

Wpływ iniekcji dimeru lizozymu na wyniki dowymieniowego leczenia ostrych zapaleń gruczołu mlekowego u krów

EDWARD MALINOWSKI, WIESŁAW NIEWITECKI, MAREK NADOLNY,
HENRYKA LASSA, SEBASTIAN SMULSKI

Zakład Fizjopatologii Rozrodu i Gruczołu Mlekowego Państwowego Instytutu Weterynaryjnego
– Państwowego Instytutu Badawczego, Oddział w Bydgoszczy, Al. Powstańców Wlkp. 10, 85-090 Bydgoszcz

Malinowski E., Niewitecki W., Nadolny M., Lassa H., Smulski S.

Effect of lysozyme dimer injections on results of intramammary treatment of acute mastitis in cows

Summary

The purpose of the field trials was to establish the efficacy of the acute clinical mastitis treatment with antibiotics in connection with an i.v. injection of an immunomodulator (lysozyme dimer). The trials were conducted on 164 cows (190 sick quarters) divided into 4 groups (8 subgroups) after diagnosis was carried out and milk samples were taken. Four antibiotic products (containing: 1/ Amoxicillin + Clavulanic acid + Prednisolone, 2/ Lincomycin + Neomycin + Prednisolone, 3/ Neomycin + Penicillin G + Novobiocin + Streptomycin + Prednisolone, 4/ Penicillin + Neomycin) were given intramammary infusions at doses recommended by manufacturers with or without (control subgroups) one i.v. injection of lysozyme dimer at a dose of 10 µg/kg b.w. (experimental subgroups). Examinations checking results (clinical, bacteriological, SCC) were conducted on the 7th, 14th, and 21st days after treatment. The criteria of recovery were: regression of clinical signs in the udder, normal appearance of milk, decline of bacteria in milk, decrease of SCC. The recovery rates were 74.1% (1), 53.8% (2), 43.5% (3) and 50.0% of the quarters (4) in control subgroups versus 80.0%, 56.0%, 65.2% and 57.1% of quarters, respectively, in experimental subgroups. An average recovery of 56.3% of the quarters treated with intramammary infusions of antibiotic products and 64.9% of the quarters treated with the same antibiotics connected with the single injection of lysozyme dimer ($p = 0.11$). The average recovery rate among control cows was 56.1% vs. 65.8% among experimental cows ($p = 0.1$). The injection of the immunomodulator resulted in an increase of recoveries in acute mastitis cases caused by *Str. uberis* (from 28.3% to 76.9%), *CNS* (from 68.7% to 90.9%), *E. coli* (from 16.7% to 63.3%), and *A. pyogenes* (from 0% to 16.7%) or *Staph. aureus* (from 0% to 40%). In conclusion, the intramammary antibiotic products at the recommended doses are efficient enough in clinical mastitis cases caused by *Str. agalactiae* and *CNS*, poorly efficient in cases caused by *E. coli* and *Str. uberis* and not at all in cases caused by *Staph. aureus* and *A. pyogenes*. One i.v. injection of lysozyme dimer increases the efficacy of intramammary antibiotic treatment of acute forms of mastitis caused by *CNS*, *Str. dyagalactiae*, *Str. uberis*, *E. coli*, and even *Staph. aureus* or *Arcanobacterium pyogenes*.

Keywords: cow, mastitis, intramammary treatment, lysozyme dimer

Skuteczność dowymieniowego leczenia klinicznych postaci zapalenia wymienia przeważnie nie przekracza 70% (6, 9, 17, 20, 27, 33, 34, 35) i zależy od czasu trwania choroby, czynnika etiologicznego oraz zastosowanych środków terapeutycznych. Szczególnie słabą podatnością na antybiotyki cechują się zapalenia spowodowane przez *Staph. aureus* (5, 20, 21, 34). Trudne do wyleczenia są stany zapalne wywołane przez *Str. uberis* (6, 19), natomiast w przypadkach *colimastitis*, które w większości dobrze odpowiadają na terapię, zdarzają się zejścia śmiertelne (4, 38). Niski odsetek wyleczeń jest następstwem niewłaściwego dobru leków pod względem dawki (6, 24, 29, 30) i aktywności przeciwbakteryjnej (2, 5, 20, 23), bliznowatych zmian w tkance mięszkowej, które utrud-

niają kontakt antybiotyku z bakterią (23, 24) oraz wytwarzaniem przez drobnoustroje ochronnego biofilmu (3, 16). Istotną przyczynę słabych wyników terapii stanowi niewystarczająca sprawność układu obronnego gruczołu mlekowego, opartego głównie na fagocytozie makrofagów i granulocytów mleka (15, 22, 26). Stąd też wielu autorów (1, 6, 25, 30) wskazuje na celowość wykorzystania immunomodulatorów nie tylko w zapobieganiu, ale także w leczeniu *mastitis*. Wzrost skuteczności antybiotykoterapii *mastitis* odnotowano u krów poddawanych wakcynacji, przeciw zakażeniom gronkowcowym (32, 36, 37). Nieswoistym immunomodulatorem jest dimer lizozymu, który aktywizuje komórkowe i humoralne mechanizmy odpornościowe (8, 18, 28). Jedna, dożylna

iniekcja tego leku doprowadza do ustąpienia dużego odsetka podklinicznych bakteryjnych i bezbakteryjnych zapaleń wymienia (10).

Celem badań była ocena skuteczności dowymieniowego (standardowego) i skojarzonego z iniekcją dimeru lizozymu leczenia ostrych postaci *mastitis* przy użyciu preparatów antybiotykowych.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 164 krowach (190 chorych ćwiartek) w trzech fermach (Ko, Ta, Gr) różniących się technologią chowu. W gospodarstwie Ko zwierzęta utrzymywano w oborze UO 500 o ruszcie betonowym i legowiskach wyścielonych gumowymi matami, w gosp. Ta w tradycyjnej oborze uwięzowej, na stanowiskach ścielonych słomą, a w Gr w zmodernizowanej, wolnostanowiskowej oborze UO 500, z kojcami dla zwierząt, wyścielonymi słomą oraz korytarzem spacerowym pokrytym betonem. W okresie trzyletnich badań obsadę stanowiło łącznie ponad 1000 krów mlecznych rasy ncb × hf, a średnia wydajność przekraczała 6300 kg za 305 dni laktacji. W każdym gospodarstwie realizowano program pełnej profilaktyki *mastitis* (przeddojowa dezynfekcja i osuszenie wymienia, podojowa kąpiel strzyków w jodoformowym środku odkażającym, kontrola i konserwacja dojarki mechanicznej, bieżąca diagnostyka i leczenie zapaleń klinicznych oraz stosowanie antybiotykowych preparatów DC u wszystkich krów wchodzących w okres zasuszenia).

Do badań kwalifikowano krowy z ostrym, miejscowym stanem zapalnym. Zmiany polegały na obrzęku wymienia, ograniczeniu i/lub utracie wydzielniczości oraz rozwodnieniu mleka i pojawieniu się domieszek (kłaczkę, strzępki, ropa), czemu towarzyszył naciek zapalny (TOK+++). Zapalenie nie trwało dłużej niż 24 godziny, a zwierzęta nie otrzymały żadnych leków. Po przeprowadzeniu badania klinicznego ogólnego i wymienia, pobierano próbki do badań laboratoryjnych. Określono obecność drobnoustrojów wraz z rozpoznaniem gatunków i oceną ich wrażliwości na antybiotyki (12) oraz liczbę komórek somatycznych (Iks) aparatem Fossomatic.

Do terapii przystępowano bezpośrednio po zbadaniu krów i pobraniu próbek. Wśród krów wyodrębniono 4 grupy, a w każdej z nich 2 podgrupy (razem 8 podgrup). W każdej grupie stosowano inny preparat antybiotykowy wg zasad: w podgrupie kontrolnej preparat antybiotykowy, a w podgrupie doświadczalnej ten sam preparat i dimer lizozymu (Lydium KLP) i.v. w dawce 0,01 mg/kg m.c. Uwzględniono 4 preparaty antybiotykowe, które wg producentów zawierały: 1) Amoxicilinum trihydratum – 200 mg, Kalium clavulenicum – 50 mg, Prednisolonum – 10 mg (3 razy, co 12 godzin), 2) Linkomycinum hydrochloricum – 200 mg, Neomycinum sulfuricum – 200 mg, Methylprednisolonum – 5 mg (3 razy, co 12 godzin), 3) Neomycin – 150 mg, Penicilin G Procaine – 100,000 I.U., Novobiocin – 100 mg, Dihydrostreptomycin – 125 mg, Prednisolone – 10 mg (2 razy, co 24 godziny), 4) Benzylpenicilinum procainicum – 600 000 j.m., Neomycinum sulfuricum 300 000 j.m. (2 razy, co 24 godziny). Leki podawano po dokładnym zdojeniu chorej ćwiartki i dezynfekcji kopuły strzyka 70% alkoholem. Po wprowadzeniu leku strzyk zanurzano w płynie do dezynfekcji podojowej. Dimer lizozymu wstrzykiwano do żyły podskórnej brzucha jednorazowo w dniu rozpoczęcia leczenia, natychmiast po dowymieniowym podaniu antybiotyku.

Kryterium skuteczności terapii: ustąpienie klinicznych objawów zapalenia i zmian makroskopowych wydzieliny, ujemny wynik badania bakteriologicznego, radykalny spadek l.k.s. oraz powrót wydzielniczości powyżej 75% wydajności cechującej ćwiartkę przed zachorowaniem.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej za pomocą testu χ^2 i zweryfikowano testem U – Manna-Whitneya dla porównania dwóch wskaźników struktury przy założeniu hipotezy $H_0: x_1 = x_2$ wobec hipotezy ostatecznej $H_1: x_1 \neq x_2$ ($H_1: x_1 < x_2$ lub $H_1: x_1 > x_2$). Do weryfikacji testu przyjęto poziom istotności $p \leq 0,05$, a także $p \leq 0,01$.

Wyniki i omówienie

Średni wiek zwierząt w podgrupach kontrolnych i doświadczalnych był podobny (4,2 i 4,5 lat), a krowy znajdowały się średnio w 2,4-4,7 miesiącu laktacji. Temperatura wewnętrzna w poszczególnych grupach wynosiła przeciętnie 38,8-39,2°C, ćwiartek z ropą było więcej w podgrupach doświadczalnych (18 w stosunku do 12), a liczba ćwiartek z silnie wyrażonym naciekiem komórkowym (ponad 20 mln/ml) była identyczna (po 18).

Skuteczność poszczególnych preparatów w terapii ostrych postaci *mastitis* wahała się w granicach od 43,5% do 74,1% (tab. 1). Dimer lizozymu podniósł efekty terapii w granicach od 2,2% (L+N+Pr) do 22,3% (N+Pe+Nv+S+Pr). Średni przyrost wyleczeń związanych z zastosowaniem immunomodulatora wyniósł 8,7% ćwiartek. Różnice były jednak nieistotne statystycznie. Należy dodać, że w przypadku ćwiartek wyleczonych bakterie zawsze były wrażliwe na antybiotyki zawarte w użytym preparacie.

W tab. 2 zebrano dane odnoszące się do skuteczności tradycyjnego i skojarzonego leczenia w zależności od czynnika etiologicznego. Z danych wynika, że najczęściej izolowano *Str. agalactiae*. Przyczyną zapaleń ostrych były także: *Str. uberis*, *E. coli*, *Str. dysgalactiae*, *A. pyogenes* oraz *Staph. aureus*. Wymienione gatunki często stanowią przyczynę klinicznych postaci *mastitis* (12, 23, 39). Mimo losowego doboru krów okazało się, że w podgrupach doświadczalnych dwukrotnie więcej było przy-

Tab. 1. Skuteczność tradycyjnego i skojarzonego leczenia ostrych postaci *mastitis* przy użyciu różnych preparatów dowymieniowych

| Metoda leczenia | Liczba ćwiartek | Ćwiartki wyleczone | | Przyrost (%) |
|--|-----------------|--------------------|------|--------------|
| | | liczba | % | |
| (Amx-Cl+Pr) 3 × 12 h | 27 | 20 | 74,1 | - |
| (Amx-Cl+Pr) 3 × 12 h + dimer lizozymu | 25 | 20 | 80,0 | 5,9 |
| (L+N+Pr) 3 × 12 h | 26 | 14 | 53,8 | - |
| (L+N+Pr) 3 × 12 h + dimer lizozymu | 25 | 14 | 56,0 | 2,2 |
| (N+Pe+Nv+S+Pr) 2 × 24 h | 23 | 10 | 43,5 | - |
| (N+Pe+Nv+S+Pr) 2 × 24 h + dimer lizozymu | 23 | 15 | 65,2 | 22,3 |
| (Pe+N) 2 × 24 h | 20 | 10 | 50,0 | - |
| (Pe+N) 2 × 24 h + dimer lizozymu | 21 | 12 | 57,1 | 7,1 |
| Razem preparaty antybiotykowe | 96 | 54 | 56,3 | - |
| Razem metoda skojarzona | 94 | 61 | 64,9 | 8,7* |

Objaśnienie: * – $p = 0,11$; Amx – amoksycylina; Cl – kwas klawulanowy; Pr – prednisolon; L – linkomycyna; N – neomycyna; Pe – penicylina; Nv – nowobiocyna; S – streptomycyna

Tab. 2. Skuteczność tradycyjnego i skojarzonego leczenia ostrych postaci *mastitis* w zależności od czynnika etiologicznego

| Metoda leczenia | Liczba ćwiartek ogółem | Stan | Gatunek i liczba szczepów izolowanych z gruczołu mlekowego | | | | | | | | |
|--|------------------------|-----------------|--|------|------------------|-------------------|--------------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| | | | <i>Staph. aureus</i> | CNS | <i>Str.agal.</i> | <i>Str. dysg.</i> | <i>Str. uberis</i> | <i>E. coli</i> | <i>A. pyog.</i> | <i>C. bovis</i> | <i>Proteus sp.</i> |
| Preparaty antybiotykowe | 96 | przed leczeniem | 2 | 16 | 51 | 4 | 14 | 6 | 3 | - | - |
| | | po leczeniu | 2 | 5 | 13 | 4 | 10 | 5 | 3 | - | - |
| | skuteczność | % | 0 | 68,7 | 74,5 | 0 | 28,3 | 16,7 | 0 | - | - |
| Preparaty antybiotykowe + dimer lizozymu | 94 | przed leczeniem | 5 | 11 | 40 | 6 | 13 | 11 | 6 | 1 | 1 |
| | | po leczeniu | 3 | 1 | 13 | 3 | 3 | 4 | 5 | 0 | 1 |
| | skuteczność | % | 40 | 90,9 | 67,5 | 50 | 76,9 | 63,3 | 16,7 | 100 | 0 |

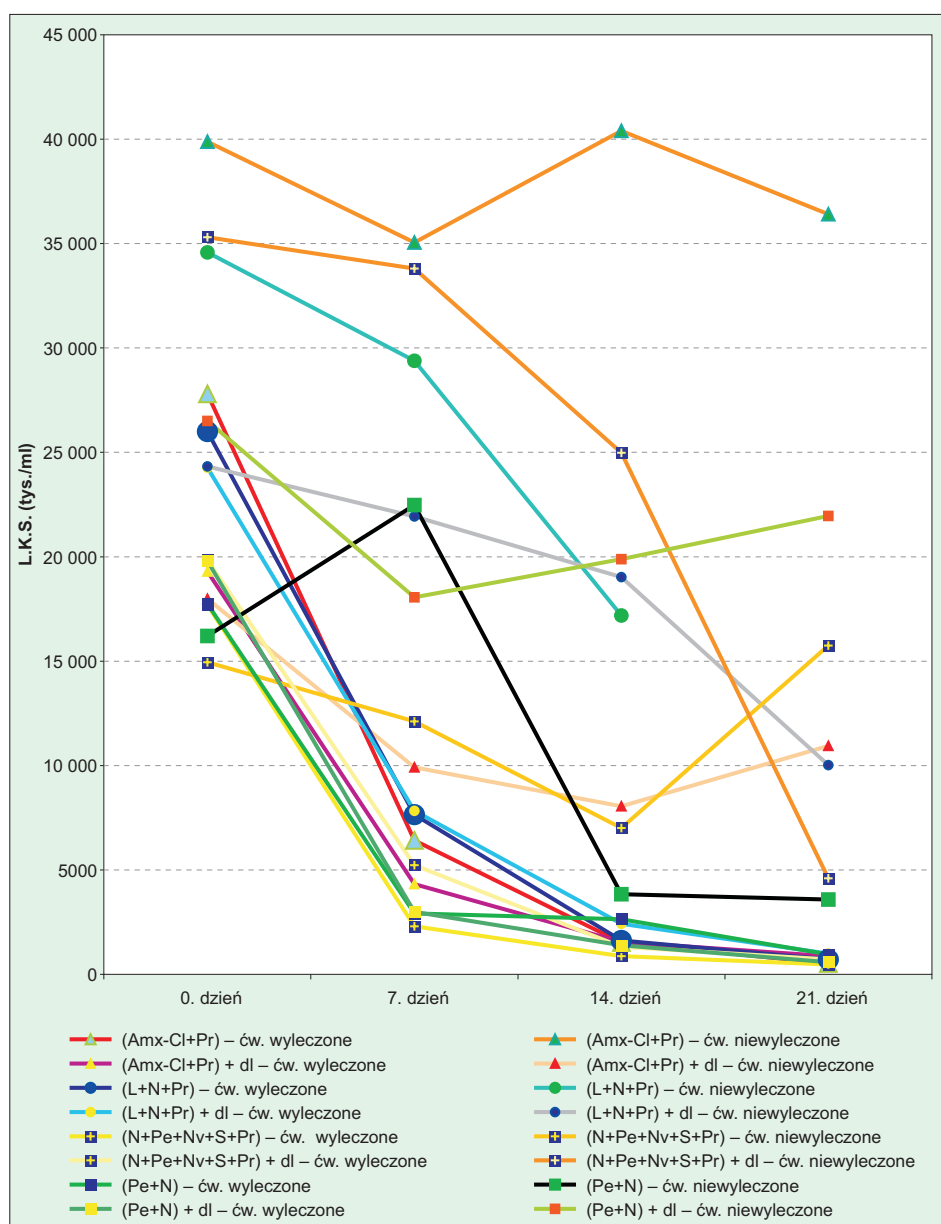
padków zapaleń wywołanych przez *Staph. aureus*, *A. pyogenes* i *E. coli*. Skuteczność terapii wahała się średnio w granicach od 16,7% (*E. coli*) do 74,5% (*Str. agalactiae*). Dimer lizozymu wpłynął na wzrost eliminacji *Staph. aureus*, CNS, *Str. dysgalactiae*, *Str. uberis*, *E. coli* i *A. pyo-*

genes. Lek ten nie miał wpływu na efekty antybiotykoterapii zapaleń spowodowanych przez *Str. agalactiae*.

Skuteczność dowymieniowej terapii w zależności od wrażliwości szczepów na aktywne składniki poszczególnych preparatów przedstawiono w tab. 3. Dane wskazują, że efektywność preparatów antybiotykowych w przypadku szczepów wrażliwych wahała się w granicach od 43,5% do 77,8%. Iniekcja dimeru lizozymu wpłynęła na wzrost skuteczności użytych preparatów w granicach od 0% (L+N+Pr) poprzez 8,3% (Pe+N), 10% (AMx-Cl+Pr) do 22,3% (N+Pe+Nv+S+Pr). Oporność bakterii decydowała o braku skuteczności 3 preparatów. Wyjątek stanowił preparat zawierający 4 antybiotyki, który mimo 100% aktywności *in vitro* cechował się małą skutecznością *in vivo*.

Na ryc. 1. przedstawiono kształtowanie się średniej liczby komórek somatycznych w wydzielinie zapalnej przed i trakcie leczenia *mastitis*. Na początku l.k.s. była bardzo wysoka i wahała się w granicach od 17,7 do 39,9 mln/ml. W trakcie leczenia zaczęła spadać w zależności od zastosowanej kombinacji leków i końcowego efektu terapii. W mleku zatokowym pobranym w 21. dniu z ćwiartek wyleczonych średnia liczba komórek była średnio niższa od 1 mln/ml, a w większości z nich zbliżyła się lub osiągnęła granice fizjologiczne. Zwraca uwagę fakt, że w początkowym okresie dochodziło do spadku l.k.s. niezależnie od końcowego efektu terapii.

W tab. 4 przedstawiono skuteczność leczenia krów w zależności od liczby ćwiartek zajętych infekcją. Łącznie dowymieniowa terapia antybiotykowa przyniosła wyzdrowienie 60% krów. Nie odnotowano związku między liczbą chorych ćwiartek u jednej krowy a podatno-



Ryc. 1. Średnia liczba komórek somatycznych w przebiegu dowymieniowej terapii ostrych postaci *mastitis*; Amx, Cl, Pr, Pe, N, L, Nv, S – jak w tab. 1; dl – dimer lizozymu

cią na terapię. Dimer lizozymu przyczynił się do zwiększenia o 9,7% wyleczeń krów chorych na zapalenia ostre ($p = 0,1$). Po weryfikacji za pomocą testu U różnice te można uznać za istotne statystycznie.

Z przeprowadzonych badań wynika, że skuteczność dowymieniowej antybiotykoterapii, prowadzona wg wskazań producentów leków wahała się w granicach od 43,5% do 74,1%, co nie odbiega od danych piśmiennictwa (6, 9, 14, 17, 27, 33, 35). Decydujące znaczenie w efektywności preparatów antybiotykowych miała wrażliwość drobnoustrojów. Nie uzyskano wyleczeń w przypadku zakażeń bakteriami opornymi *in vitro* na aktywne składniki preparatów, potwierdzając przyjęte poglądy (12, 16, 20, 23, 24, 35). Jednak skuteczność, nawet w przypadku szczepów wrażliwych, nie była wysoka. Stosunkowo niskie efekty terapii dowymieniowej mogły wiązać się ze zbyt krótkim czasem jej trwania lub zbyt niskim stężeniem antybiotyku, szczególnie w przypadku zakażeń *Staph. aureus* i *A. pyogenes*. Odpowiedzią na te wątpliwości może być zwiększenie częstotliwości dowymieniowych infuzji leków lub wydłużenie czasu terapii (6, 17, 19, 34). Wykazano, że 3-dniowe podawanie preparatu zawierającego w swoim składzie penicylinę było skuteczne w 64%, a 6-dniowe w 91% (6). Do podobnych wniosków doszli też inni autorzy (19, 34). Wyższy odsetek wyleczeń notowano też w następstwie skojarzenia antybiotykoterapii miejscowej z ogólną (13).

Skuteczność terapii *mastitis* zależy nie tylko od wrażliwości drobnoustrojów na zastosowany środek przeciwbakteryjny, co kwestionują niektórzy autorzy (2, 7), lecz także od aktywności wielu czynników endogennych, takich jak: immunoglobuliny, lizozym, dopełniacz, laktoferyna, laktoperoksydaza itp. (30, 31), które ulegają aktywacji podczas procesu zapalnego. Interakcje między antybiotykami oraz czynnikami immunologicznymi mogą prowadzić do wzmocnienia efektu przeciwbakteryjnego w docelowych tkankach, jak i jego osłabienia (30). Aktywacją fagocytozy oraz innych mechanizmów immunologicznych można tłumaczyć wzrost skuteczności antybiotykoterapii dowymieniowej w podgrupach krów leczonych z udziałem dimeru lizozymu. Odsetek wyleczeń był przeciętnie niższy w porównaniu z wynikami poprzednich badań, w których zastosowano wyższą dawkę immunomodulatora (11). Pobudzenie układu immunologicznego za pomocą szczepionki przyniosło wzrost efektywności dowymieniowej antybiotykoterapii o 30-50% (32, 36, 37). Przyrost wyleczeń o od 3% do 11,2% oraz spa-

Tab. 3. Skuteczność dowymieniowej antybiotykoterapii w zależności od wrażliwości szczepów na aktywne składniki preparatów antybiotykowych

| Metoda leczenia | Liczba ówiatek | Liczba szczepów wrażliwych | % wyleczeń | Liczba szczepów opornych | % wyleczeń |
|--|----------------|----------------------------|------------|--------------------------|------------|
| (Amx-Cl+Pr) 3 × 12 h | 27 | 26 | 76,9 | 1 | 0 |
| (Amx-Cl+Pr) 3 × 12 h + dimer lizozymu | 25 | 23 | 86,9 | 2 | 50 |
| (L+N+Pr) 3 × 12 h | 26 | 18 | 77,8 | 8 | 0 |
| (L+N+Pr) 3 × 12 h + dimer lizozymu | 25 | 18 | 77,8 | 7 | 0 |
| (N+Pe+Nv+S+Pr) 2 × 24 h | 23 | 23 | 43,5 | 0 | 0 |
| (N+Pe+Nv+S+Pr) 2 × 24 h + dimer lizozymu | 23 | 23 | 65,2 | 0 | 0 |
| (Pe+N) 2 × 24 h | 20 | 15 | 66,7 | 5 | 0 |
| (Pe+N) 2 × 24 h + dimer lizozymu | 21 | 16 | 75,0 | 5 | 0 |

Objaśnienie: Amx, Cl, Pr, L, N, Pe, Nv, S – jak w tab. 1.

dek odsetka nawrotów uzyskano także w następstwie dowymieniowego wprowadzenia ASA i chlormetyny (9).

Przeprowadzone badania wykazały także, że dowymieniowe leczenie zapaleń spowodowanych przez CNS i *Str. agalactiae* za pomocą powszechnie akceptowanych preparatów, przyniosło dobre wyniki, co pozostaje w zgodzie z danymi piśmiennictwa (20, 23, 33, 39). Terapia dawała jednak niskie efekty w stosunku do zakażeń wywołanych przez *E. coli* i *Str. uberis*, i była nieskuteczna w przypadkach zakażeń *A. pyogenes* i *Staph. aureus*. Leczenie dowymieniowe zapaleń wywołanych przez *Staph. aureus* i *A. pyogenes* okazało się nieskuteczne nawet

Tab. 4. Skuteczność tradycyjnego i skojarzonego leczenia ostrych postaci *mastitis* w zależności od liczby chorych ówiatek u jednej krowy

| Sposób postępowania | Liczba krów ogółem | | Liczba krów z zapaleniem | | | | |
|--|--------------------|-----------|--------------------------|-----------|-------------------------|-----------|------|
| | leczono | wyleczono | w 1 ówiatece | | w 2 i więcej ówiatekach | | |
| | | | leczono | wyleczono | leczono | wyleczono | |
| (Amx-Cl+Pr) 3 × 12 h | 26 | 19 | 25 | 18 | 1 | 1 | |
| (Amx-Cl+Pr) 3 × 12 h + dimer lizozymu | 23 | 19 | 21 | 17 | 2 | 2 | |
| (L+N+Pr) 3 × 12 h | 18 | 9 | 13 | 7 | 5 | 2 | |
| (L+N+Pr) 3 × 12 h + dimer lizozymu | 18 | 9 | 13 | 6 | 5 | 3 | |
| (N+Pe+Nv+S+Pr) 2 × 24 h | 23 | 10 | 23 | 10 | 0 | 0 | |
| (N+Pe+Nv+S+Pr) 2 × 24 h + dimer lizozymu | 22 | 15 | 21 | 15 | 1 | 0 | |
| (Pe+N) 2 × 24 h | 15 | 8 | 12 | 7 | 3 | 1 | |
| (Pe+N) 2 × 24 h + dimer lizozymu | 19 | 11 | 17 | 10 | 2 | 1 | |
| Preparaty antybiotykowe (razem) | n | 82 | 46,0 | 73 | 42,0 | 9 | 5,0 |
| | % | 100 | 56,1 | 100 | 57,6 | 100 | 55,6 |
| Metoda skojarzona (razem) | n | 82 | 54,0 | 72 | 48,0 | 10 | 6,0 |
| | % | 100 | 65,8* | 100 | 66,7 | 100 | 60,0 |

Objaśnienie: * – $p = 0,1$; Amx, Cl, Pr, L, N, Pe, Nv, S – jak w tab. 1.

w przypadkach spowodowanych przez szczepy wrażliwe na antybiotyki znajdujące się w preparatach do wymieniowych. O niskiej skuteczności leczenia zapaleń wymienia spowodowanych przez *Staph. aureus* pisało wielu autorów (5, 21, 23, 32, 36). Iniekcja dimeru lizozymu przyczyniła się do wzrostu skuteczności dowymieniowej terapii zapaleń wywołanych przez CNS, *Str. dysgalactiae*, *Str. uberis*, *E. coli*, *Staph. aureus* i *A. pyogenes*. Szczególnie wyraźny był wpływ immunomodulatora na lecznicze działanie preparatu wieloskładnikowego o niskiej dawce poszczególnych antybiotyków. Wyniki w podgrupach doświadczalnych były lepsze, mimo ponad dwukrotnie wyższego, w stosunku do kontroli, odsetka opornych na terapię, zakażeń wywołanych przez *Staph. aureus* i *A. pyogenes*. Wskazuje to na celowość uwzględniania aktywacji układu immunologicznego w procesie leczenia mastitis u krów.

Wnioski

1. Dowymieniowa antybiotykoterapia ostrej postaci mastitis, prowadzona według zasad wyznaczonych przez producentów leków cechuje się zadowalającą skutecznością w stosunku do zakażeń bakteriami o słabszej patogenności dla wymienia (minor pathogens), niską skutecznością w stosunku do większości zakażeń spowodowanych przez bakterie bardziej patogenne (major pathogens) i może być nieefektywna w przypadku zapaleń wywołanych przez *A. pyogenes* i *Staph. aureus*.

2. Iniekcja dimeru lizozymu w dawce 0,01 mg/kg m.c. wpływa na wzrost efektywności antybiotyków w stosunku do zakażeń gruczołu mlekowego spowodowanych przez *Str. uberis*, *Str. dysgalactiae*, gronkowców koagulazo-ujemnych (CNS), *E. coli*, a także *Staph. aureus* i *A. pyogenes*.

Piśmiennictwo

- Burton J. L., Erskine R. J.: Immunity and mastitis. Some new ideas for an old disease. Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract. 2003, 19, 1-45.
- Constable P. D., Morin D. E.: Use of antimicrobial susceptibility testing of bacterial pathogens isolated from the milk of dairy cows with clinical mastitis to predict response to treatment with cephapirin and oxytetracycline. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2002, 221, 103-108.
- Donlan R. M.: Role of biofilms in antimicrobial resistance. A. S. A. I. O. J. 2000, 46, 47-52.
- Erskine R. J., Bartlett P. C., VanLente J. L., Phipps C. R.: Efficacy of systemic ceftiofur as a therapy for severe clinical mastitis in dairy cattle. J. Dairy Sci. 2002, 85, 2571-2575.
- Gruet P., Maincent P., Berthelot X., Kaltsatos V.: Bovine mastitis and intramammary drug delivery: review and perspectives. Adv. Drug Deliv. Rev. 2001, 50, 245-259.
- Hillerton J. E., Kliem K. E.: Effective treatment of Streptococcus uberis clinical mastitis to minimize the use of antibiotics. J. Dairy Sci. 2002, 85, 1009-1014.
- Hoe F. S., Ruegg P. L.: Relationship between antimicrobial susceptibility of clinical mastitis pathogens and treatment outcome in cows. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2005, 227, 1461-1468.
- Kiczka W.: Od monomeru do dimeru lizozymu. Życie Wet. 1994, 69, 131-136.
- Malinowski E., Klosowska A., Szalbierz M., Markiewicz H.: Skuteczność leczenia klinicznych postaci mastitis przy zastosowaniu niektórych preparatów i połączeń antybiotyków z kwasem acetylosalicylowym i chlormetyną. Medycyna Wet. 1993, 49, 354-356.
- Malinowski E., Dudko P., Klosowska A., Markiewicz H., Szalbierz M., Branicki T., Kuźma R., Janicki Cz.: Efektywność Lydium-KLP w leczeniu mastitis subclinica. Medycyna Wet. 1995, 51, 156-159.
- Malinowski E., Klosowska A., Niewiński W., Kaczmarowski M.: Combined method of acute and chronic mastitis treatment with the use of lysozyme dimer and antibiotics. Proc. IDF Inter. Symp. Immunol. Ruminant Mammary Gland. Stresa, Italy 2000, s. 376-378.
- Malinowski E., Klosowska A.: Diagnostyka zakażeń i zapaleń wymienia. Wyd. PIWet. Puławy 2002, s. 5-96.

- Malinowski E.: Trials for an improvement of the efficacy of cows clinical mastitis treatment a review. Achievements and Prospects of Ruminant Medicine. Puławy 2005, 477-489.
- McDougal S.: Intramammary treatment of clinical mastitis of dairy cows with a combination of lincomycin and neomycin, or penicillin and dihydrostreptomycin. N. Z. Vet. J. 2003, 51, 11-116.
- Mehrzad J., Duchateau L., Burvenich C.: Influence of resident milk neutrophils chemiluminescence and viability and severity of bovine coliform mastitis. Mastitis in dairy production. Wageningen Academic Publishers. 2005, 178-184.
- Melchior M. B., Fink-Gremmels J., Gaastra W.: In vitro susceptibility of biofilm growing Staphylococcus aureus isolated for 10 antibiotics. Mastitis in dairy production. Wageningen Academic Publishers 2005, 302-306.
- Milne M. H., Biggs A. M., Barrett D. C., Young F. J., Doherty S., Innocent S. T., Fitzpatrick J. L.: Treatment of persistent intramammary infections with Streptococcus uberis in dairy cows. Vet. Rec. 2005, 157, 245-250.
- Obmińska-Mrukowicz B., Szczypka M., Gaweda B.: Modulation of murine macrophages and T lymphocytes by lysozyme dimer. Pol. J. Vet. Sci. 2002, 5, 237-241.
- Oliver S. P., Almeida R. A., Gillespie B. E., Headrick S. J., Dowlen H. H., Johnson D. L., Lamar K. C., Chester S. T., Moseley W. M.: Extended ceftiofur therapy for treatment of experimentally-induced Streptococcus uberis mastitis in lactating dairy cattle. J. Dairy Sci. 2004, 87, 3322-3329.
- Owens W. E., Ray C. H., Watt J. L., Yancey R. J.: Comparison of success of antibiotic therapy during lactation and results of antimicrobial susceptibility tests for bovine mastitis. J. Dairy Sci. 1997, 80, 313-317.
- Owens W. E., Nickerson S. C., Ray C. H.: Efficacy of parenterally or intramammarily administered tilmicosin or ceftiofur against Staphylococcus aureus mastitis during lactation. J. Dairy Sci. 1999, 82, 645-647.
- Paape M. J., Bannerman D. D., Zhao X., Lee J. W.: The bovine neutrophil: Structure and function in blood and milk. Vet. Res. 2003, 34, 597-627.
- Philpot W.: Strategies for handling mastitis problem herds. Achievements and prospects of ruminant medicine. Puławy 2005, 22-30.
- Prees du J. H.: Bovine mastitis therapy and why it fails. J. S. Afr. Vet. Assoc. 2000, 71, 201-208(3).
- Pyörälä S.: New strategies to prevent mastitis. Reprod. Dom. Anim. 2002, 37, 211-216.
- Riollet C., Reinard P., Poutrel B.: Cells and cytokines in inflammatory secretions of bovine mammary gland. Adv. Exp. Med. Biol. 2000, 480, 247-258.
- Roberson J. R., Warnick L. D., Moore G.: Mild to moderate clinical mastitis: efficacy of intramammary amoxicillin, frequent milk-out, a combined intramammary amoxicillin, and frequent milk-out treatment versus no treatment. J. Dairy Sci. 2004, 87, 583-592.
- Rymuska A., Studnicka M., Sivicki., Sierostawska A., Bownik A.: The immunomodulatory effects of the dimer of lysozyme (KLP-602) in carp (Cyprinus carpio L.) – in vivo study. Ecotoxicol. Environ. Saf. 2005, 61, 121-127.
- Sandholm M., Kaartinen L., Pyörälä S.: Bovine mastitis – why does antibiotic therapy not always work? An overview. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1990, 13, 248-260.
- Saran A., Leitner G.: Interactions between bacteria, immunity and therapy in the mammary gland. Proc. IDF Inter. Symp. Immunol. Ruminant Mammary Gland. Stresa, Italy 2000, s. 290-297.
- Schmedt G. H., Tenhagen B. A., Kutzer P., Forderung D., Heuwieser W.: Do lactoferrin lysozyme and the lactoperoxidase-thiocyanate-hydrogen peroxide system cause negative microbiological results in mastitis secretion. Dt. Tierärztl. Wsehr. 2002, 109, 300-305.
- Sears P. M., Guidry A. J., Belschner A.: Use of antigen-specific vaccines to enhance antibiotic treatment responses toward Staphylococcus aureus. Proc. 2nd Inter. Symp. Mastitis Milk Quality. Vancouver, BC, Canada 2001, s. 44-47.
- Serleyes F., Raguety Y., Goby L., Schmidt H., Friton G.: Comparative efficacy of local and systemic antibiotic treatment in lactating cows with clinical mastitis. J. Dairy Sci. 2005, 88, 93-99.
- Sol J., Sampimon O. C., Barkema H. W., Schukken Y. H.: Factors associated with cure after therapy of clinical mastitis caused by Staphylococcus aureus. J. Dairy Sci. 2000, 83, 278-284.
- Taponen S., Dredge K., Henriksson B., Pyyhtiä A. M., Suojala L., Junni R., Heinonen K., Pyörälä S.: Efficacy of intramammary treatment with procaine penicillin G vs. procaine penicillin G plus neomycin in bovine clinical mastitis caused by penicillin-susceptible, gram-positive bacteria – a double blind field study. J. Vet. Pharmacol. Ther. 2003, 26, 193-198.
- Timms L.: Field trial of extended pirlimycin therapy with or without vaccination for Staphylococcus aureus mastitis. Proc. 2nd Inter. Symp. Mastitis Milk Quality. Vancouver, BC, Canada 2001, s. 538-539.
- Vaz A., Paterno M., Marca A.: Vaccination of lactating cows improves the efficacy of anti-Staphylococcus intramammary therapy. Med. Vet. Quebec 2004, 34, 169.
- Wenz J. R., Barrington G. M., Garry F. B., McSweeney K. D., Dinsmore R. P., Goodell G., Callan R. J.: Bacteriemia associated with naturally occurring acute coliform mastitis in dairy cows. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2001, 219, 976-981.
- Wilson D. J., Sears F. M., Gonzalez R. N., Smith B. S., Schulte H. F., Bennett G. J., Das H. H., Johnson C. K.: Efficacy of florfenicol for treatment of clinical and subclinical bovine mastitis. Am. J. Vet. Res. 1966, 57, 526-528.