

Паратуберкулез БОЛЕЗНЬ ИОНЕ

:CZ VACCINES



ПАТОГЕН: *Mycobacterium avium* подви́д paratuberculosis (MAP)

- **Хроническое кишечное заболевание:** «Крупный рогатый скот/овцы могут быть субклинически инфицированы в течение многих лет, пока у животных не разовьется острая диарея и в конечном итоге они не умрут»
- **Долгосрочные денежные потери:** «Только в США ежегодные экономические потери из-за заражения MAP оцениваются в 200 миллионов долларов». (молочная корова)
- **Высокая распространенность, но низкая диагностика:** «средняя истинная распространенность между стадами и внутри них: 925 стад, участвовавших в контрольной программе, оценивалась в 77% и 7% соответственно» (молочная корова).

Kirkeby C, Græsbøll K, Nielsen SS, Christiansen LE, Toft N, Rattenborg E and Halasa T (2016) Simulating the Epidemiological and Economic Impact of Paratuberculosis Control Actions in Dairy Cattle. Front. Vet. Sci. 3:90. doi: 10.3389/fvets.2016.00090



Введение

Патогенез

Болезнь Ионе или паратуберкулез → хроническая диарея → из-за синдрома мальабсорбции → из-за недостаточности питания и мышечной атрофии (MAP влияет на слизистую оболочку кишечника, тем самым способствуя повышению проницаемости).

Новорожденные и молодняк (телята/ягнята до 6-месячного возраста подвергаются большому риску заражения) преимущественно фекально-оральным путем. Передача также происходит при употреблении молока и молозива от инфицированных коров.

После проглатывания MAP прикрепляется к слизистой оболочке кишечника и перемещается через нее. Впоследствии бактерии фагоцитируются субэпителиальными и интраэпителиальными макрофагами. Попав внутрь фагоцитирующих клеток, MAP может выжить и размножиться внутри них. Последующий клеточный иммунный ответ хозяина приводит к **гранулематозному энтериту**.

Rathnaiah G, Zinniel DK, Bannantine JP, Stabel JR, Gröhn YT, Collins MT and Barletta RG (2017) Pathogenesis, Molecular Genetics, and Genomics of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, the Etiologic Agent of Johne's Disease. *Front. Vet. Sci.* 4:187. doi: 10.3389/fvets.2017.00187

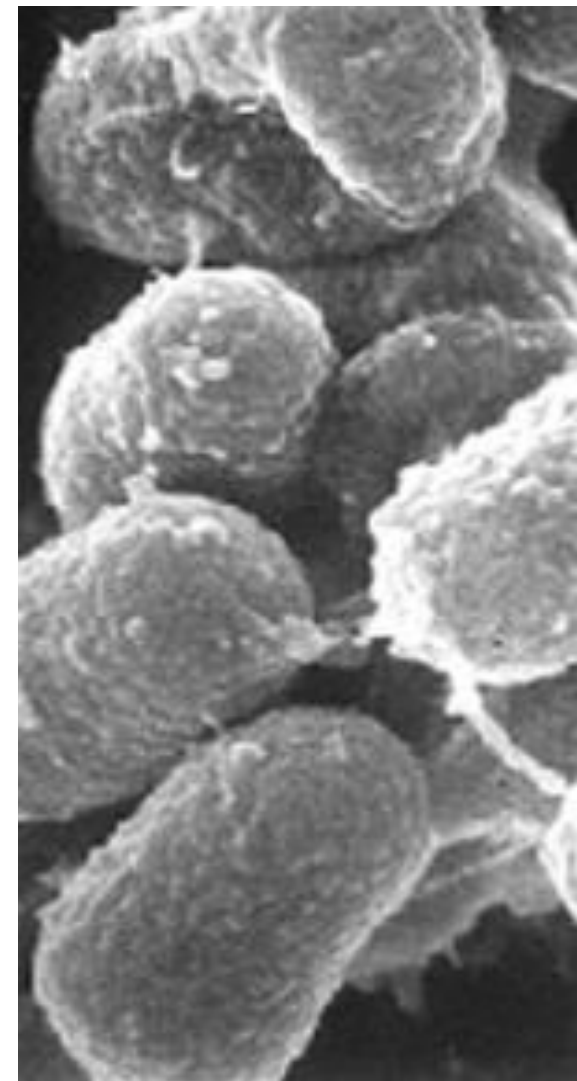


Mycobacterium avium подвид Paratuberculosis (MAP)

- Семейство МИКОБАКТЕРИИ
 - Род *Mycobacterium*
 - *Mycobacterium avium complex*
 - *M intracellulare*
 - *M. avium*
 - *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP).
 - *M. avium* subsp. *avium*.
 - *M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH).
 - *M. avium* subsp. *silvaticum*

MAP → мелкие (0,5 × 1,5 мкм), палочковидные, факультативные внутриклеточные, грамположительные, кислотоустойчивые бактерии. Клеточная стенка толстая, состоит из слоев миколата и пептидогликана, связанных арабиногалактомом. Это медленно растущие бактерии, время генерации которых превышает 20 часов.

Rathnaiah G, Zinniel DK, Bannantine JP, Stabel JR, Gröhn YT, Collins MT and Barletta RG (2017) Pathogenesis, Molecular Genetics, and Genomics of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, the Etiologic Agent of Johne's Disease. *Front. Vet. Sci.* 4:187. doi: 10.3389/fvets.2017.00187



ДИАГНОЗ – прямое обнаружение

Обнаружить MAP в образцах можно:

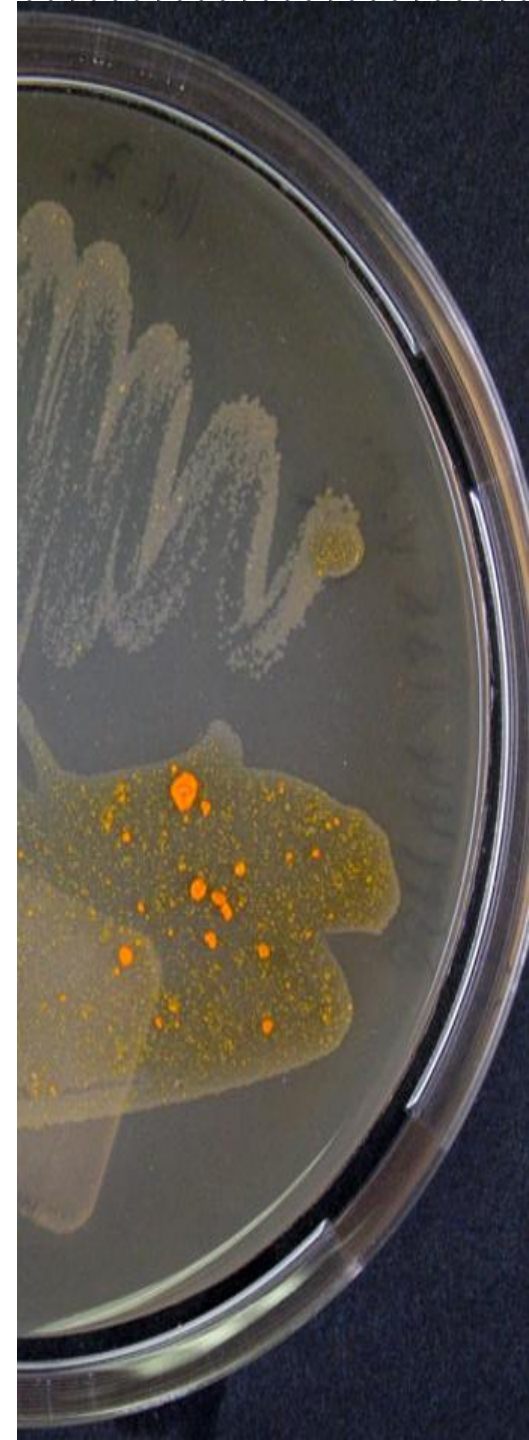
(i) При микроскопическом исследовании, (ii) выделение MAP в посеве (iii) идентификация ADN MAP методом ПЦР.

Выделение MAP при помощи посева является «золотым стандартом» диагностики паратуберкулеза. Диагностика на основе культуры требует много времени, поскольку MAP растет чрезвычайно медленно (от 6 до 8 недель для образования колоний на твердой среде).

Поэтому для обнаружения MAP в клинических образцах и образцах окружающей среды используется очень быстрый и чувствительный тест на основе ПЦР. ПЦР-анализы с образцами фекалий имеют только 70% чувствительности и 85% специфичности.

Ранняя диагностика инфекции очень важна для предотвращения распространения паратуберкулеза.

Rathnaiah G, Zinniel DK, Bannantine JP, Stabel JR, Gröhn YT, Collins MT and Barletta RG (2017) Pathogenesis, Molecular Genetics, and Genomics of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, the Etiologic Agent of Johne's Disease. *Front. Vet. Sci.* 4:187. doi: 10.3389/fvets.2017.00187



ДИАГНОЗ – Непрямое обнаружение

Диагностические тесты MAP, созданные на основе непрямого обнаружения, основаны на иммунном ответе хозяина на инфекцию.

Для диагностики MAP используется иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием культуральных супернатантов из образцов крови однодневной давности.

Доступны в продаже коммерческие наборы ИФА для обнаружения антител в сыворотке и молоке инфицированных животных::

- HerdCheck M. paratuberculosis ELISA (IDEXX Laboratories, Inc.),
- ParaCheck (CSL/Biocror),
- SERELISA ParaTB (Synbiotic Corp.), и
- ID Screen® Paratuberculosis Indirecta (IDvet Génética).

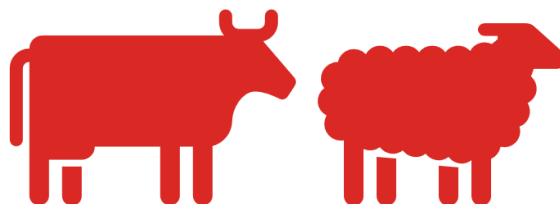
По сравнению с диагностикой ПЦР, ИФА имеет чувствительность менее 50%, но гораздо более высокую специфичность - 99,8%.

Rathnaiah G, Zinniel DK, Bannantine JP, Stabel JR, Gröhn YT, Collins MT and Barletta RG (2017) Pathogenesis, Molecular Genetics, and Genomics of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, the Etiologic Agent of Johne's Disease. *Front. Vet. Sci.* 4:187. doi: 10.3389/fvets.2017.00187



МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ

Методы контроля для предупреждения паратуберкулеза включают:



Вакцинация
(Самый экономически
выгодный)



Диагностика и убой
(Более дорогой и неэффективный если
используется только он)



Улучшение управлением стада.
Наиболее часто используемый и
совместимый с другими



*Ключевым моментом в борьбе с
паратуберкулезом остается внедрение
систем управления стадом.*

Carter MA. Prevalence and prevention of paratuberculosis in North America. Jpn J Vet Res (2012) 60(Suppl):S9–18. doi:10.14943/jjvr.60.suppl.s9

Контроль – Меры управления по снижению передачи MAP.

Меры управления сведены главным образом к предотвращению контактов между инфицированными и не имеющими иммунитета животными:

- Отделять детенышей от матери сразу после рождения.
- Кормление здоровых телят добавкой молозива и заменителем молока.
- Выращивать ремонтных телок в отдельных местах.
- Избегать удобрения полей, где много ремонтных телок навозом.
- Улучшить чистоту фермы.
- Не хранить пищу или зараженные материалы вблизи от не имеющих иммунитета животных.
- Контроль новых животных, присоединяющихся к стаду.

«Хотя, необходимые изменения могут оказаться нерентабельными для многих небольших молочных ферм и, вероятно, их невозможно внедрить по причине их стоимости и причиняемого неудобства».

Bastida F, Juste RA. Paratuberculosis control: a review with a focus on vaccination. J Immune Based Ther Vaccines. 2011 Oct 31;9:8. doi: 10.1186/1476-8518-9-8. PMID: 22035107; PMCID: PMC3222599.



Контроль: стратегии убоя для устранения источников инфекции

В зависимости от метода диагностики, используемого для выявления зараженных животных, преобладают **три варианта** стратегии диагностики и убоя:

Посев фекалий и убой: считается, что этот метод первым выявляет зараженных животных и является наиболее чувствительным методом.

ИФА и убой: считается, очень специфичным, но имеет низкую чувствительность.

ПЦР и убой: новый тип стратегии, хотя и маловедренный, представляет собой комбинацию анализа фекалий с помощью метода ПЦР и убой серопозитивных животных. Теоретически эта стратегия должна выявлять животных на ранних стадиях процесса заражения, до того, как у них выработаются антитела, и, таким образом, можно быстро снизить общую бактериальную нагрузку на ферме.

Bastida F, Juste RA. Paratuberculosis control: a review with a focus on vaccination. J Immune Based Ther Vaccines. 2011 Oct 31;9:8. doi: 10.1186/1476-8518-9-8. PMID: 22035107; PMCID: PMC3222599.



Esta foto de Autor desconocido está bajo licencia [CC BY-NC-ND](#)



Контроль— Вакцинация

Вакцинация, как мера борьбы с паратуберкулезом, вероятно, является наименее общепринятой стратегией*, хотя она **используется или использовалась во всех странах, где наблюдались серьезные проблемы с этим заболеванием.**

Это очень выгодная стратегия, которая при правильном проведении явно предотвращает появление клинических случаев. Стратегии **вакцинации овец** широко и с большим успехом применяются в разных странах.

Основным недостатком вакцинации является то, что, поскольку используемые в полевых условиях вакцины не являются вакцинами DIVA (дифференциация инфицированных и вакцинированных животных), они **могут мешать** серологической диагностике паратуберкулеза и туберкулезных инфекций.

“Сравнительная внутрикожная туберкулиновая проба могла бы решить проблему помех в подавляющем большинстве случаев. Этот тест доступен уже много лет и фактически является официальным тестом на туберкулин в соответствии с законодательством ЕС и МЭБ.”

Bastida F, Juste RA. Paratuberculosis control: a review with a focus on vaccination. J Immune Based Ther Vaccines. 2011 Oct 31;9:8. doi: 10.1186/1476-8518-9-8. PMID: 22035107; PMCID: PMC3222599.



Вакцинация – типы

Большинство из микобактерий и водно-масляной эмульсии (дополнительный адъювант во избежание ревакцинации):

- Живые (риск инфицирования)
 - неослабленные
 - ослабленные
- Убитые (более безопасны)
- Субъединичные (более слабая защита)
- Рекомбинантные (на стадии изучения)

“Рекомендуется использовать паратуберкулезные вакцины исключительно у очень молодых животных, поскольку это необходимо для снижения воздействия инфекции и снижения реакций, мешающих диагностике туберкулеза.”

Bastida F, Juste RA. Paratuberculosis control: a review with a focus on vaccination. J Immune Based Ther Vaccines. 2011 Oct 31;9:8. doi: 10.1186/1476-8518-9-8. PMID: 22035107; PMCID: PMC3222599.



ВАКЦИНЫ



Mycobacterium avium
подвид
paratuberculosis,
штамм 316F, убитый.

Липидный адъювант
последнего
поколения.

**GUDAIR — единственная
существующая в мире
вакцина для овец и коз**

*“Активная иммунизация для уменьшения клинических
проявлений, травм и смертности, вызванных M.
paratuberculosis. Также снижает фекальную экскрецию M.
paratuberculosis.”*



**SILIRUM инактивированная
вакцина для КРС**



Вакцинация – Результаты

Овцы	Возраст	Снижение %
Эпидемиологические эффекты (Выделение МАР)	1-4м + взрослые	76.42 ± 0.54
Патогенетические эффекты(гистопатологические поражения)	1-4м + взрослые	89.70 ± 0.15
Влияние на воспроизводство (Клинические случаи и смертность)	1-4м + взрослые	67.57 ± 0.35

КРС	Возраст	Снижение %
Эпидемиологические эффекты (Выделение МАР)	<1м	72,55 ± 0.29
Патогенетические эффекты(гистопатологические поражения)	<1м	57.54 ± 0.11
Влияние на воспроизводство (Клинические случаи и смертность)	<1м	96.02 ± 0.01

“В настоящее время, когда научное сообщество по паратуберкулезу наконец признало, что ключом к решению проблемы паратуберкулеза является не его ликвидация, а только контроль, вакцинация предлагает решение этой проблемы”

Bastida F, Juste RA. Paratuberculosis control: a review with a focus on vaccination. J Immune Based Ther Vaccines. 2011 Oct 31;9:8. doi: 10.1186/1476-8518-9-8. PMID: 22035107; PMCID: PMC3222599.



GUDAIR– опубликованные результаты

В стадах до вакцинации вероятность распространения заболевания была в **2,6 раза выше**, чем в стадах после вакцинации.

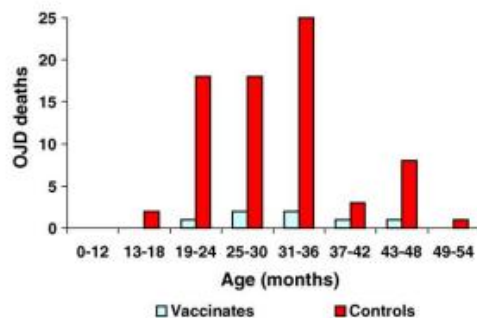


Fig. 1. OJD-related mortality (total across all farms).

Вакцинация значительно ($P < 0,001$ во всех хозяйствах) снизила количество овец, зараженных MAP (76%-66% клинико-субклинических случаев).

Результаты ясно продемонстрировали снижение экскреции MAP с фекалиями и факт сохранения защиты на протяжении продуктивной жизни овец.

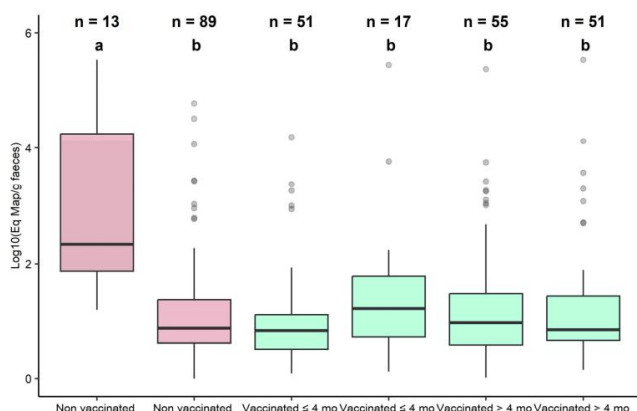
Reddacliff L, Eppleston J, Windsor P, Whittington R, Jones S. Efficacy of a killed vaccine for the control of paratuberculosis in Australian sheep flocks. *Vet Microbiol.* 2006 Jun 15;115(1-3):77-90. doi: 10.1016/j.vetmic.2005.12.021. Epub 2006 Feb 3. PMID: 16459030.

Windsor PA, Eppleston J, Dhand NK, Whittington RJ. Effectiveness of Gudair™ vaccine for the control of ovine Johne's disease in flocks vaccinating for at least 5 years. *Aust Vet J.* 2014 Jul;92(7):263-8. doi: 10.1111/avj.12194. PMID: 24964836.



SILIRUM— опубликованные результаты

У вакцинированного крупного рогатого скота выделените вместе с фекалиями наблюдались реже по сравнению с контрольной группой.



Невакцинированные коровы, у которых хотя бы один раз был положительный результат теста ИФА сыворотки крови, имели (в среднем) значительно **более высокое количество MAP** в фекалиях, остальные коровы.

Чем моложе был возраст вакцинированных коров, **тем меньше положительных результатов** они давали при анализе ИФА.

Вакцинация выделяется как наиболее **экономически эффективная стратегия** с лучшими эпидемиологическими показателями.

Corbiere, F.; Guellouz, D.; Tasca, C.; Foures, L.; Dubaux, E.; Fouchras, G. Effects of Silirum®-Based Vaccination Programs on Map Fecal Shedding and Serological Response in Seven French Dairy Herds. *Animals* 2023, 13, 1569. <https://doi.org/10.3390/ani13091569>

Juste RA, Alonso-Hearn M, Molina E, Geijo M, Vazquez P, Sevilla IA, Garrido JM. Significant reduction in bacterial shedding and improvement in milk production in dairy farms after the use of a new inactivated paratuberculosis vaccine in a field trial. *BMC Res Notes*. 2009 Nov 22;2:233. doi: 10.1186/1756-0500-2-233. PMID: 19930604; PMCID: PMC2788577.



- **Хронические кишечные заболевания:** «В настоящее время, когда научное сообщество по паратуберкулезу наконец признало, что ключом к решению проблемы паратуберкулеза является не его ликвидация, а только контроль, вакцинация предлагает решение этой проблемы»
- Потеря денег в долгосрочной перспективе: «Вакцинация выделяется как наиболее экономически эффективная стратегия с аналогичными или лучшими эпидемиологическими показателями»
- **Высокая распространенность, но низкая диагностика:** «Вакцинация значительно снизила ($P < 0,001$ во всех хозяйствах) количество овец, инфицированных MAP (76–66% субклинических клинических случаев), и снизила количество крупного рогатого скота, положительного на MAP в фекалиях».



Спасибо!

:CZ VACCINES

CZ Vaccines, S.A.U.

A Relva s/n 36410, O Porriño
Pontevedra, Spain

Tel.: (+34) 986 330 400

czvaccines@czvaccines.com



CZ Vaccines



www.czvaccines.com