

MEDYCYNĄ WETERYNARYJNĄ

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

ZWASOPISMO POSWIECONE NAUCE I PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ
ZALAZONE W 1945 R. PRZEZ WYDZIAŁ WETERYNARYJNY W LUBLINIE

REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr Edmund PROST

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

RADA PROGRAMOWA

Dr Anatol BACHAREWICZ, prof. dr Władysław BIELAŃSKI, prof. dr Zygmunt EWY, prof. dr Roman HOPPE, prof. dr Tadeusz JASTRZĘBSKI, prof. dr Lech JAŚKOWSKI, dyr. dr Zbigniew JARZĘBSKI, doc. dr Adam KADZIOLKA, płk dr Stefan KOSSAKOWSKI, prof. dr Stanisław KRAUSS, prof. dr Józef KULCZYCKI, prof. dr. Zdzisław LARSKI, prof. dr Jerzy LIPANOWICZ, dr Władysław LUTYŃSKI, 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

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Zakażenia wywołane przez wirusy „powolne”

Poznane dotąd wirusy podzielić można na trzy grupy w zależności od rodzaju wywołanych przez nie zmian w komórkach gospodarza (11). Pierwsza obejmuje zarazki powodujące zniszczenie komórek (destrukcję) a należy tu olbrzymia większość czynników etiologicznych znanych chorób wirusowych (pryszczycza, grypa, pomór świń, kur, polio itd.). Mechanizmy ich chorobotwórczego działania zostały stosunkowo dobrze poznane.

Wirusy drugiej grupy wywołują nieopanywany wzrost i namnażanie się komórek (proliferację); są to wirusy nowotworowe, będące obecnie przedmiotem bardzo intensywnych badań.

Do trzeciej wreszcie grupy należą wirusy powodujące zaburzenia czynnościowe (dysfunkcję) komórki, która nie ulega przy tym (przynajmniej przez znaczny okres czasu) ani zniszczeniu ani przerostowi. Wirusy tej własnej grupy nazwano „powolnymi” („slow viruses”, ang.). Określenie pochodzi od niezwyklej powolności z jaką rozwija się powodowany przez nie proces zakaźny u zwierząt i ludzi — okres inkubacji trwa miesiące, a nawet lata.

Jakkolwiek niektóre takie jednostki chorobowe znane były od bardzo dawna, to badania istoty chorobotwórczego działania wirusów „powolnych” rozpoczęto na większą skalę dopiero przed kilku laty i patogeniza została tylko częściowo poznana. W pracach takich wymagane są bardzo długie okresy obserwacji zakażonych zwierząt doświadczalnych, a w przeszłości chyba tylko wyjątkowo badacz śledził przez kilka lat los zwierząt doświadczal-

nych, którym wprowadził badany materiał ale nawet i w tym przypadku trudno było przyjąć istnienie związku przyczynowego między wystąpieniem choroby a tak dawnym zakażeniem. To wymaga powtórzenia szeregu doświadczeń, zwłaszcza, że wiele danych wskazuje na możliwość wyjaśnienia etiologii wielu groźnych chorób ludzi i zwierząt.

Hotchin (6) uwzględniając dane szeregu badań różnych autorów podaje następujące cechy wirusów powolnych: 1) namnażają się na gospodarzu do wysokich mian przez długi okres czasu bez widocznych objawów chorobowych, 2) nie są rozpoznawane przez gospodarza jako „obce”, być może w następstwie podobieństwa antygenowego lub wskutek bezpośredniego ich działania na elementy odpornościowe gospodarza, 3) reakcja odpornościowa na te tolerowane czynniki występuje bardzo późno albo nawet brak jej w ogóle, 4) rozwijająca się w końcu choroba może być wyrazem autoimmunologicznej reakcji spowodowanej wygaśnięciem tolerancji; może ona jednakże być wyrazem stopniowego procesu „erozji” komórek przez wirus.

Dużą trudność organizmu w rozpoznaniu tych wirusów jako czynników obcych i wynikający stąd stan „trwałego zakażenia tolerancyjnego” — PTI („persistent tolerant infection”) uważa Hotchin za konieczny warunek dla chorób wywołanych przez wirusy powolne. A więc o bardzo długim rozwoju tych procesów nie musi decydować mała szybkość namnażania się lub rozprzestrzeniania samego wirusa lecz powolność oddziaływania między

nim a gospodarzem. Wymieniony autor porównuje to działanie do efektu „bomby zegarowej”, której mechanizmem napędowym są albo uszkodzenia komórek gospodarza albo czynniki immunologiczne. Omówione sformułowania i definicje oparte głównie na badaniach patogenyzy LCM (limfocytny chorio-meningit) tłumaczą wiele zjawisk lecz nie mają charakteru uniwersalnego dla wszystkich chorób wywołanych przez wirusy powolne.

Po bardzo długim okresie inkubacji choroby te mogą mieć bardzo przewlekły przebieg na przykład scrapie, wisna i maedi u zwierząt, „kuru” u człowieka lub bardzo szybki (wścieklizna, wszczepienne zapalenie wątroby). Listę chorób wywołanych przez wirusy powolne zawiera tab. 1. (wg 6, z uzupełnieniami). W porównaniu z wirusem wścieklizny, który wywołać może chorobę po długim okresie inkubacji, przy innych zakażeniach powodowanych przez powolne wirusy okres ten jest o wiele dłuższy.

Tab. 1. Choroby wywołane przez wirusy powolne

Nazwa choroby	Gospodarz	Cel ataku wirusa
Trzęsawka owiec („scrapie”)	owce	mózdzek
Choroba aleucka (plazmocytoza)	norki, człowiek	tkanka łączna
Afrykański pomór świń	świnie	płuca
Encefalopatia norek	norki	mózdzek
Wisna	owce	ośr. ukl. nerw.
Maedi	owce	płuca
Niedokrwistość zakaźna koni	konie, człowiek	komórki krwi
Wścieklizna	ssaki	ośr. ukl. nerw.
Wszczepienne zapalenie wątroby	człowiek	wątroba
Kuru	człowiek	ośr. ukl. nerw.
Sclerosis multiplex (?)	człowiek	ośr. ukl. nerw.
Sclerosis lat. amyotrophica (?)	człowiek	ośr. ukl. nerw.
LDH ^a	mysz	enzymy krwi
SMCA ^b	mysz	ośr. ukl. nerw. (?)
LCM	mysz	nerki
Wirus Langat	mysz, człowiek	ośr. ukl. nerw.

a — wirus powodujący wzrost ilości dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy;

b — czynnik wywołujący kataraktę u ssących myszy;

(?) — rola etiologiczna nie całkowicie pewna.

Wisna i maedi (w Islandii słowa te oznaczają „zniszczenie” i „duszość”) są chorobami owiec, przy których okres inkubacji trwa 3—6 lat. Proces choroby rozwija się bardzo powoli a dotyczy przy wisnie ośrodkowego układu nerwowego, gdzie następuje demielinizacja a przy maedi obejmuje płuca (zapalenie śródmiąższowe). W czasie prawie całego okresu przedklinicznego oraz w czasie choroby wirus namnaża się w organizmie zwierząt. Przeciwciała nie zapobiegają rozprzestrzenianiu się go przez krwioobieg; przypuszcza się, że namnażanie wirusa ma miejsce w komórkach krwi,

skąd stopniowo uwalniany ulega adsorpcji na innych komórkach zanim nastąpi zobojętnienie go przez przeciwciała.

Okres kliniczny wisny trwać może nawet dwa lata, a maedi 3—8 miesięcy i zawsze kończą się śmiercią. Te obie, do niedawna raczej egzotyczne choroby zaczynają się zbliżać do nas — w NRF stwierdzono przypadki wisny (15) oraz maedi (17).

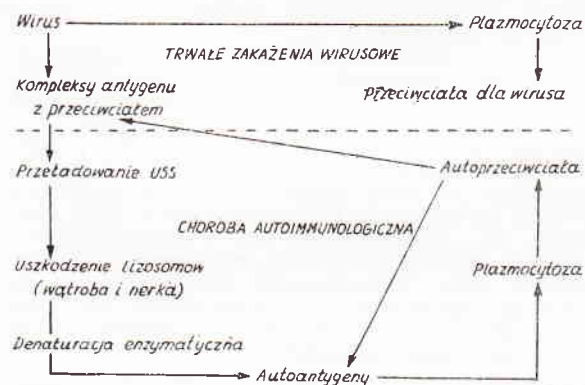
Choroba aleucka norek. Z uwagi na nieuchwytność wczesnych objawów klinicznych trudno ściśle ustalić okres inkubacji. Większość zwierząt ginie w 2—6 miesięcy po zakażeniu, ale niektóre nawet dopiero po 560 dniach od sztucznego zakażenia (3), a u norek typu nie aleuckiego proces chorobowy trwać może kilka lat (10). Tę powolnie rozwijającą się chorobę charakteryzuje znaczne rozmnażanie się komórek plazmatycznych, hypergammaglobulinemia i stała wiremia, w zaawansowanym stadium stwierdza się zmiany naczyniowe, uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i anemię. Najwyraźniejsze zmiany występują w nerkach i w wątrobie. Swoistość powstających dużych ilości gammaglobulin w stosunku do wirusa nie została wyjaśniona (10), w każdym razie nie zobojętniają one wirusa, gdyż surowica takich zwierząt jest zakaźna dla norek innych. Chorobę aleucką opisała m.in. bardzo szczegółowo Steffenowa (14), a Chapman i Jimmez (6) stwierdzili to schorzenie u ludzi.

Trzęsawka owiec („scrapie”). Okres inkubacji wynosi 2—5 lat i w tym czasie brak pleocytozy, wzrostu ilości białka w płynie mózgowo-rdzeniowym a także zmian histologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym. Istota choroby polega na powoli postępujących procesach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego. Wyraża się to klinicznie nadmierną pobudliwością zwierząt, świadem skóry, drżeniem (stąd nazwa trzęsawka), zaburzeniami ruchu, wzroku oraz wychudzeniem i z reguły śmiercią w ciągu kilku miesięcy do roku. Pattison (cyt. wg 1) izolował odmianę szczepu wirusa, powodującą formę kliniczną „sen-ną” wyrażającą się apatią i sennością owiec — kończy się ona też zawsze śmiercią. Nie udało się dotąd wykazać u chorych zwierząt obecności przeciwciał przy użyciu wszystkich znanych metod serologicznych. Trzęsawka owiec, znacznie rozprzestrzeniona w Europie w XVIII w. zaczęła później zanikać i utrzymywała się ostatnio tylko w Wielkiej Brytanii i krajach Wspólnoty Brytyjskiej; jednak w 1964 stwierdzono ją na Węgrzech, w 1966 w Belgii (cyt. wg 13) a w 1967 w Bułgarii (8).

Punkt wyjścia do badań etiologii chorób człowieka wymienionych w tab. 1. stanowiły obserwacje dotyczące wisny, maedi i trzęsawki owiec. Zwłaszcza ta ostatnia wykazuje wiele cech wspólnych z występującą u ludzi chorobą „kuru” (postępowa, kończąca się śmier-

cią ataksja wskutek zajęcia mózdzku) w Nowej Gwinei (4) a także z procesami patologicznymi w *sclerosis multiplex* i innych zwyrodniających chronicznych procesach układu nerwowego (w tym także w chorobie Parkinsona), co spowodowało duże zainteresowanie specjalistów służby zdrowia w całym świecie trzęsawką owiec, jako dogodnym modelem badawczym (5). Wirusy powolne wywołujące zakażenia układu nerwowego określa się symbolem CHINA („Chronic Infectious Neuropathic Agents”) a Amerykańskie Towarzystwo Mikrobiologów zorganizowało specjalne sympozjum w 1966 r. w Los Angeles na ten temat (2, 4, 5, 6, 9, 11, 16).

Omawiając możliwe mechanizmy patogenetyczne chorób wywołanych przez wirusy powolne Johnson (9) wykorzystuje dane z doświadczeń na zwierzętach oraz z badań wykonanych u ludzi. Niezwykle długi okres inkubacji może być następstwem powolnej wędrówki wirusa wzdłuż pewnych szlaków, lecz są dowody, że jest on spowodowany przedłużeniem raczej nerwowej niż pozanerwowej (poprzedzającej inwazję wirusa do ośrodkowego układu nerwowego) fazy zakażenia. Mimo, że wirus osiąga ośrodkowy układ nerwowy na długo przed wystąpieniem objawów chorobowych, to nie wywołuje w jego komórkach zmian martwiczych (niekiedy nie stwierdza się ich nawet po wystąpieniu objawów chorobowych). Są to typowe przykłady zakażenia, którego istotą jest zmiana czynności (dysfunkcja) komórki a nie jej zniszczenie (liza, destrukcja).



Ryc. 1 Schemat kolejności zjawisk w patogenie choroby aleuckiej nerek, proponowany przez Karstada (10)

Wirus „scrapie”, według najnowszych badań nie będący być może nawet wirusem a jeszcze prostszym od niego, zdolnym do replikacji czynnikiem biologicznym, może uszkadzać normalne funkcje komórki i przyspieszać procesy starzenia się w wielu narządach; zmiany występują najpierw w ośrodkowym układzie nerwowym, do którego czynnik ten ma większe powinowactwo, podobnie jak wirus choro-

by aleuckiej nerek do tkanki łącznej (1). Różnorakie mogą być mechanizmy patogenetyczne „powolnych zakażeń” wirusowych. Brody (2) zwraca uwagę na możliwość wywoływania zmian zwyrodnieniowych w ośrodkowym układzie nerwowym przez wirus, który tam się nie namnaża; to działanie pośrednie może polegać na hamowaniu lub pobudzaniu przez zarazek jakiegoś szczególnego metabolitu, hormonu lub nawet tylko na nadmiernym zużywaniu tych substancji, co wystarcza dla uszkodzenia tak bardzo wrażliwych komórek nerwowych. To pozwala wyjaśnić niemożność stwierdzenia wirusa, który, będąc czynnikiem etiologicznym, jest nieobecny w miejscach wykazujących zmiany patologiczne.

Zmiany czynnościowe komórek mogą też opierać się na innych mechanizmach. Johnson (cyt. wg 2) wykazał przy kilku zakażeniach (m.in. przy wściekliznie), że komórki mogą być bardzo wypełnione cząstkami wirusa, narządy komórkowe ulegają przemieszczeniu i zepchnięciu na ścianę i w efekcie następuje zmiana metabolizmu.

Rola przeciwciał w patogenie zakażeń powolnych nie została dostatecznie wyjaśniona. Odkąd poznano choroby autoimmunologiczne, stary pogląd na zbawienną dla organizmu rolę przeciwciał we wszystkich przypadkach, został obalony. W pewnych warunkach przynosić one mogą więcej szkody niż korzyści. Z prac Hotchina wynika, że przy LCM przeciwciała raczej wywołują chorobę niż ją likwidują a potwierdzenie tego stanowią prace Oldstone'a i Dixona (12). Udział czynnika immunologicznego w poszczególnych zakażeniach wywołanych przez powolne wirusy może być trojaki (2): a) niedoczynność mechanizmu odpornościowego (w pewnych chorobach ludzi, występujących tylko u osobników z białaczką lub z innymi schorzeniami układu śród-błonkowo-siateczkowego), b) niezależność procesu zakaźnego od reakcji immunologicznej, c) stan nadwrażliwości.

W odniesieniu do choroby aleuckiej nerek Karstad (10) sugeruje kolejność zjawisk patogenetycznych przedstawioną na ryc. 1, których istotą są procesy autoimmunologiczne. Powstające kompleksy wirusa z przeciwciałem są fagocytowane przez komórki układu śród-błonkowo-siateczkowego a jego przeciążenie powoduje uszkodzenie lizosomów (woreczków wypełnionych enzymami) w komórkach wątroby i nerki. Enzymatycznie zmienione białko cytoplazmy, a może nawet błony uszkodzonych lizosomów nabierają właściwości autoantygenów, będących bodźcami do dalszej proliferacji komórek (plazmocytozy) i produkcji gammaglobulin. Choroba aleucka może być wyrazem indukowanego przez wirus procesu autoimmunologicznego. Zdaniem Eklunda i wsp. (3) jest to typowy przykład zmian patologicznych spowodowanych genetyczną ułom-

nością przeciwwirusowych mechanizmów obronnych. Uważa się, że procesy autoimmunologiczne leżą u podstawy również niektórych innych chorób wywołanych przez wirusy powolne. Na przykład demielinizacja przy wściekłości miałyby być następstwem reakcji przeciwciała z antygenem na powierzchni zakażonych komórek glijowych. Z szeregu badań różnych autorów (cyt. wg 1) wynika, że przewlekłe zwyrodniające choroby mają najcięższy przebieg u osobników wykazujących nadmierną reakcję na bodźce antygenowe; hipergammaglobulinemię stwierdza się u wszystkich nerek zakażonych wirusem choroby aleuckiej, ale chorują ciężko tylko zwierzęta wykazujące wysokie miana antyglobulin. Również przy wściekłości wykazano, że im wyższy poziom przeciwciał zobojętniających tym ostrzejszy przebieg procesu chorobowego; nie udało się dotąd wykazać przeciwciał dla wirusa trzęsawki, ale jego zdolność wzmacniania antygenowości komórek gospodarza mocno sugeruje rolę auto-przeciwciał w patogeniezie choroby; być może stosunkowo niewielki odsetek owiec ulegających sztuczemu zakażeniu stanowią właśnie zwierzęta o nadmiernej wrażliwości na bodźce antygenowe. Przy wściekłości odgrywać może rolę, stwierdzone *in vitro* przez Wiktora i wsp. (18) ciekawe zjawisko rozpuszczania komórek zakażonych wirusem, przez swoiste przeciwciała przy udziale dopełniacza.

Nauczaliśmy się łatwo spostrzegać związek między wirusowymi schorzeniami ludzi i zwierząt, gdy pojawiają się równocześnie lub w niezbyt dużym odstępie czasu. Jeżeli przypadki takie dzielił okres kilku lat, to nawet podobieństwa objawów klinicznych i zmian patologicznych mogły być przeoczone lub uważane za całkowicie przypadkowe. Mimo to zebrano szereg cennych ale groźnych obserwacji. Oprócz już wspomnianych przypadków choroby aleuckiej nerek u człowieka, stwierdzono też u ludzi zakażenie wirusem anemii zakaźnej koni (cyt. wg 6). Istnieje uzasadnione podejrzenie, że wirusowe schorzenia, powodujące zwyrodnieniowe zmiany ośrodkowego układu nerwowego owiec, mogą się przenosić na człowieka; z szeregu obserwacji cytowanych przez Abinanti'ego (1) wynika, że u czterech z siedmiu pracowników zatrudnionych przy badaniach chorób układu nerwowego owiec, rozwinęło się schorzenie rozpoznane jako *sclerosis multiplex* (stwardnienie rozsiane): u owiec, zakażonych zawieszoną móżdgu pacjentów zmarłych na tę chorobę, stwierdzono kliniczne objawy i histopatologiczne zmiany wirusowe dla trzęsawki. Te obserwacje oraz udane próby przeniesienia ludzkiej choroby „kuru” na szympansy (4), trzęsawki owiec na myszy a także przypadki zapaleń mózgu u człowieka wywoływane przez wirus Langat myszy (cyt. wg 7) świadczą o braku bariery gatunkowej dla wielu wirusów powolnych.

Może się też w przyszłości okazać, że niektóre choroby uważane dotąd za wyraz „wrodzonych błędów metabolizmu” mogą być wywołane przez czynniki zakaźne przechodzące przez łożysko (1).

W świetle przedstawionych bardzo krótko, aktualnych danych o wirusowych zakażeniach powolnych, zarysowuje się konieczność współpracy weterynarii i medycyny i trafną wydaje się uwaga Hadlowa (cyt. wg 1), że podstawowe procesy biologiczne w tych chorobach nie są prawdopodobnie typowe tylko dla wąskiego kręgu gatunków zwierząt a poszukując odpowiedników u człowieka, staniemy w obliczu ogromnego zagadnienia technicznego. Nie można więc tracić czasu, jak to miało miejsce w odniesieniu do badań nad onkogenezą, które podjęto na większą skalę dopiero w 50 lat po stwierdzeniu przez Rousa możliwości etiologii wirusowej niektórych nowotworów (1).

Piśmiennictwo obejmujące 18 pozycji — u autora.

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

JEŻOW W. I. GROSZEWA G. A.: Działanie preparatów antybakteryjnych na zarazek koliseptycemii ptaków. (Działanie antibakterialnych preparatów na возбуdiviela kolisepticemii ptic). Wietierinaria (Moskwa), 47, 12, 33—34, 1970.

Wg autorów koliseptycemii ptaków występuje jako choroba narządów oddechowych i w zakażonych hodowlach obejmuje 10—30% a przy mieszanej infekcji z mikoplazmą i zakażeniami wirusowymi do 70% stada.

Autorzy przebadali 60 szczepów *E. coli* wyosobnionych z chorych kur na wrażliwość w stosunku do 27 preparatów zawierających antybiotyki i chemoterapeutyki.

Badanie wykazało, że ponad połowa preparatów nie działa na zbadane szczepy. Były to: floromycyna, cykloseryna, tylozyna, erytromycyna, oleandomycyna, penicylina, metacylina, oksacylina, nowobiocyna, norsulfazolnatrium, sulfadimezyna, sulfapiridazyna, jod, osarsol.

Większą wrażliwość stwierdzono w stosunku do polimiksyny, ampicyliny, welomicetyny, neomycyny, streptomycyny, monomycyny, kanamycyny, tetracyklin, tiomersalu, diocydu i furazolidyny.

Jednak wiele szczepów wykazało indywidualną lekooporność. Najwięcej szczepów było opornych na tetracykliny (56—58%) potem kolejno streptomycynę (30—40%), polimiksynę (17%), furazolidon (23%), neomycynę (8%), lewomicetynę (6%) i ampicylinę (3%).

Autorzy zalecają stosowanie preparatów pw bakteryjnych przy koliseptycemii drobiu jedynie po uprzednim sprawdzeniu laboratoryjnym spektrum wrażliwości szczepów *E. coli* wyosobnionych od ptaków odnośnego gospodarstwa.

T. J.

KARYSZEWA A. F., TUZOWA R. W.: Diagnostyka serologiczna leptospirozy u świń. (Sierologiczeskaja diagnostika leptospiroza swinie). Wietierinaria (Moskwa), 47, 12, 85—86, 1970.

Autor na podstawie zespołu badań serologicznych, bakteriologicznych i epizootologicznych dochodzi do wniosku, że niskie „niedyagnostyczne” miana odczynu mikroaglutynacji w wysokości 1:20—1:100 nie zawsze należy uważać za negatywne. Miana te mogą wskazywać na początek enzotii, co można wykazać wydzieleniem hodowli leptospir z materiału patologicznego, lub na wygasanie jej. W związku z tym po 15 dniach należy wykonać badanie powtórne.

Miana „diagnostyczne” 1:400 i wyżej nie tylko wskazują na etiologię zachorowania ale są dowodem przebytej choroby.

T. J.