkowane szczepionki można podzielić wg:

— tkanek, na których namnożony jest wirus ustalony: szczepionki z mózgow zwierząt (dorosłych i osesków), produkowane na zarodkach ptasich czy hodowlach tkankowych;

— stopnia osłabienia wirusa ustalonego: szczepionki żywe, osłabione (atenuowane), inaktywowane;

— metod użytych do osłabienia lub inaktywacji wirusa: szczepionki fenolowe, eterowo-fenolowe, fenolowo-merciolatowe, inaktywowane promieniami UV.

W opracowaniu oparto się na podziale wg kryteriów tkanki, na której namnożono wirus szczepionkowy.

Szczepionki z tkanki mózgowej zwierząt dorosłych. Jest to najstarszy rodzaj szczepionki powszechnie używany w profilaktyce od czasu wprowadzenia przez Pasteura wakcyny klasycznej. Współcześnie szczepionki tego typu są jednym z najszerszej produkowanych i stosowanych preparatów p-w wściekliznowych.

Inaktywację wirusa ustalonego metodami chemicznymi zapoczątkował Fermi (1909) stosując u psów szczepionkę częściowo inaktywowaną fenolem. Szczepionkę Fermiego w kierunku dalszej jej inaktywacji zmodyfikował Semple (1911). Liczne prace zmierzały do poprawienia wyników szczepień, zmniejszenia komplikacji poszczepiennych, skrócenia czasu

szczepień (klasyczny schemat składał się z kilkunastu codziennych iniekcji). Ważne było opracowanie szczepionki, która stanowiłaby produkt trwały, nadający się do wysyłki. Warunki te w dużej mierze zrealizowali Umeno-Doi i Kondo (1916, 1921) adaptując szczepionkę Semplea do uodparniania psów. Preparatem tym od 1918 r. przeprowadzano z powodzeniem masowe profilaktyczne szczepienia tych zwierząt. Po jednorazowym użyciu (6 ml podskórnie) preparat wytwarzał u psów odporność chroniącą w ciągu roku przed zakażeniem wirusem challenge. Eichorn i Lyon (1922) wprowadzili metodę UD do USA potwierdzając jej skuteczność. Pierwszym krajem europejskim, który zastosował coroczne masowe szczepienia psów były Węgry (1933). W oparciu o preparat japoński z uwzględnieniem węgierskiej technologii Körblera i Kövesa rozpoczęto produkcję szczepionki w Polsce po II wojnie światowej. W 1949 r. rozpoczęto planową akcję szczepień uodparniając ponad 720 000 psów. Odegrało to ważną rolę w poprawie stanu epizootycznego i epidemiologicznego wścieklizny w kraju (Stryszak — 1957, Samól — 1962, 1969). Szczepionka ta jest w użyciu do chwili obecnej. Aktualna jej wartość została oceniona w pracach Wojciechowskiego (1968, 1969). Wadą tych szczepionek jest stosunkowo wysoki koszt produkcji, ograniczony do ok. jednego roku okres trwania odporności na challenge z wirusem ulicznym i największa wśród stosowanych szczepionek p-w wścieklizny możliwość wywołania powikłań poszczepiennych.

Szczepionki produkowane na zarodkach ptasich. Badania amerykańskie poszły w kierunku prac nad adaptacją wi-

Tab. 1. Szczepionki z tkanki mózgowej ssaków

Szczepionka (rok wprowadzenia)	Wirus	Tkanka	Stosowanie	Odporność* (miesiące)
Fermi 1908	Fixe częściowo inakt. (F.T.)	owcy królika 5%	wszystkie gatunki	> 12
Semple 1911	Fixe inakt. (F. T.)	królika owcy kozy bydła 5-10%		
Umeno-Doi 1916, 1921	Fixe częściowo inakt. (F.T.)	owcy psa 20%		
Hempt 1925	Fixe inakt. (E)	królika owcy kozy osła		
Fuenzalida i Palacios 1955	Fixe inakt.	osesków mysich	ludzie małe zwierzęta	...
Svet-Moldawski Svet-Moldawska 1960	Fixe inakt.	osesków szczurzych i innych	ludzie	...

F — fenol

T — temperatura

E — eter

... — brak danych

* — ochrona przed zakażeniem wirusem challenge

rusa wścieklizny do jednodniowych kurcząt, a następnie do zarodków ptasich. Zapoczątkowało je wyizolowanie przez Leacha i Johnsona w 1940 r. szczepu wirusa wścieklizny ulicznej z mózgu dziecka zmarłego na wściekliznę (Flury). Koprowski i Cox (1948) adaptowali ten szczep do zarodków kurzych. Prace te doprowadziły do wyprodukowania szczepionki zawierającej zmodyfikowany żywy wirus wścieklizny (modified live-virus rabies vaccine) w dwóch wersjach LEP (40—50 pasaż jajowy) i HEP > 180 pasaż jajowy. Skuteczność tego typu szczepionek poparta wynikami w masowych akcjach szczepień psów przeprowadzonych w Izraelu (1950—1953) i Federacji Malajskiej (1950—1952) została udowodniona doświadczalnie (Koprowski, Black — 1950-1954). Żywe szczepionki produkowane na zarodkach kurzych zawierają szczepy wirusa wścieklizny atenuowane pasażami do momentu, od którego nie powodują one objawów klinicznych po inokulacji odbiorcy. Właściwości te nie są zależne również od gatunku zwierzęcia. Atenuowana dla psów szczepionka LEP wykazuje np. znaczną wirulentność dla bydła, kotów i szceniąt. Szczepionka HEP jest w tych przypadkach niewirulentna. Zaleca się inaktywowanie żywych szczepionek p-w wściekliznie używanych dla uodpornienia dowolnego gatunku zwierząt jeżeli nie była uprzednio badana aktywność i nieszkodliwość preparatu dla danego modelu.

Szczepionki produkowane na oseskach zwierząt. Zakładając, że czynniki odpowiedzialne za *encephalitis* poszczepienny typu alergicznego pochodzą z tkanki mózgowej zwierząt dorosłych, z której produkowane są szczepionki próbowano używać tkanki nerwowej noworodków (Kabat i wsp.

1948). Stosowanie ich stanowi logiczną tendencję w ewolucji preparatów szczepionkowych. W Chile wyprodukowano na oseskach mysich szczepionkę (Fuenzalida i Palacios 1955, 1964), która stosowana u ludzi nie powodowała powikłań poszczepiennych. Szczepionka z mózgow osesków szczerzych opracowana w ZSRR (Svet-Mołodawscy 1960, 1965) dawała u ludzi słabsze reakcje poszczepienne od równolegle stosowanej szczepionki Fermiego. Ustalono granicę wieku, do której mózgi osesków zwierząt używanych do produkcji szczepionki nie powinny zawierać czynników encefalitogennych. Używanie szczepionek z osesków redukowało alergiczność preparatu, posiadało jednak wady w postaci niebezpieczeństwa zanieczyszczenia preparatu wirusami gryzoni oraz znacznego kosztu produkcji. Ostatni moment tłumaczy brak zastosowania na szerszą skalę tej szczepionki w profilaktyce weterynaryjnej.

Szczepionki z hodowli tkankowej. Przyjęcie hodowli tkanek jako podłoża do namnażania wirusa wścieklizny do produkcji szczepionki było związane z samym rozwojem techniki kultur tkankowych. Pierwsze hodowle wirusa ustalonego na komórkach nerwowych (nerka chomicza) uzyskali Vieuchange i wsp. (1956) oraz Kissling (1958). Doświadczalne szczepionki na tym podłożu przygotowali Fenje (1960), Ott i Heyke (1962), Kissling i Resse (1963). Zbyt wolny wzrost i mała wydajność wirusa uzyskanego z tych hodowli nie pozwalała początkowo na szerokie wprowadzenie metody do praktyki. Hodowle wirusów LEP i HEP Flury na fibroblastach zarodka kurzego były użyte do doświadczalnego uodporniania zwierząt (Dean i wsp. — 1964, Emery i wsp. — 1968, Cabasso i wsp. — 1965).

Tab. 2. Szczepionki produkowane na zarodkach ptasich i w hodowlach tkankowych

Szczepionka (rok wprowadzenia)	Wirus	Tkanka	Stosowanie	Odporność (miesiące)
LEP 1948	Flury (40—50 pas.) żywy, atenuowany	zarodek kurzy	psy	72
HEP 1948	Flury > 180 pas. żywy, atenuowany	"	ludzie psy koty bydło	24—39
Kelev	Kelev (60—70 pas.) żywy, atenuowany	"	psy bydło	...
Kacza 1950	Fixe inakt.	zarodek kaczy	ludzie	...
ERA - rabies vaccine (Connaught 1965)	ERA żywy	hodowla tkanki nerki świni	psy koty bydło konie	36 28 48 24
KAW (Kulturalnaia antirabiceskaia waccina 1967)	SAD żywy lub inakt.	hodowla tkanki nerki chomiczej	ludzie psy zwierzęta gospodarskie	>12

... — brak danych

Szczepionka kanadyjska (ERA). Fenje (1960) i Abelseth (1964) zastosowali do produkcji szczepionek zmodyfikowany żywy wirus (szczep ERA) hodowany na komórkach nerki świni. Szczepionka produkcji — Connaught Medical Research Laboratories została zastosowana z dobrymi wynikami u bydła, psów, koni (Abelseth 1967, Lawson i wsp. 1967, Atanasiu i wsp. 1968).

Pochodzenie szczepionki: szczep wirusa ulicznego wścieklizny wyizolowany od psa (Montgomery, Alabama 1935) → wielokrotne domógowe pasaży na myszach → szczep SAD₄ (Street, Alabama, Dufferin) → (adaptacja do hodowli nerki chomiczej (25 pasaży) → szczep SAD₄HK₂₅ → zarodki kurze szczepione do woreczka żółtkowego (10 pasaży) → adaptacja do hodowli nerki świni (6 pasaży) → szczep ERA (wystarczające atenuacje-nieszkodliwy po podaniu różnym gatunkom zwierząt) → 35—45 pasaży → produkcja szczepionki ERA. Preparat okazał się bezpieczny, nie dając reakcji poszczepiennych u psów, kotów i zwierząt gospodarskich (do połowy 1968 r. zastosowano go u ponad miliona zwierząt). Skuteczność szczepionki potwierdzono testami laboratoryjnymi i w warunkach terenowych w rejonach epizootycznego występowania choroby. Szczepionkę stosuje się szeroko w USA i Kanadzie dla wszystkich gatunków zwierząt w dawce domięśniowej — 2 ml. Wiek szczepionych u psów i kotów \geq 2 miesiące, u zwierząt gospodarskich \geq 4 miesiące.

Szczepionka radziecka — KAW-SAD. Dobre wyniki uzyskano w ZSRR ze szczepionką produkowaną na pierwotnej hodowli nerki chomiczej z zastosowaniem szczepu SAD. Preparat opracowano w ostatnich latach w zespole Laboratorium Profilaktyki Wścieklizny w Instytucie Poliomyelitis i Wirusowych Zapaleń Mózgu AMN — pod kierunkiem M. A. Selimowa (1966). Uzyskano dużą wartość antygenową szczepionki i jej nieszkodliwość. Badania w Gruzji (1967—1968) nie wykazały u 30 tys. uodpornionych psów powikłań poszczepiennych w okresie obserwacji 4—18 mies. Wartość szczepionki z hodowli tkankowych oznaczona na myszach wynosiła ok. 100 dawek wirusa ustalonego wścieklizny. Próby na psach z użyciem jako challenge wirusów: ustalonego-CVS Moskwa i ulicznych wykazały, że ich aktywność nie ustępuje mocy produkowanych z ZSRR szczepionek z tkanki mózgowej typu Fermiego (Aksienowa — 1967).

Podjednostki wirusowe. Prace z adenowirusami (Wilcox, Ginsberg 1963), wirusem Sindibis (Mussgay, Rott 1964), grypy (Davenport i wsp. 1964), odry (Norrby i wsp. 1964) wykazały, że podjednostki wirusowe „subunits” mogą stymulować produkcję przeciwciał i mogą być zastosowane jako szczepionki. Podjednostki (subunits) są zwykle

obecne w niefrakcjonowanym preparacie wirusowym. W przypadkach wirusów zawierających lipidy mogą one być produkowane z kompletnych cząsteczek wirusowych przez eterowanie lub traktowanie detergentami (dezoksychololem sodu, sodowym siarczanem dodecylu). Crick i Brown (1969) podają wstępne doświadczenia na ten temat. Podjednostki oddzielono z inaktywowanej zawiesiny wirusowej (szczep Flury LEP → mózgi osesków mysich) wirowaniem w gradiencie sacharozy. Frakcja okazała się wysoce immunogenna u myszy. Pomyślne zastosowanie frakcji w profilaktyce szczepiennej mogłoby mieć zasadnicze znaczenie dla jej usprawnienia.

Piśmiennictwo, obejmujące 72 pozycje u autora.

Adres autora: dr Krzysztof Wojciechowski, Warszawa, ul. Lechicka 21.

KANAIEV A. I.: Stan obecny i perspektywy badań zakaźnego zapalenia pęcherza u karpia. (État présent et perspectives de l'étude de l'„Inflammation de la vessie nataatoire” chez les carpes). Bull. Off. int. Epiz., 69, (9—10), 1523—1537, 1968.

W wyniku przeprowadzonych badań bakteriologicznych autorowi nie udało się wyjaśnić etiologii schorzenia. Wysuwa on hipotezę, że jest to schorzenie zaraźliwe, o charakterze polietiologicznym, któremu sprzyjają złe warunki środowiskowe oraz ogólne zaburzenia metabolizmu ryb powstałe na skutek wad hodowli. Autor uważa, że rozwiązanie tego problemu nastąpić może dopiero po dokładnych i kompleksowych badaniach w wielu krajach. M. P.

FÄNGE R.: Białe krwinki i tkanki limfo mieloidalne u ryb. M. P. (White blood cells and lymphomeloid tissues in fish). Bull. Off. int. Epiz., 69 (9—10), 1357—1363, 1968.

U ryb, podobnie jak u ssaków występuje kilka rodzajów leukocytów, a większość z nich jest odpowiednikiem tych komórek u ssaków. Wyjątek stanowią jarczaste trombocyty ryb, które zarówno budową, jak i swą funkcją nie odpowiadają trombocytom ssaków. Eozynofile są u ryb spodoustych bardzo duże, natomiast u ryb kostnoszkieletowych są bardzo małe. U najniższych kręgowców — kręgowców w krwi można wyróżnić granulocyty, wrzecionowate komórki niegranulowane, bardzo małe trombocyty oraz kuliste, małe komórki, podobne do małych limfocytów ssaków.

Tkanka krwiotwórcza znajduje się u kręgowców w jelicie i przednerdzu, u spodoustych ryb w grasicy, śledzionie, przełyku (w organie Leydiga) i w nerce; u ryb kostnoszkieletowych głównie w śledzionie i nerce. M. P.

CARBERRY J. I.: Wrzodząca martwica skóry ryby lososiowatych opis, etiologia i diagnoza różnicowa. (Ulcerative dermal necrosis (UDN) of salmon: description, aetiology and differential diagnosis). Bull. Off. int. Epiz., 69, (9—10), 1401—1410, 1968.

Zmiany w postaci owrzodzeń stwierdzono na skórze niepokrytej łuskami. Występowały one u troci i łososi, natomiast nie obserwowano ich u pstrągów tęczowych. Straty notowano głównie w okresach zimowych. W badaniach nad etiologią schorzenia autorzy wykluczyli następujące jednostki chorobowe: grzybicę, wrzodzenie pstrągów, zapalenie pławy ogonowej oraz schorzenie wywołane przez *Chondrococcus columnaris*. Ostatecznie autor przypuszcza, że schorzenie to jest spowodowane przez wirusy. M. P.