

Zwalczanie chorób przenoszonych przez wektory u psów i kotów

Adaptacja przewodnika ESCCAP Nr 5. Wydanie drugie - wrzesień 2012

Jest to polskie tłumaczenie i adaptacja oryginalnego przewodnika ESCCAP
Przetłumaczono i opublikowano dzięki uprzejmości ESCCAP

ESCCAP
The Mews Studio, Portland Road Malvern, Worcestershire, WR14 2TA

Po raz pierwszy opublikowano przez ESCCAP 2012 © ESCCAP 2012
Wszystkie prawa zastrzeżone

ISBN 978-1-907259-35-7

Przewodnik ESCCAP nr 5
Zwalczanie chorób przenoszonych
przez wektory u psów i kotów

Wydanie drugie opublikowane we wrześniu 2012

SPIS TREŚCI

WPROWADZENIE	4
1. WPŁYW CZYNNIKÓW ZWIĄZANYCH ZE ZDROWIEM ZWIERZĄT I SPOSOBEM ICH UTRZYMANIA	8
2. ZAPOBIEGANIE I ZWALCZANIE CHOROÓB PRZENOSZONYCH PRZEZ WEKTORY	8
2.1. Choroby przenoszone przez owady.....	8
2.1.1. Lejshmanioza.....	8
2.1.2. Dirofilarioza i inne zarażenia filariami	15
2.1.3. Bartonelloza	23
2.1.4. Zakażenia wirusowe	25
2.2. Choroby odkleszczowe	25
2.2.1. Babeszjoza (Piroplazmoza).....	25
2.2.2. Erlichioza	29
2.2.3. Anaplazmoza	31
2.2.4. Borelioza – choroba z Lyme	33
2.3. Choroby wirusowe przenoszone przez wektory	35
Załącznik 1 – Zasady podstawowe.....	38

RYCINY

Rycina 1.	Przybliżone występowanie leishmaniozy u psów w Europie	10
Rycina 2.	Przybliżone występowanie <i>Dirofilaria immitis</i> i <i>Dirofilaria repens</i> w Europie	16

TABELE

Tabela 1.	Czynniki chorobotwórcze przenoszone przez owady u psów i kotów w Europie	5
Tabela 2.	Czynniki chorobotwórcze przenoszone przez kleszcze u psów i kotów w Europie	6
Tabela 3.	Gatunki <i>Leishmania</i> u psów i kotów w Europie	9
Tabela 4.	Leczenie leishmaniozy psów.....	13
Tabela 5.	Gatunki filarii zarażające psy i koty w Europie.....	15
Tabela 6.	Cechy morfologiczne mikrofilarii we krwi, pochodzących od filarii u psów i kotów.	19
Tabela 7.	Zapobieganie dirofilariozie u psów i kotów w Europie.....	21
Tabela 8.	Gatunki <i>Babesia</i> u psów i kotów i ich wektory w Europie.....	25
Tabela 9.	Występowanie <i>Babesia</i> spp. u psów w Europie	26
Tabela 10.	Objawy kliniczne babeszjozy u psów	26
Tabela 11.	Leczenie babeszjozy u psów.....	28
Tabela 12.	Chemioprophylaktyka babeszjozy u psów wywoływanej przez <i>Babesia canis</i>	28
Tabela 13.	Gatunki <i>Anaplasma</i> zakażające psy i koty w Europie.	31
Tabela 14.	Występowanie patogennych gatunków <i>Anaplasma</i> w Europie.....	31
Tabela 15.	Objawy kliniczne i laboratoryjne patogennych zakażeń <i>Anaplasma</i> u psów.....	32
Tabela 16.	Wirusy przenoszone przez wektory, które mogą zakażać psy i koty w Europie.....	35
Tabela 17.	Występowanie zakażeń wirusowych przenoszonych przez wektory u psów i kotów w Europie	36
Tabela 18.	Objawy kliniczne zakażeń wirusowych przenoszonych przez wektory u psów.	36

WPROWADZENIE

Choroby przenoszone przez wektory wywoływane są przez wiele czynników chorobotwórczych, wśród których znajdują się wirusy, bakterie i pasożyty (pierwotniaki i robaki pasożytnicze), które są przenoszone przez różnorodne stawonogi, takie jak kleszcze, Diptera (komary, ćmianki - muchówki z rodziny Phlebotomidae¹, Muscidae), wszy, wszędy i pchły.

Patogeny lub choroby przenoszone przez wektory mają istotne znaczenie, ponieważ:

- Mogą być wysoce patogenne dla psów i kotów
- Ich przenoszenie się jest często niemożliwe do przewidzenia
- Rozpoznawanie i zwalczanie jest trudne
- Po długim okresie inkubacji mogą rozwinąć się różnorodne objawy kliniczne, które rzadko mają charakter patognomiczny
- Zwierzęta mogą ulegać przewlekłym zakażeniom i w ten sposób odgrywać rolę rezerwuarów choroby
- Wiele spośród tych chorób należy do istotnych zoonoz, jak leishmanioza, borelioza, riketsjoza, bartoneloza i dirofilarioza

Zmiany klimatyczne i ekologiczne, krajowe uwarunkowania prawne dotyczące bezdomnych psów i kotów wraz ze wzrostem częstości podróżowania ludzi ze zwierzętami towarzyszącymi i przemieszczania tych zwierząt mogą mieć wpływ na obecną sytuację epidemiologiczną występujących w Europie chorób przenoszonych przez wektory. Rzadkie choroby mogą na niektórych obszarach występować częściej, albo ze względu na zwiększony napływ zarażonych zwierząt, lub ze względu na fakt, że czynniki chorobotwórcze i ich wektory rozprzestrzeniają się i zajmują obszary, które nie miały wcześniej statusu endemicznego. Tego rodzaju poszerzenie obszarów endemicznych zostało stwierdzone w przypadku różnych chorób pasożytniczych, takich jak dirofilarioza, babeszjoza i leishmanioza. I tak na przykład babeszjoza stwierdzana jest w ostatnich latach w Europie centralnej, po rozprzestrzenieniu się z wcześniej endemicznych terenów na kontynencie. Inną ważną cechą tych chorób jest ich coraz częstsze występowanie u dzikich zwierząt, które odgrywają rolę rezerwuarów.

Skuteczne zwalczanie chorób przenoszonych przez wektory wymaga dogłębnej wiedzy na temat czynników zakaźnych, ich przenosicieli i najważniejszych żywicieli. Niniejszy przewodnik poza dokonaniem przeglądu większości chorób przenoszonych przez wektory występujących u psów i kotów, skupia się na następujących ważnych zakażeniach/chorobach: leishmanioza, dirofilarioza, bartoneloza, babeszjoza, erlichioza, anaplazmoza oraz chorobach wirusowych przenoszonych przez wektory.

Następujące choroby przenoszone przez kleszcze nie zostały szczegółowo omówione w tym przewodniku, ale są tutaj wspomniane oraz uwzględnione w tabelach:

- Riketsjoza (m. in. *Rickettsia conorii*, *R. slovaca*, *R. felis* - są to małe, wewnątrzkomórkowe Gram-ujemne bakterie, które wywołują gorączkę w ostrej fazie zakażenia u podatnych nosicieli; przenoszone są przez wiele stawonogów.)
- Hepatozoonoza (m.in. *Hepatozoon canis* - zarażenie pierwotniacze psów, przenoszone poprzez zjedzenie zarażonego kleszcza)
- Telazjoza (*Thelazia callipaeda* - nicien bytujący w worku spojówkowym, przenoszony przez muchówki z rodzaju *Drosophila*)
- Hemoplazmoza (wcześniej hemobartoneloza, wywołwana jest przez małe, Gram-ujemne bakterie, Mycoplazmy lub hemoplazmy, które przylegają do powierzchni czerwonych krwinek, np. *Mycoplasma haemocanis* i *M. haemofelis*, odpowiednio u psów i kotów). Inne mniej patogenne gatunki opisane u kotów to głównie: '*Candidatus Mycoplasma haemominutum*' i '*Candidatus Mycoplasma turicensis*' oraz u psów '*Candidatus Mycoplasma haematoparvum*'. Chociaż drogi ich naturalnej transmisji są wciąż nieznanne, kleszcze i pchły mogą mieć znaczenie.

¹ ćmianki - muchówki z rodziny *Phlebotomidae* - w Europie muchówki z rodzaju *Phlebotomus* są odpowiedzialne za przenoszenie leishmaniozy. W tekście muchówki te określane są ćmiankami.

Tab. 1. Czynniki chorobotwórcze przenoszone przez owady u psów i kotów w Europie

Choroba lub zakażenie	Czynnik chorobotwórczy	Wektor ¹	Żywiciel	Rozmieszczenie geograficzne w Europie	Nasilenie objawów klinicznych
CHOROBY WYWOŁYWANE PRZEZ PIERWOTNIAKI					
Lejzmannioza	<i>Leishmania infantum</i>	Phlebotomidae (ćmiankowate)	pies, kot, lis	południowa Europa	podkliniczne -ciężkie
CHOROBY WYWOŁYWANE PRZEZ ROBAKI					
Dypilidioza	<i>Dipylidium caninum</i>	pchły, wszy gryzące	pies, kot, lis	wszędzie	podkliniczne
Filarioza	<i>Dirofilaria immitis</i>	Culicidae (komary)	pies, kot, lis, człowiek	południowa i wschodnia Europa	podkliniczne -ciężkie
	<i>D. repens</i>	Culicidae	pies, kot, lis, człowiek	południowa i wschodnia Europa	nieznaczone -średnie
	<i>Acanthocheilonema dracunculoides</i> i <i>A. reconditum</i>	Culicidae i (<i>Rhipicephalus sanguineus</i>)	pies, lis	Hiszpania, Francja, Włochy, Portugalia	nieznaczone
Telazjoza	<i>Thelazia callipaeda</i>	muchówki	pies, kot, lis, wilk, człowiek, inne ssaki	Włochy, Francja, Szwajcaria, Hiszpania	nieznaczone -ciężkie
ZAKAŻENIA LUB CHOROBY BAKTERYJNE					
Riketsjoza	<i>Rickettsia felis</i> inne	pchły	pies, kot, jeź, człowiek	Europa	podkliniczne -średnie
Bartoneloza (choroba kociego pazura)	<i>Bartonella henselae</i>	pchły, (kleszcze)	kot (żywiciel rezerwuarowy), człowiek	Europa	podkliniczne -nieznaczone
Bartoneloza	<i>Bartonella vinsonii</i> i inne	stawonogi	pies	Europa	średnie -ciężkie
Haemoplazmy	<i>Mycoplasma haemofelis</i> (kot); <i>M. haemocanis</i> (pies)	pchły (kleszcze) podejrzewane	kot, pies	Europa	kot: nieznaczone -ciężkie pies: podkliniczne
Tularemia	<i>Francisella tularensis</i>	komary, <i>Tabanidae</i> (muchy końskie)	kot (pies), człowiek	południowa Europa	podkliniczne -ciężkie
ZAKAŻENIA WIRUSOWE					
Wirus Zachodniego Nilu	wirus Zachodniego Nilu Flawiwirusy	<i>Culex</i> spp. i inne komary	koń, człowiek, (pies, kot); rezerwuar: ptaki	Rumunia, Republika Czeska, Włochy, Francja, Portugalia	podkliniczne -ciężkie

1 w nawiasach wektory nie będące owadami

Tab. 2. Czynniki chorobotwórcze przenoszone przez kleszcze u psów i kotów w Europie

Choroba	Czynnik chorobotwórczy	Nosiciel	Wektory	Rozmieszczenie geograficzne w Europie	Nasilenie objawów klinicznych
CHOROBY WYWOŁYWANE PRZEZ PIERWOTNIAKI					
Babeszjoza (piroplazmoza)	<i>Babesia canis</i>	pies, wilk	<i>Dermacentor reticulatus</i>	południowa i centralna Europa aż do Morza Bałtyckiego	średnie – ciężkie
	<i>B. vogeli</i>	pies	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	południowa Europa zgodnie z rozmieszczeniem wektora	umiarkowane – średnie
	<i>B. gibsoni</i> i typu gibsoni	pies, wilk	<i>Haemaphysalis</i> spp., <i>Dermacentor</i> spp.	sporadycznie i rzadko w Europie	średnie – ciężkie
	<i>Babesia (Theileria) annae</i>	pies, lis	<i>Ixodes hexagonus</i> ²	północno – zachodnia Hiszpania, Portugalia, Chorwacja	średnie – ciężkie
Hepatozoonoza	<i>Hepatozoon canis</i> ¹	pies	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	południowa Europa	w większości przypadków zakażenia o umiarkowanym przebiegu; subkliniczne
	<i>Hepatozoon</i> spp.	kot	nieznany	Hiszpania	subkliniczne
CHOROBY WYWOŁYWANE PRZEZ NICIENIE					
Filariozy	<i>Acanthocheilonema (Dipetalonema) dracunculoides</i> <i>Acanthocheilonema (D.) reconditum</i> , <i>Cercopitiphilaria</i> spp.	pies, kot	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> ³	południowa Europa	nieznaczne
CHOROBY WYWOŁYWANE PRZEZ WIRUSY					
Europejskie odkleszczowe zapalenie mózgu	wirus TBE (Flawiwirus)	wiele gatunków zwierząt, gryznie, pies	<i>Ixodes ricinus</i> <i>I. persulcatus</i>	Europa centralna, wschodnia i południowa	może mieć przebieg umiarkowany, ale nie jest to często stwierdzane
Choroba skokowa owiec	wirus choroby skokowej owiec (Flawiwirus)	wiele gatunków zwierząt, głównie owce, pies	<i>Ixodes ricinus</i>	Wielka Brytania, Irlandia	może mieć przebieg umiarkowany, ale nie jest to często stwierdzane

Choroba	Czynnik chorobotwórczy	Nosiciel	Wektory	Rozmieszczenie geograficzne w Europie	Nasilenie objawów klinicznych
CHOROBY WYWOŁYWANE PRZEZ BAKTERIE					
Bartoneloza	<i>Bartonella</i> spp.	wiele gatunków zwierząt, pies, kot, człowiek	kleszcze podejrzewane ³	cała Europa	powszechnie zakażenie subkliniczne
Borelioza (choroba z Lyme)	<i>Borrelia burgdorferi</i> complex (szczególnie <i>B. garinii</i> i <i>B. afzelii</i> w Europie)	wiele gatunków zwierząt szczególnie gryzonie, pies, kot, człowiek	<i>Ixodes ricinus</i> <i>I. hexagonus</i> <i>I. persulcatus</i>	cała Europa	w większości przypadków subkliniczne
Erlichioza (monocytna)	<i>Ehrlichia canis</i>	pies (kot)	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	południowa Europa zgodnie z rozmieszczeniem wektora	umiarkowane – ciężkie
Neoerlichioza	<i>Neoehrlichia mikurensis</i>	gryzonie, człowiek, pies	<i>Ixodes ricinus</i>	Europa	nieznane
Anaplazmoza (erlichioza granulocytna)	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	wiele gatunków zwierząt, pies, kot, człowiek	<i>Ixodes ricinus</i> (<i>I. trianguliceps?</i>)	cała Europa	powszechnie łagodne i subkliniczne zakażenia
Anaplazmoza (zakaźna cykliczna trombocytopenia)	<i>Anaplasma platys</i>	pies	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	południowa Europa zgodnie z rozmieszczeniem wektora	powszechnie bezobjawowe
Zakażenia wywołane przez riketsje (grączka plamista śródziemnomorska)	<i>Rickettsia conorii</i>	pies	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	południowa Europa zgodnie z rozmieszczeniem wektora	powszechnie zakażenie subkliniczne
Gorączka Q	<i>Coxiella burnetii</i>	przeżuwacze, pies, kot, człowiek	<i>Ixodes</i> spp. ³ <i>Dermacentor</i> spp.	cała Europa	zakażenie subkliniczne
Tularemia	<i>Francisella tularensis</i>	zajęczaki, kot	<i>Ixodes</i> spp. ³ <i>Dermacentor</i> spp. ³ <i>Haemaphysalis</i> spp. ³ <i>Rhipicephalus sanguineus</i> ³	południowa Europa	zakażenie subkliniczne czasami umiarkowane do ciężkiego u młodych kotów

1 zarażenie *Hepatozoon* spp. odbywa się przez połknięcie zarażonego kleszcza, a nie ugryzienie przez kleszcza

2 nie wykazano jeszcze w warunkach doświadczalnych

3 kleszcze nie są jedynymi wektorami wśród stawonogów przenoszących te choroby

1. WPŁYW CZYNNIKÓW ZWIĄZANYCH ZE ZDROWIEM ZWIERZĄT I SPOSOBEM ICH UTRZYMANIA

Zwierzęta wymagają opieki dostosowanej do ich indywidualnych potrzeb. Niektóre czynniki mogą wskazywać na konieczność bardziej intensywnego nadzorowania i/lub leczenia, podczas gdy inne mogą sugerować mniej zaangażowane podejście.

Zwierzę

Wiek i stan zdrowia zwierzęcia są istotne, należy także wziąć pod uwagę dane z wywiadu oraz pochodzenie zwierzęcia. U niektórych ras i niektórych osobników stwierdza się genetycznie uwarunkowaną podatność na zachorowania na pewne choroby jak leishmanioza, natomiast inne współistniejące choroby mogą predysponować lub pogarszać przebieg chorób przenoszonych przez wektory.

Środowisko

Psy i koty w hodowlach lub żyjące na zewnątrz są w grupie zwiększonego ryzyka nabycia choroby przenoszonej przez wektory, niż zwierzęta utrzymywane w domach. Ryzyko przeniesienia choroby może również zależeć od różnych uwarunkowań miejscowych, takich jak klimat, mikroklimat lub ukształtowanie terenu.

Żywnienie

Słabe odżywianie może mieć wpływ na podatność na zachorowania na wiele chorób, w tym na choroby przenoszone przez wektory.

Lokalizacja i podróże

Zwierzęta żyjące i podróżujące do poszczególnych regionów geograficznych, będących endemicznymi obszarami występowania niektórych chorób przenoszonych przez wektory, są w grupie podwyższonego ryzyka zarażenia; na przykład, zwierzęta podróżujące ze swoimi właścicielami w trakcie wakacji lub przeprowadzek, przebywające w miejscach zgromadzeń w trakcie odprawy przed podróżą samolotem, pokazów i zawodów, w czasie spacerów na terenach wiejskich lub podczas aktywności myśliwskiej.

2. ZAPOBIEGANIE I ZWALCZANIE CHOROBY PRZENOSZONYCH PRZEZ WEKTORY

2.1. Choroby przenoszone przez owady

2.1.1. Leishmanioza

2.1.1.a. Czynniki i wektory

W Europie leishmanioza u psów wywoływana jest przez gatunek *Leishmania infantum*, w obrębie którego znajduje się wiele zróżnicowanych typów enzymatycznych (zymodem); inne gatunki (*L. tropica*, *L. major*) rzadko są rozpoznawane (tab. 3). Wektorami są krwiotopijne muchówki z rodzaju *Phlebotomus* (podrodzina Phlebotominae - Ćmiankowate).

Pies uważany jest za główny rezerwuar *L. infantum*, ale koty również mogą być jego żywicielami. Wiele innych gatunków ssaków może również ulec zarażeniu, w tym ludzie. Pasożyty te zostały wyizolowane od gryzoni, takich jak szczury i wiewiórki. Konie, bydło, kozy, owce, koty i dzikie psowate, w tym lisy, wilki i szakale mogą być zarażone, lecz epidemiologiczne znaczenie tych żywicieli nie zostało dotąd określone.

Rozwój muchówek z rodziny ćmiankowatych przebiega w środowisku na powierzchni ziemi; jaja składane są w glebie bogatej w substancje organiczne, larwy przechodzą przez cztery stadia rozwojowe zanim przekształcą się w poczwarkę i osiągną stadium dorosłe. Nie zbadano dokładnie sezonowej aktywności

ćmiankowatych, wiadomo jednak, że palearktyczne gatunki przezimowują w postaci czwartego stadium larwalnego. Ćmiankowate wykazują nocną aktywność dobową, większość gatunków poszukuje swoich żywicieli natychmiast po zachodzie słońca. Aktywność jest różna, w zależności od gatunku i jego siedliska. W ciągu dnia dorosłe osobniki ćmiankowatych pozostają w miejscach chłodnych i wilgotnych, szczególnie w szczelinach i dziurach w kamiennych ścianach, w piwnicach domów i w budynkach gospodarskich.

Ćmiankowate są szeroko rozpowszechnione w basenie Morza Śródziemnego, w Afryce i na Bliskim Wschodzie. Dobrze przystosowują się, w zależności od gatunku do warunków tropikalnych i subtropikalnych, a nawet do środowisk całkowicie suchych. Ponadto, od dziesiętków lat wiadomo, że endemiczne obszary dla *Phlebotomus perniciosus* rozciągają się do północnej Francji, przedstawiciele tego gatunku stwierdzano na obszarach południowych Niemiec i południowej Szwajcarii.

Tabela 3. Gatunki *Leishmania* u psów i kotów w Europie

Czynnik chorobotwórczy	Wektor	Żywiciele
<i>Leishmania infantum</i> (różnorodność zymodem)	<i>Phlebotomus</i> spp. np.: <i>Phlebotomus perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. neglectus</i> , <i>P. tobbi</i> , <i>P. langerowi</i>	psy, lisy, szakale, gryzonie, koty, różne inne gatunki zwierząt i ludzie
<i>L. tropica</i>	<i>P. serengeti</i> , <i>P. arabicus</i>	ludzie i psy
<i>L. major</i>	<i>P. papatasi</i>	gryzonie, psy i ludzie

2.1.1.b. Biologia i przenoszenie

- *Leishmania* spp. występuje i namnaża się w dwóch wyraźnie zróżnicowanych postaciach: wewnątrzkomórkowego stadium amastigoty, zarażającego komórki żywicieli będących kręgowcami oraz zewnątrzkomórkowego, posiadającego wici stadium promastigoty, znajdującego się w układzie pokarmowym ćmiankowatych.
- *Leishmania* spp. cechują się wysoką swoistością w stosunku do wektora i są przenoszone przez ssące krew osobniki żeńskie wielu gatunków ćmiankowatych w trakcie odżywiania się na żywicielu. Aktywność wektorów jest najwyższa w nocy, przy minimalnej temperaturze 18-22°C.
- Rozwój pasożyta wewnątrz wektora uzależniony jest od temperatury i trwa od 7 do 14 dni w temperaturze powyżej 18°C.
- Inne drogi przenoszenia *Leishmania* nie związane z ćmiankami, takie jak od matki na potomstwo (wewnątrz macicy), za pośrednictwem zakażonych dawców krwi lub zakażenia wenerycznego zostały stwierdzone, lecz ich znaczenie epidemiologiczne jest znikome. Bezpośrednie przekazywanie przez ugryzienie lub poprzez rany, albo transmisję z innymi krwiopijnymi stawonogami (np. kleszcze, pchły) brano pod uwagę, lecz drogi te nie zostały udowodnione.
- Istnieją pewne dowody na występowanie odporności u niektórych ras psów (m.in. u psa gończego portugalskiego), jak również podatności na zachorowania u psów innych ras (m.in. owczarków niemieckich, rottweilerów, cocker spanieli i bokserów), ale nie opisano ryzyka związanego z płcią lub wiekiem. Zarażone psy, u których nie dochodzi do rozwoju objawów klinicznych, w tym te które zostały poddane skutecznemu leczeniu, mogą stanowić potencjalne źródło pasożytów.
- Okres inkubacji może wahać się od 3 miesięcy do wielu lat i zależy od indywidualnej odpowiedzi immunologicznej u zarażonych psów.
- Po miejscowym namnożeniu się pasożytów w komórkach dendrytycznych i makrofagach w skórze, dochodzi do rozsiania pasożytów, początkowo przez układ naczyń chłonnych i krew. Pasożyty stwierdzane są głównie w skórze, węzłach chłonnych, śledzionie, wątrobie, szpiku kostnym i wielu innych narządach lub płynach (np. jelito, ślina, nasienie, mocz).
- Objawy kliniczne stwierdza się u niewielkiego odsetka zarażonych psów. Zarażone, lecz bez objawów klinicznych psy stanowią istotny rezerwuar inwazji dla ćmianek.
- Główne ryzyko na terenach endemicznych związane jest z ekspozycją na kontakt z wektorem oraz

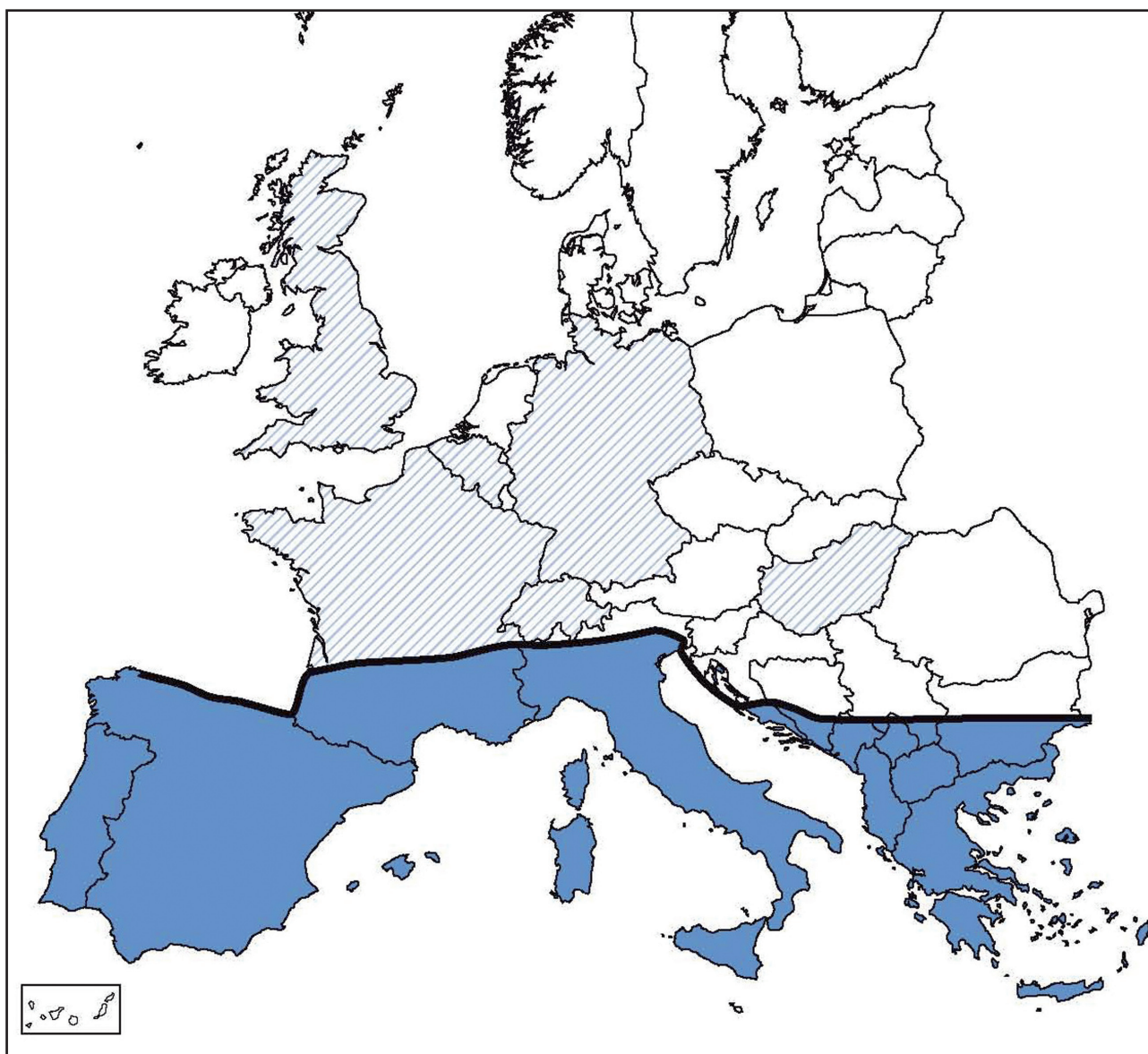
nagromadzeniem żywicieli będących rezerwuarami pasożytów, do których zalicza się psy żyjące na zewnątrz, psy bezdomne, psy pochodzące ze schronisk dla zwierząt na terenach endemicznych oraz psy myśliwskie.

- Ostatnie badania wskazują, że koty mogą stanowić alternatywny rezerwuuar *L. infantum*, w oparciu o stwierdzenie metodą PCR zarażenia krwi obwodowej u 20% kotów w Portugalii i 60% na Sycylii. Niezbędna są dalsze badania w celu potwierdzenia ewentualnej roli kotów w przenoszeniu *L. infantum*.

2.1.1.c. Występowanie w Europie

Leiszmanioza u psów jest chorobą występującą endemicznie w południowej Europie, gdzie prewalencja sięga 75% w populacjach narażonych na ryzyko zarażenia. Ryc. 1 przedstawia przybliżony północny zasięg obszaru endemicznego. Poza tym obszarem rozpoznano i leczono wiele przypadków leiszmaniozy u psów i kilka przypadków u kotów. Jednak opisano pojedyncze przypadki u psów, które nie podróżowały przez tereny endemiczne, ani na nich nie pozostawały. Jest najbardziej prawdopodobne, że do lokalnego przenoszenia może dojść w ograniczonym okresie czasu, w sytuacji, gdy występuje odpowiednia presja infekcyjna ze strony przywiezionych zarażonych psów.

Ryc. 1. Przybliżone występowanie leiszmaniozy u psów w Europie



2.1.1.d. Objawy kliniczne

Na obszarach endemicznych u dużej części zarażonej populacji objawy kliniczne mogą wcale nie występować.

Objawy kliniczne są bardzo zróżnicowane, w zależności od odpowiedzi układu odpornościowego, przebiegu choroby i być może wielu innych, jeszcze nie poznanych czynników. Miejscowe zmiany skórne w okolicy ugryzień przez owady są często pierwszym obserwowanym objawem, zanim nastąpi rozprzestrzenione zarażenie. Typowymi miejscami ugryzień przez ćmiankowate są zazwyczaj czubki uszu, nos i brzuch. Miejscowe zmiany są często niezauważane lub błędnie rozpoznawane jako ugryzienia spowodowane przez kleszcza lub jakiegoś owada. Mają one postać pojedynczych lub mnogich zmian pęcherzykowych, do wrzodziejących, zwanych szankierami lub „szankierami wywołanymi przez ukłucie”. Utrzymują się przez wiele miesięcy, ale ustępują samoistnie. W tym czasie zarażone psy mogą pozostać seronegatywne, ale w późniejszym okresie u około 25% dochodzi do serokonwersji i choroba przechodzi w stadium uogólnione. U zarażonych psów może dojść do wyraźnego powiększenia pojedynczego lub wielu węzłów chłonnych czemu towarzyszy brak łaknienia, utrata masy ciała i osłabienie. Może dojść do rozwoju cięższych objawów klinicznych, a w przypadkach gdy nie zostanie rozpoczęte leczenie, choroba może być przyczyną śmierci. Do ciężkich objawów klinicznych należą zmiany skórne w postaci wyłysień, guzków, owrzodzeń, nadmiernego rogowacenia skóry, silnego, złuszczonego zapalenia skóry, zmian śluzówkowo-skórnych oraz przerostu i zniekształcenia pazurów (onychogryphosis).

Uogólniona postać skórna choroby zazwyczaj przebiega bez świądu, a objawy skórne zlokalizowane są zazwyczaj symetrycznie i mają najczęściej charakter rogowacenia łojotokowego, ale mogą mieć również postać owrzodzeń, występować pod postacią krost i grudek lub, w rzadszych przypadkach guzków. Uogólnione objawy to: utrata masy ciała, osłabienie, zanik mięśni, powiększenie śledziony, krwawienia z nosa i krwimocz. Do innych objawów klinicznych należą zaburzenia w funkcjonowaniu układu pokarmowego (wymioty, biegunka i przewlekłe zapalenie jelita grubego), zapalenie stawów, kłębuszkowe zapalenie nerek (wielomocz i nadmierne pragnienie), zmiany oczne (zapalenie powiek, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej przedniej komory oka) i zaburzenia neurologiczne.

Chociaż kliniczno-patologiczne nieprawidłowości mogą być różne, istnieje wiele wspólnych odchyień, takich jak normocytarna normochromatyczna nieregeneratywna niedokrwistość oraz, w rzadszych przypadkach, trombocytopenia, leukopenia, zmiany w składzie białek osocza z hyperglobulinemią i hypoalbuminemią, białkomocz i zmienna azotemia z podwyższeniem współczynnika białka do kreatyniny wynikającym z kłębuszkowego zapalenia nerek u niektórych chorych psów.

2.1.1.e. Rozpoznanie

Aby ograniczyć możliwość przeniesienia pierwotniaków *Leishmania* z psów do wektorów, należy potwierdzić rozpoznanie choroby i jak najszybciej rozpocząć leczenie. Objawy kliniczne, wraz z odpowiednimi danymi epidemiologicznymi i stwierdzonymi odchyleniami od normy w badaniach laboratoryjnych (CBC, profil biochemiczny i analiza moczu z określeniem współczynnika białka do kreatyniny powinny być zawsze wykonywane) jasno wskazują na rozpoznanie choroby.

Bezpośrednie rozpoznanie możliwe jest poprzez wykrycie obecności amastygotycznych stadiów rozwojowych w wymazach barwionych metodą Giemsa lub Diff-Quick z powierzchniowych węzłów chłonnych lub szpiku kostnego, albo po stwierdzeniu stadiów promastygotycznych w hodowlach próbek *in vitro*. Czulość wykrycia pasożytów jest niższa, jeżeli badaniu poddawane są wycinki biopsyjne skóry, jest ona znacznie obniżona u psów zarażonych, bez objawów klinicznych, ale może zostać zwiększona poprzez zastosowanie technik molekularnych lub immunohistochemicznych.

Techniki PCR ukierunkowane głównie na sekwencje powtarzające się okazały się być wysoce czułe, w porównaniu z wymagającymi dużych nakładów pracy hodowli w warunkach *in vitro* i nie są obciążone ryzykiem skażenia bakteryjnego. Czulość diagnostyczna jednak zależy od jakości próbek pobranych do badań. Badanie aspiratów z węzłów chłonnych, szczególnie w przypadku zwierząt z powiększonymi węzłami chłonnymi jest najbardziej dogodną metodą, podczas gdy pobieranie próbek szpiku kostnego jest bardziej inwazyjne, ale może być wskazane w wyjątkowych przypadkach, takich jak podejrzenie zarażenia u zwierząt bez objawów klinicznych. W przypadkach klinicznych można przeprowadzać badania próbek

krwi, ale czułość diagnostyczna tych badań jest niska, podczas gdy wykazano, że badanie wycinków biopsyjnych skóry jest użyteczną alternatywą dla czułych badań molekularnych. Ilościowe metody PCR umożliwiają określenie intensywności parazytemii w tkankach, co może być użyteczne w przebiegu leczenia, jednakże wymagają one starannej oceny.

Badania serologiczne stosowane są najczęściej w pierwszej kolejności, ponieważ są względnie mało inwazyjne i pozwalają na rozpoznawanie swoistej odpowiedzi przeciwciał u psów 8-12 tygodni po pierwszym zarażeniu. W inwazjach subklinicznych okres ten może ulec wydłużeniu do wielu lat. Do wykrywania przeciwciał przeciwko *Leishmania* stosowano różne metody, takie jak test fluorescencyjny pośredni na obecność przeciwciał (IFAT), test immunoenzymatyczny (ELISA), Western blot (WB) lub test bezpośredniej aglutynacji (DATs). Zarówno czułość jak i swoistość tych testów różni się, w zależności od określonych przedziałów odcięcia w różnych laboratoriach. Opracowano szybkie testy oparte na technikach immunochromatograficznych i dostępnych jest obecnie wiele zestawów komercyjnych, zarówno dla lekarzy praktyków do diagnozowania w klinice, jak i stosowania w terenowych badaniach epidemiologicznych. Testy te mają odpowiednią czułość do rozpoznawania nie leczonych przypadków klinicznych. Dla potwierdzenia przypadków klinicznych i postępowania po chemioterapii, zwłaszcza u zwierząt z niskim poziomem odpowiedzi immunologicznej, niezbędne są testy umożliwiające ocenę półilościową (np. IFAT, ELISA). Wyniki badań serologicznych muszą być uważnie interpretowane u szczepionych psów!

2.1.1.f. Zwalczenie

Leczenie

Przed rozpoczęciem chemioterapii, właściciel zwierzęcia powinien zostać poinformowany o rokowaniach, kosztach i o tym, że zwierzę pozostanie zarażone, nawet jeżeli dojdzie do jego wyleczenia pod względem klinicznym. Ponadto, w niektórych państwach istnieją swoiste regulacje prawne z zakresu weterynaryjnego zdrowia publicznego, które muszą być przestrzegane. Jakkolwiek eutanazja zarażonych psów nie jest obowiązkowa w żadnym kraju europejskim, istnieje obowiązek powiadamiania właściwych organów przez lekarzy praktyków o każdym nowym przypadku, - przepis obowiązuje w takich krajach jak: Portugalia, Włochy i Grecja.

Wskazania do leczenia

Są nimi objawy kliniczne i kliniczno-patologiczne nieprawidłowości powiązane z dodatnią serologią i/lub obecnością pasożytów w docelowych narządach. Leki, które są najczęściej stosowane w leczeniu przypadków klinicznych leishmaniozy psów wymienione są w tabeli 9 (w celu uzyskania szczegółowych informacji na temat preparatów dopuszczonych do obrotu w poszczególnych krajach - patrz www.esccap.org). Ogólnie, na obszarach nie-endemicznych, jednokrotne podanie allopurinolu lub antymonianu megluminy, lub ostatnio miltefozyny przynosiło pożądane skutki. Na obszarach endemicznych w Europie, przy silnej sezonowej presji inwazyjnej zaleca się stosowanie terapii łączonej.

Poza swoistą terapią, zaleca się stosowanie leczenia objawowego i wdrożenie odpowiedniej diety. W handlu dostępna jest specjalna karma przeznaczona dla psów z kliniczną postacią choroby bez objawów ze strony nerek, zawierająca średnią ilość białka i wzbogacona w kwasy omega, siarczan cynku i przeciwutleniacze.

Poprawę stwierdza się w ciągu kilku tygodni od momentu rozpoczęcia chemioterapii, ale kliniczne wyleczenie możliwe jest dopiero po upływie wielu miesięcy. Z uwagi na fakt, że zarażenie *Leishmania* nie jest eliminowane przy użyciu obecnie dostępnych środków leczniczych, często dochodzi do nawrotów. Pierwszym wskaźnikiem nawrotu są objawy kliniczne i/lub zaburzenia związane z chorobą, wraz z istotnym wzrostem specyficznych przeciwciał w ELISA lub IFAT (2-4 krotny wzrost miana) przy badaniu w tym samym laboratorium.

Jeżeli po leczeniu nie stwierdza się klinicznej poprawy stanu zwierzęcia, należy rozważyć możliwość zmiany leku lub dawkowania. Alternatywnie, należy ponownie przeprowadzić postępowanie diagnostyczne lub należy zbadać zwierzę w kierunku obecności współistniejących chorób, jak erlichioza, babeszjoza, hepatozoonoza, neoplazmoza lub choroby immunologiczne; wszystkie one mogą negatywnie wpłynąć na leczenie.

Tabela 4. Leczenie leishmaniozy psów

Leki	Dawkowanie	Droga podania
Antymonian megluminy	75-100 mg/kg m.c. dziennie przez 4-8 tygodni	Iniekcja podskórna
Allopurinol	20-50 mg/kg m.c. podzielone na dwie lub trzy dawki dziennie przez 6-18 miesięcy	Doustnie
Miltefozyna	2 mg/kg m.c. raz dziennie przez 4 tygodnie (z pożywieniem)	Doustnie
Antymonian megluminy + Allopurinol*	patrz powyżej dla obydwu składników	Iniekcja podskórna + doustnie
Miltefozyna + Allopurinol*	patrz powyżej dla obydwu składników	Obydwa doustnie

* nie jest zarejestrowany do stosowania w medycynie weterynaryjnej w Europie.

Liczne badania farmakokinetyczne wykazały, że podawanie antymonianu megluminy w iniekcji domięśniowej lub podskórnej daje lepsze efekty w podtrzymywaniu stałego poziomu stężenia leku w osoczu, w porównaniu z iniekcjami dożylnymi. Po podaniu dożylnym, stężenie w osoczu obniża się w ciągu 2 godzin, podczas gdy po podaniu domięśniowym poziom ten spada po czterech godzinach. Po zastrzyku podskórnym poziom w osoczu wzrasta po 5 godzinach i pozostaje powyżej stężenia leczniczego przez co najmniej 12 godzin. Należy podkreślić, że powtarzanie domięśniowego podawania leku prowadzi często do rozwoju bolesnych reakcji obrzękowych i zapalenia mięśni, z tego powodu nie jest zalecane; zastrzyki podskórne są bezpieczniejsze i bezbolesne, dlatego preferuje się ten sposób podania. Zalecane są różne dawki antymonianu megluminy, ale najpowszechniej akceptowany protokół podawania przedstawia tabela 4.

Allopurinol jest powszechnie stosowany dwa lub trzy razy dziennie w całkowitej dawce 10-20 mg/kg m.c. doustnie przez 6 do 18 miesięcy i przynosi zazwyczaj pożądane efekty działania u większości psów w ciągu kilku miesięcy leczenia. Po klinicznym wyleczeniu zaleca się zakończenie leczenia i monitorowanie psa, czy nie dojdzie do nawrotu choroby po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Tak jak w przypadku wszystkich innych leków, do nawrotów dochodzi stosunkowo często, ale generalnie zwierzęta mogą być poddawane leczeniu z zastosowaniem tego samego leku. Opisano pewne objawy niepożądane, w tym rozwój kamicy ksantynowej (kilka doniesień), więc psy u których stosuje się długotrwałą terapię przy użyciu allopurinolu powinny być poddawane badaniu ultrasonograficznemu oraz badaniom moczu. Zwykle ksantynuria jest dobrą prognozą i ten efekt uboczny ustępuje samoistnie w krótkim czasie po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia (jeśli okaże się to konieczne).

W ostatnich kilku latach, prowadzone były różne badania kliniczne w Hiszpanii, Francji i we Włoszech z zastosowaniem nowej, alkilofosfolipidowej substancji (miltefozyna). Lek ten wykazał porównywalną skuteczność terapeutyczną do działania składnika antymonianowego. Do działań niepożądanych należą wymioty, biegunka i brak łaknienia o różnym nasileniu, ale ustępują one szybko, jeżeli lek podawany jest z pokarmem.

W ostatnio prowadzonych próbach klinicznych podawano dwie substancje czynne (patrz tabela 4) wykazując obiecujące wyniki leczenia z obniżonym współczynnikiem nawrotów choroby.

Opisano skuteczność leczenia leishmaniozy psów z zastosowaniem wielu innych leków, na przykład amfoterycyny B, ale nie jest ona dobrze tolerowana z uwagi na nefrotoksyczność i inwazyjną, dożylną drogę podania. Dodatkowo, ze względu na to, że jest to ważny lek używany w medycynie ludzkiej, WHO i niektóre organizacje zdrowia publicznego apelują o odpowiedzialne stosowanie amfoterycyny B (formulacja liposomalna), aby uniknąć selekcji oporności.

Oporność na leki stosowane w leczeniu zarażeń *L. infantum* u psów

W warunkach *in vitro* obserwowano oporność pierwotniaków na działanie antymonianu megluminy, ale nie stwierdzono oporności na inne zalecane leki.

Strategie zwalczania

Niektóre strategie zwalczania stosowane w przeszłości, takie jak eliminowanie serododatnich psów na obszarach endemicznych okazały się nieskuteczne w zakresie ograniczenia szerzenia się *Leishmania*.

Zapobieganie ugryzieniom przez ćmianki poprzez stosowanie repelentów / środków owadobójczych u psów, w postaci impregnowanych obroży, sprayów, czy preparatów w formie spot-on jest obecnie najbardziej obiecującą strategią zwalczania; preparaty w sprayach okazały się najmniej skuteczne. Celem podstawowym jest przerwanie przenoszenia pasożytów i w ten sposób zwalczanie choroby. Na obszarach endemicznych sezon aktywności ćmiankowatych może być różny w poszczególnych latach i w poszczególnych regionach. Ogólną zasadą jest to, że sezon zaczyna się w kwietniu i trwa do listopada.

W wielu badaniach oceniano skuteczność pyretroidów w zwalczaniu ćmiankowatych. Na przykład, obserwowano, że obroże dla psów impregnowane 4% deltametryną mają działanie odstrasżające w stosunku do ćmiankowatych, utrzymujące się od tygodnia po założeniu do sześciu miesięcy, tym samym przyczyniając się do znacznego obniżenia liczby przypadków zarażeń na obszarach endemicznych, takich jak Włochy lub Hiszpania, w okresie 2-3 lat. Wykazano, że zastosowanie samej permetryny lub w połączeniu z imidaklopridem w postaci spot-on, chroniło psy przed ugryzieniami przez ćmiankowate po 24 godzinach od momentu podania leku; ochrona ta utrzymywała się przez 3–4 tygodnie i była skuteczna w zmniejszaniu przypadków leishmaniozy u psów na obszarach endemicznych. W badaniach tych wykazano, że przerwanie przenoszenia *Leishmania* poprzez zastosowanie na powierzchni ciała psów pyretroidów może być istotnym narzędziem, jeżeli w przyszłości zostanie włączone do programów zwalczania choroby na obszarach, gdzie psy domowe są głównym rezerwuarem *L. infantum*.

Do innych metod ograniczenia przenoszenia choroby należą: przetrzymywanie psów w zamknięciu w domach od zmierzchu przez cały okres zwiększonego ryzyka zarażenia, stosowanie sprayów owadobójczych w pomieszczeniach, stosowanie siatek ochronnych w oknach i drzwiach (siatka średnicy oczek <0,4 mm²) oraz stosowanie moskitier nasączonych pyretroidami. W każdym przypadku stosowania tych rozwiązań, przyczyniały się one do znacznego spadku populacji ćmiankowatych. Ponadto, ograniczenie miejsc, w których mogą rozmnażać się ćmianki poprzez usunięcie śmieci i materii organicznej jest także zalecane w sąsiedztwie domów i miejsc, gdzie przebywają psy.

Szczepienia przeciwko leishmaniozie u psów niewątpliwie stanowiłyby najlepszą strategię zwalczania tej choroby. Ostatnio szczepionka oparta o natywny, oczyszczony antygen uzyskany z supernatantu hodowli *L. infantum* została zarejestrowana w niektórych krajach UE do stosowania tylko u nie zarażonych psów. Szczepionka może być stosowana u psów powyżej szóstego miesiąca życia, schemat opiera się na pierwszym szczepieniu w trzech dawkach co trzy tygodnie oraz corocznym szczepieniu przypominającym. Wyniki wstępnych badań wykazały zmniejszenie liczby klinicznych przypadków u zaszczepionych psów w porównaniu z kontrolnymi, jednakże wyniki te wymagają potwierdzenia na większej grupie badawczej.

Oporność na działanie repelentów i środków owadobójczych: Nie istnieją doniesienia na temat oporności ćmiankowatych na pyretroidy.

2.1.1.g. Wpływ na zdrowie publiczne

Ludzka leishmanioza trzewna wywołana przez *L. infantum* jest istotną, przenoszoną przez wektory chorobą zoonotyczną występującą w południowej Europie. Przy braku wdrożenia leczenia leishmanioza u ludzi kończy się zazwyczaj śmiercią, szczególnie w przypadku dzieci i pacjentów z obniżoną odpornością. Jednakże, u wielu zarażonych ludzi ze sprawnie funkcjonującym układem odpornościowym nie dochodzi do rozwoju choroby, z uwagi na ochronną rolę ich systemu immunologicznego.

Obowiązkiem lekarza weterynarii musi być właściwe postępowanie kliniczne z zarażonymi psami i ograniczenie przenoszenia pasożytów, z uwagi na fakt, że psy są głównym rezerwuarem zarażenia.

Należy podkreślić istotność następujących zasad:

- Powinna zostać przeprowadzona dokładna diagnostyka w celu zidentyfikowania zarażonych i chorych psów.

- Należy dobrać najlepszą metodę leczenia, pamiętając o potencjalnym ryzyku rozwoju oporności przy stosowaniu leków „pierwszego wyboru” stosowanych u ludzi.
- Należy zalecić stosowanie środków owadobójczych u wszystkich psów pozostających w grupie ryzyka, szczególnie w przypadku psów zarażonych, nawet jeżeli przeprowadzone u nich leczenie zakończyło się sukcesem; zasady te należy stosować przez cały okres trwania okresu podwyższonego ryzyka zarażenia, którego długość zależy od warunków klimatycznych. Na obszarach endemicznych w Południowej Europie sezon podwyższonego ryzyka trwa od kwietnia do października.
- Na terenach endemicznych, w schroniskach, w miejscach utrzymywania psów myśliwskich i w hodowlach należy prowadzić bezwzględny program monitorowania chorób przenoszonych przez wektory; należy połączyć to z działaniami ukierunkowanymi na zapobieganie rozprzestrzeniania choroby przez ćmiankowate, i w ten sposób unikać ryzyka wystąpienia miejscowej, wysoce endemicznej transmisji.
- W celu uniknięcia rozszerzania się obszaru terenów endemicznych, psy zarażone *Leishmania* nie powinny być przemieszczane do obszarów nieendemicznych, gdzie mogą występować ćmiankowate.

2.1.2. Dirofilarioza i inne zarażenia filariami

2.1.2.a. Czynniki chorobotwórcze i wektory

Filarie należą do nicieni, które pasożytują w tkance łącznej i układzie naczyniowym psów i kotów. Komary, a także pchły i kleszcze są wektorami różnych gatunków (tabela 5). *Dirofilaria immitis*, nicien występujący w sercu u psów i kotów, jest najbardziej patogenicznym gatunkiem, podczas gdy *D. repens*, który wywołuje dirofilariozę podskórną, jest najistotniejszym gatunkiem odpowiedzialnym za zarażenia zoonotyczne w Europie.

Tabela 5. Gatunki filarii zarażające psy i koty w Europie (patrz tabela 6 - morfologia mikrofilarii)

Pasożyt	Wektor	Okres prepatentny	Długość osobnika dorosłego	Umiejscowienie osobnika dorosłego
<i>Dirofilaria immitis</i>	komary (Culicidae)	120–180 dni	M: 12-18 cm F: 25-30 cm	tętnice płucne / prawa połowa serca
<i>Dirofilaria repens</i>	komary (Culicidae)	189–259 dni	M: 5-7 cm F: 10-17 cm	tkanka podskórna / powięź mięśni
<i>Acanthocheilonema</i> (poprzednio: <i>Dipetalonema</i>) <i>reconditum</i>	muchy i kleszcze	427–476 dni	M: 9-17 mm F: 21-25 mm	tkanka podskórna / powięź mięśni
<i>Acanthocheilonema</i> (poprzednio: <i>Dipetalonema</i>) <i>dracunculoides</i>	muchy i kleszcze (<i>R. sanguineus</i>)	120 dni	M: 15-31 mm F: 33-55 mm	jama otrzewnej
<i>Cercopithifilaria</i> spp.	kleszcze (<i>R. sanguineus</i>)	nieznany	M: nieznana F: 23-24 mm	tkanka podskórna / powięź mięśni

M - samiec; F - samica

2.1.2.b. Biologia i przenoszenie

Filarie są pasożytami domowych i dzikich zwierząt mięsożernych, przede wszystkim psowatych, ale z uwagi na niską swoistość dla żywiciela ich wektorów, zarażonych może zostać wiele gatunków ssaków, w tym ludzie. U tych żywicieli, pasożyty zazwyczaj nie rozwijają się do osobników dorosłych.

- Mikrofilarie *D. immitis* i *D. repens* rozwijają się w macicy samic i trafiają do krwiobiegu, skąd wraz z krwią mogą je pobrać komary. Mikrofilarie przekształcają się w stadium inwazyjne (L3) w ciele tych wektorów i są przenoszone wraz z ich śliną w trakcie pobierania przez nie pokarmu. Larwy *D. immitis* rozpoczynają intensywnie migrować przez tkankę podskórną, podśluzową i mięśnie, aby przedostać się do tętnic płucnych i do prawego serca, gdzie rozwijają się do postaci dorosłych i rozmnażają. U psów, dorosłe robaki zdolne są przeżyć do 7 lat (u kotów przeżywają krócej), podczas gdy mikrofilarie mogą przetrwać w krwiobiegu 2-18 miesięcy. Larwy inwazyjne *D. repens* migrują do tkanki łącznej

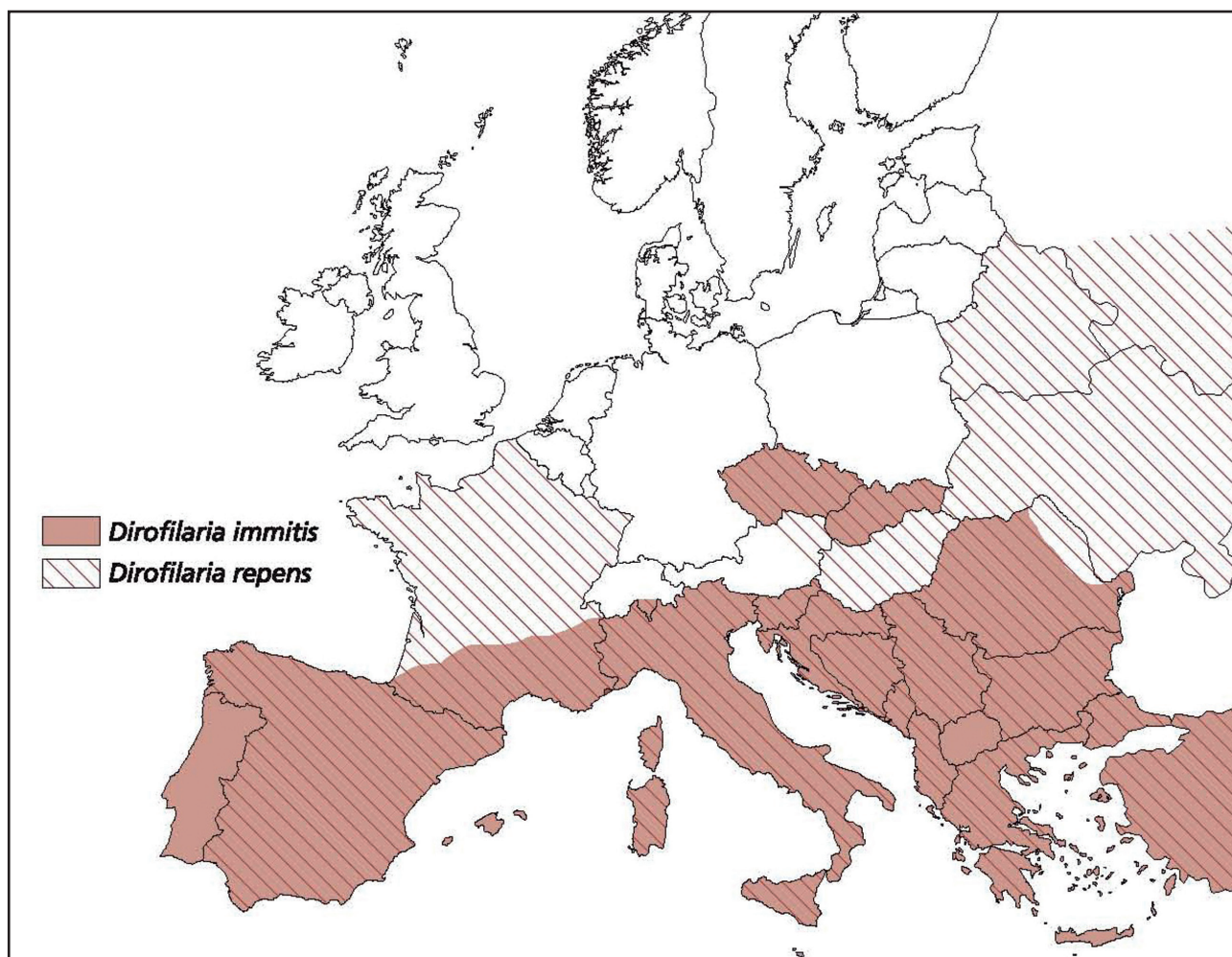
podskórnej, gdzie osiągają dojrzałość. Dorosłe osobniki stwierdzane są pomiędzy podskórnią i głęboką warstwą tkanki łącznej, w większości części ciała, czasami tworząc guzki o charakterze niezapalnym. Osobniki dorosłe mogą przeżyć wiele lat.

- *Acanthocheilonema* (syn. *Dipetalonema*) *reconditum* występuje w tkance podskórnej i powięziach, jamie otrzewnej i nerkach u psowatych. *Cercopithifilaria grassii* jest pasożytem tkanki podskórnej i powięzi psowatych, a *A. dracunculoides* jest pasożytem jamy otrzewnej. Dla celów diagnostycznych krążące mikrofilarie tych gatunków muszą być różnicowane od mikrofilarii *D. immitis* i *D. repens*.
- Wiele gatunków komarów jest kompetentnymi żywicielami pośrednimi, które umożliwiają rozwój mikrofilarii do stadium inwazyjnego przenoszonych do wrażliwych żywicieli bezpośrednio po wkłuciu się w skórę. Najważniejszymi wektorami występującymi w Europie są gatunki z rodzajów *Culex*, *Aedes* i *Anopheles*. Ostatnio wykazano, że *Aedes albopictus*, zwany komarem azjatyckim lub tygrysim, który obecnie rozprzestrzenia się w Europie jest właściwym wektorem.

2.1.2.c. Występowanie w Europie

Częstotliwość przenoszenia i rozprzestrzeniania się zarażeń wywołanych przez *Dirofilaria* spp. zależy od czynników środowiskowych, takich jak temperatura, zagęszczenie populacji wektorów i obecność psów zarażonych mikrofilariami, które są głównymi rezerwuarami zarażenia. W związku z ruchem turystycznym i adoptowaniem zwierząt, zarażone psy są coraz częściej wywożone z obszarów endemicznych, takich jak Włochy i Hiszpania na tereny nie-endemiczne.

Ryc. 2. Przybliżone występowanie *Dirofilaria immitis* i *Dirofilaria repens* w Europie.



Dirofilaria immitis jest pasożytem endemicznym / hiperendemicznym w wielu krajach Europy południowo-wschodniej, w tym w Grecji, Turcji, Republice Czeskiej, Słowenii, Rumunii i Bułgarii (ryc. 2). Endemiczne tereny występowania *D. immitis* i *D. repens* zachodzą na siebie w wielu obszarach.

W ostatnich latach udokumentowano przypadki zarażenia wywołane przez *D. repens* u psów, które nigdy nie opuszczały terytorium Niemiec, Austrii lub Polski.

Zarażenia *Dirofilaria* u kotów występują na obszarach, na których odnotowuje się wysoką ekstensywność inwazji u psów, jednak prewalencja u kotów jest zazwyczaj 10-krotnie niższa, niż u psów. W północnych Włoszech, obszarze wysokiego ryzyka inwazji nicieni sercowych u psów, ekstensywność zarażenia u kotów, w oparciu o stwierdzenie antygenów i badania echokardiograficzne wynosiła około 7%.

W niektórych krajach europejskich, takich jak Hiszpania i południowe Włochy (Sycylia) prewalencja *Acanthocheilonema dracunculoides* u psów myśliwskich i żyjących na zewnątrz sięga 14%. Inwazje *Acanthocheilonema reconditum* są często diagnozowane na Sardynii (Włochy).

2.1.2.d. Objawy kliniczne

Zarażenia wywołane przez dorosłe osobniki *D. immitis* mogą być przyczyną ciężkiej i potencjalnie śmiertelnej choroby u psów i kotów. Dorosłe nicienie sercowe bytują głównie w tętnicach płucnych, ale czasami znajdują się w prawej części serca i w przylegających do niej dużych naczyniach, takich jak żyła główna przednia i tylna. Nietypowe lokalizacje w mózgu, gałkach ocznych lub aorcie zdarzają się rzadko, stwierdza się to szczególnie u kotów. Koty uznawane są za żywicieli wrażliwych, ale nie właściwych. Inwazje dorosłych nicieni u kotów cechują się niską intensywnością (2-4 robaki), pasożyty żyją krótko (około dwóch lat), liczba mikrofilarii we krwi jest niska, a okres ich występowania krótki.

Pomimo nazwy, choroba wywołana przez nicienie występujące w sercu jest głównie chorobą płuc, ponieważ nicienie występują głównie w tętnicach płucnych, a dopiero w późniejszych stadiach choroby dochodzi do zajęcia prawej części serca.

D. repens jest gatunkiem najczęściej odpowiedzialnym za powstawanie filariozy tkanki podskórnej u psów i kotów. W niektórych przypadkach stwierdzane są podskórne, nie zapalne guzki zawierające dorosłe pasożyty lub mikrofilarie. Owe „zimne” guzki nie są bolesne i wydają się nie być związane ze skórą. W trakcie przeprowadzania operacji chirurgicznych pasożyty mogą być widoczne w tkance podskórnej, w powięziach otaczających mięśnie, w tkance tłuszczowej okołonerkowej lub w jamie brzusznej. Rzadko, w przypadkach ciężkiej infestacji i u uczulonych pacjentów można zaobserwować świąd, krostowate wykwity, owrzodzenia i zapalenie skóry przypominające zmiany w przebiegu świerzbu, czemu towarzyszy występowanie mikrofilarii w skórze.

Zarażenia wywołane przez *A. reconditum*, *A. dracunculoides* i *Cercopithifilaria grassii* przebiegają w większości bezobjawowo. Do szczegółowego rozpoznania inwazji niezbędne jest zróżnicowanie wszystkich gatunków, które wytwarzają występujące w krwiobiegu mikrofilarie.

PIES

Obraz kliniczny choroby wywołanej przez nicienie występujące w sercu ma zazwyczaj przebieg przewlekły. U większości zarażonych psów nie stwierdza się przez lata żadnych objawów klinicznych. Objawy kliniczne choroby rozwijają się stopniowo i mogą rozpocząć się od wystąpienia przewlekłego kaszlu, a następnie pojawia się duszność, umiarkowana do ciężkiej, osłabienie i czasami omdlenia po wysiłku lub podnieceniu. W tym stadium, przy osłuchiwaniu można stwierdzić obecność nieprawidłowych szmerów płucnych (trzeszczenia) nad tylnymi płatami płuc, jak również często można stwierdzić rozszczępiony szmer rozkurczowy. W późniejszym okresie, kiedy dochodzi do rozwoju zastoinowej niewydolności prawokomorowej serca, można zauważyć obrzęk jamy brzusznej i w rzadszych przypadkach kończyn, czemu towarzyszy brak łaknienia, utrata masy ciała i odwodnienie. Uszkodzenie tętnic jest zwykle poważniejsze u psów poddawanych intensywnym ćwiczeniom fizycznym; rzadko dochodzi do nagłego zejścia śmiertelnego, które następuje zazwyczaj na skutek niewydolności oddechowej i postępującego wychudzenia.

W przebiegu przewlekłego stadium choroby może wystąpić nagłe pojawienie się ostrych objawów. Na przykład, w wyniku ciężkiego samoistnego zatkania naczyń krwionośnych spowodowanego naturalną śmiercią wielu dorosłych nicieni, u psów może dojść do ostrej, zagrażającej życiu duszności i krwioplucia. U psów małych ras, częstym zdarzeniem jest przemieszczenie się dorosłych nicieni z tętnic płucnych do

prawej połowy serca spowodowane nadciśnieniem w krążeniu płucnym i będąca tego następstwem nagła niewydolność prawokomorowa. W takim przypadku u psów dochodzi do tzw. „zespołu komorowego”. Do najczęstszych objawów tego stanu należą duszność, szmery sercowe nad zastawką trójdzielną i hemoglobinuria spowodowana hemolizą krwi w prawej komórce serca; stan ten zazwyczaj kończy się śmiercią.

KOT

U większości kotów przed długi czas po zarażeniu nie stwierdza się żadnych objawów klinicznych. Może u nich dojść do samoistnego wyleczenia, czemu nie towarzyszą żadne objawy lub też może u nich dojść do nagłego, gwałtownego wystąpienia zespołu objawów, zazwyczaj ze strony układu oddechowego, wśród których stwierdza się kaszel, duszność i krwioplucie; często pojawiają się również wymioty. Nierzadko dochodzi do nagłej śmierci kotów, które wydawały się być całkowicie zdrowe. W większości przypadków początek pojawienia się objawów klinicznych wydaje się być związany z naturalną śmiercią pasożytów lub pojawieniem się niedojrzałych robaków sercowych (L5) w tętnicach płucnych. Choroba wywołana przez nicienie sercowe u kotów jest obecnie opisywana jako istotny z klinicznego punktu widzenia syndrom płucny (Heartworm Associated Respiratory Disease, HARD). Objawy kliniczne związane z HARD to brak łaknienia, senność, utrata masy ciała, kaszel, szybkie bicie serca, wymioty, biegunka, utrata wzroku, drgawki, zapaść i nagła śmierć.

2.1.2.e. Symbioza filarii i *Wolbachia*

Gram-ujemne bakterie z rodzaju *Wolbachia* są obligatoryjnymi endosymbiontami *D. immitis* i *D. repens*. Bakterie te odgrywają istotną rolę w patogenezie i procesach immunologicznych towarzyszących zarażeniom nicieniami występującymi w sercu. Wykazano, że pobudzają chemokinezę i produkcję pro-zapalnych cytokin przez neutrofile psowatych. Bakterie uwalniane są przez żywe pasożyty lub po ich śmierci, poprzez naturalne „ścieranie się”, przemianę mikrofilarii lub w wyniku działania środków farmakologicznych. *Wolbachia* może zostać wyeliminowana z dorosłych pasożytów dzięki zastosowaniu antybiotykoterapii u zarażonego żywiciela. Wyeliminowanie *Wolbachia* często występuje w następstwie działania przeciwzapalnego, tak więc leczenie antybiotykowe może być stosowane równocześnie z zastosowaniem preparatów przeciwko dorosłym robakom sercowym.

2.1.2.f. Rozpoznanie

PIES

Zarażenie nicieniami występującymi w sercu u psów może być wykryte poprzez wykonywanie badań krwi, które wykażą obecność krążących mikrofilarii lub antygenów osobników dorosłych w próbkach osocza lub surowicy. W celu określenia stopnia zaawansowania choroby oraz możliwych sposobów leczenia niezbędne są dalsze procedury diagnostyczne. Różnicowanie mikrofilarii w oparciu o ich wielkość jest często trudne, z uwagi na podobne rozmiary osobników większości gatunków (tabela 6). Jednakże, możliwe jest rozróżnienie gatunków mikrofilarii w oparciu o wynik wybarwienia kwaśnej fosfatazy (APh-S) lub badania molekularne (PCR).

Badania krwi na obecność mikrofilarii: Próbkę krwi powinny być badane po ich zagęszczeniu w teście Knotta lub teście filtracji (w świeżych rozmazach krwi nie jest możliwa identyfikacja gatunku, czułość jest bardzo niska). Identyfikacja mikrofilarii dostarcza niezbitego dowodu swoistego zarażenia, jednak u 30% psów nie stwierdza się obecności krążących mikrofilarii, nawet jeżeli obecne są dorosłe pasożyty. Dlatego też negatywny wynik testu na obecność mikrofilarii nie może wykluczać zarażenia. Należy zaznaczyć, że intensywność mikrofilareмии nie jest związana z liczbą osobników dorosłych i zazwyczaj psy z wysokim poziomem mikrofilareмии są żywicielami niewielkiej ich liczby.

Tabela 6. Cechy morfologiczne mikrofilarii¹ we krwi, pochodzących od filarii u psów i kotów

Gatunek	Długość μm	Szerokość μm	Cechy
<i>Dirofilaria immitis</i>	290-330	5-7	Bez osłonki, przedni koniec ciała ostro zakończony, ogon prosty z ostrym końcem. Barwienie fosfatazą kwaśną: dwa miejsca aktywności zlokalizowane wokół otworu odbytowego i wydalniczego.
<i>Dirofilaria repens</i>	300-370	6-8	Bez osłonki, przedni koniec ciała tępo zakończony, ogon ostry i nitkowaty, często zakończenie w kształcie rączki parasolki. Barwienie fosfatazą kwaśną: jedno miejsce zlokalizowane wokół otworu odbytowego.
<i>Acanthocheilonema reconditum</i>	260-283	4	Bez osłonki, przedni koniec ciała tępo zakończony, z wystającym hakiem, ogon w kształcie haka, zakrzywiony. Barwienie fosfatazą kwaśną: aktywność na całej powierzchni.
<i>A. dracunculoides</i>	190-247	4-6,5	Osłonka, przedni koniec ciała tępo zakończony, koniec ogonowy ostry i długi. Barwienie fosfatazą kwaśną: trzy miejsca aktywności, w tym dodatkowe po środku pasożyta.

1 mikrofilarie mierzone po zagęszczeniu testem Knotta; przy pomiarach za pomocą testu Difil® są krótsze.

Badania krwi / testy serologiczne w kierunku obecności antygenów dorosłych osobników żeńskich:

Testy oparte o ELISA lub metody immunochromatograficzne opracowane w celu wykrywania antygenów dorosłych samic nicieni występujących w sercu uznawane są za wysoce swoiste i niektóre z nich mogą być stosowane w pracy klinicznej jako „szybkie testy”. Testy te mogą dostarczyć informacji o intensywności zarażenia. Reakcje antygenowe wykrywane są w późnym stadium okresu prepatentnego, 6-8 miesięcy po zarażeniu. Czulość tych testów jest bardzo wysoka, ale mogą pojawić się reakcje fałszywie ujemne w przypadku stadium prepatentnego lub bardzo słabego zarażenia, bądź też w sytuacji występowania jedynie osobników męskich pasożytów. Testy, które wykrywają przeciwciała skierowane przeciwko antygenom filarii są niespecyficzne i w związku z tym nie mają wartości diagnostycznej u psów.

Badanie rentgenowskie: W zaawansowanym stadium zarażenia, na zdjęciach rentgenowskich klatki piersiowej można zauważyć powiększenie tętnic płucnych, nieprawidłowy obraz płuc i w niektórych bardzo zaawansowanych przypadkach, powiększenie prawej połowy serca. W przypadku zastoinowej niewydolności prawokomorowej mogą być widoczne wylewy w obrębie otrzewnej i opłucnej. Badanie rentgenowskie może być przydatne w ocenie stopnia zaawansowania choroby.

Elektrokardiografia: ponieważ elektrokardiogram obrazuje aktywność elektryczną serca, nieprawidłowości takie jak odchylenie na prawo osi elektrycznej oraz migotanie przedsionków stwierdzone jest zazwyczaj jedynie w późniejszych stadiach choroby, kiedy dochodzi do silnego uszkodzenia prawej połowy serca.

Echokardiografia: echokardiografia umożliwia bezpośrednią wizualizację komór serca i największych naczyń, w związku z czym możliwe jest stwierdzenie obecności pasożytów w sercu, głównych naczyniach płucnych lub w tylnej żyłce głównej. Nicienie widoczne są jako podwójne, liniowe, równoległe ułożone obiekty.

KOT

Wykrycie mikrofilarii w krwi zarażonych kotów nie jest praktycznie możliwe, a czulość testów jest bardzo niska.

Badania krwi / testy serologiczne w kierunku obecności antygenów dorosłych osobników żeńskich:

Testy wykrywające antygeny dorosłych osobników żeńskich są wysoce swoiste, mogą więc potwierdzić zarażenie. Jednakże w wielu przypadkach, testy te dają wyniki fałszywie ujemne, ponieważ intensywność inwazji u kotów jest bardzo niska lub występują u nich jedynie osobniki męskie lub pasożyty niedojrzałe. Ujemny wynik testu nie wyklucza zatem zarażenia.

Badania krwi / testy serologiczne w kierunku obecności przeciwciał: Testy wykrywające przeciwciała swoiste dla nicieni występujących w sercu mogą być użyteczne w procesie diagnostycznym. Testy te charakteryzują się wysoką czułością, ale ich swoistość jest ograniczona. Ponadto, testy na obecność przeciwciał mogą dawać wyniki dodatnie w przypadkach zarażeń nieproduktywnych lub samoistnej śmierci dorosłych osobników pasożytów. Wyniki testów stają się dodatnie około dwa miesiące po zarażeniu i pozostają dodatnie przez długi czas po usunięciu zarówno stadiów larwalnych, jak i osobników dorosłych. Dlatego też, wyniki testów na obecność przeciwciał powinny być interpretowane ostrożnie i przy ich ocenie muszą być brane pod uwagę odpowiednie dane kliniczne.

Badanie rentgenowskie: Chociaż nieprawidłowości w obrazie klatki piersiowej u kotów mogą nie być widoczne lub mogą występować okresowo, w niektórych przypadkach stwierdzenie zmian, jak powiększenie bocznych odgałęzień tętnic płucnych z towarzyszącymi zmianami w mięszu płuc o zmiennym nasileniu, są istotnym wskaźnikiem obecności zarażenia wywołanego przez nicienie występujące w sercu.

Elektrokardiografia: Ponieważ choroba wywołana u kotów przez nicienie występujące w sercu nie obejmuje prawej komory serca, elektrokardiografia dostarcza niewiele przydatnych danych klinicznych.

Echokardiografia: Badanie ultrasonograficzne serca umożliwia bezpośrednią wizualizację pasożytów w prawym przedsionku i komorze serca, w głównej tętnicy płucnej i w początkowych odcinkach obydwu jej odgałęzień.

Swoistość wynosi prawie 100%, a czułość u kotów jest bardzo wysoka, ponieważ jedynie niewielka część tylnej tętnicy płucnej nie może zostać przebadana. Badanie ultrasonograficzne serca powinno być wykonane w każdym przypadku podejrzenia zarażenia przez nicienie sercowe u kotów.

2.1.2.g. Zwalczenie

Leczenie

Eliminacja osobników dorosłych (*D. immitis*) u psów: Arsenowy związek organiczny jakim jest dwuchlorowodorek melarsominy jest jedynym dostępnym skutecznym lekiem do stosowania przeciwko inwazji dorosłych osobników nicieni sercowych. Obecnie przyjętą zasadą jest dwuetapowe leczenie w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia zatoru płucnego: po pierwszym podaniu iniekcyjnym 2,5 mg/kg m.c. w postaci głębokiego zastrzyku domięśniowego w okolicę lędźwiową zaleca się dwie kolejne dawki iniekcyjne podawane po upływie 50-60 dni (2,5 mg/kg w odstępie 24 godzin). Przedawkowanie leku może być przyczyną obrzęku płuc, ale nie opisano przypadków uszkodzenia wątroby lub nerek.

Zator płucny jest nieuniknioną konsekwencją skutecznej eliminacji osobników dorosłych. Gdy kilka nicieni ginie, może rozwinąć się rozległy zator płucny. Niewielkiego stopnia zator może być niezauważalny klinicznie, ale w ciężkich przypadkach może dojść do niewydolności oddechowej, będącej zagrożeniem dla życia. Można obniżyć częstotliwość występowania tego rodzaju powikłań poprzez ograniczenie wysiłku fizycznego w ciągu 30-40 dni po leczeniu oraz podanie heparyny i wysokich dawek glikokortykosteroidów (prednizolon w dawce 2 mg/kg m.c. dziennie przez 4-5 dni). Podawanie aspiryny nie jest zalecane, jako że nie ma dowodów opartych o dane medyczne o jej korzystnym działaniu przeciwzakrzepowym.

Chociaż **nie zalecane**, to podawanie iwermektyny w profilaktycznej dawce 6 µg/kg m.c. co miesiąc przez okres 2-2,5 roku doprowadza do zabicia dorosłych pasożytów. Takie postępowanie powinno być ograniczone tylko do wybranych przypadków, spośród których należy wyeliminować psy o dużej aktywności, psy pracujące oraz zarażone w wysokiej intensywności. Badanie rentgenowskie powinno być wykonywane co 4-5 miesięcy w okresie leczenia, w celu monitorowania wzorców płucnych. Należy podkreślić, że w tym czasie zarażenie może się utrzymywać, a zmiany patologiczne mogą się nasilać. Ponadto, długotrwałe stosowanie makrocyclicznego laktonu u psów zarażonych nicieniami występującymi w sercu może potencjalnie prowadzić do selekcji opornych subpopulacji tych pasożytów.

Ostatnio wykazano, że zastosowanie iwermektyny w dawce 6 mg/kg co 15 dni przez 180 dni i doksycykliny w dawce 10 mg/kg przez 30 dni jest dobrze tolerowane, ma zadowalającą skuteczność w eliminacji dorosłych nicieni i ogranicza ryzyko zatoru.

Ćwiczenia fizyczne powinny być mocno ograniczone w czasie trwania procesu leczenia. Test antygenowy powinien być przeprowadzany co 6 miesięcy; leczenie skojarzone powinno być kontynuowane aż do uzyskania dwóch kolejnych negatywnych wyników testów antygenowych. Istnieją doniesienia na temat innych makrocyclicznych laktonów, które mają właściwości bójcze w stosunku do dojrzałych pasożytów, ale nie zostały opublikowane wyniki potwierdzających badań.

Interwencja chirurgiczna zalecana jest w przypadku, gdy wiele osobników nicieni przedostanie się do prawej komory serca, prowadząc w rezultacie do nagłego wystąpienia silnych objawów klinicznych (zespół żyły głównej). Operacja może być przeprowadzona w znieczuleniu ogólnym, poprzez wprowadzenie do żyły szyjnej, z pomocą wskaźników fluorescencyjnych giętkich kleszczy typu aligator, dzięki czemu możliwy jest dostęp nie tylko do prawej komory serca, ale również do dużych tętnic płucnych.

Eliminacja osobników dorosłych (*D. immitis*) u kotów nie jest zalecana, z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia ciężkiego zatoru i nagłej śmierci w okresie po zakończeniu leczenia. Zaleca się stosowanie malejących dawek prednizolonu w celu ograniczenia następstw niewydolności oddechowej, poprzez podanie wstępnej dawki w wysokości 2 mg/kg m.c. dziennie. Jeżeli u kota występują silne objawy kliniczne, zaleca się stosowanie wysokich dawek prednizolonu (1-2 mg/kg 3 razy dziennie).

Leczenie polegające na eliminacji osobników dorosłych *D. repens* u psów i kotów: Nie została opracowana skuteczna formuła leczenia w przypadku tego gatunku dirofilarii. Ze względu na zoonotyczny potencjał *D. repens*, psy u których we krwi występują mikrofilarie powinny być leczone co miesiąc przez okres roku za pomocą chemioterapeutyków zabijających mikrofilarie (patrz poniżej).

Strategie zwalczania u psów

Comiesięczne podawanie makrocyclicznych laktonów przez cały sezon przenoszenia pasożytów jest skuteczne w zwalczaniu trzeciego (L3) i czwartego (L4) stadium larwalnego *D. immitis*, które rozwinęły się w ciągu ostatnich trzydziestu dni, a tym samym zapobiega rozwojowi choroby wywoływanej przez osobniki dorosłe. Dostępnych jest wiele substancji działających pojedynczo lub w połączeniu z innymi lekami pasożytoobójczymi, które można stosować doustnie lub miejscowo (tabela 7); informacje na temat preparatów dostępnych w poszczególnych krajach zobacz www.esccap.org. Toksyczne działania uboczne po podaniu makrocyclicznych laktonów, szczególnie iwermektyny u psów rasy Collie, ich mieszańców i psów innych ras nie występują w przypadku niskich dawek stosowanych w profilaktyce zarażenia przez nicienie sercowe. Preparat do iniekcji zawierający makrocycliczne laktony o przedłużonym okresie uwalniania został dopuszczony do stosowania tylko u psów w wieku powyżej szóstego miesiąca życia i jest zarejestrowany do stosowania w sześciomiesięcznym cyklu zapobiegawczym.

Zapobieganie poprzez comiesięczne podawanie makrocyclicznych laktonów powinno rozpocząć się przed sezonem pojawienia się komarów wiosną i należy je kontynuować do późnej jesieni. Na południu Europy ochrona przeciwko nicieniom sercowym powinna trwać od maja do końca listopada.

Tabela 7. Zapobieganie dirofilariozie u psów i kotów w Europie: minimalne i maksymalne dawki makrocyclicznych laktonów

Związek	Forma podania	Pies (dawka min. - maks.)	Kot (dawka min. - maks.)
Iwermektyna	tabletki/cukierek	6-12 µg/kg	24-71 µg/kg
Oksymilbemytyna	tabletki smakowe	0,5-1 mg/kg	2-4 mg/kg
Moksydektyna	tabletki roztwór do iniekcji roztwór na skórę	3-6 µg/kg 0,17 mg/kg 2,5-6,25 mg/kg	1-2 mg/kg
Selamektyna	roztwór na skórę	6-12 mg/kg	6-12 mg/kg

Przed rozpoczęciem profilaktycznego leczenia, inwazja dorosłych nicieni *D. immitis* i *D. repens* musi być określona poprzez testy w kierunku obecności krążących we krwi antygenów lub mikrofilarii. Zarażone zwierzęta w pierwszej kolejności powinny być leczone w kierunku likwidacji inwazji dorosłych nicieni;

profilaktyczne leczenie może zostać rozpoczęte około 4 tygodni później. Obecnie leki stosowane w profilaktyce *D. immitis* są w pełni skuteczne, ale doniesienia ze Stanów Zjednoczonych sugerują, że rozwija się oporność. Z tego powodu badania w kierunku wykrycia krążących antygenów i mikrofilarii we krwi testem Knotta powinny być wykonywane corocznie przed rozpoczęciem terapii profilaktycznej.

W ciągu ostatnich kilku lat zwiększyła się liczba doniesień na temat braku skuteczności różnych środków przeciwko robaczycy serca w Ameryce Północnej. Ponadto, pewna liczba prac donosiła o braku skuteczności makrocyclicznych laktonów przeciwko mikrofilariom u psów negatywnych w kierunku antygenów nicieni sercowych z regionu delty Missisipi. Badania *in vitro* wykazały zwiększenie homozygotyczności genotypu mikrofilarii, wskazując na możliwą ich oporność na makrocycliczne laktony w niektórych regionach Stanów Zjednoczonych. Chociaż zjawiska tego nie obserwowano w Europie, w związku z tym, że utrzymanie skuteczności makrocyclicznych laktonów jest niezwykle ważne dla zwalczania *Dirofilaria*, istnieją pewne zalecenia, które mogą pomóc w zmniejszeniu ryzyka selekcji oporności.

1. Psy powinny być sprawdzane pod kątem obu antygenów krążących i mikrofilarii we krwi (test Knotta) na początku każdego corocznego leczenia profilaktycznego.
2. Chociaż *Dirofilaria* nie wydaje się w całości zależna od jej bakteryjnego symbiontu *Wolbachia*, który może zostać zabity wskutek długotrwałego leczenia antybiotykami, usunięcie bakterii z krążących we krwi mikrofilarii wydaje się uniemożliwiać larwom inwazyjnym, które rozwijają się w komarach, ich dalszy rozwój u psów.
3. Połączenie preparatów przeciwko nicieniom sercowym ze środkami, które uniemożliwiają komarom odżywanie się krwią (repelenty) w sezonie przenoszenia nicieni sercowych, może być skuteczne w ochronie psów przed zarażeniem oraz przeciwko infestacjom ektopasożytów, które często występują w tym samym okresie.

Strategie zwalczania u kotów

Profilaktyczne zwalczanie larw u kotów podlega tym samym zasadom co u psów, a więc polega na comiesięcznym podawaniu leku (informacje na temat preparatów dostępnych w poszczególnych krajach: www.escap.org).

Strategie zwalczania zarażeń *D. repens* u psów i kotów

Tak jak w przypadku zarażeń wywołanych przez nicienie sercowe, można w bezpieczny i skuteczny sposób zapobiegać filariozie podskórnej zarówno u psów jak i u kotów poprzez prowadzenie leczenia z zastosowaniem chemioterapeutyków. Chociaż zarażenia *D. repens* mają często przebieg subkliniczny, psy u których występują mikrofilarie we krwi stanowią rezerwuuar pasożyta. Comiesięczne leczenie z zastosowaniem makrocyclicznych laktonów (doustnych lub pod postacią spot-on) lub leczenie poprzez jednokrotne w ciągu roku podanie preparatu iniekcyjnego o stałym uwalnianiu leku, w takiej samej dawce jak przy zwalczaniu *D. immitis*, na początku sezonu, w którym występuje ryzyko zarażenia - takie postępowanie jest skuteczne w zapobieganiu inwazji podskórnej u psów narażonych na kontakt z komarami przenoszącymi *D. repens*.

Strategie zwalczania u podróżujących psów i kotów

Psy przemieszczane z regionów endemicznych do obszarów nieendemicznych powinny być badane w kierunku wykrycia zarażenia dirofilariami, leczone w celu likwidacji inwazji dorosłych nicieni sercowych oraz w kierunku usunięcia krążących we krwi mikrofilarii *D. immitis* i *D. repens*. Psy i koty przemieszczane z regionów nie-endemicznych do obszarów endemicznych powinny być chronione przeciwko inwazjom dorosłych nicieni sercowych. Powinny być leczone w ciągu 30 dni od momentu przybycia na tereny, na których występuje ryzyko zarażenia, za pomocą preparatów zawierających makrocycliczne laktony.

W przypadku zwierząt towarzyszących, które spędzają mniej niż miesiąc na terenach endemicznych, jednokrotne podanie leku, zazwyczaj w niedługim czasie po powrocie do domu jest wystarczające w celu zapewnienia pełnego zabezpieczenia. Jeżeli pobyt zwierzęcia był dłuższy, należy wdrożyć terapię polegającą na podawaniu leku raz w miesiącu, pierwszy raz po 30 dniach od pojawienia się zwierzęcia na obszarze endemicznym, i ostatni w ciągu miesiąca po jego opuszczeniu.

Zwierzęta o nieznanym pochodzeniu pochodzące lub podróżujące przez długi czas na obszarach o podwyższonym ryzyku, u których nie stwierdza się obecności krążących antygenów lub mikrofilarii,

powinny być leczone dwukrotnie w odstępie 30-dni i badane na obecność krążących antygenów i mikrofilarii 6 i 12 miesięcy później.

2.1.2.h. Wpływ na zdrowie publiczne

W Europie *D. repens* jest najważniejszym czynnikiem inwazyjnym będącym przyczyną zarażeń ludzi filariozą. Większość przypadków przebiega bezobjawowo i zarażenia są często diagnozowane po chirurgicznym usunięciu guzków, w których wnętrzu znajdowały się pasożyty. Niedojrzałe pasożyty są często stwierdzane także pod spojówką oka, a nawet w ciele szklistym. Ponadto, lokalizacje takie jak w płucach, krezce lub podoponowo mogą przypominać nowotwór i spotykane są często. Liczba zarażeń u ludzi jest prawdopodobnie niedoszacowana z uwagi na fakt, że wielu lekarzy medycyny zazwyczaj nie bierze pod uwagę takiej ewentualności.

2.1.3. Bartonelloza

2.1.3.a. Czynniki chorobotwórcze i wektory

Najważniejszym gatunkiem odpowiedzialnym za bartonellozę jest bakteria *Bartonella henselae*, która ma znaczenie jako czynnik choroby kociego pazura u ludzi. Koty są uznawane za główny rezerwuuar, między innymi *B. henselae* i *B. clarridgeiae*. Nosicielami wielu gatunków *Bartonella*, w szczególności *B. henselae* są pchły, głównie pchła kocia *Ctenocephalides felis felis*. *Bartonella* spp. stwierdzono również u innych krwio pijnych stawonogów, takich jak kleszcze i muchy, lecz rola tych wektorów w przenoszeniu zakażenia nie jest wyjaśniona. U przeważającej większości osób z chorobą kociego pazura *bacillary peliosis* lub *bacillary angiomatosis* (przerost naczyń wątroby lub naczyń włosowatych skóry spowodowany infekcją *Bartonella* - przyp. tłum.), *B. henselae* lub *B. quintana* zostały wyizolowane jako przyczyna. Na podstawie testów serologicznych *B. clarridgeiae* uznawana jest za przyczynę chorób podobnych do choroby kociego pazura.

2.1.3.b. Biologia i przenoszenie

Bartonella to bakterie tlenowe, które są fakultatywnymi wewnątrzkomórkowymi patogenami krwinek czerwonych i komórek śródbłonna. Mogą być wykryte w próbkach kociej krwi, jak również w próbkach z pazurów i śliny. Drogi przenoszenia *B. henselae* nie zostały jasno określone. Podstawową drogą zakażenia jest kontakt z pchłami oraz ich odchodami. Patogen może przetrwać i pozostawać zakaźny do dziewięciu dni w odchodach zakażonych pcheł. Do zakażenia ludzi dochodzi wskutek zadrapań i ukąszeń przez koty. Przyjmuje się, że jama ustna i pazury zakażonych kotów ulegają w czasie pielęgnacji zanieczyszczeniu odchodami pcheł zawierającymi bakterie i patogen jest przenoszony na ludzi poprzez rany skóry. Inną możliwością jest jatrogenne przeniesienie przez transfuzję krwi.

2.1.3.c. Występowanie w Europie

B. henselae oraz jej główny przenosiciel *Ctenocephalides felis felis* występują na całym świecie.

Najwyższe prawdopodobieństwo zakażenia ludzi *Bartonella* jest związane z kotami poniżej drugiego roku życia, kotami wychodzącymi, bezpańskimi oraz kotami w domach, w których przebywa wiele zwierząt. Częstość zakażenia *Bartonella* jest różna w populacjach kotów i często jest uzależniona od zastosowanej metody stwierdzenia zakażenia.

2.1.3.d. Objawy kliniczne

Większość zakażeń *Bartonella* spp. u kotów pozostaje bezobjawowa. Najczęściej bakteriami rozwija się w ciągu jednego do trzech tygodni po pierwszym zakażeniu, z przewlekłymi nawrotami do 21 miesięcy. Objawy kliniczne, obserwowane są tylko u kotów z immunosupresją, które mogą wykazywać gorączkę, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie dziąseł, zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie wsierdza, przemijającą niedokrwistość i trwałą eozynofilię. Zakażenie jest również związane z chorobami układu moczowego, jak również z ograniczoną zdolnością rozrodczą.

U psów, ponad osiem gatunków *Bartonella* jest związanych z zapaleniem wsierdza, zapaleniem mięśnia sercowego, wątroby i śluzówki nosa, ale choroba związana z *Bartonella* jest prawdopodobnie rzadko diagnozowana.

2.1.3.e. Rozpoznanie

Zaleca się poniższą procedurę diagnostyczną:

1. Obecność objawów klinicznych, które mogą być związane z bartonellozą.
2. Wykluczenie innych przyczyn, które mogłyby wyjaśnić obraz kliniczny.
3. Badania laboratoryjne:
 - a. Złotym standardem w diagnostyce bartonellozy jest badanie krwi; możliwe jest również wykrycie DNA *Bartonella* w próbkach krwi, tkanek, płynie mózgowo-rdzeniowym lub cieczy wodnistej.
 - b. Przeciwciała mogą być wykryte serologicznie od około 10 do 14 dni po zakażeniu. Dodatni wynik badań serologicznych wskazuje tylko, że kot lub pies miał już kontakt z *Bartonella* spp. W diagnostyce klinicznej bartonellozy powtarzane badania próbek surowicy powinny wykazać rosnący poziom przeciwciał.
4. Odpowiedź na leczenie antybiotykowe skuteczne przeciw *Bartonella* spp. Jednak, może to być komplikowane przez fakt, że leki skuteczne przeciwko *Bartonella* spp. są antybiotykami o szerokim spektrum, które są także skuteczne przeciwko innym możliwym infekcjom, które mogły być uwzględnione w diagnostyce różnicowej. Pomimo zastosowania tej procedury, ostateczne rozpoznanie bartonellozy nie zawsze jest możliwe.

2.1.3.f. Zwalczanie

Leczenie

Terapia bartonellozy z użyciem obecnie dostępnych leków tylko zmniejsza bakteriemię, ale nie eliminuje czynnika chorobotwórczego. Leczenie jest zatem zalecane tylko dla zwierząt, które wykazują objawy kliniczne i / lub stykają się z osobami z obniżoną odpornością.

Możliwe sposoby terapii

- Amoksycyлина-kwas klawulanowy w dawce 22 mg/kg doustnie co 12 godzin przez 7 dni
- Doksycyklina w dawce 10 mg/kg co 12 lub 24 godziny przez 2-4 tygodnie
- Enrofloksacyna w dawce 5 mg/kg raz dziennie przez 2-4 tygodnie

Jeśli kot lub pies reaguje na leczenie, powinno ono być kontynuowane przez co najmniej 28 dni i przez 2 tygodnie po remisji objawów klinicznych.

Jeżeli zwierzę wciąż wykazuje objawy kliniczne po 7 dniach:

- Azytromycyna 10 mg/kg doustnie raz dziennie przez około 10 dni.

Jak wyżej, leczenie powinno być kontynuowane aż do dwóch tygodni po ustąpieniu objawów.

Zapobieganie

Głównym kryterium zapobiegania zakażeniom *Bartonella* spp. jest skuteczna ochrona przed infestacjami pcheł, w tym szybkiego zwalczania pcheł u zakażonych zwierząt oraz dobrej higieny, aby zminimalizować obecność odchodów pcheł na zwierzęciu i w jego otoczeniu (patrz Przewodnik ESCCAP 3: Pasożyty zewnętrzne Część 1: Zwalczanie infestacji owadów pasożytniczych i kleszczy u psów i kotów).

W gospodarstwach domowych, w których zamieszkują osoby z obniżoną odpornością, należy podjąć specjalne środki ostrożności.

- Nowe koty wprowadzone do gospodarstwa domowego powinny być w wieku ponad jednego roku, wolne od pcheł, korzystny byłby również negatywny wynik testu na *Bartonella* spp.
- Koty powinny być trzymane w pomieszczeniach zamkniętych.
- Rany spowodowane przez podrapanie lub ugryzienie należy niezwłocznie przemyć i zdezynfekować.

2.1.3.g. Wpływ na zdrowie publiczne

Przenoszenie na ludzi następuje przez kontakt z kotami zakażonymi podklinicznie, zazwyczaj przez podrapanie lub ugryzienie. Do zakażenia może również dojść za pośrednictwem kału pcheł, gdy ulegnie zanieczyszczeniu nim uszkodzona skóra. Nie wiadomo, czy do przenoszenia na ludzi dochodzi bezpośrednio przez ugryzienia przez kocie pchły.

Także u ludzi zakażenie *B. henselae* nie zawsze powoduje chorobę. Objawy różnią się znacznie u pacjentów immunokompetentnych oraz u osób z upośledzoną odpornością.

U pacjentów immunokompetentnych występuje zwykle klasyczna postać choroby kociego pazura z powstawaniem krost w miejscu zakażenia, miejscowym powiększeniem węzłów chłonnych, tworzeniem ropni i ewentualną gorączką. Większość przypadków niepowikłanej choroby ulega samoograniczeniu, ale choroba może trwać miesiącami. Choroba odpowiada minimalnie lub wcale na terapię antybakteryjną.

Przebieg choroby jest znacznie bardziej skomplikowany u pacjentów z upośledzoną odpornością. Mogą się u nich rozwinąć bakteryjne zmiany o typie *peliosis* (przerost naczyń wątroby - przyp. tłum.), *angiomatosis* (przerost naczyń tkanki podskórnej - przyp. tłum.), zapalenie wsierdza, zapalenie siatkówki i encefalopatie. W takich przypadkach wskazane jest leczenie przeciwbakteryjne, które jest najczęściej skuteczne.

2.1.4. Zakażenia wirusowe

Patrz rozdział 2.3.

2.2. Choroby odkleszczowe

2.2.1. Babeszjoza (Piroplazmoza)

2.2.1.a. Czynniki chorobotwórcze i wektory

Babesia spp. (tabela 8) są pierwotniakami żyjącymi we krwi, które zarażają wyłącznie eryocyty i są przenoszone przez kleszcze tzw. twarde.

Tabela 8. Gatunki *Babesia* u psów i kotów i ich wektory w Europie

Czynnik chorobotwórczy	Rozmiar	Żywiciel	Gatunek kleszcza będący wektorem
<i>Babesia canis</i>	duży ¹	pies	<i>Dermacentor reticulatus</i>
<i>B. vogeli</i>	duży	pies	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>
<i>B. (Theileria) annae</i> ²	mały	pies ⁵	<i>Ixodes hexagonus</i> , <i>Ixodes ricinus</i> ³
<i>B. gibsoni</i> i typu <i>gibsoni</i>	mały ⁴	pies ⁵	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> ³ <i>Haemaphysalis</i> spp. <i>Dermacentor</i> spp.
<i>Babesia</i> spp.	mały / duży	kot ⁵	<i>Rhipicephalus</i> spp. ³

1 większy niż połowa średnicy erytrocytu

2 synonim: *Theileria annae*

3 podejrzewa się jego rolę jako wektora, ale nie zostało to wykazane

4 mniejszy niż pół średnicy erytrocytu

5 inne gatunki również mogą mieć znaczenie, jak lis (*Vulpes vulpes*) i wilk (*Canis lupus*)

2.2.1.b. Biologia i przenoszenie

Pierwotniaki z rodzaju *Babesia* cechują się wysoką swoistością w stosunku do żywiciela, zarówno w odniesieniu do przenoszących je kleszczy, jak i ich żywicieli, którymi są ssaki.

Po połknięciu przez kleszcza w trakcie pobierania krwi, stadia rozwojowe *Babesia* penetrują przez nabłonek przewodu pokarmowego kleszcza, namnażają się i migrują do różnych narządów, w tym do jajników i gruczołów ślinowych. Przenoszenie transowarialne z zarażonej samicy kleszcza na jej potomstwo zachodzi w przypadku dużych gatunków *Babesia* spp. W ten sposób stadia larwalne kleszczy mogą być istotnym źródłem zarażenia.

Samice kleszczy z rodzaju *Dermacentor* zazwyczaj wymagają pewnego okresu czasu pobierania pożywienia, aby sporozycy *Babesia* znajdujące się w ich ślinie mogły spowodować zarażenie psa; u samców kleszczy przenoszenie może zachodzić szybciej, jako że odżywiają się one wielokrotnie, pobierając tylko niewielkie ilości krwi, odżywiają się one równoległe z samicami i prawdopodobnie korzystają z kilku innych żywicieli.

Tylko sporozycy zarażają erytrocyty, w których różnicują się do merozoitów i dzielą się przez podział podwójny, czasem prowadząc do rozpadu komórki.

2.2.1.c. Występowanie w Europie

Endemiczne obszary występowania babeszjozy psów (tabela 9) związane są z rozmieszczeniem ich wektora, którym są kleszcze (w celu uzyskania szczegółowych informacji – patrz Przewodnik ESCCAP 3: Pasożyty zewnętrzne Część 1: Zwalczenie infestacji owadów pasożytniczych i kleszczy u psów i kotów). W centralnej części Europy babeszjoza psów jest jedną z najczęściej zawlekanych chorób, a endemiczne obszary występowania *B. canis* wydają się w ostatnich latach ulegać poszerzeniu aż do Bałtyku. Poza *B. canis*, małe gatunki *Babesia* spp. mogą sporadycznie pojawiać się w Europie. Babeszjoza u kotów stwierdzana jest rzadko.

Tabela 9. Występowanie *Babesia* spp. u psów w Europie

Gatunki <i>Babesia</i> u psów	Występowanie
<i>B. canis</i>	gatunek endemiczny w północnej Hiszpanii, Portugalii, Francji, centralnej i wschodniej Europie aż do Morza Bałtyckiego, co związane jest z występowaniem <i>Dermacentor</i> spp.
<i>B. vogeli</i>	południowa Europa, związane z występowaniem <i>R. sanguineus</i>
<i>B. gibsoni</i> i typu <i>gibsoni</i>	sporadycznie i rzadko w Europie, przeniesiona z Azji
<i>B. (Theileria) annae</i>	północno-zachodnia Hiszpania i Portugalia (u lisów stwierdzona w Chorwacji i w Niemczech)

2.2.1.d. Objawy kliniczne

Babeszjoza może mieć przebieg subkliniczny lub przebiegać w postaci nadostrej, ostrej lub przewlekłej. Ponadto istnieją różnice w patogenności pomiędzy poszczególnymi gatunkami, podgatunkami i szczepami. Kilka gatunków lub szczepów może występować u jednego żywiciela na terenach endemicznych dla *Babesia*, co sprawia, że rozpoznanie na podstawie objawów klinicznych jest trudne.

Tabela 10. Objawy kliniczne babeszjozy u psów

Czynnik chorobotwórczy	Obraz kliniczny
<i>B. canis</i>	Przebieg ostry: Okres inkubacji 1-3 tygodnie: objawy kliniczne umiarkowane do ciężkich. Wysoka gorączka, sennaść, brak łaknienia, żółtaczką, wymioty, a w niektórych przypadkach czerwone zabarwienie moczu („rdzawy mocz”). Do często stwierdzanych objawów kliniczno-patologicznych należą: niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, neutropenia, sporadycznie hemoglobinuria i żółtaczką. Żółtaczkę może towarzyszyć również krwimocz. Jeżeli choroba pozostawiona jest bez leczenia, po długim okresie poprawy może dojść do ponownego rzutu choroby, a w efekcie do wstrząsu, żółtaczkę i ciężkiej, a nawet śmiertelnej w skutkach niewydolności nerek. Mogą pojawić również postaci nietypowe choroby, związane z wystąpieniem krwotoków i zespołem rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, czemu towarzyszyć mogą ciężkie zaburzenia ruchowe, neurologiczne, wzrokowe, pokarmowe i naczyniowe. Postać przewlekła: Wśród objawów klinicznych może wystąpić apatia o umiarkowanym nasileniu, nawracająca gorączka, niedokrwistość, zapalenie mięśni i stawów.
<i>B. vogeli</i>	Objawy łagodne do umiarkowanych; często przebieg subkliniczny, ale u szczeniąt obserwowany również przebieg ciężki.
<i>B. gibsoni</i>	Objawy umiarkowane do ciężkich.
<i>B. (Theileria) annae</i>	Objawy umiarkowane do ciężkich, mogą być przyczyną niewydolności nerek, apatii, wyniszczenia, gorączki, ciężkiej niedokrwistości, hemoglobinurii i trombocytopenii; może występować niski stopień zapasożycenia, który może nie być związany z nasileniem objawów klinicznych.

Babeszjoza u kotów

U kotów domowych w różnych częściach świata, szczególnie w południowej Afryce stwierdzano wiele różnych gatunków i podgatunków *Babesia*. Stosunkowo niewiele informacji na ten temat pochodzi z Europy i trwają obecnie badania nad wyjaśnieniem, które gatunki zarażają koty w Europie. Przypadki kliniczne babeszjozy kotów charakteryzują się występowaniem senności, braku łaknienia, osłabienia i biegunki. Gorączka z żółtaczką nie są częste, ale objawy mogą nie być widoczne, aż do późniejszych etapów rozwoju choroby. U większości zarażonych kotów babeszjoza rozwija się w przebiegu innych zakażeń (przede wszystkim wywołanych przez retrowirusy i/lub mykoplazmy).

2.2.1.e. Rozpoznanie

Badanie krwi: Rozpoznanie ostrej postaci babeszjozy może zostać potwierdzone w sposób wysoce czuły poprzez badanie cienkich rozmazów krwi (barwienie metodą Giemzy lub Diff–Quicka) w celu wykrycia małych lub dużych gatunków *Babesia*. Można to tego celu wykorzystać świeżo wykonane rozmazy wykonane z niezakrzepłej krwi. W przypadku *B. canis*, w próbkach krwi pobranej z obwodowych naczyń włosowatych z małżowiny usznej lub czubka ogona może znajdować się ogromna liczba erytrocytów zajętych przez pasożyty, stąd możliwe jest szybkie postawienie rozpoznania ostrej postaci choroby już w trakcie pierwszej wizyty zwierzęcia w gabinecie. *B. canis* są dużymi, przypominającymi kształtem gruszkę mikroorganizmami występującymi pojedynczo lub w parach w erytrocytach. *B. gibsoni* i *B. annae* występują zazwyczaj pojedynczo i są zaokrąglonymi mikroorganizmami wewnątrzkomórkowymi, ale czasami mogą być widoczne w postaci czterech połączonych ze sobą pasożytów w jednej krwince czerwonej (kształt krzyża maltańskiego); poziom parazytemii jest zazwyczaj niski. Zdiagnozowanie przewlekłej postaci choroby lub wykrycie zwierzęcia będącego nosicielem jest w warunkach klinicznych zazwyczaj wyzwaniem, z uwagi na bardzo niską i często przejściową parazytemię.

Serologia: Swoiste przeciwciała mogą być wykryte dopiero po upływie dwóch tygodni po pierwszym zarażeniu, dlatego też ostra postać choroby nie zostanie rozpoznana, jeżeli diagnostyka opiera się tylko na badaniach serologicznych. Przy diagnozowaniu babeszjozy psów najczęściej wykonywanym badaniem jest test immunofluorescencji pośredniej (IFAT), do którego stosuje się zainfekowane czerwone krwinki pochodzące od zarażonego psa lub z hodowli komórkowych, a w handlu dostępne są szkiełka do przeprowadzania tych badań, pokryte warstwą antygeny. Na terenach endemicznych seropozytywność nie musi oznaczać zachorowania i może być stwierdzana u dużej liczby psów, które miały kontakt z pasożytem, ale nie wykazywały objawów chorobowych.

Diagnostyka molekularna: Opisano testy PCR swoiste dla gatunku lub podgatunków (w tym PCR z analizą produktu w czasie rzeczywistym), które coraz częściej są stosowane w rutynowej diagnostyce laboratoryjnej. Czułość PCR jest wyższa, niż badania rozmazów krwi, szczególnie w diagnozowaniu przewlekłe zarażonych psów, jednakże nie można całkowicie wykluczyć wyników fałszywie ujemnych. Identyfikacja gatunków i podgatunków może być istotna dla doboru metody leczenia oraz rokowania.

2.2.1.f. Zwalczanie

Leczenie

Leczenie powinno zostać rozpoczęte natychmiast po potwierdzeniu rozpoznania babeszjozy. Dwupropionian imidokarbu, a w niektórych krajach fenamidyna są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu zarażeń wywołanych przez *B. canis* i w wielu przypadkach leczenie za pomocą tych leków pozwala na zwalczanie zarażenia. Jednakże, na obszarach endemicznych u leczonych psów nie dochodzi do wytworzenia swoistej odpowiedzi układu odpornościowego zdolnej do ochrony przed ponownym zarażeniem. We wszystkich przypadkach zaleca się stosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego, w tym nawadniania oraz, jeżeli istnieje taka potrzeba, przetaczania krwi.

Istnieje niewiele danych odnośnie leczenia babeszjozy, wywołanej przez małe gatunki *Babesia* u psów i *Babesia* spp. u kotów. Jednakże, obecnie dostępne środki lecznicze stosowane w zalecanych dawkach mogą ograniczyć zarówno nasilenie objawów klinicznych, jak i śmiertelność (tabela 11).

Tabela 11. Leczenie babeszjozy u psów

Lek	Dawka	Skuteczność i działania niepożądane
Dwupropionian imidokarbu ¹	Zalecany w dawce 5-6 mg/kg m.c. i.m. lub s.c., powtórzonej po 2 tyg.	<i>B. canis</i> : poprawa stanu klinicznego w ciągu 48 godzin przy braku występowania powikłań wątrobowych, nerkowych i naczyniowych. Objawy niepożądane : związane z działaniem blokującym esterazę cholinową, w tym nadmierne ślinienie, częstoskurcz, duszność, wymioty i biegunka. <i>B. gibsoni</i> : mniej skuteczny. <i>B. annae</i> : nieskuteczny.
Fenamidyna ²	15-20 mg/kg m.c., s.c., czasami zaleca się drugie podanie po 48 godzinach.	<i>B. canis</i> : poprawa stanu klinicznego w ciągu 48 godzin przy braku występowania powikłań wątrobowych, nerkowych i naczyniowych. Działania niepożądane : bolesność w miejscu iniekcji, niedociśnienie, częstoskurcz i wymioty.
Doksycyklina ³	10 mg/kg m.c. doustnie codziennie przez 4 tygodnie	Może być użyteczna w leczeniu zarażeń wywołanych przez <i>Babesia</i> .
Pentamidyna ²	16,5 mg/kg m.c. i.m. raz lub dwa razy z przerwą 24 godziny.	Działania niepożądane : wymioty, niedociśnienie i miejscowe podrażnienia oraz bolesność w miejscu iniekcji.
Atowakwon lub Buparwakwon ²	13 mg/kg m.c. p.o. co 8 godzin przez 10 dni.	Wysoka skuteczność przeciwko zarażeniom wywołanym przez <i>B. annae</i>
Azytromycyna ²	10 mg/kg m.c. p.o. codziennie przez 10 dni.	Wysoka skuteczność przeciwko zarażeniom wywołanym przez <i>Babesia gibsoni</i>

1 aby zapobiec lub przeciwdziałać działaniom niepożądanym, przed podaniem lub w ciągu 30 minut od podania imidokarbu można podać atropinę (0,05 mg/kg)

2 nie zarejestrowana do stosowania u zwierząt w Europie

3 nie zalecana do leczenia, lecz oprócz skuteczności przeciwko małym *Babesia* może mieć efekt terapeutyczny przeciwko współistniejącym chorobom przenoszonym przez wektory, jak riketsjoza, erlichioza i anaplazmoza

Oporność przeciwko preparatom stosowanym w chemioterapii lub w profilaktyce babeszjozy psów nie została dotychczas stwierdzona.

Zapobieganie

Do chwili obecnej nie opracowano żadnych strategicznych programów zwalczania babeszjozy psów. Ryzyko zarażenia się *Babesia* w przypadku poszczególnych psów żyjących na obszarze endemicznym lub w przypadku psów podróżujących do lub przez tego rodzaju obszary może zostać istotnie ograniczone poprzez skuteczne zwalczanie kleszczy (patrz Przewodnik ESCCAP 3: Pasożyty zewnętrzne część 1: Zwalczanie owadów pasożytniczych i kleszczy u psów i kotów).

Odporność będąca wynikiem powtarzających się zarażeń jest niepełna i może być odwracalnie zakłócona przez stosowanie leków. Chemioprolaktyka (tabela 12) zapobiega wystąpieniu choroby, ale nie zarażeniu i może być stosowana u psów, które wprowadzane są na obszary endemiczne na krótki okres; jest to szczególnie ważne w przypadku psów z zaburzeniami w funkcjonowaniu śledziony lub z obniżoną odpornością, lub u psów, które były już wcześniej zarażone przez *Babesia*. Jest to również alternatywą w przypadkach, gdy szczepienie, albo zwalczanie kleszczy jest przeciwwskazane, lub w krajach, w których szczepionki nie są dostępne. Chemioprolaktyka może być stosowana na kilka godzin przed przyjazdem na teren endemiczny.

Tabela 12. Chemioprolaktyka babeszjozy u psów wywoływanej przez *Babesia canis* zapobiega ciężkiej chorobie, lecz nie zapobiega zarażeniu

Lek	Dawka	Okres skuteczności
Dwupropionian imidokarbu	5-6 mg/kg i.m. lub s.c. pojedyncze podanie	zabezpieczenie przeciwko ciężkiej chorobie trwa około 4 tygodnie
Doksycyklina ¹	10 mg/kg doustnie raz dziennie	zabezpieczenie przeciwko ciężkiej chorobie trwa około 4 tygodnie

1 nie zarejestrowana dla takiego wskazania

W niektórych krajach europejskich dostępne są dwie szczepionki, które umożliwiają uniknięcie rozwoju ciężkiej postaci choroby, ale nie chronią przed zarażeniem *B. canis*. Poziomą ochronę ze strony układu odpornościowego może być różny w zależności od gatunku, podgatunku i struktury antygenowej szczepów, należy to uwzględniać na różnych terenach endemicznych. Zaleca się powtarzanie szczepienia co roku lub co 6 miesięcy na terenach wysoce endemicznych. Szczepionka nie jest wskazana do stosowania u suk w ciąży i karmiących.

Do reakcji poszczepiennych należy rozłączyć obrzęk i/lub twarde, bolesne guzki w miejscu podania szczepionki, ale objawy te znikają zazwyczaj w ciągu 4 dni. W rzadkich wypadkach, reakcje w wyniku podania drugiej dawki szczepionki mogą utrzymywać się do 14 dni. U szczepionych psów może wystąpić sztywny chód i zmniejszony apetyt przez 2-3 dni po szczepieniu.

2.2.1.g. Wpływ na zdrowie publiczne

Nie odnotowano u ludzi zarażeń wywołanych przez gatunki *Babesia* pasożytujące u psów i kotów.

2.2.2. Erlichioza

2.2.2.a. Czynniki i wektory

Ehrlichia jest przenoszona przez wektory, Gram-dodatnią, obligatoryjną bakterią wewnątrzkomórkową. W Europie *Ehrlichia canis* jest czynnikiem etiologicznym monocytarnej erlichiozy psów. Ten patogen atakuje głównie limfocyty i monocyty, w których tworzą się typowe, widoczne mikroskopowo mikrokolonie (morule). *E. canis* zakaża głównie psy (inne psowate mogą odgrywać rolę rezerwuaru zakażenia); wektorem jest kleszcz psi *Rhipicephalus sanguineus*. *Ehrlichia canis* lub blisko pokrewny gatunek opisano u kotów, ale nie ma on weterynaryjnego znaczenia.

2.2.2.b. Biologia i przenoszenie

Wszystkie stadia rozwojowe kleszczy *R. sanguineus* (larwa, nimfa, osobnik dorosły) z wyboru odżywiają się krwią psowatych i tym samym mogą zaabsorbować *E. canis* podczas pasożytowania na zwierzętach z bakteriami. Patogen może przetrzymać w zarażonych kleszczach. Dochodzi do między-stadialnego przenoszenia (z larwy, przez nimfę do osobnika dorosłego), prawdopodobnie nie występuje przenoszenie transowarialne (pionowe).

Podczas inkubacji trwającej 8-20 dni czynnik zakaźny namnaża się w leukocytach psa przez podział binarny, tworząc morule w krążących komórkach jednojądrzastych. Następnie rozprzestrzeniają się poprzez układ fagocytarny do wątroby, śledziony i węzłów chłonnych. Może to być przyczyną uszkodzenia płytek krwi, ich sekwestracji i zniszczenia.

2.2.2.c. Występowanie w Europie

Geograficzne rozmieszczenie zakażeń wywołanych przez *E. canis* odpowiada zazwyczaj rozmieszczeniu jej wektora *R. sanguineus*. Kraje, w których stwierdzano zakażenia to Francja, Włochy i Hiszpania (u psów i kotów), Portugalia (u psów), Grecja (u psów) i Bułgaria (u kleszczy).

2.2.2.d. Objawy kliniczne

PIES

Podczas ostrej fazy psiej monocytarnej erlichiozy, która trwa około 1-3 tygodni, psy wykazują apatię, depresję, brak apetytu, duszność, gorączkę, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony, wybroczyny i wylewy krwotoczne na skórze i błonach śluzowych, krwawienia z nosa i wymioty. Również typowa jest trombocytopenia, leukopenia i łagodna do umiarkowanej normocytowa, normochromowa i nie-regeneratywna niedokrwistość. W fazie subklinicznej, która może trwać przez kilka tygodni lub miesięcy, psy wyglądają klinicznie normalne. Typowa jest trombocytopenia i hypergammaglobulinaemia. Przewlekła psia monocytarna erlichioza charakteryzuje się bardzo złożonym obrazem klinicznym. Widoczne jest osłabienie, apatia, trwałe zmniejszenie masy ciała, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony, obrzęki obwodowe na tylnych kończynach i mosznie, blade błony śluzowe, predyspozycja do krwawienia z wybroczynami na skórze i błonach śluzowych, śluzowo-ropne zapalenie oczu i nosa, krwawienie z nosa i krwiomocz. Dodatkowo, może wystąpić śródmiąższowe zapalenie płuc z dusznością, zaburzenia czynności nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie stawów, zapalenie wielomięśniowe i kulawizny.

Typowe zmiany w oczach pacjentów to zapalenie przedniej błony naczyniowej oka, zmętnienie rogówki i krew w przedniej komorze oka, wybroczyny podsiatkówkowe, odwarstwienie siatkówki i ślepoty. Z zajęciem OUN pojawia się oczopląs, objawy zapalenia opon mózgowych i rdzenia, porażenia, niezborność ruchów i drgawki.

Typowe nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych to wzrost aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej (ALT) i fosfatazy alkalicznej), jak również hyperproteinaemia, hypergammaglobulinaemia, umiarkowana hypoalbuminemia, białkomocz, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, rzadziej również niedokrwistość aplastyczna. W przypadkach ciężkiej przewlekłej monocytarnej erlichiozy psów rokowanie jest złe.

KOT

Doniesienia o występowaniu zakażeń *E. canis* u kotów są rzadkie. Objawy kliniczne nie zostały opisane.

2.2.2.e. Rozpoznanie

Rozpoznanie zakażenia *Ehrlichia* u psów zazwyczaj dokonuje się na podstawie zestawienia prawidłowo zebranych danych z wywiadu, potwierdzających potencjalną możliwość ekspozycji na kontakt z kleszczami, ocenę objawów klinicznych, wyników badań morfologicznych i chemicznych krwi, badań serologicznych i/lub PCR.

- Diagnostyka morfologiczna: rozpoznanie jest potwierdzone, gdy w badaniu mikroskopowym rozmazu krwi zostaną stwierdzone morule w limfocytach i/lub monocytach. W przebiegu erlichiozy monocytarnej psów morule są rzadko widoczne, w przeciwieństwie do zakażeń wywoływanych przez *A. phagocytophilum* (patrz rozdział 2.2.3.). Są one stwierdzane w limfocytach i monocytach (4% w ostrej fazie), nie w granulocytach. Aby zwiększyć czułość diagnostyczną, należy wykonać rozmaz z kożuszka, cienki rozmaz krwi lub aspirat węzła chłonnego. Wartość diagnostyczna rozmazu z kożuszka i cytologii węzła chłonnego wynosi odpowiednio, 66% i 61%.
- Serologia: przeciwciała mogą być wykryte za pomocą testu fluorescencyjnego pośredniego na obecność przeciwciał (IFAT) z zastosowaniem antygenów *E. canis*. Serokonwersja może pojawić się po jednym do czterech tygodni po ekspozycji na patogen, tak więc u psów i kotów w ostrej fazie zakażenia wynik badań serologicznych może być ujemny.

Na obszarach endemicznych dodatnie wyniki testu IFAT mogą wynikać z wcześniejszego kontaktu z patogenem i nie muszą wcale wskazywać na ostrą fazę zakażenia. W takich przypadkach u pacjentów z terenów endemicznych zaleca się powtórzenie testu IFAT po kilku tygodniach, wzrost miana jest wskazaniem istniejącego zarażenia. Szybkie testy oparte o metodę immunochromatograficzną lub ELISA zostały również opracowane, wiele komercyjnych zestawów jest dostępnych dla praktyków do diagnostyki w klinice.

- PCR: Dodatni wyniki PCR zazwyczaj potwierdza istnienie zakażenia. Jednakże wynik ujemny PCR go nie wyklucza.

2.2.2.f. Zwalczanie

Leczenie

Leczenie erlichiozy u psów polega na podawaniu leków zwalczających riketsje wraz ze stosowaniem leczenia objawowego. Najczęściej stosowane są tetracykliny, z których doksycyklina w dawce 10 mg/kg m.c. podawana przez 4 tygodnie jest najczęściej stosowanym schematem leczenia.

Zapobieganie

Podstawową metodą zapobiegania zakażeniom *Ehrlichia* jest skuteczna ochrona przeciwko infestacji kleszczy (patrz Przewodnik ESCCAP 3: Pasożyty zewnętrzne część 1).

2.2.2.g. Znaczenie dla zdrowia publicznego

E. canis nie jest uznawana za czynnik zoonotyczny.

2.2.3. Anaplazmoza

2.2.3.a. Czynniki i wektory

Anaplasma spp. jest przenoszona przez wektory, Gram-ujemną, obligatoryjną bakterią wewnątrzkomórkową. W Europie u domowych psów opisano występowanie *Anaplasma phagocytophilum* (wcześniej nazywana *Ehrlichia phagocytophila*) i *Anaplasma platys* (wcześniej nazywana *Ehrlichia platys*). Atakują one głównie neutrofile, rzadziej eozynofile (*Anaplasma phagocytophilum*) lub płytki krwi (*Anaplasma platys*) i tworzą typowe mikrokolonie (morule), które są widoczne w mikroskopie świetlnym w zakażonych komórkach. Przegląd biologicznych cech dwóch istotnych gatunków podano w tabeli 13.

Tabela 13. Gatunki *Anaplasma* zakażające psy i koty w Europie

Czynnik chorobotwórczy	Choroba	Żywiciele	Rezerwuar	Kleszcz wektor
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	anaplazmoza granulocytarna psów	pies, kot, ludzie, koń, owca, koza, bydło, lama	sarna, jeleń, małe gryzonie, ryś ¹	<i>Ixodes ricinus</i> (<i>I. trianguliceps</i> ²)
<i>Anaplasma platys</i>	cykliczna trombocytopenia psów	pies	nieznany	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> ³

1 lista częściowa; również u innych gatunków stwierdzono dodatnie wyniki testów serologicznych i PCR

2 w Wielkiej Brytanii u *I. trianguliceps* wykazano *A. phagocytophilum*

3 podejrzewa się rolę jako wektora, ale nie jest to potwierdzone

2.2.3.b. Biologia i przenoszenie

Anaplasma phagocytophilum

Między-stadialne, ale nie transowarialne (pionowe - przyp. tłum.) przenoszenie *A. phagocytophilum* występuje u kleszczy z rodzaju *Ixodes*. Zazwyczaj konieczne jest pobieranie krwi przez kleszcza 24-48 godzin, aby mogło dojść od przeniesienia się tego czynnika zakaźnego na podatnego żywiciela, jakim jest pies. Okres inkubacji u ssaków trwa od 1 do 2 tygodni. Po endocytozie *A. phagocytophilum* namnaża się przez podział binarny do stadium moruli w fagosomach przede wszystkim neutrofilów, rzadziej eozynofilów. Komórki zakażone przez *A. phagocytophilum* znajdowane są w krwi krążącej, również w komórkach układu fagocytarnego śledziony i szpiku kostnego.

Anaplasma platys

Naturalny sposób przenoszenia się zakażenia nie został jeszcze dokładnie określony, ale najprawdopodobniej są w niego zaangażowane kleszcze i inne wektory należące do stawonogów. W zakażeniach doświadczalnych okres inkubacji trwa od 8 do 15 dni. Zarażenie prowadzi do cyklicznej trombocytopenii, a największa ilość bakterii stwierdzana jest w trakcie pierwszego szczytu bakteriemii; w kolejnych cyklach tylko około 1% płytek jest zakażonych, podczas gdy epizody trombocytopenii pozostają na mniej więcej tym samym poziomie. Z czasem, siła reakcji pod postacią trombocytopenii zmniejsza się.

2.2.3.c. Występowanie w Europie

Geograficzne rozmieszczenie zakażeń wywołanych przez *A. phagocytophilum* i *A. platys* odpowiada zazwyczaj rozmieszczeniu jej wektora - kleszcza (tabela 14). Wraz ze wzrostem intensywności podróżowania psów z właścicielami należy spodziewać się zakażeń na terenach wcześniej uznawanych za nie-endemiczne.

Tabela 14. Występowanie patogennych gatunków *Anaplasma* w Europie

Czynnik chorobotwórczy	Występowanie	Kraje, w których potwierdzono przypadki
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	w całej Europie	Norwegia ³ , Szwecja ^{1,2} , Dania ² , Wielka Brytania ^{1,2} , Irlandia ² , Holandia ³ , Niemcy ¹ , Szwajcaria ¹ , Francja ³ , Włochy ^{1,2} , Hiszpania ^{1,2} , Portugalia ^{1,3,4} , Polska ¹ , Bułgaria ³ , Słowenia ¹ , Republika Czeska ³ .
<i>Anaplasma platys</i>	kraje o klimacie śródziemnomorskim ⁵	Włochy ¹ , Hiszpania ¹ , Portugalia ¹ , Francja ¹ , Grecja ¹ .

1 stwierdzone u psów

2 stwierdzone u kotów

3 zarażenie stwierdzone u kleszczy

4 zarażenie stwierdzone u dzikich gryzoni

5 w wielu krajach europejskich z klimatem zimnym lub umiarkowanym przypadki stwierdzane są jedynie u zwierząt przywożonych z krajów klimatu śródziemnomorskiego

2.2.3.d. Objawy kliniczne

Tabela 15. Objawy kliniczne i laboratoryjne patogennych zakażeń *Anaplasma* u psów

Czynnik chorobotwórczy (choroba)	Objawy kliniczne	Wyniki badań laboratoryjnych
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (anaplazmoza granulocytarna psów)	Niespecyficzne ¹ jak nagle pojawiająca się senność, gorączka, kulawizny (zapalenie wielostawowe), błądź błon śluzowych, napięty brzuch, biegunka, wymioty, wybroczyny, szybki oddech, powiększenie śledziony, powiększenie węzłów chłonnych, rzadko kaszel, zapalenie błony naczyniowej oka, obrzęk kończyn, nadmierne pragnienie, objawy neurologiczne	Najczęściej stwierdzane odchylenia w badaniach lab. to: trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, monocytopenia, leukopenia, leukocytoza, hyperglobulinemia, hypoalbuminemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i hyperbilirubinemia
<i>Anaplasma platys</i> (cykliczna trombocytopenia psów)	Gorączka, senność, błądź błon śluzowych, wybroczyny, często bezobjawowo albo objawy widoczne przy obniżeniu odporności lub jednocześnie występujących zakażeniach.	Cykliczna trombocytopenia ² , niedokrwistość

¹ stwierdzane, ale nie zawsze występują

² cykliczna bakteremia i cykliczna trombocytopenia (<20 000/μl) z przerwami od jednego do dwóch tygodni

Objawy kliniczne w następstwie zakażenia *A. platys* mogą być różnorodne, w zależności od regionu geograficznego: w Stanach Zjednoczonych uważa się, że dochodzi głównie do zakażeń podklinicznych, podczas gdy wyraźne klinicznie przypadki stwierdzane są w niektórych krajach basenu Morza Śródziemnego. Stwierdzano równoczesne infekcje z *E. canis* lub *Babesia* spp., co sprawia, że trudne lub prawie niemożliwe jest przypisanie specyficznych objawów klinicznych do pojedynczego patogenu.

Doniesienia o zakażeniach *Anaplasma* spp. u kotów są rzadkie. Koty zakażone *A. phagocytophilum* wykazują senność, brak łaknienia, gorączkę, powiększenie węzłów chłonnych, niedokrwistość i małopłytkowość.

2.2.3.e. Rozpoznanie

Rozpoznanie zakażenia *Anaplasma* spp. u psów jest zazwyczaj dokonywane na podstawie zestawienia właściwie zebranych danych z wywiadu potwierdzających potencjalną możliwość ekspozycji na kontakt z kleszczami, oceny objawów klinicznych, wyników badań morfologicznych i chemicznych krwi, badań serologicznych i/lub PCR.

- Serologia: przeciwciała mogą być wykryte za pomocą testu immunofluorescencyjnego pośredniego na obecność przeciwciał (IFAT), z zastosowaniem antygenów *A. phagocytophilum* lub *A. platys*. Serokonwersja może pojawić się 1-4 tygodnie po ekspozycji na patogen, tak więc u psów i kotów w ostrej fazie zakażenia wynik badań serologicznych może być ujemny. Na obszarach endemicznych dodatnie wyniki testów IFAT mogą wynikać z wcześniejszego kontaktu z patogenem i nie muszą wcale wskazywać na ostrą fazę zakażenia. Zaleca się przeprowadzenie dwóch testów IFAT w odstępie 2-3 tygodni, w celu monitorowania, czy doszło do serokonwersji. Pozytywny wynik pojedynczego testu serologicznego w połączeniu z objawami klinicznymi nie jest wystarczające do rozpoznania anaplazmozy.
- PCR: Specyficzne testy w kierunku wykrycia *A. phagocytophilum* i *A. platys* wykonywane są w wyspecjalizowanych laboratoriach. Dodatni wyniki PCR zazwyczaj potwierdza istnienie zakażenia. Ujemny wynik PCR nie wyklucza możliwości występowania zakażenia.
- Diagnostyka morfologiczna: rozpoznanie jest potwierdzone, gdy w badaniu mikroskopowym rozmazów krwi zostaną stwierdzone morule w neutrofilach (rzadziej w eozynofilach) (*A. phagocytophilum*) lub płytkach krwi (*A. platys*). Aby zwiększyć czułość diagnostyczną, należy wykonać rozmaz z kożuszka. Wynik dodatni powinien zostać potwierdzony badaniami PCR.

2.2.3.f. Zwalczanie

Leczenie

Leczenie anaplazmozy polega na podawaniu leków zwalczających riketsje wraz ze stosowaniem leczenia wspomagającego. Najczęściej stosowane są tetracykliny, z których doksycyklina w dawce 10 mg/kg m.c. podawana przez ponad 3-4 tygodnie jest najczęściej stosowanym schematem leczenia. W przypadku prawidłowo prowadzonego leczenia, rokowanie zakażeń *A. phagocytophilum* jest dość dobre.

Zapobieganie

Podstawową metodą zapobiegania zakażeniom *Anaplasma* jest skuteczne ochrona przeciwko infestacji kleszczy (patrz Przewodnik ESCCAP 3: Pasożyty zewnętrzne część 1).

2.2.3.g. Znaczenie dla zdrowia publicznego

Zakażenia *A. phagocytophilum* stwierdzano u ludzi. W każdym przypadku czynnikiem przenoszącym były kleszcze, nie wykazano przenoszenia bezpośrednio z zakażonych psów na ludzi.

2.2.4. Borelioza – choroba z Lyme

2.2.4.a. Czynniki zakaźne i wektory

Istnieje obecnie 11 poznanych gatunków / genotypów z grupy *Borrelia burgdorferi* (=sensu lato), które należą do krętków zakażających wiele gatunków ssaków i ptaków i które przenoszone są przez kleszcze (*Ixodes ricinus*, *I. hexagonus* i *I. persulcatus*). Zakażenia ludzi stanowią istotny problem zdrowia publicznego i chociaż u psów stwierdzano zakażenia tym czynnikiem zakaźnym, nie mają one większego znaczenia klinicznego. Ludzie, tak jak u psy zakażają się *Borrelia* w wyniku kontaktu z kleszczem, nie ma współzależności pomiędzy psem i człowiekiem w zakresie przenoszenia tego czynnika zakaźnego. Stwierdzono również dodatnie wyniki prób serologicznych u kotów, ale, o ile choroba ta występuje u tego gatunku, jest ona u kotów słabo poznana i stąd brakuje danych odnośnie stopnia zachorowalności, objawów klinicznych i możliwości leczenia boreliozy u kotów.

2.2.4.b. Biologia i przenoszenie

- Obecnie kleszcze z rodziny Ixodidae i większość gatunków *Ixodes* są uznawane za wektory dla *B. burgdorferi*
- Larwy, nimfy i osobniki dorosłe kleszczy mogą zakazić się *Borrelia* w trakcie pobierania krwi u zakażonego „żywiciela rezerwuarnego”, zwierzęcia, u którego czynnik zakaźny utrzymuje w czasie długotrwałego zakażenia. Kleszcze mogą również zostać zakażone podczas pobierania krwi, gdy dojdzie do przeniesienia krętków z zainfekowanych kleszczy, które równocześnie odżywiają się na tym samym żywicielu.
- Rozpoznano wiele gatunków zwierząt, które mogą być rezerwuarami *Borrelia* w Europie, wśród nich znajduje się wiele ssaków i ptaków.
- *Borrelia* u kleszczy przedostaje się do gruczołów ślinowych i jest przenoszona pomiędzy stadiami rozwojowymi, ale nie występuje pionowe przenoszenie się infekcji.
- Kleszcz musi być przyklejony przez co najmniej 16–24 godziny zanim dojdzie do przeniesienia patogenu do nowego nosiciela.
- *Borrelia* pozostaje w skórze nosiciela przed rozprzestrzenieniem się w organizmie. W niektórych przypadkach, zanim dojdzie do zakażenia ogólnoustrojowego, może minąć do 4 tygodni.

2.2.4.c. Występowanie w Europie

Tak jak można się tego spodziewać, endemiczne obszary występowania boreliozy związane są z występowaniem kleszczy. W ciągu ostatnich dwudziestu lat opublikowano wiele wyników badań na temat prevalencji i zmienności genetycznej w grupie *B. burgdorferi* w Europie. Borelioza występuje w całej Europie, z wyjątkiem szczególnie gorących krańców południowych i szczególnie zimnych krańców północnych.

2.2.4.d. Objawy kliniczne

Borelioza jest dobrze poznaną chorobą u ludzi, ale do chwili obecnej nie potwierdzono jej wyraźnie u psów i u około 95% zakażonych psów choroba przebiega bezobjawowo. Opisano „artropatię z Lyme”: charakteryzującą się kulawiznami wynikającymi z zajęcia jednego lub więcej stawów; szczenięta mogą być w grupie wyższego ryzyka zachorowania na tego rodzaju zapalenie wielostawowe. „Nefropatia z Lyme”: istnieje wiele doniesień o psach serododatnich w kierunku *Borrelia*, u których rozpoznano zapalenie kłębuszków nerkowych pochodzenia immunologicznego, ale konieczne są dalsze badania, w celu wyjaśnienia, czy występuje tutaj jakiś związek. U niektórych psów pojawia się gorączka, której towarzyszą kulawizny.

U naturalnie zakażonych kotów kliniczna postać choroby występuje rzadko.

2.2.4.d. Rozpoznanie

- **Diagnoza bezpośrednia:** Wykrycie obecności *Borrelia* w hodowli, badaniu cytologicznym lub PCR może być trudne, czasochłonne i kosztowne. Mikroorganizm ten rzadko stwierdzany jest we krwi, moczu, płynie stawowym lub płynie mózgowo-rdzeniowym, ale może być wykryty w skórze i mazi stawowej.
- **Serologia:** Przeciwciała przeciwko *Borrelia* pojawiają się zazwyczaj w ciągu 3 do 5 tygodni po zakażeniu i mogą zostać wykryte za pomocą wielu dostępnych w handlu, ilościowych i jakościowych testów immunochromatograficznych. Niemniej jednak, dodatnie wyniki bardziej wskazują na kontakt z bakterią, niż na istnienie prawdziwej choroby. Jeżeli u psa podejrzanego o chorobę z Lyme wyniki testów serologicznych są dodatnie, zaleca się wykonanie Western Blot w celu sprawdzenia swoistych ścieżek. Na koniec, swoista reakcja przeciwciał na obecność peptydu C6 jest wysoce swoista dla ekspozycji psów na kontakt z *B. burgdorferi*.

2.2.4.f. Zwalczanie

Leczenie

Badania nad leczeniem choroby z Lyme u psów przyniosły różnorodne wyniki, ale odpowiedź na podanie antybiotyków powinna być zauważalna w ciągu 1-2 dni w przypadku zapalenia wielostawowego. W badaniach nad doświadczalnie zakażonymi psami stwierdzono, że leczenie z zastosowaniem antybiotyków nie eliminuje zakażenia u wszystkich psów. Lekiem z wyboru jest doksycyklina, w dawce 10 mg/kg m.c., doustnie raz dziennie, przez co najmniej 1 miesiąc.

Zapobieganie

- Dodatnie wyniki badań serologicznych u zdrowych psów mogą prowadzić do postawienia błędnej diagnozy lub rozpoczęcia niepotrzebnego leczenia wielu zwierząt, u których nigdy nie dojdzie do rozwoju choroby z Lyme.
- Serologiczne badanie przesiewowe może jednak dostarczyć danych na temat seroprewalencji i liczby osobników podatnych, co może przyczynić się do zwiększenia ostrożności właścicieli odnośnie infestacji kleszczy i ich zwalczania.
- Stosowanie szczepionek przeciwko *Borrelia* jest nadal przedmiotem dyskusji ze względu na występowanie wielu gatunków *Borrelia* w przyrodzie i z uwagi na fakt, że szczepionki te chronią jedynie przed zakażeniem *B. burgdorferi sensu stricto*.
- Zwalczanie kleszczy jest obecnie metodą z wyboru zapobiegania chorobie.

2.2.4.g. Znaczenie dla zdrowia publicznego

Psy i koty nie są rezerwuarem dla *B. burgdorferi* i stąd nie stanowią zagrożenia dla zdrowia publicznego z punktu widzenia możliwości przeniesienia choroby. Jednak kleszcze usuwane z powierzchni ciała psów lub kotów mogą zawierać patogen i powinny być ostrożnie usuwane, tak aby zapobiec przeniesieniu *Borrelia* na nowego żywiciela, w tym człowieka.

2.3. Choroby wirusowe przenoszone przez wektory

2.3.1.1.a. Czynniki i wektory

Tabela 16. Wirusy przenoszone przez wektory, które mogą zakażać psy i koty w Europie

Choroba	Czynnik chorobotwórczy	Nosiciele	Wektor
Europejskie odkleszczowe zapalenie mózgu ¹	wirus TBE, Flawiwirusy	psy, ludzie, konie; rezerwuuar: gryzonie, ptaki, lis rudy, przeżuwacze; nie występuje u kotów.	<i>Ixodes ricinus</i>
Choroba skokowa owiec	wirus choroby skokowej owiec ² , Flawiwirusy	naturalnie choroba występuje głównie u owiec i u pardwy szkockiej; czasami również u psów ³ , ludzi, koni, świń, bydła, kóz, jeleni hodowlanych; nie występuje u kotów.	<i>Ixodes ricinus</i> (możliwe inne metody przenoszenia)
Zakażenia wirusem Zachodniego Nilu	wirus Zachodniego Nilu ⁴ , Flawiwirusy	konie, ludzie, psy i koty ⁵ ; rezerwuuar: ptaki.	<i>Culex</i> spp. i inne komary (wirus Zachodniego Nilu również izolowany od kleszczy)

1 również znany jako wczesne letnie zapalenie opon mózgowych i mózgu.

2 blisko powiązany z wirusem TBE.

3 najczęściej u psów pasterskich i psów myśliwskich.

4 należy do kompleksu wirusa japońskiego zapalenia mózgu.

5 wirus Zachodniego Nilu wiązany był ze sporadycznie występującą chorobą u niewielkiej liczby innych gatunków, w tym psów i kotów, w trakcie intensywnych okresów lokalnej aktywności wirusa.

2.3.1.b. Biologia i przenoszenie

Do zakażenia dochodzi zazwyczaj w wyniku ugryzienia przez zakażonego kleszcza lub komara.

Wirus europejskiego odkleszczowego zapalenia mózgu: Zakażone mogą być larwy, nimfy i osobniki dorosłe kleszczy *I. ricinus*. Może dochodzić do między-stadialnego i czasami do pionowego przenoszenia zakażenia. Z uwagi na niską swoistość żywiciela dla *I. ricinus*, wirus może być przeniesiony na wiele różnych gatunków kręgowców, ale większość zakażeń pozostaje klinicznie niezauważalna. U ludzi opisano zakażenia spowodowane spożyciem niepasteryzowanego mleka.

Wirus choroby skokowej owiec: Do przeniesienia dochodzi w wyniku ugryzienia przez kleszcze *I. ricinus*, ale również poprzez kontakt z tkankami zakażonych zwierząt lub wraz z aerozolem w powietrzu, na przykład w rzeźniach i laboratoriach. Możliwe jest przeniesienie choroby przez żywność, w tym przez niepasteryzowane mleko, wieprzowinę lub tusze. Kleszcze zakażają się poprzez pobieranie krwi u zwierząt z wysokim zagęszczeniem wirusa we krwi, takich gatunków jak owce lub głuszce. U kleszczy dochodzi do przenoszenia międzystadialnego, a nie transowarialnego.

Wirus Zachodniego Nilu: Dzikie i domowe ptaki są głównymi nosicielami, ale występuje ogromne zróżnicowanie odnośnie potencjalnych nosicieli i wektorów. Ludzie i wiele gatunków ssaków (głównie konie) są nosicielami, z których nie dochodzi do przeniesienia się wirusa na innych nosicieli. Zakażenia, które zazwyczaj przebiegają bezobjawowo mają charakter sezonowy w klimacie umiarkowanym i do szczytu zakażeń dochodzi na półkuli północnej zazwyczaj wczesną jesienią.

2.3.1.c. Występowanie w Europie

Przypadki zakażenia wirusem europejskiego odkleszczowego zapalenia mózgu mogą pojawiać się na obszarach, na których występuje ich wektor - *I. ricinus*. W wielu europejskich krajach opisano występowanie obszarów endemicznych. Wirus ten wydaje się być wszechobecny, występuje w wielu strefach klimatycznych. Obecnie, w Europie wydaje się być ograniczony do basenu Morza Śródziemnego i do państw Europy wschodniej.

Tabela 17. Występowanie zakażeń wirusowych przenoszonych przez wektory u psów i kotów w Europie

Zakażenie	Kraje, w których potwierdzono wypadki zachorowań
Europejskie odkleszczowe zapalenie mózgu	Szwecja, Norwegia, Szwajcaria, Austria, Niemcy, Republika Czeska, północne Włochy, wschodnia Francja, Grecja
Choroba skokowa owiec	Wielka Brytania, Irlandia ¹
Zakażenia wirusem Zachodniego Nilu	Dotychczas nie opisano przypadków u psów i kotów w Europie. W wielu krajach europejskich, w ciągu ostatnich dwóch dekad opisywano fale epizootii u innych gatunków ² .

- 1 wirus wywodzący się prawdopodobnie od brytyjskiego izolatu wirusa choroby skokowej owiec powodował również zachorowania u zwierząt hodowlanych i ludzi w Norwegii. Pokrewne, ale istotnie różne wirusy wyizolowane zostały również u chorych owiec lub kóz w innych krajach europejskich, takich jak Hiszpania, Turcja, Grecja i Bułgaria.
- 2 Rumunia (ludzie, 1996-97), Republika Czeska (ludzie, 1997), Włochy (konie, 1998), Francja (konie 1962, 2000, 2006), Portugalia (konie, 2010).

2.3.1.d. Objawy kliniczne

Tabela 18. Objawy kliniczne zakażeń wirusowych przenoszonych przez wektory u psów

Zakażenie	Postać kliniczna
Europejskie odkleszczowe zapalenie mózgu	Nadostra letalna (3 do 7 dni), ostra (1 do 3 tygodni), przewlekła bezobjawowa ¹ (miesiące). W opisach przypadków tej choroby psy rasy rottweiler wydają się być spotykane najczęściej. Gorączka, osowiałość, apatia, wyniszczenie ² , ± ciężkie zapalenie mózgu; wielogniskowe objawy neurologiczne, drgawki wielomięśniowe, porażenia, stupor, przeczulica, niedowłady wynikające z uszkodzenia nerwów czaszkowych i ograniczone odruchy rdzeniowe.
Choroba skokowa owiec	Ostre wirusowe zapalenie opon mózgowych i mózgu, ale może również mieć przebieg bezobjawowy ¹ . Drżenia mięśniowe, kurcze, ataksja, gorączka, osowiałość, porażenia. Wirus choroby skokowej owiec związany jest przede wszystkim z występowaniem choroby u owiec, bydła lub ludzi, ale został również stwierdzony u koni, na obszarach występowania choroby. Zakażenia zwierząt domowych opisane zostały przede wszystkim na Wyspach Brytyjskich, ale można ich również spodziewać się w innych krajach, będących endemicznymi miejscami występowania <i>I. ricinus</i> .
Zakażenia wirusem Zachodniego Nilu	Wydaje się, że kliniczna postać choroby u psów zdarza się rzadko, opisano jedynie pięć przypadków w USA i Afryce. Gorączka, apatia, wyniszczenie, postępujące objawy neurologiczne, w tym sztywny chód, ataksja, porażenia, drgawki, zmienione zachowanie i zaniki świadomości.

- 1 często stwierdza się zakażenia flawiwirusami i serokonwersję przy braku objawów choroby.
- 2 u psów nie ma dwufazowego przebiegu, takiego jak opisany u ludzi.

2.3.1.e. Rozpoznanie

- Europejskie odkleszczowe zapalenie mózgu jest chorobą sezonową, której występowanie uzależnione jest od związanej z klimatem aktywności *I. ricinus*. Próbne rozpoznanie stawiane jest na podstawie objawów klinicznych i znanym ryzyku ekspozycji wynikającej z ugryzienia przez kleszcza na obszarach endemicznych występowania wirusa. Podwyższenie miana swoistych przeciwciał w próbkach pobranych z 2 do 3 tygodniową przerwą lub obecność swoistych przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym może potwierdzić rozpoznanie. Opisano reakcje krzyżowe pomiędzy różnymi flawiwirusami. W przeciwieństwie do innych flawiwirusów wiremia w przebiegu europejskiego odkleszczowego zakażenia mózgu jest zazwyczaj bardzo krótka i nie jest stwierdzana w trakcie występowania objawów klinicznych. W przypadkach szybkiego postępowania rozwoju choroby rozpoznanie potwierdzone jest w trakcie sekcji, w wyniku zbadania próbek histopatologicznych.
- W przypadku wirusowych zakażeń centralnego układu nerwowego, takich jak europejskie odkleszczowe zapalenie mózgu lub zakażeniem wirusem Zachodniego Nilu, w płynie mózgowo-rdzeniowym zakażonych psów stwierdza się pleocytozę mononuklearną.

- W zakażenia wywołanych wirusem choroby skokowej owiec występuje wzrost miana w teście hamowania hemaglutynacji.
- W celu wykrycia zakażeń wirusem Zachodniego Nilu stosuje się metody immunohistochemiczne, izolację wirusa i RT-PCR.
- Flawiwirusy są zazwyczaj eliminowane przez układ odpornościowy.

2.3.1.f. Zwalczanie

Leczenie

Kliniczna postać europejskiego odkleszczowego zapalenia mózgu leczona jest poprzez podawanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NSAIDs) oraz antybiotyków o szerokim zakresie działania, zalecane jest stosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego, w tym nawadniania. Podawanie glikokortykosteroidów poddawane jest w wątpliwość.

Zapobieganie

- Dla ludzi będących w grupie ryzyka zakażenia dostępne są bezpieczne i skuteczne szczepionki przeciwko wirusowi europejskiego odkleszczowego zapalenia mózgu, ale w przypadku psów nie istnieją żadne szczepionki, ani schematy szczepienia. Niektóre psy na obszarach endemicznych były szczepione, ale nie ustalono skuteczności działania szczepionki. Podstawową metodą zwalczania jest zapobieganie ekspozycji na kontakt z kleszczem.
- Zwierzęta, które przeżyją zakażenie wirusem choroby skokowej owiec i wyeliminują wirusa poprzez skuteczną reakcję humoralną pozostają seropozytywne i są chronione prawdopodobnie przez całe życie.
- Zapobieganie ugryzieniom przez komary poprzez prowadzenie strategii zapobiegawczych, takich jak stosowanie repelentów jest najważniejszą metodą zapobiegania zakażeniom wywoływanym przez wirusa europejskiego odkleszczowego zapalenia mózgu. Szczepionki dostępne są dla koni wystawionych na ryzyko zakażenia i prowadzona jest obecnie ocena skuteczności eksperymentalnej szczepionki dla psów i kotów.

2.3.1.f. Znaczenie dla zdrowia publicznego

Ostatnio dochodzi do wzrostu zainteresowania ryzykiem związanym z europejskim odkleszczowym zapaleniem mózgu u ludzi i psów.

Przypadki choroby skokowej owiec u ludzi zdarzają się bardzo rzadko, czasami stwierdzone są u pracowników rzeźni i laboratoriów. Nasilają się obawy odnośnie potencjalnego rozprzestrzeniania się wirusa Zachodniego Nilu w Europie oraz wzrostu ryzyka związanego z możliwym przenoszeniem tych zakażeń poprzez przetaczanie krwi i przeszczepianie organów.

Załącznik 1 – Zasady podstawowe

ESCCAP – (European Scientific Council Companion Animal Parasites - Europejska Rada Naukowa ds. Pasożytów u Zwierząt Towarzyszących) jest niezależną organizacją non-profit, która tworzy wytyczne i promuje dobre praktyki w zwalczaniu i leczeniu inwazji pasożytniczych u zwierząt towarzyszących. Przy odpowiednim doradztwie ryzyko zachorowań i przenoszenia pasożytów pomiędzy zwierzętami i ludźmi może być zminimalizowane. ESCCAP ma aspirację, której wyrazem jest wizja Europy, w której pasożyty zwierząt towarzyszących nie stanowią więcej zagrożenia dla zdrowia i komfortowego życia zwierząt i ludzi.

Istnieje ogromna zmienność w zakresie rodzajów i miejsc występowania pasożytów na całym obszarze Europy, a przewodniki ESCCAP reasumują i uwidaczniają istotne różnice jakie istnieją pomiędzy poszczególnymi częściami Europy, a tam gdzie jest to konieczne, zalecają również stosowanie swoistych metod zwalczania.

ESCCAP ma przeświadczenie, że:

- Lekarze weterynarii i właściciele zwierząt muszą powziąć działania w celu ochrony zwierząt przed inwazjami pasożytów.
- Lekarze weterynarii i właściciele zwierząt muszą powziąć działania w celu ochrony populacji zwierząt domowych przed ryzykiem związanym z podróżami i ich potencjalnymi konsekwencjami mającymi wpływ na zmiany w miejscowej sytuacji epizootycznej, zachodzącymi pod wpływem przewiezienia lub wywiezienia z tego miejsca nie-endemicznych gatunków pasożytów.
- Lekarze weterynarii, właściciele zwierząt i lekarzemedycyny powinni współpracować w celu ograniczania ryzyka związanego z przenoszeniem zoonotycznych chorób pasożytniczych.
- Lekarze weterynarii powinni być w stanie udzielać wskazówek właścicielom zwierząt odnośnie ryzyka związanego z inwazjami pasożytów i wiążącymi się z nimi chorobami oraz postępowania, jakie powinno być wdrożone w celu zminimalizowania tego typu ryzyka.
- Lekarze weterynarii powinni starać się edukować właścicieli zwierząt na temat pasożytów, aby umożliwić im odpowiedzialne postępowanie nie tylko w stosunku do zdrowia ich własnego zwierzęcia, ale również zdrowia innych zwierząt i ludzi żyjących w ich otoczeniu.
- W sytuacjach, w których jest to właściwe, lekarze weterynarii powinni przeprowadzać badania diagnostyczne, w celu ustalania statusu pasożytniczego, aby możliwe było zaproponowanie przez nich najlepszego możliwego rozwiązania.

W celu osiągnięcia powyższych celów, ESCCAP publikuje przewodniki w różnych formatach:

- Szczegółowe wytyczne dla lekarzy weterynarii i parazytologów weterynaryjnych.
- Tłumaczenia, fragmenty, adaptacje oraz streszczone wersje przewodników, które uwzględniają zróżnicowane potrzeby poszczególnych państw i regionów Europy.

Przewodniki ESCCAP są dostępne na stronie internetowej www.esccap.org.

Oświadczenie:

Dołożono wszelkich starań, aby wiedza zawarta w tych przewodnikach, która jest oparta na doświadczeniach ich autorów, była ścisła. Niemniej jednak, autorzy oraz wydawcy nie biorą odpowiedzialności za jakiegokolwiek konsekwencje wynikające z mylnej interpretacji zawartej w przewodnikach wiedzy, jak również nie stosuje się do tych przewodników żadnych zasad związanych z nadawaniem gwarancji. ESCCAP podkreśla, że w trakcie stosowania porad zawartych w jej przewodnikach, należy stale mieć na uwadze krajowe, regionalne oraz miejscowe regulacje prawne. Wszystkie dawki i wskazania do stosowania mogą być stosowane zgodnie z podanymi zasadami. Jednakże, lekarze weterynarii powinni zapoznawać się z informacjami zawartymi w ulotkach, w celu uzyskania wiedzy na temat zatwierdzonych miejscowo reguł przeprowadzania leczenia.

Przekładu z języka angielskiego dokonała lek. wet. Anna Kowalska

Konsultacje przekładu:

dr n. wet. Maciej Klockiewicz z Zakładu Parazytologii i Chorób Inwazyjnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej
SGGW w Warszawie

dr hab. n. wet. Jakub Gawor z Pracowni Parazytoz Zwierząt Domowych Instytutu Parazytologii im. W. Stefańskiego
Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Zwalczanie chorób przenoszonych przez wektory u psów i kotów

Adaptacja przewodnika ESCCAP Nr 5. Wydanie drugie - wrzesień 2012



ESCCAP Secretariat
The Mews Studio, Portland Road, Malvern
Worcestershire, WR14 2TA, United Kingdom
Tel: 0044 (0) 1684 568998
Fax: 0044 (0) 5603 102013
Email: esccap@btinternet.com
www.esccap.org

ESCCAP Company No: 5821601 Registered in England and Wales
Registered Office: Granta Lodge, 71 Graham Road, Malvern, Worcestershire, WR14 2JS, United Kingdom

ESCCAP Polska – Polska Rada Konsultacyjna do Spraw Parazytoz Zwierząt Towarzyszących
Al. Jerozolimskie 158, 02-325 Warszawa
KRS 0000374314
www.esccap.pl

ISBN 978-1-907259-35-7