

Postępy strategii leczenia i kontroli chorób: Zmiany w płucach w przebiegu chorób układu oddechowego bydła

Spis treści

Wprowadzenie

„Niedoskonałości” budowy anatomicznej płuc bydła

Rola zakażenia

Rola reakcji zapalnej

Wpływ ekonomiczny

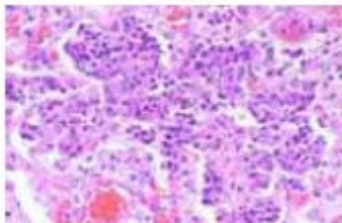
Uzasadnienie skojarzonego stosowania NLPZ/antybiotyków

Podsumowanie

Piśmiennictwo

Wprowadzenie

Bydło podatne jest na rozwój chorób układu oddechowego (zespołu oddechowego bydła) i powstawanie charakterystycznych zmian w tkance płucnej. Podczas badania sekcyjnego doczaszkowo-brzuszej powierzchni płatów płuc stwierdza się obszary zrostu z opłucną, zagęszczenia tkanki płucnej, zwłóknienie mięszu oraz rozedmę.¹ W obrazie histopatologicznym tkanki płucnej chorych zwierząt obserwuje się obszary martwicy z naciekiem neutrofilii, złogi włóknika oraz zakrzepy.²



Pęcherzyki wypełnione neutrofilami i kruszywem komórkowym – zapalenie oskrzeli i płuc wywołane zakażeniem *Histophilus* (dawniej *Haemophilus*) *somni*.

Źródło: Case IV - 92-3102 from the Wednesday Slide Conference, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, USA 1998.

Zmiany w płucach, rozwijające się w przebiegu zespołu oddechowego, w najlepszym przypadku, obniżają przeciętne dzienne przyrosty masy ciała, a w najgorszym – mogą zagrażać życiu zwierzęcia. W etiopatogenezie tych zmian zasadniczą rolę odgrywają

zakażenia wirusowe i bakteryjne, lecz są jeszcze dwa wrodzone czynniki, które predysponują bydło do rozwoju zmian w płucach: (1) budowa anatomiczna układu oddechowego oraz (2) mechanizmy odpowiedzi komórkowej w obrębie płuc. Poniższa publikacja przedstawia w zarysie „niedoskonałości” struktury anatomicznej płuc bydła, rolę, jaką zakażenie i proces zapalny odgrywają w rozwoju zmian, ekonomiczny wpływ zmian w płucach na przyrosty masy ciała oraz uzasadnienie skojarzonego stosowania niesterydowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) i antybiotyku w leczeniu zwierząt przejawiających objawy kliniczne zespołu oddechowego.

„Niedoskonałości” budowy anatomicznej płuc bydła

Choć wielkość oraz masa ciała bydła i koni są porównywalne, płuca bydła są mniejsze, a ponadto spłaszczone, z wyraźnym podziałem na jednostki strukturalne.³ Każde płuco podzielone jest na oddzielne płaty o wyraźnych płacikach, odgraniczonych pełnymi przegrodami.⁴

U bydła, w porównaniu do koni, spoczynkowa szybkość wymiany gazowej jest wyższa, objętość oddechowa mniejsza, a możliwości adaptacyjne płuc mniej dynamiczne.^{5,6} Spłaszczenie płuc sprawia, że wydajność wymiany gazowej jest niższa.³ Większa część płuc u koni zlokalizowana jest grzbietowo w stosunku do jamy brzusznej, natomiast u bydła płuca w przeważającej części znajdują się doczaszkowo w odniesieniu do żwacza, co prawdopodobnie ogranicza ruchy przepony.^{5,7}

W spoczynku zużycie tlenu i wentylacja pęcherzykowa są większe u bydła w porównaniu do koni.⁶ Bydło, w mniejszym niż konie, stopniu zdolne jest zaadoptować się do zwiększonego w następstwie wysiłku fizycznego zapotrzebowania na tlen.³

U bydła zapotrzebowanie metaboliczne w procesie oddychania staje się jeszcze większe w przebiegu chorób układu oddechowego. Wraz z zamknięciem światła oskrzelików końcowych przez śluz i naciek zapalny, w tętnicach ciśnienie tlenu (PaO_2) zmniejsza się, a dwutlenku węgla (PaCO_2) wzrasta.⁸ Przy braku możliwości obocznej wymiany pomiędzy płacikami, stany niedotlenienia mogą rozwijać się z łatwością.³ Niedotlenienie upośledza funkcje makrofagów płucnych obniżając skuteczność fagocytozy patogenów bakteryjnych i wirusowych i tym samym nasila rozwój reakcji zapalnej w płucach. Ponadto bydło wrażliwe jest na skurcz naczyń płucnych w następstwie niedotlenienia⁹, który może prowadzić do rozwoju nadciśnienia płucnego i w ciężkich przypadkach do niewydolności serca.¹⁰

Rasy o podwójnym umięśnieniu są szczególnie narażone na nieprawidłowy przepływ powietrza. Rasy te, w porównaniu do ras standardowych, cechują się niższym stosunkiem masy płuc do masy ciała i masy mięśnia sercowego do masy ciała,^{3,11} mniejszą rezerwą czynnościową serca¹² oraz niedostatecznym poborem tlenu podczas wysiłku fizycznego.¹¹ Opór płuc jest u ras o podwójnym umięśnieniu wyższy, a ponadto wentylacja płuc i rozmieszczenie krwi mogą być u takich zwierząt odmienne.¹³ W porównaniu do bydła mlecznego, rasy o podwójnym umięśnieniu mogą cechować się niższym PaO₂ w warunkach spoczynkowych.¹⁰ U tychże ras wyższa jest zachorowalność na choroby układu oddechowego oraz śmiertelność na tym tle. U takich zwierząt szybko może rozwijać się silne niedotlenienie krwi.¹² W przypadku ras o podwójnym umięśnieniu pewną możliwość stanowi selekcja w kierunku bardziej wydajnej czynności oddechowej, bez niekorzystnego wpływu na masę ciała bądź umięśnienie¹⁴, i tym samym ograniczanie kosztów związanych z chorobami układu oddechowego.¹⁵

Rola zakażenia

Hodowcy od dawna wiedzą, że kumulujące się działanie licznych czynników stresowych o nieznacznym bądź umiarkowanym nasileniu, takich jak transport, zmiany paszy, nadmierne zagęszczenie, niewłaściwa wentylacja i niekorzystne warunki środowiskowe (np. wysoka wilgotność lub zbyt niska temperatura), predysponują bydło do rozwoju zakażeń układu oddechowego.¹⁶

Naukowcy od dawna wiedzą, że ekspozycja bydła na oddziaływanie wirusów wykazujących tropizm do układu oddechowego zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju wtórnego bakteryjnego zapalenia płuc. W grupie czynników wirusowych przyczyniających się do rozwoju zespołu oddechowego bydła wymienia się: herpeswirus bydła typu I (BHV-1), wirus zakaźnego zapalenia nosa i tchawicy bydła, wirus biegunki bydła (BVDV), syncytjalny wirus oddechowy bydła (BRV), wirus parainfluenzy typu III (PI-3) oraz koronawirus bydła (BCV).¹⁶ *Mycoplasma bovis* jest również ważnym patogenem z punktu widzenia rozwoju zespołu oddechowego – w Europie drobnoustrój ten może stanowić główny czynnik etiologiczny w blisko jednej trzeciej wszystkich przypadków zapalenia płuc u cieląt.¹⁷

W zwalczaniu zakażeń wirusowych i mykoplazmowych istotną rolę odgrywa odpowiedź typu komórkowego oraz lokalna i ogólnoustrojowa synteza przeciwciał. Wirusy i mykoplazmy upośledzają mechanizmy obronne gospodarza^{17,18}, co umożliwia bakteriom fizjologicznie bytującym w części nosowej gardła zasiedlanie dolnych dróg oddechowych. Tkanek płucną kolonizują *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* oraz *Histophilus somni* (dawniej *Haemophilus somnus*). Obecność tych patogenów wzbudza silną reakcję zapalną, która

może powodować ciężkie uszkodzenie tkanki płucnej.¹⁶ W ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się gwałtowny wzrost liczby nowych badań nad molekularnymi mechanizmami zakażeń wirusowych i bakteryjnych oraz sposobami interakcji patogenów prowadzącymi do rozwoju zmian w płucach bydła.

Leukotoksyna *Mannheimia haemolytica*

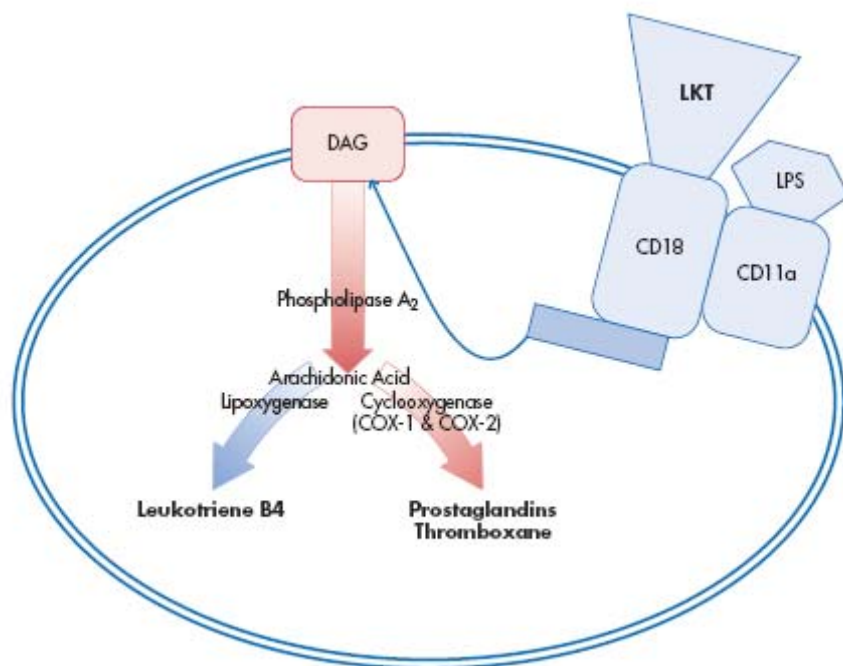
Mannheimia haemolytica jest Gram-ujemną bakterią zasiedlającą fizjologicznie górne drogi oddechowe bydła.¹⁹ *M. haemolytica* posiada kilka czynników zjadliwości, które wywierają wpływ na właściwości bakterii przejawiające się wywoływaniem zmian w płucach, a mianowicie: polisacharyd otoczki, który wzmacnia inwazyjność, lipopolisacharyd oraz przede wszystkim leukotoksynę swoistą dla leukocytów²⁰ i płytek krwi²¹ bydła.

Leukotoksyna *M. haemolytica* jest egzotoksyną, która wiąże się z granulocytami obojętnochłonnymi i makrofagami płucnymi bydła.²⁰ Spośród leukocytów, neutrofile są bardziej niż makrofagi podatne na działanie leukotoksyny. Makrofagi płucne młodych cieląt (4-8 tygodni) są z kolei bardziej podatne niż makrofagi płucne bydła dorosłego.²²

Leukotoksyna *M. haemolytica* zdaje się wiązać z leukocytami bydła przyłączając się do podjednostki CD18 śródbłonowego receptora β 2-integriny.²³ Związanie się leukotoksyny aktywuje szereg wewnątrzkomórkowych szlaków przewodzenia sygnałów, z których część pobudzana jest również w następstwie przyłączenia się lipopolisacharydu *M. haemolytica* do określonego receptora.²⁰

Związanie leukotoksyny lub lipopolisacharydu *M. haemolytica* uruchamia w obrębie leukocytów szlaki sygnałowe, co prowadzi do syntezy prozapalnych metabolitów kwasu arachidonowego przy udziale enzymów cyklooksygenazy oraz lipooksygenazy. Leukotoksyna *M. haemolytica*, przykładowo, pobudza granulocyty obojętnochłonne do syntezy leukotrienu B₄²⁴ (patrz Ryc. 1) będącego ważnym czynnikiem chemotaktycznym, który przyciąga więcej granulocytów obojętnochłonnych do ogniska zakażenia *M. haemolytica*.^{25,26} Wzbudzając napływ granulocytów obojętnochłonnych, leukotrien B₄ może pogłębiać reakcją zapalną.²⁴

Rycina 1. Leukotoksyna *M. haemolytica* (LKT) oraz lipopolisacharyd (LPS) aktywują we wnętrzu leukocytów proces syntezy metabolitów kwasu arachidonowego. DAG = diacyloglicerol, produkt rozpadu fosfolipidów. CD18 i CD11 α są podjednostkami śródbłonkowego receptora β 2-integriny. Zmienione za Zecchinon L, et al. Vet Res 2005;36:133- 156.



Przyłączenie się leukotoksyny *M. haemolytica* do leukocytów bydła wzmacnia również syntezę kilku cytokin prozapalnych, a w tym czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), interleukiny 1 (IL-1) oraz interleukiny 8 (IL-8).^{27,28}

Wydaje się, że leukotoksyna *M. haemolytica* zapoczątkowuje proces obumierania komórki w leukocytach bydła na drodze więcej niż jednego mechanizmu, a mianowicie: (1) napływu wapnia²⁹, co aktywuje fosfolipazę A_2 i uwalnianie kwasu arachidonowego³⁰ oraz (2) niekorzystnego oddziaływania na mitochondria.³¹

Przy niskich stężeniach leukotoksyny *M. haemolytica* leukocyty ulegają początkowo pobudzeniu, a następnie apoptozie²³ przybierając postać związanych z błoną ciałek, które mogą być fagocytowane. Przy wysokich stężeniach leukotoksyny proces apoptozy jest nasilony²⁰ i leukocyty obumierają na skutek obrzęku komórki oraz zniszczenia błony komórkowej.²³ Uwalniane w następstwie apoptozy leukocytów enzymy proteolityczne nasilają proces zapalny i prowadzą do rozwoju zmian w tkance płucnej.²⁰

Mannheimia haemolytica i wirus BHV-1

Czynne zakażenie wirusowe może zwiększać wrażliwość leukocytów na działanie leukotoksyny *M. haemolytica*. U bydła, w przebiegu czynnego zakażenia wirusem BHV -1, granulocyty obojętnochłonne i makrofagi płucne są bardziej podatne na działanie leukotoksyny niż leukocyty zwierząt niezakażonych. W warunkach in vitro, inkubacja

leukocytów była przy obecności wirusa BHV -1 lub cytokin prozapalnych (np. interleukina 1 β) czyni leukocyty bardziej wrażliwymi na leukotoksynę *M. haemolytica*.³²

Zakażenie wirusem BHV-1 może nasilać syntezę cytokin prozapalnych uszkadzających tkankę płucną oraz wzmacniać wiązanie leukotoksyny *M. haemolytica* do leukocytów. W badaniach prowadzonych w warunkach in vitro wykazano, że wirus BHV-1 pobudza komórki polimorfonuklearne (PMN) oraz komórki jednojądrzaste znajdujące się w krwi obwodowej do uwalniania chemokin (np. interleukina-1 β oraz interferon- γ), które następnie nasilają ekspresję receptora leukotoksyny na leukocytach, czyniąc je bardziej podatnymi na cytotoksyczne działanie leukotoksyny *M. haemolytica*.^{33,34}

Histophilus somni i obumieranie komórek śródbłonka naczyń

Zakażenia *Histophilus somni* prowadzą do rozwoju zapalenia naczyń.³⁵ *H. somni* wiąże się do komórek śródbłonka³⁶ i niszczy je³⁷, a ponadto syntetyzuje i wydziela histaminę, która może przyłączać się do receptorów na komórkach śródbłonka prowadząc do skurczu naczyń.³⁸ Drobnoustrój ten posiada kilka czynników zjadliwości, a w tym lipooligosacharyd. W warunkach in vitro zaobserwowano, że wprowadzenie do hodowli komórek śródbłonka naczyń była płytek krwi, narażonych uprzednio na działanie *H. somni* oraz jego lipooligosacharydu, nasilało proces obumierania komórek. Uszkodzenie naczyń, towarzyszące zmianom w tkance płucnej powodowanym zakażeniem *H. somni*, może być częściowo związane z aktywacją płytek krwi.³⁵

Rola reakcji zapalnej

Rolą procesu zapalnego jest niszczenie wnikających patogenów oraz izolacja uszkodzonych tkanek³⁹ – niestety reakcja zapalna rozwijająca się w tkance płucnej upośledza również, na drodze kilku mechanizmów, proces wymiany gazowej.⁴⁰

Rozszerzenie naczyń zmniejsza przepływ krwi przez kapilary pęcherzyków płucnych. Przepuszczalność rozszerzonych naczyń włosowatych wzrasta prowadząc do przedostawania się płynu i komórek do przestrzeni śródmiąższowej. Komórki fagocytujące uwalniają enzymy uszkadzające tkanki oraz cytokiny, które wzmagają reakcję zapalną.⁴⁰ Następstwem tych procesów jest wzrost wydzielania, skurcz oskrzeli oraz obrzęk błony śluzowej, tkanki śródmiąższowej i pęcherzyków. Wentylacja pęcherzykowa, dyfuzja gazów oraz stosunek wentylacja – perfuzja ulegają obniżeniu, w następstwie czego rozwija się niedotlenienie oraz wzrasta stężenie dwutlenku węgla we krwi.⁸ Wzmocniona reakcja zapalna – o zbyt dużym nasileniu czy też zbyt długo utrzymująca się – może powodować nieodwracalne uszkodzenia tkanki płucnej bądź prowadzić do zgonu zwierzęcia.³⁹

„Poznanie i zrozumienie mechanizmów reakcji zapalnej... konieczne jest do opracowania skutecznych strategii leczenia i kontroli chorób układu oddechowego zwierząt.”

Odpowiedź komórkowa – faza wstępna

Granulocyty obojętnochłonne

W warunkach fizjologicznych krążące leukocyty, co pewien czas przepływają po powierzchni śródbłonna naczyń.² Gdy do płuc wnika *Mannheimia haemolytica* lub *Histophilus somni*, granulocyty obojętnochłonne przez cząsteczki adhezyjne wiążą się z komórkami śródbłonna, co powoduje szybki wypływ granulocytów obojętnochłonnych z naczyń włosowatych oraz napływ do przestrzeni zewnątrzkomórkowej.^{2,19} Do mediatorów reakcji zapalnej, które wzbudzają przenikanie granulocytów obojętnochłonnych z naczyń włosowatych, zalicza się chemokiny oraz pozostałe cytokiny, endotoksyny bakteryjne, enzymy proteolityczne, elementy układu dopełniacza oraz wiele innych substancji.²

W procesie fagocytozy patogenów granulocyty niszczą je uwalniając, z ziarnistości znajdujących się w cytoplazmie, mieloperoksydazę oraz inne związki o właściwościach przeciwbakteryjnych.² U cieląt poziom mieloperoksydazy jest niższy w porównaniu do osobników dorosłych.⁴²

Innym mechanizmem, na drodze, którego granulocyty obojętnochłonne niszczą patogeny, jest wybuch tlenowy prowadzący do powstania toksycznych rodników tlenowych. Wolne rodniki niszczą pochłonięte mikroorganizmy, a ponadto mogą również niszczyć drobnoustroje znajdujące się na zewnątrz granulocytów obojętnochłonnych, lecz w pobliżu ich błony komórkowej.⁴³ Ponadto wzmożona synteza rodników tlenowych może prowadzić do silnego uszkodzenia tkanki płucnej.² W hodowlach komórek szczurzych wolne rodniki, uwalniane z granulocytów obojętnochłonnych w procesie wybuchu tlenowego, uszkadzają głównie śródbłonek naczyń włosowatych płuc.⁴⁴

Płytki krwi

Utkanie krwionośne płuc jest prawdopodobnie jednym z głównych miejsc dojrzewania płytek krwi. W warunkach fizjologicznych krążące płytki krwi, podobnie jak granulocyty obojętnochłonne, co pewien czas przepływają po powierzchni śródbłonna naczyń.² Podczas reakcji zapalnej płytki krwi ulegają pobudzeniu przez produkty metabolizmu *Mannheimia haemolytica*⁴⁵, *Histophilus somni*³⁵ lub inne związki. Pobudzone płytki krwi przemieszczają się przez ściany naczyń włosowatych pęcherzyków płucnych do substancji

zewnątrzkomórkowej w mięszu płuc. Dawniej uważano, że migracja ta polega na przepływie komórek przez ściany naczyń włosowatych uszkodzonych przez inne czynniki reakcji zapalnej.² Jednakże płytki krwi mogą przenikać przez nieuszkodzony śródbłonek.⁴⁶ Ponadto pobudzone płytki krwi mogą również bezpośrednio uszkadzać śródbłonek naczyń włosowatych pęcherzyków płucnych.³⁵

„Wydaje się, że zarówno płytki krwi, jak i granulocyty obojętnochłonne, biorą czynny udział w reakcji zapalnej.”

Czynnik pobudzający płytki krwi (PAF), wydzielany przez granulocyty obojętnochłonne oraz inne komórki, przejawia wiele funkcji biologicznych, a w tym aktywuje płytki krwi. Pobudzone płytki krwi uwalniają protrombinę i służą jako szkielet w procesie tworzenia się skrzepu², a ponadto uwalniają enzymy proteolityczne i inne mediatory prozapalne, takie jak:³⁵

- Cząsteczki naczyniowocenne – tromboksan A₂, 5-hydroksytryptamina, histamina³⁵
- Czynniki chemotaktyczne – interleukina-1 β , czynnik płytkowy 4, produkty reakcji katalizowanych przez lipooksygenazę, czynniki wzrostowe,³⁵ peptyd aktywujący granulocyty obojętnochłonne–2 oraz interleukina 8, która nasila zjawisko chemotaksji granulocytów obojętnochłonnych.²

Podanie zdrowym cielętom czynnika PAF drogą wlewu dożylnego znacząco zmienia czynność płuc i wyzwała długo utrzymującą się reakcję zapalną w obrębie dróg oddechowych, którą charakteryzuje zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych, obrzęk oraz małopłytkowość.⁴⁷ W badaniach do wywołania u cieląt silnego odwracalnego procesu zapalnego w płucach, służącego jako doświadczalny model zespołu oddechowego bydła, wykorzystywano czynnik PAF podawany drogą iniekcji dożylniej. W jednym z takich badań zaobserwowano, że tromboksan A₂ jest ważnym metabolitem kwasu arachidonowego wytwarzanym w odpowiedzi na działanie czynnika PAF.⁴⁸

Monocyty/Makrofagi

Krążące we krwi monocyty wnikają do płuc i przekształcają się w makrofagi.⁴⁹ Makrofagi płucne uwalniają interleukinę 8 (IL-8)²⁸- ważną chemokinę, która przyciąga granulocyty obojętnochłonne do płuc i uczestniczy następnie w ich aktywacji. Makrofagi uwalniają ponadto czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), co prowadzi do syntezy interleukiny 1 α (IL-1 α) oraz interleukiny 6 (IL-6) pobudzających granulocyty obojętnochłonne.^{2,40}

Wysiłek gromadzący się w płucach zawiera obumarłe komórki, mikroorganizmy oraz substancje białkowe i może pogłębiać uszkodzenie tkanki płucnej, gdyż makrofagi

metabolizują kwas arachidonowy zawarty w ścianie komórkowej bakterii oraz komórek zapalnych. Powstające w tym procesie prostaglandyny i leukotrieny pogłębiają reakcję zapalną.⁴⁰

Makrofagi płucne, krążące we krwi monocyty oraz komórki śródbłonka zawierają czynnik tkankowy, odrębną lipoproteinę śródbłonkową, będący głównym aktywatorem procesu powstawania trombiny. W odpowiedzi na szereg różnorodnych bodźców, a w tym endotoksyn, zakażeń wirusowych i cytokin zapalnych, makrofagi płucne wydzielają czynnik tkankowy, a następnie kaskada reakcji biochemicznych prowadzi do szybkiego powstania trombiny w ognisku zapalnym w tkance płucnej. Przekształcenie fibrynogenu w fibrynę, regulowane przez trombinę, jest przyczyną gromadzenia się charakterystycznych złożeń włóknika i skrzepów krwi w przebiegu zespołu oddechowego bydła.² Kontakt z *Mannheimia haemolytica* oraz lipopolisacharydem bakterii wzbudza ekspresję czynnika tkankowego na jednojądrzastych komórkach zapalnych w obrębie pęcherzyków płucnych, jak również na ich ścianach oraz ścianach tętnic płucnych, tętniczek, oskrzeli i oskrzelików.⁵⁰

W makrofagach płucnych bydła, w następstwie oddziaływania *Mannheimia haemolytica* oraz lipopolisacharydu bakterii, nasila się również ekspresja indukcyjnej syntazy tlenu azotu (iNOS).⁵¹ Uważa się, że synteza tlenu azotu, której mediatorem jest iNOS, wywiera korzystne działanie przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne, lecz również przyczynia się do rozwoju immunosupresji oraz uszkodzenia komórek własnych gospodarza.⁵² W płucach zakażonych *Mannheimia haemolytica*, działanie iNOS przejawia się zwykle w komórkach na obrzeżu zmian, w miejscu gdzie obszar martwicy styka się ze zdrową tkanką.⁵³

Cytokiny

Proces syntezy cytokin znacząco nasila się we wczesnych fazach reakcji zapalnej i jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za pogłębianie się objawów klinicznych, rozwój zapalenia płuc i uszkodzenie tkanek.⁴⁰ W badaniu, podczas którego cielęta doświadczalnie zakażono wirusem BRSV, u najmłodszych zwierząt zaobserwowano nasiloną produkcję cytokin, najwyższy wzrost ciepłoty wewnętrznej oraz najwyższą częstość oddechów.⁵⁴

Większość cytokin prozapalnych wytwarzana jest przez monocyty i makrofagi. Pobudzone makrofagi płucne uwalniają cytokiny, które aktywują cząsteczki adhezyjne i nasilają chemotaksję granulocytów obojętnochłonnych i monocytów do zmienionego chorobowo obszaru płuc. Ponadto cytokiny uwalniane z makrofagów płucnych pobudzają napływające do obszaru zapalenia monocyty do różnicowania się w makrofagi.⁴⁰ Wśród głównych cytokin ostrego procesu zapalnego w obrębie dróg oddechowych i zmian w płucach bydła

zakażonego *Mannheimia haemolytica* wymienia się czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), interleukinę 1 β (IL-1 β) oraz interleukinę 8 (IL-8).⁵⁵

TNF- α

Aktywność TNF- α skutkuje szeregiem hemodynamicznych i metabolicznych zmian w obrębie płuc. W procesie zapalnym obejmującym płuca TNF- α przyczynia się do zwiększenia przepuszczalności śródbłonka naczyń i nabłonka wyściełającego drogi oddechowe.⁵⁶ TNF- α pobudza cząsteczki adhezyjne na granulocytach obojętnochłonnych i komórkach śródbłonka i tym samym ułatwia przenikanie granulocytów do mięszu płuc.⁵⁵ W komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych TNF- α hamuje syntezę białek surfaktantu oraz fosfolipidów.⁵⁶

Lipopolisacharydy bakterii Gram-ujemnych stanowią czynniki najsilniej pobudzające TNF.⁴⁰ W płucach bydła, zakażenia *Mannheimia haemolytica* aktywują proces syntezy TNF- α przez makrofagi.^{28,55}

Pewne patogenne wirusy, jak wirus BRSV, również silnie pobudzają syntezę TNF oraz nasilają związane z tym uszkodzenie tkanki płucnej.⁵⁴ W płucach cieląt doświadczalnie zakażonych wirusem BRSV zaobserwowano syntezę wysokiego poziomu TNF- α . W przeprowadzonym w Danii badaniu, którym objęto cielęta rasy Jersey, najwyższy poziom TNF- α odnotowano siódmego dnia po zakażeniu, tj. dzień po oznaczeniu najwyższego miana wirusa BRSV w tkance płucnej. Stopień zagęszczenia tkanki płucnej był najwyższy 6,7,8 dnia po zakażeniu.⁵⁶

Interleukiny

Interleukina 1 β (IL-1 β) przejawia właściwości podobne do TNF- α , lecz nie tak cytotoksyczne.⁴⁰ IL-1 β , podobnie jak TNF- α , ułatwia przenikanie granulocytów obojętnochłonnych na drodze pobudzania cząsteczek adhezyjnych na granulocytach i komórkach śródbłonka. Zakażenie dotchawicze *Mannheimia haemolytica* początkowo wzbudza syntezę IL-1 β w makrofagach płucnych i tkanki śródmiąższowej, a następnie w granulocytach obojętnochłonnych.⁵⁵

Interleukina 8 (IL-8) nasila napływ oraz pobudza granulocyty obojętnochłonne.² U bydła zakażenie *Mannheimia haemolytica* pobudza syntezę IL-8 w makrofagach pęcherzykowych i tkanki śródmiąższowej, komórkach nabłonka oskrzeli i oskrzelików oraz granulocytach obojętnochłonnych.⁵⁵ IL-8 jest chemokiną, czyli niewielką cytokiną kontrolującą napływ i aktywację granulocytów obojętnochłonnych oraz innych leukocytów.⁴⁰ Interleukina ta,

odgrywając ważną rolę w regulacji napływu leukocytów, przyczynia się do rozwoju zapalenia i uszkodzeń tkanki płucnej.¹⁸

„Kontrola procesu zapalnego powodowanego nadmierną syntezą cytokin prozapalnych jest elementem krytycznym, decydującym o rozwoju chorób układu oddechowego.”

Białka surowicy

Układ dopełniacza

W miarę rozwoju reakcji zapalnej i gromadzenia się w płucach kompleksów przeciwciało-antygen aktywacji ulega układ dopełniacza.⁵⁷ Układ ten składa się z około 20 białek surowicy⁴⁰, z których część pobudza leukocyty do przylegania do komórek śródbłonna, jak również zapoczątkowuje proces oddzielania się tych komórek. Przenikanie leukocytów do przestrzeni pozanaczyniowej oraz do mięszu płuc nasila się.⁵⁷

Pobudzenie układu dopełniacza może prowadzić do silnego uszkodzenia płuc. Chemiczne mediatory układu dopełniacza uszkadzają naczynia krwionośne w obrębie płuc, co z kolei zapoczątkowuje proces krzepnięcia. Powstanie skrzepu aktywuje następnie fazę fibrynolizy, w trakcie której powstaje plazmina, a układ dopełniacza zostaje dodatkowo pobudzony. Długotrwała aktywacja białek dopełniacza nasila proces zapalny i pogłębia uszkodzenia tkanki płucnej.⁴⁰

„... kontrola mechanizmów pobudzania układu dopełniacza ma decydujące znaczenie dla procesu zdrowienia zwierzęcia przejawiającego kliniczną postać choroby.”

Immunoglobuliny E

Immunoglobuliny E (IgE) nasilają reakcją zapalną oraz zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych, obrzęk i skurcz mięśni gładkich oskrzeli. Przeciwciała, IgE, syntetyzowane są w odpowiedzi na wnikanie pewnych patogennych wirusów, natomiast rzadko patogennych bakterii. Niemniej jednak u bydła IgE wytwarzane są w odpowiedzi na zakażenie wirusem BRSV, jak również *Mannheimia haemolytica* oraz *Hisophilus somni*. Przeciwciała te mogą przyczyniać się do pogłębiania klinicznej postaci choroby i nasilać uszkodzenie tkanki płucnej.⁵⁸

U cieląt, doświadczalnie zakażonych *H. somni* sześć dni po zakażeniu wirusem BRSV, postać kliniczna choroby była cięższa w porównaniu do cieląt zakażonych jednym z tych patogenów. W badaniu sekcyjnym u cieląt z zakażeniem mieszanym obszar zagęszczonej

tkanki płucnej był znaczny, natomiast u cieląt zakażonych jednym patogenem zmian nie zaobserwowano.⁵⁸

Wpływ ekonomiczny

W produkcji bydła mięsnego zespół oddechowy jest jednostką chorobową przynoszącą największe straty⁵⁹, które obejmują podwyższoną śmiertelność, obniżone przyrosty masy ciała, wydłużony okres tuczu oraz niską jakość tuszy. W badaniu poubojowym zmiany w płucach często stwierdza się u zwierząt, które nie przejawiały objawów klinicznych zespołu oddechowego, jak również u osobników z kliniczną postacią choroby.^{1,59,60} Obecność zmian w płucach jest bliżej związana ze spadkiem przeciętnych dziennych przyrostów masy ciała niż ze stosowaniem leczenia w przypadku zespołu oddechowego.¹

W poniższej tabeli zebrano wyniki najważniejszych badań z okresu ostatnich 10 lat, w których oceniano ekonomiczny wpływ zmian w płucach na przeciętne dzienne przyrosty masy ciała bydła ras mięsnych. Wyniki tychże badań wskazują, że uszkodzenie tkanki płucnej rozwijające się w przebiegu zespołu oddechowego bydła może obniżyć przeciętne dzienne przyrosty o 24 do 296 gramów.

Badania prowadzone w stadach bydła mięsnego – wpływ zmian w płucach rozwijających się w przebiegu zespołu oddechowego (BRD) na przyrosty zwierząt

Badania na opasach: Wpływ zmian konsolidacyjnych w BRD na przyrosty cieląt					
	Badanie przeprowadzone w RPA ⁵⁹	Badanie Kansas, Stany Zjednoczone ⁶¹	Badanie Meat Animal Research Center (MARC), Stany Zjednoczone ⁶⁰	Badanie Meat Animal Research Center (MARC), Stany Zjednoczone ^{1/62}	Badanie Meat Animal Research Center (MARC), Stany Zjednoczone ⁶²
Liczebność badanej populacji	2036 cieląt w dwóch stadach bydła opasowego o przeciętnej wyjściowej masie ciała 150-300 kg; po wprowadzeniu zwierzętom podano miejscowo preparat przeciw pasożytniczy (roztoczojczy) oraz zaszczepiono czteroskładnikową żywą modyfikowaną szczepionką (BHV-1{IBR}, BVD, BRSV, PI-3). Piątego dnia po wprowadzeniu wykonano szczepienia przeciw następującym chorobom: botulizm, guzowata choroba skóry bydła, węglik oraz zakażenia klostridiami.	204 cielęta rasy Charolais szczepione po wprowadzeniu czteroskładnikową żywą modyfikowaną szczepionką (BHV-1{IBR}, BVD, BRSV, Leptospira pomona). Z uwagi na utrzymujące się choroby układu oddechowego, kolejne szczepienia czteroskładnikową żywą modyfikowaną szczepionką (BHV-1{IBR}, BVD, BRSV, PI-3) wykonano 11, 33 i 80 dnia po wprowadzeniu.	366 cieląt różnych ras w wieku 171 ±23 dni. Po wprowadzeniu zwierzętom podano preparat przeciw pasożytniczy i zaszczepiono trójskładnikową żywą modyfikowaną szczepionką oraz czteroskładnikową szczepionką przeciw zakażeniom klostridiami.	1038 cieląt (439 w ośrodku MARC; 599 w sektorze prywatnym) szczepione żywą modyfikowaną szczepionką przeciw IBR (BHV-1 i BVD) 3 tygodnie przed wprowadzeniem i ponownie po wprowadzeniu.	469 opasów szczepione żywą modyfikowaną szczepionką przeciw IBR (BHV-1 i BVD) 3 tygodnie przed wprowadzeniem i ponownie po wprowadzeniu. Ponadto opasy losowo przydzielono, jako część oddzielnej próby terenowej, do grupy szczepionej przeciw <i>Mannheimia haemolytica</i> (szczepionka żywa modyfikowana lub zabita) lub otrzymującej placebo.
Charakterystyka BRD	Temperatura rektalna > 40 ⁰ C lub objawy choroby układu oddechowego (np. kaszel, zwiększona częstość oddechów/duszność, wypływ z nosa lub worka spojówkowego).	Temperatura rektalna > 40 ⁰ C oraz objawy choroby układu oddechowego (np. kaszel, zwiększona częstość oddechów/duszność, wypływ z nosa lub worka spojówkowego).	Objawy kliniczne BRD	Temperatura rektalna ≥ 39,7 ⁰ C oraz objawy kliniczne BRD	Temperatura rektalna ≥ 39,7 ⁰ C oraz objawy kliniczne BRD

Leczenie	Dzień rozpoznania: oksytetracyklina (~10 mg/kg m.c. i.v.) oraz tylozyna (~10 mg/kg m.c. i.m.) Kolejny dzień: identyczne dawkowanie, lecz oksytetracyklina podawana i.m. Trzeci dzień; trymetoprym/sulfadiazyna (~15 mg/kg m.c. i.m.) Ten sam trzydniowy protokół leczenia powtarzano wówczas, gdy nie obserwowano znaczącej poprawy stanu klinicznego do czwartego dnia.	Nieokreślony antybiotyk	n/d	Oksytetracyklina (18,5 mg/kg m.c. i.v.), tylozyna (12 mg/kg m.c. p.o.) oraz sulfadimetoksyna (137,5 mg/kg m.c. p.o.) przez 3 dni. U zwierząt nie odpowiadających na leczenie stosowano odmienne leki przeciwbakteryjne. Nawroty choroby leczono stosując podobny trzydniowy protokół.	Oksytetracyklina (18,5 mg/kg m.c. i.v.), tylozyna (12 mg/kg m.c. p.o.) oraz sulfadimetoksyna (137,5 mg/kg m.c. p.o.) przez 3 dni. U zwierząt nie odpowiadających na leczenie stosowano odmienne leki przeciwbakteryjne. Nawroty choroby leczono stosując podobny trzydniowy protokół.
Okres Badania	Przeciętny okres obserwacji – 137 dni	150 dni	190 dni	n/d	Przeciętny okres obserwacji – 273 dni
Parametry oceny	Częstotliwość występowania i charakter zmian w płucach obserwowane podczas badania poubojowego. Przeciętne dzienne przyrosty masy ciała (ADG)	Przeciętne dzienne przyrosty masy ciała (ADG). Zmiany w płucach stwierdzone w badaniu poubojowym. Jakość tuszy (tkanka tłuszczowa narządowa, marmurkowatość, kruchość mięsa).	Przeciętne dzienne przyrosty masy ciała (ADG). Zmiany w płucach stwierdzone w badaniu poubojowym.	Przeciętne dzienne przyrosty masy ciała (ADG). Zmiany w płucach stwierdzone w badaniu poubojowym.	Przeciętne dzienne przyrosty masy ciała (ADG). Zmiany w płucach stwierdzone w badaniu poubojowym.

<p>Częstotliwość występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiany w płucach – 43% (8,6% - zmiany w mięszu płuc; 38,8% - zrosty z opłucną) Podkliniczna postać BRD (nie leczona, lecz zmiany w płucach widoczne w badaniu poubojowym) – 29,7% Kliniczna postać BRD – 22,6% <p>ADG od wprowadzenia do 35 dnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kliniczna postać BRD zmniejszyła ADG o 216 g ($p<0,001$) Podkliniczna postać BRD zmniejszyła ADG o 91 g ($p<0,001$) <p>ADG po 35 dniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zwierzęta leczone w kierunku BRD przybierały na wadze więcej niż osobniki z podkliniczną postacią BRD ($p=0,11$) <p>Całkowity wpływ BRD – spadek ADG o 24 g ($p=0,02$), wydłużony o 5,1 dni okres tuczu ($p<0,001$)</p>	<p>Częstotliwość występowania klinicznej postaci BRD:</p> <ul style="list-style-type: none"> 102 na 204 opasy (50%) <p>Częstotliwość występowania zmian w płucach:</p> <ul style="list-style-type: none"> 33% wszystkich płuc podkliniczna postać BRD (nieleczona; zmiany w płucach stwierdzone w badaniu poubojowym) - 29% u bydła z kliniczną postacią BRD – 37% <p>Wpływ BRD na kruchość mięsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość siły poprzecznej mięśnia najdłuższego była mniejsza ($p=0,05$) w stekach pozyskanych od opasów bez zmian w płucach <p>Wpływ BRD na ADG: spadek ADG o 180 gramów ($p<0,01$)</p>	<p>ADG:</p> <ul style="list-style-type: none"> bydło bez klinicznej postaci BRD – 1,45 kg bydło z nieleczoną kliniczną postacią BRD – 1,45 kg bydło z leczoną kliniczną postacią BRD – 1,57 kg <p>Częstotliwość występowania zmian w płucach:</p> <ul style="list-style-type: none"> bydło bez klinicznej postaci BRD – 50% bydło z nieleczoną kliniczną postacią BRD – 58% bydło z leczoną kliniczną postacią BRD – 46% 	<p>Częstotliwość występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmian w płucach – 42% MARC, 54% sektor prywatny klinicznej postaci BRD – 17% MARC, n/d sektor prywatny <p>Częstotliwość występowania zmian w płucach u:</p> <ul style="list-style-type: none"> bydła bez klinicznej postaci BRD – 42% MARC, bydła z leczoną kliniczną postacią BRD – 40% MARC <p>ADG:</p> <ul style="list-style-type: none"> wszelkie zmiany w płucach stwierdzone w badaniu poubojowym zmniejszyły ADG o 26 gramów ($p<0,01$) obecność zmian na doczaszkowo-brzuszej powierzchni płątów płuc zmniejszyła ADG o 33 do 295 g ($p<0,01$) 	<p>Częstotliwość występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmian w płucach – 72% podkliniczna postać BRD (nieleczona; zmiany w płucach stwierdzone w badaniu poubojowym) – 68% klinicznej postaci BRD – 35% <p>Częstotliwość występowania zmian w płucach u:</p> <ul style="list-style-type: none"> bydła bez klinicznej postaci BRD – 68% bydła z leczoną kliniczną postacią BRD – 78% <p>ADG:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany w płucach stwierdzone w badaniu poubojowym zmniejszyły ADG o 76 gramów ($p<0,01$)
--	--	--	---	---

Wnioski	Największy wpływ zespołu BRD na przyrosty masy ciała odnotowano we wczesnej fazie tuczu (przed 35 dniem). Dokumentacja leczenia nie stanowi wystarczającej odstawy do określenia zasięgu występowania i oddziaływania zespołu BRD.	Zmiany w płucach stwierdzone w badaniu poubojowym były bardziej miarodajnym wskaźnikiem spadku ADG i obniżonej kruchości mięsa w porównaniu do klinicznego rozpoznania zespołu BRD opierającego się na wzroście ciepłoty wewnętrznej.	Zmiany w płucach powiązane były z ADG. Bezobjawowa postać zespołu oddechowego występowała powszechnie.	Zmiany zlokalizowane na doczaszkowo-brzuszej powierzchni płatów płuc stanowią użyteczny, choć zmienny, wskaźnik ...	Obecność zmian w płucach była istotnie powiązana ze spadkiem ADG
---------	--	---	--	---	--

N/d = nie dotyczy

~ = w przybliżeniu

Źródła: Thompson PN, et al. *J Anim Sci.* 2006;84:488-498. Gardner BA, et al. *J Anim Sci.* 1999;77:3168-3175. Griffin D. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1997;13:367-377. Bryant LK, et al. *Bovine Pract.* 1999;33:163-173. Wittum TE, et al. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;209:814-818.

Uzasadnienie skojarzonego stosowania NLPZ i antybiotyków

Dla poprawy zdrowotności i dobrostanu chorych zwierząt oraz ograniczania niekorzystnego wpływu zmian w płucach na przyrosty masy ciała konieczna jest natychmiastowa kontrola zakażenia bakteryjnego i reakcji zapalnej, będących elementami przyczyniającymi się do rozwoju zespołu oddechowego bydła.^{59,63,64} Wczesne zastosowanie antybiotyku o właściwościach bakteriobójczych, takiego jak florfenikol, może zapobiec toksycznemu działaniu *Mannheimia haemolytica* na leukocyty¹⁶, a *Histophilus somni* na śródbłonek naczyń.³⁷ Jednakże w badaniu przeprowadzonym przez ośrodek MARC w 1996 roku wykazano, że zastosowanie samych antybiotyków nie zapobiegło znaczącym stratom produkcyjnym związanym z występowaniem zespołu oddechowego.⁶² Wczesna podanie niesterydowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) może być pomocne w zwalczaniu gorączki, zmniejszaniu nasilenia bólu, kontroli syntezy mediatorów reakcji zapalnej oraz w ograniczaniu stopnia uszkodzenia tkanki płucnej.^{16,65}

- **Doskonale poznane jest przeciwgorączkowe i przeciwbólowe działanie leków z grupy NLPZ.**¹⁶
- **NLPZ hamują syntezę kilku głównych mediatorów reakcji zapalnej.** Przerwywają one proces syntezy prostaglandyn hamując działanie enzymów cyklooksigenazy-1 (COX-1) i/lub cyklooksigenazy-2 (COX-2) (wykres 2). Pewne NLPZ przerywają również proces syntezy leukotrienów znosząc działanie liopoksygenazy.^{2,56}

NLPZ cechują się większą precyzją działania w odróżnieniu od glikokortykosteroidów, których stosowanie może prowadzić do rozwoju immunosupresji z uwagi na hamowanie aktywności fosfolipazy A₂, katalizującej jeden z najwcześniejszych etapów kaskady przemian kwasu arachidonowego.³⁹ Megluminian fluniksyny, dla przykładu, hamuje działanie COX-1 oraz COX-2 i tym samym kontroluje syntezę tromboksanu.⁶⁷ Fluniksyna przejawia działanie przeciwgorączkowe na drodze hamowania syntezy prostaglandyny E₂ w podwzgórzu.⁶⁷ W doświadczeniu przeprowadzonym na wysięku zapalnym pozyskanym od bydła zaobserwowano, że fluniksyna zahamowała wytwarzanie 97% prostaglandyny E₂ w ciągu 24 godzin od podania drogą iniekcji, a po upływie 48 godzin od podania wciąż ograniczała syntezę 75% tej prostaglandyny.⁶⁸ Fluniksyna znosi ponadto proces aktywacji przez lipopolisacharyd indukcyjnej syntazy tlenu azotu (iNOS).⁶⁹ NLPZ, takie jak fluniksyna, mogą więc przejawiać działanie przeciwgorączkowe oraz ograniczać uszkodzenia tkanki płucnej bez jednoczesnego tłumienia zdolności układu immunologicznego do zwalczania zakażeń wirusowych i bakteryjnych.¹⁶

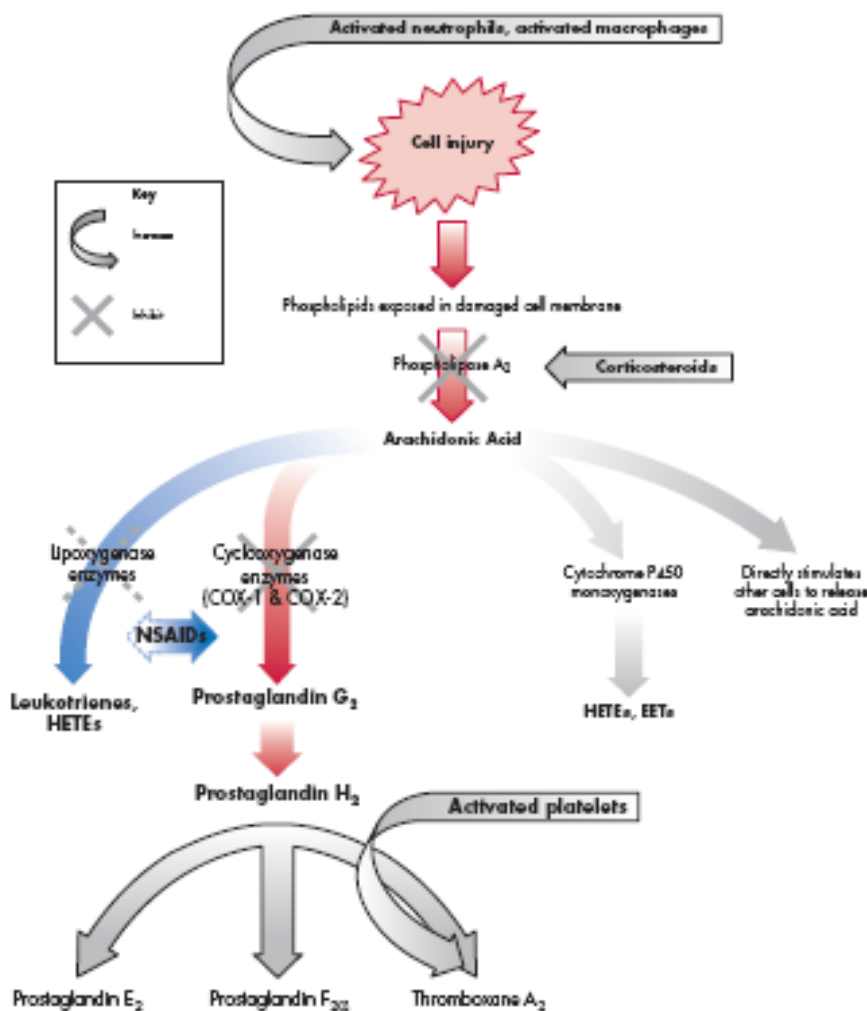
Jednak działanie wszystkich NLPZ nie jest równoważne. Płytki krwi – główne ciało czynne reakcji zapalnej – wydzielają COX-1, lecz nie izomer COX-2 i stąd NLPZ, hamujące aktywność COX-2, mogą być mniej skuteczne w eliminacji procesu zapalnego wywołwanego przez płytki krwi.²

Wykres 2. Mechanizm oddziaływania glikokortykosteroidów oraz NLPZ na proces powstawania metabolitów kwasu arachidonowego oraz przebieg reakcji zapalnej.

Glikokortykosteroidy hamują aktywność fosfolipazy A₂, natomiast NLPZ znoszą działanie cyklooksygenaz. Pewne NLPZ hamują również aktywność lipooksygenazy.

COX-1 = cyklooksygenaza -1 COX-2= cyklooksygenaza -2

Hete s = kwasy hdroksyeikozatetraenowe EETs = kwasy epoksyekozatrójenowe



Activated neutrophils, acitivated macrophages – pobudzone granulocyty obojętnochłonne, pobudzone makrofagi

Cell injury – uszkodzenie komórki

Phospholipids exposed in damaged cell membrane – odsłonięcie fosfolipidów w uszkodzonej błonie komórkowej

fosfolipaza A₂

Corticosteroids - glikokortykosteroidy

Arachidonic acid – kwas arachidonowy

Lipoxygenase enzymes – lipooksygenazy

Cyclooxygenase enzymes - cyklooksygenazy

Cytochrome P450 monooxygenases – monooksygenazy cytochromu P450

Directly stimulates other cells to release arachidonic acid – bezpośrednio pobudza inne komórki do uwalniania kwasu arachidonowego

Prostaglandyna G₂

Prostaglandyna H₂

Activated platelets – pobudzone płytki krwi

Thromboksan A₂

Leukotrienes – leukotrieny

Podsumowanie

Bydło podatne jest na rozwój chorób układu oddechowego. W odpowiedzi na działanie licznych czynników stresowych i kontakt z patogennymi wirusami, tkanka płucna ulega zasiedleniu przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* oraz *Histophilus somni*. Obecność tych patogenów zapoczątkowuje silną reakcję zapalną, która może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia płuc. Ponadto u bydła *Mannheimia haemolytica* wywiera bezpośrednie toksyczne działanie na leukocyty, natomiast *Histophilus somni* na komórki śródbłonna naczyń.

Zmiany w płucach rozwijające się w przebiegu zespołu oddechowego są kosztowne, gdyż zmniejszają przeciętne dzienne przyrosty masy ciała o 24 do 295 gramów. Natychmiastowa kontrola zakażenia bakteryjnego i reakcji zapalnej jest konieczna do ograniczania niekorzystnego ekonomicznego wpływu zmian w płucach. Wczesne zastosowanie antybiotyku, takiego jak florfenikol, który przejawia działanie bójcze na *Mannheimia haemolytica* oraz *Histophilus somni*, wpływa na zmniejszenie nasilenia uszkodzeń tkanki płucnej. Podawanie leku z grupy NLPZ, takiego jak fluniksyna, która długotrwale zmniejsza stężenia prostaglandyn w wysięku zapalnym, jest pomocne w ograniczaniu rozwoju zmian w płucach nie powodując jednocześnie immunosupresji i pozwalając tym samym układowi immunologicznemu zwalczać zakażenia wirusowe i bakteryjne.