

CHOROBY ZAKAŻNE I INWAZYJNE

ZDZISŁAW LARSKI
Olsztyn

Aktywacja nieswoistej oporności (resistentia) przeciwzakaźnej

Starsza generacja lekarzy wet. pamięta dobrze okres przed wprowadzeniem antybiotyków, kiedy powszechnie leczono procesy zakaźne u ludzi i zwierząt przy pomocy tzw. nieswoistej terapii bodźcowej (niem. unspezifische Reiztherapie). Stosowano w tym celu parenteralne wprowadzanie białek, a także innych substancji (3, 19); najczęściej używano przegotowane mleko i preparaty z mleka (np. Caseosan, Yatren-kasein), preparaty zawierające białko roślinne, wyciąg ze skóry płodu, zawiesinę siarki w oleju lub żelatynie, zawiesinę zabitych pałeczek okrężnicy i preparat Omnadin (mieszanka białek niechorobotwórczych bakterii i grzybów, lipidów żółci oraz soli kwasów żółciowych). Jako odpowiednik tego ostatniego preparatu wymieniana jest niesłusznie Panodina (18), wykazująca podobne działanie (nieswoistą szczepionką), lecz stanowiąca autolizat kilku gatunków bakterii chorobotwórczych (17). Za metodę terapii bodźcowej uważa się również autohemoterapię — wstrzykiwanie domięśniowe własnej krwi (także stawianie baniek, co powoduje podskórne wynaczynienia krwi) oraz własnego moczu pacjenta. Stosowano również u zwierząt, zwłaszcza u koni, podskórne wprowadzanie olejku terpentynowego do celu wywołania aseptycznego ropnia w leczeniu niektórych schorzeń lokalnych, a także procesów zakaźnych (3).

Lecnicze działanie wymienionych preparatów tłumaczono bliżej nieokreślonym przestrojeniem organizmu, zmianami układów koloidalnych w tkankach i we krwi, wzmoczeniem fagocytozy i aktywacją komórek, wskutek czego stają się one zdolne do reakcji na bodźce, na które normalnie nie reagowałyby (hipoteza „lenistwa komórek”). Mechanizm leczniczego działania procesu zapalnego po parenteralnym wprowadzeniu olejku terpentynowego wyjaśniają niedawne badania Maxima i Mengoli'ego (5). Autorzy ci wykazali, że u królików powoduje to stwierdzany już po 4 godzinach, a utrzymujący się przez dwa tygodnie wzrost przeciwbakteryjnej aktywności surowicy wskutek zwiększenia się ilości beta-lizyn, humoralnych czynników oporności (*resistentia*), niszczących bakterie gram-dodatnie.

Wprowadzenie do leczenia antybiotyków ograniczyło radykalnie stosowanie omawianych preparatów w chorobach bakteryjnych, a także w tych wirusowych, w których istotne znaczenie mają wtórne zakażenia bakteryjne. Ostat-

nio jednak sprawa terapii bodźcowej nabrała znowu aktualności w związku z pewnymi dość licznymi obserwacjami oraz badaniami wskazującymi na wzrost nieswoistej oporności organizmu (*resistentia*) w następstwie stosowania niektórych szczepionek, niezależnie od wywoływania przez nie swoistej odporności (*immunitas*).

Mayr i wsp. (6—9, 13—14) zebrali i usystematyzowali dane różnych autorów (tab. 1 i 2), a także podjęli próby wyjaśnienia mechanizmu działania. Również obserwacje krajowe wykazały wyraźne zmniejszenie liczby przypadków choroby pęcherzykowej u świń uodpornionych przeciw salmonelozie (4) lub otrzymujących szczepionkę zawierającą różne bakterie izolowane z organizmu zwierząt (15).

Tab. 1. Nieswoiste działanie szczepionek wirusowych (7)

Rodzaj szczepionki	Szczepionka przeciw:	Hamujące działanie na:
Żywa	ospie (krowianka)	opryszczkę zwykłą człowieka, nowotwory
	ospie kur	półpasiec
	polio (chorobie Heinego i Medina)	opryszczkę zwykłą człowieka
	enterowirusom	grypę
	różyczce	polio
	grypie A	parainfluenzę 1—3, zakażenie wirusami RS, Semliki Forest, WEE
	IBR-IPV	pryszczycę, zakażenie narządu oddechowego i rodnego
	TGE świń	glistnicę
	chorobie Newcastle	zakażenie plazmodiami
	Zabita	polio
śwince		czerniaka (melanoma) człowieka

Za jedną z przyczyn bardzo rzadkiego występowania choroby cieszyńskiej w dużych skupiskach świń, w tuczarniach w Czechosłowacji, do których zakupywano prosięta z gospodarstw indywidualnych o dużym nasileniu tej choroby, uważano częste szczepienia świń w dużych skupiskach przeciw różycy i pomorowi; mogło to prowadzić do nieswoistego wzmoczenia oporności na zakażenie wirusem choroby cieszyńskiej.

Nieswoiste pobudzenie oporności zależy od rodzaju szczepionki (7) — efekt jest najsilniejszy przy użyciu preparatów zawierających żywe zarazki lub inaktywowane w sposób nie niszczący struktur powierzchniowych. Prawdopodobnie również naturalne zakażenia mogą powodować nieswoiste hamowanie innych procesów chorobowych. Pewne obserwacje kliniczne świadczą, że przebycie przez dzieci odry w czasie leczenia u nich białaczki powoduje bardzo korzystny efekt wyrażający się wieloletnią remisją (16).

Szczegółowe i liczne badania pozwoliły wyjaśnić mechanizmy powodujące nieswoisty wzrost oporności w następstwie szczepień, a także działanie omówionych poprzednio leków terapii bodźcowej. Odgrywają tu rolę następujące zjawiska (7, 13):

- konkurencja zarazków i antybioza,
- wzmoczenie fagocytozy,
- pobudzenie humoralnych czynników oporności (np. dopełniacz, properdyna, bakteriocydyny, inhibitory),

Tab. 2. Nieswoiste działanie szczepionek bakteryjnych (7)

Rodzaj szczepionki	Szczepionka przeciw:	Hamujące działanie na:
Żywa	gruźlicy (BCG)	zakażenie wirusem krowianki, opryszczkę zwykłą człowieka, brucelozę, listeriozę, zakażenia gronkowcami, paciorkowcami, pałeczkami <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , różne nowotwory, zakażenia plazmodiami
	brucelozie	zakażenie wirusami Mengo, opryszczki zwykłej człowieka, krowianki, gruźlicę, wąglik
Zabita lub anatoksyna	blonicy i tężcowi	grype
	salmonelozie	zakażenie wirusem Columbia SK
	kolibakteriozie	zakażenia enterowirusami, pałeczkami <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i>
	szczepionka mieszana z różnych bakterii	grype

- pobudzenie enzymów lizosomalnych,
- aktywacja limfatycznego układu komórkowego, szczególnie pobudzenie limfocytów T,
- pobudzenie samoistnej cytotoksyczności komórkowej (podwyższenie zdolności bezpośredniego niszczenia — lizy) zakażonych komórek przez komórki jednojądrzaste,
- indukowanie produkcji interferonu.

Wzmoczenie oporności następuje szybko, w ciągu kilku godzin, a utrzymuje się od kilku dni do kilku tygodni. Mayr i wsp. proponują dla określenia procesu wzrostu nieswoistej oporności termin „paraimmunizacja”, a dla uzyskanego stanu termin „paraodporność” (Paramunität). Określenia te nie wydają się właściwe, gdyż ich główne człony wskazują na odporność — *immunitas* (pierwszy człon „para” oznaczać może stan przypominający odporność), a przecież w tym przypadku chodzi o odporność — *resistentia*. Poza tym w polskim języku złożenie paraodporność jest niewłaściwe. Wydaje się, że termin „wzmoczenie nieswoistej oporności” lub krócej „wzmoczenie oporności” jest wystarczająco ścisły i jasny.

Stwierdzenie możliwości zwiększenia oporności przeciwwakażnej ma duże znaczenie zwłaszcza w odniesieniu do zakażeń wirusowych, przy których brak wciąż skutecznych leków przyczynowych. Wymaga to znalezienia odpowiednich preparatów o takim działaniu, nieszkodliwych dla organizmu i łatwych w aplikacji. Poznane dotąd można zaliczyć do czterech grup (8): a) szczepionki wykazujące dodatkowo nieswoiste działanie, b) leki nieswoistej terapii bodźcowej, c) induktory interferonu, np. dwułańcuchowe syntetyczne poliribonukleotydy, d) substancje pobudzające limfocyty, np. nieswoiste mitogeny — fitohemaglutynina, konka walina; wadą tych preparatów jest trudność ich standaryzacji, a także często stwierdzana toksyczność, właściwości pirogenne i inne.

W poszukiwaniu skutecznych induktorów Mayr i wsp. przebadali szereg substancji chemicznych i biologicznych (tab. 3) i znaleźli preparat wykazujący dobre właściwości wzmacniania oporności nieswoistej. Sporządzono go z atenuowanego i inaktywowanego promieniami gamma wirusa ospy ptaków, a oznaczono symbolem PIND-AVI (skrót od Paramunitätsinduktor Avipox). Preparat ten nie posiada właściwości onkogennych, teratogennych, pirogennych i nie stwarza żadnego zagrożenia dla środowiska biologicznego. Skuteczność induktora wykazano przy sztucznych zakażeniach zwierząt wirusami *stomatitis vesicularis*, opryszczki, grypy i pryszczycy oraz bakteriami: *Pasteurella multocida*, *Listeria monocytogenes* (8). Stwierdzono też profilaktyczne i lecznicze działanie PIND-AVI w przypadku sztucznego zakażenia ran przez *Pseudomonas aeruginosa* u myszy (12).

Korzystne efekty lecznicze uzyskano na dużym materiale klinicznym u ludzi przy opryszczce zwykłej (*herpes simplex*) i przy pólpaś-

Tab. 3. Aktywność badanych substancji (13)

Substancja	1	2	3	4	5
Endotoksyna pał. <i>Klebsiella</i>	++	o	o	o	o
Fraczja pał. <i>Pasteurella</i>	+	o	o	o	o
Fraczje listerii	++	o	o	o	o
Fraczje <i>Saccharomyces</i>	+	o	o	o	o
Fraczje <i>Bacillus subtilis</i>	+	o	±	+	±
Różne wyciągi roślinne	+	o	o	o	o
Jodowane białka	o	o	+	o	o
Wirus biegunki bydła	o	o	o	o	o
Wirus parainfluenzy-3	o	+	+	+++	+
Różne herpeswirusy	o	+	+	+	+
Szczep B1 wirusa choroby Newcastle	o	+++	+	+++	+
2-cyjan-azyrydyna	o	nb	±	+	+
Izotaktyczne kwasy poliakrylowe	+++	+	nb	+	+
IRS 19	+++	±	nb	+	+
PIND-AVI	+++	+++	+++	+++	+++

Objaśnienia: 1 = wzmożenie fagocytozy, 2 = indukowanie interferonu, 3 = pobudzenie limfocytów, 4 = ochrona przed zakażeniem wirusem *stomatitis vesicularis*, 5 = ocena przydatności substancji jako induktora nieswoistej oporności, nb = nie badano.

cu — *herpes zoster* (14). W praktyce weterynaryjnej induktor ten wykazał dobre działanie zarówno profilaktyczne, jak i lecznicze przy zakaźnej wieloczynnikowej umieralności szceniąt i przy IBR-IPV bydła (9), przy enzootycznej bronchopneumonii prosiąt (11), zakaźnych schorzeniach narządu oddechowego koni (21) i przy „crowding disease” w tuczu cieląt i bukatów (23—25). Ten ostatni termin nie ma do daty odpowiednika polskiego. „Crowding disease” to określenie dla wszystkich wieloczynnikowych chorób zakaźnych, mających bezpośredni czasowy związek z „crowding”, to jest ze zgromadzeniem wielu zwierząt z różnych biotopów na bardzo małej przestrzeni (22). Schorzenia te występują w ciągu trzech tygodni, a wywołane są przez zakażenia powszechnie występującymi nieszkodliwymi, słabo zjadliwymi lub warunkowo chorobotwórczymi zarazkami; w następstwie działania czynników niezakaźnych lub synergizmu zakażeń mieszanych rozwija się proces chorobowy. Można by zaproponować polski termin będący wiernym tłumaczeniem określenia angielskiego — choroba „stłoczeniowa”, lecz odgrywa tu rolę nie tyle samo stłoczenie zwierząt danego stada, ile zgromadzenie zwierząt z różnych miejsc pochodzenia i wzajemna wymiana zarazków w takim zbiorowisku — więc może — choroba „zbiorowiskowa”? Jej powstawaniu sprzyja głównie (23):

— wymiana zarazków (w punkcie skupu, w czasie transportu lub wstawieniu) między zwierzętami wykazującymi odporność dla zarazków, które występowały w ich oborze a nieodpornymi zwierzętami,

— nie tylko ilościowe, ale i jakościowe wzbogacenie środowiska w zarazki przez wprowadzenie nowych zwierząt do stada i przez często złe warunki higieniczne,

— współdziałanie różnych zarazków w sensie zakażeń mieszanych,

— upośledzenie funkcji obronnych organizmu w następstwie stresu transportowego,

— szkodliwy wpływ środowiska, na przykład przeciągi, zły klimat pomieszczeń.

Proces chorobowy dotyczy głównie narządu oddechowego i przewodu pokarmowego, objawy nie są typowe dla zakażenia określonym zarazkiem, a przebieg może być różny — od lekkiego do kończącego się śmiercią. Do choroby „zbiorowiskowej” nie zalicza się jednoprzyczynowych zakażeń, które występują bezpośrednio po wspólnym umieszczeniu zwierząt z różnych biotopów.

Z uwagi na mnogość zarazków (wirusy, bakterie, grzyby) wspólnie wywołujących chorobę zbiorowiskową oraz ze względu na sposób kompletowania stad do tuczu cieląt i bukatów najczęściej nie ma możliwości swoistego i we właściwym czasie uodpornienia zagrożonych zwierząt (23). W tej sytuacji oprócz maksymalnej poprawy warunków środowiskowych (to także czasem jest trudne do wykonania) jedyny sposób ograniczenia strat w pogłowiu zwierząt stanowi szybkie wzmożenie nieswoistej oporności przez stosowanie odpowiednich induktorów. Oprócz wymienionego już preparatu PIND-AVI działanie takie wykazał preparat Imuresp-p (szczepionka zawierająca ciepłowrażliwy szczep wirusa parainfluenzy-3) u cieląt (1). Przy równoczesnym stosowaniu szczepień ochronnych PIND-AVI wykazuje dobre działanie profilaktyczne przeciw enzootycznej bronchopneumonii bydła, wieloetiologicznym schorzeniom dróg oddechowych psów w dużych hodowlach tych zwierząt i przeciw kolibakteriozom noworodków zwierząt (2, 8). Szczególnie skuteczne jest wstrzykiwanie podskórne oraz podawanie lokalne (doustne i donosowe). Nawet przy dłuższym stosowaniu preparatu okazał się on całkowicie nieszkodliwy. Również dla zapobieżenia następstwom stresu transportowego zaleca się podskórne wprowadzenie induktora. W doświadczeniach modelowych na myszach szczepionych przeciw tężcowi, PIND-AVI użyty zarówno profilaktycznie jak i leczniczo znosi całkowicie immunosupresję wywołaną napromieniowaniem dawką 300 R (10); mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony.

Piśmiennictwo

- Andersen U., Horsten D., Wiecha B.: Dtsch. tierärztl. Wschr. 88, 107, 1981.
- Bibrack B.: Prakt. Tierarzt 61, 715, 1980.
- Fröhner E., Reinhardt R.: Lehrbuch der Arzneimittellehre für Tierärzte. Ferdinand Enke, Stuttgart 1937.
- Janowski H.: Informacje ustne, 1976.
- Maxim P. E., Mengotti H. F.: Zbl. Bakt. Parasit Kde I. 249, 341, 1981.
- Mayr A.: Kleintier-Prax. 22, 85, 1977.
- Mayr A.: Münch. med. Wschr. 120, 239, 1978.
- Mayr A.: Blauen Hefte Tierarzt 60, 494, 1979.
- Mayr A.: Prakt. Tierarzt 60, 35, 1979.
- Mayr A., Baljer G., Sailer J., Schels D.: Strahlentherapie 156, 795, 1980.
- Mayr A., Brunner R.: Zbl. Vet. Med. B 27, 589, 1980.

12. *Mayr A., Himmer B., Baljer G., Saller J.*: Zbl. Bakt. Parasit. Kde I 244, 506, 1979.
13. *Mayr A., Raettig H., Stickl H., Alexander M.*: Fortschr. Med. 97, 1159 i 1205, 1979.
14. *Mayr A., Stickl H., Westhues M., Glüesberger W., Schwarz D., Bidrack B.*: Fortschr. Med. 95, 87 i 119, 1977.
15. *Mazurczak J.*: dane przedstawione na konferencji poświęconej chorobie pęcherzykowej, Dep. Wet. Min. Rol. 1973.
16. *Pasquinuci G.*: Lancet 1, 136, 1971.
17. *Podlewski J. K., Chwałibóg-Podlowska A.*: Leki współczesnej terapii. PZWL, 1974.
18. *Poradnik terapeutyczny.* PZWL, 1975.
19. *Pschyrembel W.*: Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter, Berlin 1975.
20. *Stickl H., Mayr A.*: Fortschr. Med. 97, 1781, 1979.
21. *Thein P., Leistner W., Hechler H.*: Zbl. Vet.Med. B 27, 499, 1980.
22. *Wiesner E., Ribbeck R.*: Wörterbuch der Veterinärmedizin. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1978.
23. *Wizigmann G.*: Tierärztl. Umsch. 32, 532, 1977.
24. *Wizigmann G.*: Prakt. Tierarzt 59, 765, 1978.
25. *Wizigmann G.*: Fortschr. Vet. Med. 51, 1978.

Adres autora: prof. dr Zdzisław Larski, Kortowo, bl. 37, 10-957 Olsztyn.

MARIAN GRUNDBOECK, JADWIGA GRUNDBOECK-JUŚKO

Serologiczne rozpoznawanie białaczki bydła w kraju.

I. Ocena metody i pierwszych wyników

Pracownia Patologii Komórkowej i Zakład Biochemii Instytutu Weterynarii,
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Dla serologicznej diagnostyki enzoptycznej białaczki bydła rok 1972 był przełomowy. Ukazały się wówczas dwie amerykańskie publikacje Miller i Olsona (11) o wykrywaniu swoistych dla białaczki przeciwciał odczynem immunodiffuzji w żelu oraz praca Ferrera i wsp. (1) o wykorzystaniu do tego celu odczynu immunofluorescencji. Metoda użyta w pierwszej z wymienionych prac okazała się bardzo przydatna do badań rutynowych, toteż w ciągu kilku lat rozpowszechniła się na całym świecie oddając znaczne usługi w zwalczaniu białaczki i zapobieganiu tej chorobie. Czyniono również liczne próby zastosowania tu innych odczynów serologicznych: radioimmunologicznego, immunoperoksydazowego, inaktywacji wirusa, wiązania dopełniacza, a ostatnio odczynu ELISA. Metody te zostały scharakteryzowane w innych publikacjach dostępnych dla polskiego czytelnika (6, 7). Pomimo tego, że wymienione metody są w większym stopniu bardziej czułe od odczynu immunodiffuzji w żelu, odczyn ten niezmiennie odgrywa czołową rolę w diagnostyce omawianej choroby.

Na międzynarodowej konferencji poświęconej rozpoznawaniu białaczki bydła, która odbyła się w Rotterdamie w 1977 r i w której uczestniczyła większość światowych autoritetów z zakresu tej choroby, wydano następujące zalecenie: „Odczyn immunodiffuzji w żelu agarowym przy użyciu glikoproteidowego antygenu wirusa białaczki jest swoisty, czuły i bardzo prosty w wykonaniu. Zaleca się, by do czasu uzyskania bardziej praktycznej metody, każde laboratorium zajmujące się białaczką bydła dysponowało tym odczynem niezależnie od innej metody wykrywania przeciwciał dla BLV, w której to laboratorium się wyspecjalizowało.” (16).

Do odczynu immunodiffuzji w żelu wprowadzono szereg modyfikacji, które bądź to zwiększyły jego czułość, bądź zmniejszyły pracochłonność, lub pozwalały na oszczędność zużycia antygeny. Początkowo za antygen służył etero-

wy ekstrakt z wirusa białaczki. Preparat tego rodzaju zawierał przede wszystkim swoiste białko o masie cząsteczkowej 24 000 d, określane symbolem p24. Później w powszechne użycie wszedł antygen glikoproteidowy. Przeciwciała dla tego antygenu występują u przeżyjącej liczby zwierząt zakażonych wirusem białaczki, podczas gdy przeciwciała dla antygenu p24 są spotykane znacznie rzadziej. W badaniach rutynowych używa się najczęściej tzw. antygenu podwójnego (dual antigen), który obok zasadniczego, glikoproteidowego komponentu związanego z otoczką wirusa, zawiera antygen p24 pochodzący z wnętrza wirionu. Antygen ten wykazuje podobne spektrum diagnostyczne jak sam antygen glikoproteidowy, ale jego produkcja jest znacznie prostsza niż uzyskanie immunologicznie czynnych białek wirusowych w czystej postaci.

Przystępując do rozpoznawania białaczki bydła przy użyciu serologicznych metod, badacze polscy korzystali z doświadczeń uzyskanych w USA i w niektórych państwach Europy. Doświadczenia te nie tylko ułatwiły wybór odpowiedniego odczynu serologicznego i metod produkcji antygenu. Stanowiły one nadto podstawę oceny pierwszych uzyskanych wyników.

Zgodnie z pismem Departamentu Weterynarii, Ministerstwa Rolnictwa, znak WETz.IV. 4411/b-15/80, Instytut Weterynarii w Puławach rozpoczął z dniem 1 czerwca 1980 r. prowadzenie serologicznych badań rozpoznawczych białaczki bydła. Badaniami tymi objęto hodowlane bydło importowane z zagranicy i eksportowane oraz część hodowli krajowej, zwłaszcza wielkostatnej. W części przypadków badano całe pogłowie stada. Częściej ograniczano się do badania tylko hematologicznie nie podejrzanych zwierząt. W paru obrach przebadano natomiast tylko sztuki wykazujące limfocytosę celem zweryfikowania rozpoznania hematologicznego. W pierwszym roku akcji przebadano około 4500 sztuk bydła, głównie krów i jałówek.