

NOVA SAZNANJA U PRIMENI VAKCINA SA KINA (K) – SOJEM U KONTROLI I SUZBIJANJU KLASIČNE KUGE SVINJA*

***NEW KNOWLEDGE IN APPLICATION OF VACCINES WITH KINA (K)
STRAIN IN CONTROL AND CURBING OF CLASSICAL SWINE FEVER***

Jasna Prodanov, R. Došen, V. Polaček, T. Petrović, Diana Lupulović**

Program suzbijanja i iskorenjivanja klasične kuge svinja (KKS) u našoj zemlji se godinama zasniva na vakcinaciji svih kategorija svinja Kina (K) - sojem virusa KKS, a nakon ustanavljanja žarišta infekcije neškodljivim uklanjanjem inficiranog zapata svinja kao i na primeni svih mera propisanih pravilnikom. Međutim, uprkos sprovođenju svih navedenih mera, KKS se i dalje kontinuirano javlja.

Epizootiološka situacija u našoj zemlji u toku 2005. godine je bila krajnje nepovoljna sa aspekta broja ustanovljenih žarišta KKS, pri čemu može da se istakne da je samo u jednom ispitivanom epizootiološkom okrugu, oboljenje klinički, patomorfološki i laboratorijski dijagnostikовано u 51 ekonomskom gazdinstvu. U uslovima kada se KKS kontinuirano javlja tokom cele godine, vakcinacija modifikovanom živom vakcynom mora da bude i dalje osnovna mera u sprečavanju pojavljivanja, širenja, suzbijanja i eradicacije KKS. Radi koncipiranja što efikasnije dalje strategije kontrole i suzbijanja oboljenja, u radu su prikazani najznačajniji aspekti u pogledu efikasnosti, sigurnosti, kao i terenska iskušta u primeni vakcina koje se zasnivaju na K-soju virusa KKS.

Ključne reči: klasična kuga svinja, vakcinacija, Kina soj

Uvod / Introduction

Program suzbijanja i iskorenjivanja klasične kuge svinja (KKS) u našoj zemlji se godinama zasniva na vakcinaciji svih kategorija svinja (priplod, zalučena prasad i tovlijenici) Kina (K) - sojem virusa KKS. Nakon ustanavljanja žarišta infekcije obavlja se neškodljivo uklanjanje inficiranog zapata svinja i primenjuju se

* Rad primljen za štampu 5. 6. 2006. godine

** Mr Jasna Prodanov, istraživač saradnik, mr Radoslav Došen, istraživač saradnik, mr Vladimir Polaček, istraživač saradnik, mr Tamaš Petrović, istraživač saradnik, Diana Lupulović, dipl. vet., Naučni institut za veterinarstvo „Novi Sad”, Novi Sad

mere propisane pravilnikom o suzbijanju KKS. Međutim, uprkos sprovođenju svih navedenih mera, oboljenje se i dalje kontinuirano javlja.

Strogim režimom vakcinacije u endemski zaraženim regionima, vakcinacija ne predstavlja samo meru kojom se prevenira izbijanje novih slučajeva, tj. kliničko oboljenje i uginuće, već isto tako, ona treba da prevenira umnožavanje i izlučivanje virusa iz organizma vakcinisane jedinke [2] i prekine kruženje virusa, što ima kao rezultat eliminaciju prisutnog virusa u populaciji svinja [13].

Epizootiološka situacija u našoj zemlji u toku 2005. godine je bila krajnje nepovoljna sa aspekta broja ustanovljenih žarišta KKS, pri čemu može da se istakne da je samo u jednom ispitivanom epizootiološkom okrugu, KKS klinički, patomorfološki i laboratorijski dijagnostikovana u 51 ekonomskom gazdinstvu. Svakako da u uslovima kada se oboljenje kontinuirano javlja tokom cele godine, vakcinacija modifikovanom živom vakcynom (K-soj) mora da bude i dalje osnovna mera u sprečavanju pojavljivanja, širenja, suzbijanja i eradikacije KKS. Radi koncipiranja što efikasnije dalje strategije kontrole i suzbijanja, u radu su prikazani najznačajniji aspekti u pogledu efikasnosti, sigurnosti, kao i terenska iskustva u primeni vakcina koje se zasnivaju na K-soju virusa KKS.

Modifikovane žive (atenuirane) vakcine protiv KKS / Modified live (attenuated) vaccines against CSF

Proizvodnja modifikovanih živih vakcina protiv KKS je počela sedamdesetih godina prošlog veka serijskim pasažama virusa kroz kuniće (Kina-soj) ili na čelijskim kulturama (GPE - Thiverval soj) i one se i danas rutinski primenjuju u zemljama u kojima se obavlja vakcinacija svinja protiv klasične kuge svinja [5, 13]. Najveći broj atenuiranih vakcina se zasniva na Kina (K)-soju lapiniziranog virusa KKS [5]. U poređenju sa virulentnim virusom ili sa njegovim roditeljskim sojem, K-soj ima U-obilatu inserciju od 13 kontinuiranih nukleotida na 3'-ne-kodirajućem regionu. Nije u potpunosti razjašnjeno da li je ova insercija ključna za avirulentnost K-soja. Za vakcine koje su na bazi K-soja, virus KKS genogrupa 1, smatra se da indukuju zaštitni imunitet protiv svih genogrupa virusa, tj. karakteriše ih heterotipična zaštita [13].

Istraživanja sa K- i GPE - sojevima su pokazala da se ovi virusi replikuju u limfatičnim tkivima, naročito u tonzilama [10]. Širenje vakcinalnog virusa sa vakcinisanih na nevakcinisane jedinke putem kontakta je saopšteno za sva tri soja [1]. Međutim, vraćanje virulencije u terenskim uslovima nije verovatno, s obzirom na njihovu genetsku stabilnost [13].

Efikasnost vakcina K-sojem virusa KKS / Efficacy of vaccines with K strain of CSF virus

U situaciji kada se KKS dijagnostikuje u naseljenom mestu sa velikim brojem individualnih gazdinstava koje se bave uzgojem svinja, često se postavlja

pitanje vremenske efikasnosti vakcine sa K-sojem u prevenciji daljeg horizontalnog širenja oboljenja. Ova činjenica je posebno značajna, imajući u vidu da su često u neposrednom okruženju (susedstvu) inficiranog gazdinstva smeštene nevakcinisane svinje. Epizootiolokom analizom izvora infekcije i puteva prenošenja u ispitivanom okruglu tokom 2005. godine, ustanovljeno je da se od ukupno 47 slučajeva izbijanja KKS, 10.63 posto može da se dovede u vezu sa horizontalnim prenošenjem i širenjem virusa u neposrednom okruženju (susedstvu) primarno inficiranog gazdinstva.

Najveći broj podataka iz literature ukazuje na veoma visok stepen zaštite od razvoja kliničkog oboljenja nakon vakcinacije sa K-sojem virusa KKS, bez obzira na soj virusa korišćenog za veštačku infekciju [1]. Smatra se da modifikovane žive vakcine pružaju kliničku zaštitu najranije trećeg dana nakon aplikacije i da ona traje najmanje 1,5 godina i može da bude doživotna [5, 13]. Eksperimentalnim istraživanjem Dewulf i sar [5] ustanovili su da je primenom vakcina sa K-sojem, prenošenje virusa na vakcinisane jedinke u kontaktu u potpunosti onemogućeno u slučaju kada se veštačka infekcija i vakcinacija obave istog dana. Istraživači ovaj nalaz objašnjavaju činjenicom da je potrebno u proseku da prođe četiri dana da bi zaražena jedinka postala infektivna. U ovom periodu kod vakcinisanih jedinki u kontaktu već postoji imunitet koji prevenira nastanak infekcije. Ovaj nalaz ukazuje da bi u slučaju pojave istovetnog scenarija na terenu, vakcinacijom svinja sa K-sojem bio onemogućen nastanak prvih generacija sekundarnih infekcija u neposrednom okruženju inficiranog zapata.

Vakcinacija sa K-sojem virusa KKS ne samo da indukuje kompletну kliničku zaštitu od oboljenja, već isto tako i zaštitu sa infektivnog aspekta. Kod veštački inficiranih svinja nije ustanovljena viremija niti izlučivanje virusa, čak i kada je inficiranje izvedeno nedelju dana nakon vakcinacije [5]. Ukoliko se svinjama vakcina sa K-sojem aplikuje prvi, drugi ili četvrtog dana nakon što su veštački inficirane virulentnim sojem virusa, svinje uginjavaju [5], što ukazuje da vakcinacija nakon infekcije nema uticaja na ishod klasične kuge svinja [13]. Kada je svinjama eksperimentalno aplikovana doza vakcine manja od propisane, posle veštačkog inficiranja antigen virusa klasične kuge svinja je dokazan nedeljama u tonsilama. Kada je titar virusa u vakcini povećan na propisane vrednosti, ovaj fenomen „nosioča“ se više nije javlja [2], što sugerije da, ukoliko je vakcinacija izvedena korektno, nastanak „nosioča“ usled infekcije svinja vakcinisanih K-sojem ne treba ni razmatrati [13].

Vakcinacija prasadi K-sojem virusa KKS / Vaccination of piglets with K strain of CSF virus

Često pitanje koje se postavlja tokom sprovođenja redovne vakcinacije svinja na terenu kao i u uslovima vanredne vakcinacije u ugroženim i zaraženim područjima od KKS jeste optimalno vreme za sprovođenje vakcinacije prasadi. U našoj državi propisano je da se prva vakcinacija prasadi koja potiču od

krmača vakcinisanih K-sojem obavlja u uzrastu od 45 do 60 dana. U slučaju da se jedinka ostavlja za priplod, program imunoprofilakse dalje podrazumeva vakcinaciju nazimica i krmača najkasnije 15 dana pre svakog pripusta. Iako je vreme prve vakcinacije prasadi sasvim jasno definisano, na terenu se najčešće prva vakcinacija odlaže do uzrasta od 90 dana, bez obzira na imunološki status krmače-majke.

Smatra se da su prasad posle rođenja imunokompetentna i ukoliko ne potiču od vakcinisanih krmača [6], mogu uspešno da se vakcinišu K-sojem već prvog dana života [14]. Precaustra i sar [6] eksperimentalno su obavljali vakcinaciju prasadi u uzrastu od 7 dana i nisu ustanovljeni neželjeni efekti. Ukoliko prasad potiče od vakcinisane krmače, maternalna antitela iz kolostruma preveniraju mortalitet od KKS kod prasadi. Coggins [3] smatra da nivo kolostralnih antitela opada sa uzrastom, pri čemu se njihove početne vrednosti razlikuju zavisno od titra specifičnih antitela u serumu krmača. Problem na koji se nailazi jeste da visok nivo kolostralnih antitela ima supresivni efekat na sintezu specifičnih antitela nakon vakcinacije prasadi [11]. Međutim, smatra se da se „priprema” imunog sistema nakon vakcinacije može da odigra, iako se ne ustanovljava sinteza specifičnih antitela. U slučaju vakcinacije krmača šest meseci pre prašenja, uspešna vakcinacija prasadi može da se obavi kada vrednosti kolostralnih antitela u serumu padnu ispod određenih vrednosti i ta vrednost je takozvani „prag efikasne vakcinacije”. Eksperimentalna istraživanja ukazuju da se ona dostiže u uzrastu prasadi 30 do 35 dana [4]. Ovakva vakcinacija je u eksperimentalnim uslovima pokazala postojanje više od 80 posto zaštite [6].

Od posebnog značaja je da maternalni imunitet može da omogući preživljavanje infekcije kod prasadi [13], ali takva prasad može da izlučuje virus KKS određeni vremenski period [10]. Eksperimentalno je ustanovljeno da je prasad koja potiču od vakcinisanih krmača samo delimično zaštićena od infekcije izazvane virusom KKS u uzrastu 28 i 42 dana, uprkos činjenici da kolostralna antitela još uvek perzistiraju i interferiraju sa vakcinacijom [12]. Rezultati eksperimentalnih istraživanja Prodanov i sar [7] ukazuju da u slučaju kada je veštačka infekcija izazvana virulentnim sojem virusa KKS obavljena u uzrastu 28 dana, uginulo je 85 posto prasadi, dok je mortalitet u kategoriji prasadi stare 35 i 44 dana bio 100 posto. Ovo je u saglasnosti sa rezultatima istraživača koji navode da u uzrastu od 21 do 42 dana života maternalna antitela u organizmu prasadi obezbeđuju samo delimičnu zaštitu od infekcije, ali su sa druge strane u dovoljnom mjeru da interferiraju sa aktivnom imunizacijom [12]. Zbog interferencije kolostralnih antitela sa vakcinacijom, pojedini autori smatraju da prasad koja potiču od vakcinisanih krmača treba da se vakciniše u uzrastu od 7 do 9 nedelja [5, 13]. Takva preporuka može da se realizuje u zapadima slobodnim od KKS, ali ista ne može da se primeni bez rizika u situaciji kada se KKS javlja endemski, kao što je to slučaj u našoj državi. Vandeputte i sar. smatraju da odlaganje vakcinacije prasadi do uzrasta od 7 do 9 nedelja, ostavlja u potpunosti nezaštićenu od infekcije izazvane virusom klasične kuge svinja prasad na sisi [14].

Sigurnost vakcina sa K-sojem / Safety of vaccines with K strain

Za vakcinalni soj virusa KKS se smatra da poseduje izražena imunogena svojstva i da je kao antigen u vakcini neškodljiv za imunizovane životinje [1]. Nije zabeležena pojava obolenja nakon vakcinacije prasadi čak i kada je pret-hodno izvedena imunosupresija aplikacijom kortikosteroida, što ukazuje da je podnošljivost vakcine zadovoljavajuća čak i u uslovim stresa [6, 13]. U literaturnim izvorima ne postoji saglasnost u pogledu horizontalnog širenja K-soja. Saopšteno je da K-soj može da se prenosi na nevakcinisane svinje u kontaktu [10], ali nije saopštena njegova perzistencija u populaciji [9, 13]. Istraživanja Terpstra i Tielena [11] pokazala su da se K-soj replikuje u tonsilama i da se u njima može da dokaže 5 do 15 dana nakon vakcinacije. Stoga je i horizontalno prenošenje lako objašnivo. Sa druge strane, obavljena su mnogobrojna eksperimentalna istraživanja radi ispitivanja da li K-soj može da povrati svoju virulenciju i svi rezultati su odbacili postojanje takve mogućnosti [1]. Vakcinalni soj je zadržao svoje atenuirano svojstvo čak i nakon 30 eksperimentalnih serijskih pasaža u prijemčivim svinjama [9]. Malo je verovatno da se toliki broj pasaža može da javi u terenskim uslovima, tako da je mogućnost vraćanja virulentnosti K-soja isključena [13].

Imunološki odgovor organizma posle vakcinacije sa K-sojem / Immunological response of organism following vaccination with K strain

Najranije šest dana posle vakcinacije K-sojem, u perifernoj krvi su ustanovljene interferon-gama sekretujuće ćelije. Prisustvo navedenih ćelija može da posluži kao indikator razvoja ćeliskog imuniteta, tako da iako ne mogu da se utvrde specifična antitela protiv virusa KKS, svinje su zaštićene od veštačke infekcije. Smatra se da su ćelijski imunološki mehanizmi uključeni u imunološkoj zaštiti kada se veštačka infekcija obavi sedam dana posle vakcinacije [8].

Nakon vakcinacije K-sojem u organizmu se sintetišu specifična antitela, koja se ustanovljavaju najranije za oko dve nedelje i njihove vrednosti rastu još najmanje 4 do 12 nedelja [6]. Smatra se da specifična antitela protiv virusa KKS imaju ključnu ulogu u imunološkom odgovoru vakcinisanih životinja na antogene virusa. Međutim, ne može uvek da se ustanovi povezanost između titra specifičnih antitela i zaštite. Smatra se da postoji „siva zona“ titra antitela, pri kojima je ishod veštačke infekcije nepredvidiv [9, 10]. Jedinke koje nisu serološki odgovore na vakcinaciju, mogu da budu otporne na veštačku infekciju izazvanu virulentnim virusom KKS, usled brzog sekundarnog imunološkog odgovora [11]. Proučavanjem perzistencije antitela i uticaja revakcinacije, ustanovljeno je da nivo specifičnih antitela u serumu može značajno da varira posle jednokratne vakcinacije [13].

Primena vakcine sa K-sojem na terenu / Application of vaccine with K strain in the field

Prilikom uspostavljanja jedinstvenog tržišta, 1990. godine opšta i definitivna zabrana vakcinacije je uvedena u svim državama članicama Evropske unije (EU). Od tada, kontrola KKS unutar EU se bazira na prevenciji unošenja i brzoj eradikaciji virusa(neškodljivo uklanjanje obolelih, na oboljenje sumnjivih i zapata svinja u neposrednom okruženju oko žarišta [5, 13].

U državama u kojima je klasična kuga svinja endemski prisutna, kao što je to slučaj u našoj zemlji, vakcina se primenjuje u okviru programom imuno-profilakse regulisanim zakonom. Kao poseban problem u endemski zaraženim područjima je vakcinacija supklinički inficiranih i viremičnih svinja, koja ima kao posledicu dalje prenošenje virusa KKS putem igala (iatrogena infekcija) [9] i izbjeganje oboljenja kod prasadi koja su izgubila pasivni imunitet [10, 13]. Epizootiološkom analizom puteva prenošenja u ispitivanom okruglu u 2005. godini, ustanovaljeno je da je u 17 posto slučajeva pojave oboljenja ustanovljena posle obavljenje vakcinacije.

Zaključak / Conclusion

Kada se razmatra vakcinacija u kontroli i suzbijanju klasične kuge svinja, dva najvažnija elementa su protekli interval između vakcinacije i pojave imuniteta i prevencija daljeg horizontalnog prenošenja virusa. Imajući u vidu navedene eksperimentalne rezultate [5, 7, 12, 13], kao i zapažanja sa terena (problem pojave sekundarnih žarišta), radi efikasne prevencije daljeg horizontalnog širenja i suzbijanja klasične kuge svinja u naseljenom mestu sa velikim brojem individualnih odgajivača svinja, prstenasta vakcinacija bi mogla da ima veliki značaj u neposrednom okruženju inficiranog zapata (susedstvu). Na taj način bi se uspostavila jedna zaštitna zona koja bi onemogućila dalje horizontalno prenošenje virusa. Ovo bi imalo kao rezultat u značajnom dobijanju u vremenu, što bi u velikoj meri olakšalo logistička zadržavanja zbog neškodljivog uklanjanja velikog broja životinja u kratkom vremenskom periodu. Zbog efikasne prevencije daljeg horizontalnog prenošenja virusa klasične kuge svinja, može da se očekuje da bi primenom ove strategije veličina epizootije u naseljenom mestu bila redukovana. Svakako da se vakcinisani zapati svinja i dalje moraju kontinuirano da nadziru u pogledu KKS, zato što virus može da perzistira mesecima u takvim zapatima [9].

I pored toga što su vakcine sa K-sojem virusa KKS visoko efikasne sa aspekta imunološke zaštite, one imaju nedostatak u tome što isključuju primenu seroloških testova za ustanavljanje inficiranih svinja u vakcinisanoj populaciji. Primena subjediničnih (marker) vakcina bi omogućila serološki monitoring širenja KKS u vakcinisanoj populaciji svinja [5, 13]. Posledično, prevazilazi se glavni nedostatak modifikovanih živih vakcina, odnosno nemogućnost prepoznavanja potencijalnih nosilaca terenskih (divljih) virusa među vakcinisanim svinjama [13].

Literatura / References

1. Aynaud J. M.: Principles of vaccination. In: Classical swine fever and related viral infections. Editors: Liess, B. Martinus Nijhoff Publishing, Dordrecht, The Netherlands, 75-180, 1988.
- 2. Biront P., Leunen J.: Vet. Microbiol., 14, 105-163, 1987.
- 3. Coggins L.: Am. J. Vet. Res. 25, 613-617, 1964.
- 4. Corthier G., Charley B.: Ann. Rech. Vét. 9, 2, 245-214, 1978.
- 5. Dewulf J. et al.: Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, 70, 414-418, 2001.
- 6. Precaustra P. et al.: Dis. 6, 4, 281-289, 1983.
- 7. Prodanov J.: Ispitivanje dužine trajanja zaštitnog nivoa maternalnih antitela kod prasadi poreklom od krmača koje su vakcinisane protiv klasične kuge svinja. Magistarska teza, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu, 2005.
- 8. Suradhat S. et al.: Veterinary Immunology and Immunopathology 83, 177-89, 2001.
- 9. Terpstra C.: Epizootiology of hog cholera. In: Classical Swine Fever and Related Viral Infections. Editors: Liess, B. Martinus Nijhoff Publishing, Dordrecht, The Netherlands, 201-227, 1988.
- 10. Terpstra C., Robijns K. G.: Tijds. Diergeneesk. 102, 106-162, 1977.
- 11. Terpstra C., Tielen J. M.: Zbl. Vet. Med. B 23, 809-821, 1976.
- 12. Terzić S. et al.: Proceedings of the 15th IPVS Congress, Birmingham, England, 318, 1998.
- 13. van Oirschot J. T.: Vet. Microbiol. 96, 322-394, 2003.
- 14. Vandepitte J. et al.: AJVR, 62, 6, 1805-1860, 2001.

ENGLISH

NEW KNOWLEDGE IN APPLICATION OF VACCINES WITH KINA (K) STRAIN IN CONTROL AND CURBING OF CLASSICAL SWINE FEVER

Jasna Prodanov, R. Dosen, V. Polacek, T. Petrovic, Diana Lupulovic

The program of curbing and outrooting classical swine fever (CSF) in our country has for years been based on the vaccination of all categories of swine with the Kina (K) strain of the CSF virus, and, after the establishment of the source of infection, with the non-harmful removal of the infected swine herd, as well as on the implementation of all measures prescribed by the valid regulations. However, in spite of the implementation of all the listed measures, CSF still occurs continually.

The epizootiological situation in our country in the course of 2005 was extremely unfavorable from the aspect of the number of identified CSF crisis spots, and it can be pointed out at this time that the disease was diagnosed clinically, pathomorphologically and using laboratory methods in 51 farms in a single examined epizootiological district. Under conditions when CSF appears continually throughout the year, vaccination using a modified live vaccine must continue being the basic measure in preventing the appearance, spreading, curbing, and eradication of CSF. With the objective of securing a concept of the most efficient further strategy for control and curbing of this disease, the paper presents the most important aspects regarding efficacy, safety, as well as field experience in applying vaccines which are based on the K strain of the CSF virus.

Key words: Classical swine fever, vaccination, Kina strain

РУССКИЙ

НОВЫЕ ПОЗНАНИЯ В ПРИМЕНЕНИИ ВАКЦИН С КИНА (К)-ШТАММОМ В КОНТРОЛЕ И ПОДАВЛЕНИИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЧУМЫ СВИНЕЙ

Ясна Проданов, Р. Дошен, В. Полачек, Т. Петруйкич, Диана Лупулович

Программа подавления и искоренения классической чумы свиней (КЧС) в нашей стране годами основывается на вакцинации всех категорий свиней Кина (К)-штаммом вируса КЧС, а после устанавливания очага инфекции безвредным устранением инфицированного пременного приплода свиней словно и на применении всех мероприятий, предписанных руководством, Между тем, вопреки проведению всех приведённых мероприятий, КЧС и дальше непрерывно является.

Эпизоотологическая ситуация в нашей стране в течение 2005 года была крайне неблагоприятная в аспекте числа, установленных очагов КЧС, при чём можно выдвинуть, что только в одном испытанном эпизоотологическом округе, заболевание клинически, патоморфологически и лабораторно диагностировано в 51 экономическом хозяйстве. В условиях, когда КЧС непрерывно является в течение целого года, вакцинация модифицированной живой вакциной должна быть и дальше основное мероприятие в предупреждении явления, расширения, подавления и искоренения КЧС. С целью концептуализации как можно эффективнее дальнейшей стратегии контроля и подавления заболевания, в работе показаны наиболее значительные аспекты в отношении эффективности, надёжности словно и опыты на местности в применении вакцин, основываемые на К-штамму вируса КЧС.

Ключевые слова: классическая чума свиней, вакцинация, Кина штамм