Nieantybiotykowe środki w terapii *mastitis*

Non-antibiotic methods in the treatment of mastitis

lek. wet. Monika Szpringiel

Katedra Rozrodu
z Kliniką Zwierząt Gospodarskich
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu

Streszczenie

Schorzenia gruczołu mlekowego są „chorobą zawodową" krów mlecznych, generującą znaczne straty w hodowlach bydła mlecznego. W świetle obecnych regulacji i rosnącej presji społecznej zmierzających do ograniczenia zużycia antybiotyków w leczeniu zwierząt zachodzi konieczność poszukiwania alternatywnych rozwiązań terapii zapaleń wymienia. Poniższy artykuł stanowi krótkie podsumowanie wybranych sposobów leczenia *mastitis* bez użycia antybiotyków.

Słowa kluczowe

zapalenie wymienia, bydło mleczne, nieantybiotykowy

Abstract

Udder diseases are the most often occuring diseases of dairy cows. Such conditions are responsible for quite substancial losses in dairy cattle farming. Nowadays, when the new regulations and public pressure to reduce antibiotics use are growing, the need to search for alternative therapeutic measures of mastitis appears. The following paper is a short summary of selected, nonantibiotic methods of udder inflamation treatment.

Keywords

mastitis, dairy cattle, nonantibiotic

Zapalenie gruczołu mlekowego jest chorobą wywołującą duże straty w hodowlach bydła mlecznego. Każdorazowy przypadek tej choroby wiąże się nie tylko z kosztami bezpośrednimi – kosztami leczenia, ale także z kosztami pośrednimi, takimi jak: koszt utylizacji mleka karencyjnego, koszt dodatkowej obsługi (krowa cierpiąca na *mastitis* dalej musi być odpowiednio żywiona i dojona z zachowaniem właściwych procedur, często także wymaga kilkukrotnego podania leków). Ponadto stany zapalne wymienia mają także ujemny wpływ na płodność krów – przebycie klinicznego zapalenia wymienia znacznie opóźnia skuteczne pokrycie krowy. Szacuje się, że zapalenie gruczołu mlekowego kosztuje europejski i amerykański przemysł mleczarski ponad 3 mld dolarów rocznie.

Jednocześnie świat coraz bardziej ogranicza zużycie antybiotyków w produkcji zwierzęcej. Od kilku lat stale rośnie oferta żywności ekologicznej, w tym produktów pochodzenia zwierzęcego. Niestety zapalenie wymienia jest „chorobą cywilizacyjną" krów mlecznych, powodującą jedne z największych strat ekonomicznych w hodowli (16). Najczęstszymi patogenami powodującymi *mastitis* są bakterie, takie jak między innymi: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., Pseudomonas spp. (19), dlatego zużycie antybiotyków w terapii gruczołu mlekowego jest znaczne (obserwacje własne). W świetle obecnych regulacji, które zmierzają do ograniczenia stosowania antybiotyków w hodowli, coraz ważniejsze staje się poszukiwanie i wykorzystywanie alternatywnych form terapii. Oczy badaczy zwracają się w kierunku między innymi: fagów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, nanocząstek, a nawet produktów roślinnych, ale przede wszystkim – w kierunku profilaktyki. Produkty oparte na tych środkach mogą być stosowane ogólnie, dowymieniowo lub zewnętrznie.

Bakteriofagi

Bakterie (zwłaszcza te zaliczane do grupy środowiskowych) mają zdolność do produkcji biofilmu na powierzchni, do której przylegają. Biofilm bakteryjny stanowi barierę, która sprawia, że wiele leków (w tym antybiotyków) nie jest w stanie przez nią przeniknąć i wywrzeć działanie na bakterie. W takich wypadkach terapia często prowadzi jedynie do zaleczenia stanu zapalnego, a po czasie (nawet kilku miesięcy), przy zaistnieniu sprzyjających rozwojowi bakterii warunków (np. spadku odporności zwierzęcia), może dojść do wznowy stanu zapalnego wymienia. Dlatego też leczenie stanów zapalnych powodowanych

przez bakterie wytwarzające biofilm stanowi duże wyzwanie, nawet przy stosowaniu konwencjonalnej terapii (15, 17). W takich wypadkach pomocna może się okazać terapia bakteriofagami.

Bakteriofagi to powszechnie występujące w przyrodzie wirusy patogenne jedynie dla określonych bakterii. Składają się one z materiału genetycznego (DNA lub RNA) zamkniętego w białkowym kapsydzie. Mają one zdolność do wnikania do komórek drobnoustroju, namnażania się w nich i w trakcie procesu uwalniania z komórki, zabijania drobnoustrojów konkretnego typu, będąc jednocześnie obojętne dla reszty (1). Opisano kilkanaście gatunków bakteriofagów dających obiecujące efekty, patogennych dla drobnoustrojów wywołujących zapalenie gruczołu mlekowego, takich jak: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli* czy *Klebsiella oxytoca*. Jednakże brak wystarczających badań *in vivo* na modelu bydlęcym (większość badań została przeprowadzona *in vitro*) oraz mała stabilność fagów w środowisku (bakteriofagi wymagają ściśle kontrolowanych warunków przechowywania) sprawiają, że możliwości zastosowania ich w terapii *mastitis* wymagają dalszych badań (15).

Leki przeciwzapalne

Wzrost temperatury, zaczerwienienie, ból, obrzęk i upośledzenie funkcji to podstawowe cechy charakteryzujące stan zapalny. *Mastitis*, oprócz oczywistych strat dla hodowcy, przyczynia się do spadku komfortu krowy związanego z rozwojem stanu zapalnego. Dlatego też zastosowanie leków przeciwzapalnych może przyczynić się do poprawy stanu zwierzęcia. Wyróżnia się dwie podstawowe grupy leków przeciwzapalnych:

- kortykosteroidy,
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Kortykosteroidy są częstym składnikiem tub dowymieniowych do stosowania w laktacji. Wynika to z ich silnego działania przeciwobrzękowego. Jednakże poprzez ich działania immunosupresyjne mogą wpływać na rozwój infekcji. Ponadto stosowanie leków z tej grupy u ciężarnych sztuk może spowodować poronienie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne to szeroka grupa leków powszechnie stosowanych w medycynie weterynaryjnej. Ich działanie opiera się na hamowaniu syntezy mediatorów prozapalnych. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych przyczynia się nie tylko do ograniczenia stanu zapalnego, ale także, dzięki ich działaniu przeciwbólowemu, przyczynia się do poprawy komfortu zwierząt (9).

Wiele badań wykazało, że stosowanie NLPZ w terapii *mastitis* prowadzi do:

- **zwiększenia wydajności mlecznej (z 8441 do 8517 kg mleka),**
- **obniżenia indeksu inseminacyjnego (z 3,7 do 2,9),**
- **skrócenia okresu międzywycieleniowego (z 416 do 405 dni),**
- **zmniejszenia liczby komórek somatycznych w mleku (18).**

Ponadto stosowanie NLPZ w terapii stanów zapalnych wymienia przyczynia się również do spadku liczby brakowanych sztuk. Wszystkie powyższe czynniki sprawiają, że włączenie leków ze wspomnianej grupy do terapii stanów zapalnych wymienia pozwala zwiększyć zysk ze sprzedaży mleka średnio o około 42 euro rocznie (18).

Nanocząsteczki

W ostatnich latach nanotechnologia jest jedną z najprężniej rozwijających się dziedzin. Nanocząsteczki metali znajdują zastosowanie w wie- ▶

reklama

lu różnych obszarach: od medycyny, przez elektronikę, po kosmetologię i modę. Przydatność nanocząsteczek do celów terapeutycznych wynika z ich dużej powierzchni w stosunku do objętości, z ich zdolności do: przerywania błony śluzowej drobnoustroju poprzez denaturację białek, hamowania replikacji DNA, produkcji reaktywnych form tlenu, niszczenia łańcuchów DNA oraz oksydacji białek i lipidów błonowych (2, 10). Dotychczasowe badania skupiały się na zastosowaniu nanocząsteczek złota, srebra i miedzi.

W badaniach prowadzonych nad nanozłotem wykazano, że cechuje się ono mniejszą cytotoksycznością w porównaniu do innych nanocząstek. Ponadto wykazało ono doskonałe właściwości bójcze wobec bakterii Gram-ujemnych. Jednakże minimalne stężenie hamujące wzrost bakterii z grupy Gram+ było znacznie wyższe niż bakterii Gram- (7).

Kolejne nanocząsteczki, które uzyskują obiecujące wyniki w badaniach laboratoryjnych, to nanomiedź. Eksperymentalnie wykazano, że kompleksy nanomiedzi wykazują działanie hamujące na bakterie powodujące rozwój zapalenia wymienia w wartościach MIC od 7,8 µg/ml (7). Jednakże, mimo obiecujących wyników, komercyjne preparaty zawierające nanozłoto lub nanomiedź nie są dostępne.

Inaczej wygląda sytuacja nanosrebra, które już od wielu lat wykorzystywane było w różnych gałęziach nauki i przemysłu. Nanosrebro wchodzi w skład wielu komercyjnych preparatów do zastosowania dowymieniowego. Produkty te różnią się m.in. zawartością srebra w ml preparatu. Właściwości bakteriobójcze srebra były wykorzystywane już w starożytności ze względu na brak toksyczności i wysoce skuteczne działanie bójcze wobec bakterii (7). Dlatego też, przy stosunkowo niskich kosztach produkcji, nanosrebro stało się ważnym nieantybiotykowym czynnikiem stosowanym w terapii stanów zapalnych gruczołu mlekowego. Wykazano, że preparat zawierający 10 µg/ml nanosrebra skutecznie hamuje rozwój gronkowca złocistego wyizolowanego z przypadku zapalenia wymienia. Substancja ta wykazuje ponadto działanie bójcze wobec *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* czy *Staphylococcus epidermidis*.

Obecnie na rynku dostępnych jest wiele preparatów o różnym stężeniu nanosrebra, przeznaczonych do stosowania dowymieniowego. Są to preparaty bezkarencyjne, co oznacza, że ich stosowanie nie pociąga za sobą konieczności utylizacji mleka przez pewien czas po zakończeniu leczenia.

Preparaty ziołowe

Zioła były wykorzystywane w medycynie ludowej od tysiącleci. Obecnie są powszechnie stosowane w medycynie weterynaryjnej jako preparaty wspomagające leczenie. Preparaty przeznaczone do stosowania w stanach zapalnych wymienia mają zazwyczaj formę maści lub dowymieniowych tub. Podobnie jak w wypadku preparatów opartych na nanosrebrze okresy karencji nie mają tu zastosowania. Ponadto preparaty roślinne nie powodują powstawania lekooporności, przez co mogą być stosowane dłuższy czas (11).

Wiele roślin posiada właściwości antybakteryjne lub wspomagające leczenie uszkodzonych tkanek. Jednakże w preparatach komercyjnych zazwyczaj stosowane są wyciągi roślinne o różnej postaci (3).

Do najczęściej wykorzystywanych roślin w terapii stanów zapalnych wymienia należą: nagietek, mięta, pieprz czarny, lawenda, imbir, cynamon, oregano czy rozmaryn (5, 6, 8, 15). Wyciągi i olejki uzyskane z tych roślin wykazują działanie hamujące na wzrost bakterii, jednocześnie nie powodując powstania oporności. Ponadto wykazują znaczną skuteczność wobec, zarówno bakterii, jak i grzybów (3, 11, 12).

Wyciągi z powyższych roślin wchodzą w skład komercyjnych preparatów do stosowania dowymieniowego lub maści. Wykorzystuje się ich właściwości bakteriobójcze, rozgrzewające oraz pielęgnujące (12). Preparaty te nie tylko działają hamująco na drobnoustroje powodujące zapalenie wymienia, ale także przeciwzapalnie i jako immunomodulatory (6, 8).

Wszechstronne działanie, niska cena, brak karencji i lekooporności, a także szeroka dostępność sprawiają, że środki zawierające wyciągi roślinne są chętnie stosowane wspomagająco w leczeniu stanów zapalnych wymienia.

Profilaktyka

„*Morbum evitare quam curare facilius est*" („Lepiej zapobiegać, niż leczyć") – to hasło przyświeca wielu dziedzinom, ale w weterynarii, a zwłaszcza w pracy ze zwierzętami hodowlanymi, jest jedną z podstawowych zasad obsługi stad. Kluczem do ograniczenia występowania przypadków zapaleń wymienia w hodowli bydła mlecznego jest stosowanie odpowiednich metod zarządzania stadem, począwszy od doboru genetycznego, przez żywienie i warunki utrzymania.

Ograniczenie zachorowań na zapalenie wymienia można osiągnąć przed redukcję podatności zwierząt na tę jednostkę chorobową. Taki stan można osiągnąć, prowadząc świadomą hodowlę, uwzględniając przekazywanie pożądanej cechy na potomstwo, zarówno przed krowę, jak i buhaja. Bardzo ważna jest tutaj budowa wymienia – udowodniono, że prawidłowa budowa wymienia sprzyja redukcji liczby komórek somatycznych w mleku. Uwzględnienie czynników związanych z budową i zawieszeniem wymienia oraz budową strzyków i odpornością na *mastitis* w planach hodowlanych może, w perspektywie kilku lat, przynieść znaczący spadek przypadków zapaleń wymienia.

Istnieją również dane mówiące, że na częstość zachorowań na zapalenie wymienia wpływa żywienie. Pier-

wiastki śladowe i witaminy, takie jak: cynk, miedź, selen, witamina D, E czy β-karoten, mogą wpływać na zdrowie gruczołu mlekowego. Krowy, u których suplementowano miedź, wykazywały mniejsze nasilenie objawów po zakażeniu *E. coli* (4). Wykazano, że nie tylko osłabieniu ulega namnażanie bakterii i nasilenie objawów chorobowych, ale także SCC-LKS (liczba komórek somatycznych). Z kolei selen, w połączeniu z witaminą E, wzmacnia mechanizmy obronne gospodarza poprzez wzrost liczby neutrofili i stymulację fagocytozy. Ponadto witaminy A, D i E wspomagają ekspresję genów odpowiedzialnych za mechanizmy obronne organizmu, a witamina A przyspiesza regenerację nabłonków (4). Wpływ żywienia na zdrowie zwierząt jest oczywisty, a dodatkowa suplementacja może wpłynąć korzystnie na mechanizmy obronne krów.

Kolejnym bardzo ważnym punktem w profilaktyce zapaleń wymienia jest higiena doju i środowiska. Osoby odpowiedzialne za dój często nie przestrzegają prawidłowych zaleceń przygotowania wymienia do doju, a także procedur udojowych. Takie postępowanie nie tylko sprawia, że do wymienia wnikają drobnoustroje, ale może też doprowadzić do powstania podrażnień lub uszkodzeń strzyków. Szacuje się, że prawidłowe przygotowanie wymienia do doju pozwala zmniejszyć ilość bakterii występujących na wymieniu o 66% (13, 14). Sam proces doju również może przyczyniać się do rozwoju zapaleń wymienia. Brak dezynfekcji aparatów, używanie niesprawnych gum strzykowych, pustodój czy źle wyregulowane ciśnienie dojarki sprawiają, że może dojść do uszkodzeń strzyka, które ułatwią drobnoustrojom wniknięcie do gruczołu mlekowego. Podobnie dzieje się, gdy zaniedbuje się procedury po zakończonym doju właściwym, takie jak stosowanie dippingu poudojowego. Procedura ta zabezpiecza kanał strzykowy przed wniknięciem drobnoustrojów (13).

Podobnie rzecz ma się ze środowiskiem. Większość zapaleń wymienia powodowanych jest przez bakterie środowiskowe. Przegęszczenie, brak dostatecznej higieny środowiska (za rzadkie sprzątanie, brak dezynfekcji legowisk etc.) prowadzą do wzrostu zachorowań na zapalenia wymienia, zwłaszcza w miesiącach letnich.

Podsumowanie

Podstawą leczenia stanów zapalnych gruczołu mlekowego jest dbanie o jego zdrowie, co, przede wszystkim, związane jest z prawidłowym żywieniem i utrzymaniem, a także przestrzeganiem procedur udojowych oraz dbaniem o higienę otoczenia krowy.

Żywienie dostarczające krowie wszystkie niezbędne składniki mineralne i witaminy sprawia, że układ odpornościowy jest w pełni sprawny, przez co znacznie spada ryzyko rozwinięcia się stanów zapalnych gruczołu mlekowego. Ponadto prowadzenie selekcji ze względu na budowę i zdrowotność wymienia może przynieść znaczące korzyści w perspektywie kilku lat. Praktyki te sprawiają, że spada liczba przypadków *mastitis*, a także zmniejsza się nasilenie objawów – rzadziej odnotowuje się ciężkie przypadki.

Produkty roślinne, pozyskiwane między innymi z: pieprzu, tymianku, oregano, rozmarynu, nagietka, lawendy czy imbiru, znane od tysiącleci, stały się powszechnym składnikiem tub dowymieniowych i maści. Ich wszechstronne działanie, niska cena, brak karencji i lekooporności, a także szeroka dostępność sprawiły, że są one chętnie stosowane przez hodowców jako element wspomagający lub jedyny produkt w terapii stanów zapalnych gruczołu mlekowego.

Z kolei nanotechnologia pozwala wykorzystać antybakteryjne właściwości metali, takich jak złoto, miedź czy srebro. Zwłaszcza ten ostatni pierwiastek jest popularnym składnikiem preparatów dowymieniowych. Podobnie jak produkty ziołowe nanosrebro cechuje się wysoką skutecznością i brakiem okresu karencji, co sprawia, że po zakończonej terapii mleko leczonej sztuki może być przeznaczone do sprzedaży. Ponadto nanosrebro poprzez wielokanałowe działanie na komórki bakteryjne ma szerokie spektrum działania i wykazuje wysoką skuteczność w niskich stężeniach.

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w terapii stanów zapalnych gruczołu mlekowego prowadzi nie tylko do zmniejszenia nasilenia objawów choroby, ale także znacząco poprawia płodność leczonych sztuk, zwiększa ich wydajność mleczną, jednocześnie wpływając na spadek ilości komórek somatycznych w mleku. Ponadto, ograniczając stan zapalny i towarzyszący mu ból oraz obrzęk, stosowanie NLPZ poprawia komfort krów.

Obiecującą alternatywę dla antybiotykoterapii stanowią również bakteriofagi. Dzieje się tak ze względu na ich zdolność niszczenia biofilmu bakteryjnego oraz specyficzność gatunkową. To pierwsze pozwala na skuteczne usunięcie bakterii z gruczołu mlekowego, z kolei druga wspomniana właściwość gwarantuje bezpieczeństwo naturalnej florze wymienia.

Piśmiennictwo

1. Angelopoulou A., Warda A.K., Hill C., Ross R.P.: *Nonantibiotic microbial solutions for bovine mastitis – live biotherapeutics, bacteriophage, and phage lysins*. „Critical Reviews in Microbiology", 2019, 45, 5-6, 564-580.
2. Chen X., Schluesener H.J.: *Nanosilver: A nanoproduct in medical application, Toxicol.* „Lett", 2008, 176, 1-12.
3. Diaz M.A.N., Rossi C.C., Mendonça V.R., D. M. Silva D.M., Ribon A. de O.B., Aguilar A.P., Muñoz G.D.: *Screening of medicinal plants for antibacterial activities on Staphylococcus aureus strains isolated from bovine mastitis*. „Brazilian Journal of Pharmacognosy", 2010, 20 (5), 724-728.

Piśmiennictwo dostępne na stronie wetwterenie.elamed.pl.