

Możliwości zapobiegania rodokokozie źrebiąt

Lucjan Witkowski¹, Jarosław Kaba¹, Magdalena Rzewuska², Jerzy Kita¹

Zakład Chorób Zakaźnych i Epidemiologii Katedry Nauk Klinicznych¹ oraz Zakładu Bakteriologii i Biologii Molekularnej Katedry Nauk Przedklinicznych² Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Rodokokoza jest zakaźną, bakteryjną chorobą źrebiąt, przebiegającą najczęściej z objawami klinicznymi bronchopneumonii. Choroba występuje na całym świecie i jest ważnym problemem oraz przyczyną dużych strat w odchowcie źrebiąt. Rozpoznawanie wymaga zastosowania badań dodatkowych i w związku z tym jest trudne w praktyce terenowej. Choroba wymaga długotrwałego leczenia, a możliwości profilaktyki są ograniczone (1, 2, 3, 4).

Etiologia

Rodokokozę źrebiąt wywołuje bakteria *Rhodococcus equi* (wcześniej zwana *Corynebacterium equi*). Chorują przede wszystkim konie, ale sporadyczne zakażenia stwierdzane są również u innych gatunków zwierząt, np. kóz, psów, kotów, bydła czy świń. Bakteria stanowi także zagrożenie dla ludzi z osłabioną odpornością, np. po przeszczepach lub w przebiegu AIDS.

We wszystkich szczepach *R. equi* izolowanych od chorych źrebiąt stwierdza się obecność silnie immunogennego białka ściany komórkowej, o masie cząsteczkowej 15–17 kDa, tzw. białka związanego ze zjadliwością (virulence-associated protein – VapA). Szczepy pozbawione tego białka są niepatogenne dla źrebiąt. Z kolei w genomie szczepów izolowanych od świń stwierdza się obecność białka VapB o masie cząsteczkowej 20 kDa. Natomiast bakterie izolowane od ludzi, rzadziej od bydła i kóz, mogą zawierać zarówno geny kodujące białka VapA, jak VapB, lub być ich całkowicie pozbawione. Znane są także inne białka Vap (C, D, E, F, G, H), które mają jednak niewielki wpływ na zjadliwość bakterii (5, 6, 7, 8, 9, 10).

Pałeczka *R. equi* jest zaliczana do flory przewodu pokarmowego i górnych dróg oddechowych zwierząt roślinożernych, jak konie, bydło, kozy, owce oraz wszystkożernych, jak świnię (8, 11, 12). W jednym gramie kału dorosłego, zdrowego konia liczba bakterii wynosi 10^2 – 10^3 CFU. Natomiast u źrebiąt z rodokokozą osiąga 10^6 – 10^8 CFU/g, co prawdopodobnie jest główną przyczyną zanieczyszczenia środowiska stadnin zjadliwymi szczepami

(3, 13). *Rhodococcus equi* jest saprofitem glebowym szeroko rozpowszechnionym w środowisku. W największej liczbie występuje w powierzchniowych warstwach gleby. Bakteria ta jest oporna na czynniki środowiskowe, takie jak wysoka temperatura i niska wilgotność. W odpowiednich warunkach (temperatura otoczenia powyżej 10°C, pH 7,3, wilgoć) może się namnażać. Istotne znaczenie ma obecność pochodzących z kału koni lotnych kwasów tłuszczowych, będących stymulatorem wzrostu bakterii. Opisane warunki panują w glebie pastwisk i padoków większości stadnin. W optymalnych warunkach namnażanie *R. equi* w środowisku może być bardzo szybkie. Obserwowano nawet 10 000-krotny wzrost liczby bakterii w ciągu 2 tygodni. W gramie gleby mogą być obecne miliony zjadliwych *R. equi*. W ciepłe i suche dni zwiększa się zapylenie miejsc przebywania źrebiąt i znacznie wzrasta liczba bakterii w powietrzu. Co ciekawe, znacznie większa liczba bakterii obecna jest w powietrzu stajni niż na wybiegach. Stanowi to potencjalne zagrożenie

Preventive measurements in rhodococcosis in foals.

Witkowski L., Kaba J., Rzewuska M., Kita J., Division of Infectious Diseases and Epidemiology, Department of Clinical Sciences and Division of Bacteriology and Molecular Biology, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW.

Rhodococcus equi is an important infectious agent in foals from 1 to 6 month of age. Infection is usually subclinical to chronic bronchopneumonia. The progress of disease is slow and animals can compensate very well the loss of lung function. In some cases extrapulmonary, intestinal manifestations and arthritis may develop. The majority however, has only clinical signs of pneumonia. *Rhodococcus equi* infection in foals tends to occur as enzootic disease with some farms heavily infected with virulent strains. When the diagnosis is completed antimicrobial treatment is introduced and it takes between 4 and 9 weeks, often with careful prognosis. Prophylactic measurements include improvement of management and immunoprophylaxis. *R. equi* is facultatively intracellular pathogen and cell-mediated immunity is regarded to play major role in both resistance and clearance from the disease. The aim of this article was to present current strategies of prevention of rhodococcosis in foals with the use of both active and passive immunization.

Keywords: rhodococcosis, diagnosis, immunoprophylaxis, foals.

dla zdrowia źrebiąt, zwłaszcza że do zakażenia źrebięcia wystarczy 10^4 CFU (8, 9, 10, 11, 12, 14, 15).



Ryc. 1. Ropne zmiany w płucach źrebięcia z rodokokozą



Ryc. 2. Ropne zmiany w przewodzie pokarmowym źrebięcia z rodokokozą

Występowanie

Rodokokoza jest problemem w hodowli koni na całym świecie, także w Polsce (16, 17, 18, 19, 20). Choroba występuje endemicznie w części stadnin, w części jest stwierdzana sporadycznie, a w większości nie występuje lub nie jest rozpoznawana (3, 8, 12). W stadninach, w których choroba występuje, jest poważnym problemem i przyczyną znacznych strat hodowlanych oraz ekonomicznych. Chorobowość jest zróżnicowana. Wynosi przeważnie od 10 do 20%, ale może sięgać nawet 100%. Śmiertelność odpowiednio leczonych źrebiąt wynosi 10–30%, w przypadku źrebiąt nieleczonych sięga 80% (1, 12, 17, 21, 22, 23, 24, 25). W powszechnej wśród lekarzy i hodowców opinii choroba stwierdzana jest częściej u koni ras gorącokrwistych, uznawanych za bardziej wrażliwe na zakażenie. U źrebiąt innych ras i koni dorosłych do zachorowań dochodzi sporadycznie i zwykle dotyczy osobników z osłabioną odpornością (21, 22, 25, 26, 27).

Patogeneza

Na całym świecie do zakażeń *R. equi* u źrebiąt dochodzi w cieplej i suchej porze roku, kiedy źrebięta w wieku kilku miesięcy przebywają na zapyłonych padokach i pastwiskach, ale także w zapyłonych i źle wentylowanych stajniach. W Polsce większość zachorowań stwierdzana jest od maja do lipca, ale pojedyncze przypadki notowane są między marcem a październikiem (15, 20, 25, 27, 28, 29).

Do zakażenia dochodzi przeważnie drogą aerogenną, poprzez wdychanie pyłu

zawierającego bakterie, rzadziej drogą alimentarną, w wyniku połykania płwociny zawierającej *R. equi* lub spożywania zanieczyszczonej karmy, w pojedynczych przypadkach w wyniku zanieczyszczenia ran lub drogą śródmaciczną (10, 12, 30, 31). Z ostatnich badań wynika, że ma to prawdopodobnie miejsce w pierwszych dniach życia. Okres inkubacji choroby jest długi i może wahać się od 30 do 90 dni. Chorują źrebięta w wieku od 3 tygodni do 6 miesięcy, jednak najczęściej między 1 a 3 miesiącem życia (1, 3, 8, 10, 24, 25, 26, 29, 31, 32).

W patogenezie zakażenia *R. equi* odgrywa rolę wiele czynników zależnych od zarazka, takich jak otoczka polisacharydowa, obecność lipoglikanów, mechanizm wiązania jonów żelaza i egzoenzymy określane jako equi factor (fosfolipaza C, oksydaza cholesterolowa i fosfohydrolaza cholinowa). Zasadnicze znaczenie ma jednak białko VapA (2, 33). Mechanizm chorobotwórczości *R. equi* nie został jak dotąd całkowicie poznany. Po wnikięciu do organizmu bakterie są fagocytowane, ale przeżywają i namnażają się wewnątrz makrofagów, w czym istotną rolę odgrywa białko VapA. Zakażenie szerzy się w organizmie drogą hematogenną. W miejscu namnażania się bakterii dochodzi do uszkodzenia okolicznych tkanek, a z czasem do powstania ropnia otoczonego torebką łącznotkankową (1, 3, 5, 6, 9, 10, 26, 29).

Objawy kliniczne

W przebiegu rodokokozy u źrebiąt najczęściej obserwowane jest ropno-ziarniakowe zapalenie oskrzeli i płuc, przebiegające z tworzeniem się ropni i z ropnymi

zmianami w regionalnych węzłach chłonnych. Najczęściej obserwowanymi objawami klinicznymi jest duszność i przyspieszenie tętna. Stopień nasilenia objawów jest bardzo różny. Obserwuje się zarówno niewielkie przyspieszenie akcji oddechowej (powyżej 40 oddechów/min.), jak i jej znaczny wzrost (80–100 oddechów/min.) z towarzyszącym oddychaniem brzuszным i rozszerzeniem nozdrzy, a nawet sinicą błon śluzowych. Temperatura ciała wzrasta przeważnie do 39,5–40,5°C, ale może przekraczać 41°C lub pozostawać w zakresie fizjologicznej normy. Kaszel czy wypływ z nosa (surowiczoro-ropny lub ropny) może pojawiać się tylko u części źrebiąt, niezależnie od innych objawów. Zwierzęta na ogół zachowują dobrą kondycję, chociaż mogą być osowiałe, nie mieć apetytu i w konsekwencji tracić na wadze (1, 3, 20, 25, 26).

U około 30–50% źrebiąt proces chorobowy obejmuje przewód pokarmowy. Do objawów klinicznych dołączają się wtedy bóle morzyskowe i biegunka, wyjątkowo wodobrzusze (1, 25, 26). U 10–30% źrebiąt w przebiegu choroby obserwowane są zmiany tła immunologicznego w gałkach ocznych i stawach (1, 24, 25). W pojedynczych przypadkach dochodzi do ropnego zapalenia stawów i kości, najczęściej kręgosłupa. Objawy kliniczne są wtedy różnicowane: stwierdza się zwykle niechęć do ruchu, sztywność chodu, obrzęk okolicy stawu, a w cięższych przypadkach silną kulawiznę, niedowład kończyn, niezdolność ruchów lub tzw. zespół końskiego ogona (1, 26). Opisano także inne objawy towarzyszące, np. wrzodziejące zapalenie naczyń chłonnych, zapalenie tkanki łącznej, ropnie podskórne i ropnie węzłów chłonnych zuchwowych czy wysięk ropny w przedniej komorze oka. Znane są także pojedyncze przypadki ronień (1, 25, 26).

Czas trwania choroby wynosi od kilku dni do 3 miesięcy, przeważnie od 3 do 5 tygodni. Choroba może mieć także przebieg ostry, a nawet nadostry. Bardzo silne objawy kliniczne pojawiają się w takim przypadku nagle, a źrebięta padają przeważnie w ciągu 24–48 godzin. Zdarzają się również nagłe upadki niepoprzedzone objawami klinicznymi. Sekcyjnie, w płucach obserwowane są zaawansowane zmiany anatomopatologiczne (1, 3, 20, 25, 26).

Zmiany anatomopatologiczne

Najczęściej obserwowanymi zmianami sekcijnymi jest ropne zapalenie płuc i oskrzeli z obecnością ropni w płucach i regionalnych węzłach chłonnych. Zarówno wielkość, jak i liczba powstających ropni jest zmienna: od bardzo drobnych i licznych, przybierających postać prosówkową, do pojedynczych zlewających się, dużych zmian. Sporadycznie stwierdza się

obecność włókniaka i płynu w klatce piersiowej. Regionalne węzły chłonne są zazwyczaj powiększone, przekrwione, czasem z obecnością drobnych ognisk ropno-ziarniniakowych, lub całkowicie zmienione. Histopatologicznie dominują cechy zapalenia ropno-ziarniniakowego. Wczesne zmiany charakteryzują się naciekiem komórkowym w świetle oskrzelików z przewagą makrofagów, wielojądrowych komórek obrzymych i granulocytów obojętnochłonnych. W przegrodach międzypęcherzykowych obserwowane są nieliczne limfocyty i komórki plazmatyczne. Widoczne są liczne, uszkodzone, wypełnione bakteriami fagocyty (25, 26, 31, 34). W obrębie przewodu pokarmowego stwierdzone jest rozsiane, wrzodziejące zapalenie jelit cienkiego oraz ślepego i okrężnicy. Mogą tworzyć się ropnie w ścianie jelit i węzłach chłonnych krezkowych. Histopatologicznie obserwowane jest ropno-ziarniniakowe zapalenie tkanki limfatycznej i włóknikowo-martwicowe zapalenie błony śluzowej jelit (26, 30, 34). W zależności od przebiegu choroby zmiany anatomopatologiczne mogą być stwierdzone w stawach, kościach, gałkach ocznych i naczyniach chłonnych. Obserwowane są także ropnie w narządach wewnętrznych, np.: nerkach, wątrobie, śledzionie czy łożysku (1, 25, 26).

Mechanizmy odporności

Mimo wielu badań nad odpornością źrebiąt, wiele problemów pozostaje nadal nierozwiązanych. Dotyczy to także mechanizmów odpornościowych w przebiegu rodokokozy. Wiadomo, że występują znaczne różnice w odporności między źrebiętami a końmi dorosłymi, zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym. Zwłaszcza mechanizmy odporności miejscowej w drogach oddechowych są u źrebiąt mniej wydajne, co sprawia, że odpowiedź układu immunologicznego na zakażenie nie jest wystarczająco szybka. Teoretycznie wszystkie źrebięta we wczesnym okresie życia są narażone na zakażenie. Jednak większość jest w stanie wytworzyć odporność chroniącą przed chorobą, a konie dorosłe są całkowicie odporne. Nie wiadomo, dlaczego w stadninach z enzootycznie występującą rodokokożą choruje tylko część populacji. Czynniki predysponujące źrebięta do zachorowania nie są nadal poznane. Przypuszcza się, że mogą to być inne zakażenia, np. końskim herpeswirusem typu 2 (EHV-2), predyspozycje genetyczne lub różnego rodzaju niedobory immunologiczne (35, 36, 37).

Prawdopodobnie główną rolę w odporności przeciwko *R. equi* odgrywa odpowiedź komórkowa typu Th1 (w tym także w obrębie dolnych dróg oddechowych), podczas gdy u źrebiąt lepiej wykształcona

jest odpowiedź immunologiczna humoralna typu Th2. Mniejsza zdolność aktywacji makrofagów u młodych zwierząt może być także jednym z czynników zwiększających podatność na zakażenie. Ponadto przypuszcza się, że u immunokompetentnych dorosłych koni mechanizmy obrony przeciwko *R. equi* mogą być niezależne od prezentacji antygeny w kontekście MHC klasy I. Sugeruje to istnienie nieklasycznej drogi przetwarzania i prezentacji antygeny, podobnie jak ma to miejsce w trakcie zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* (37, 39). Do niedawna uważano, że zwiększona podatność źrebiąt na zakażenie jest związana z utratą odporności siarowej w 2–3 miesiącu życia, ale wyjaśnienie jej udziału jest znacznie bardziej skomplikowane (9, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45). Swoiste przeciwciała przeciwko różnym antygenom *R. equi* występują u większości koni, w tym u źrebiąt do 3 miesiąca. Chorobę obserwowano także u źrebiąt z wysokim poziomem tych przeciwciał. Stwierdzono jednak różnice w produkcji przeciwciał klasy IgG przeciwko białku VapA u koni dorosłych i źrebiąt, co może częściowo tłumaczyć odporność koni dorosłych na zakażenie (29, 40, 41, 45, 46). Prawdopodobnie funkcje ochronne pełnią przeciwciała IgG_A i IgG_B, dominujące u doświadczalnie zakażonych koni dorosłych. Opsonizacja *R. equi* tymi przeciwciałami przyspiesza fuzję fagolizosomalną i znacząco zwiększa zdolności bakteriobójcze makrofagów (29, 34, 41). Natomiast u źrebiąt odporność zależna od przeciwciał obserwowana jest dopiero od około 3 miesiąca życia, a u chorych dominują przeciwciała IgG_B i IgG_T. Przeciwciała IgG_T nie aktywują dopełniacza po związaniu z antygenem, a mogą hamować jego aktywację przez inne izotypy immunoglobulin (2, 3, 5, 9, 25, 37, 44, 45, 46).

Rozpoznanie i leczenie

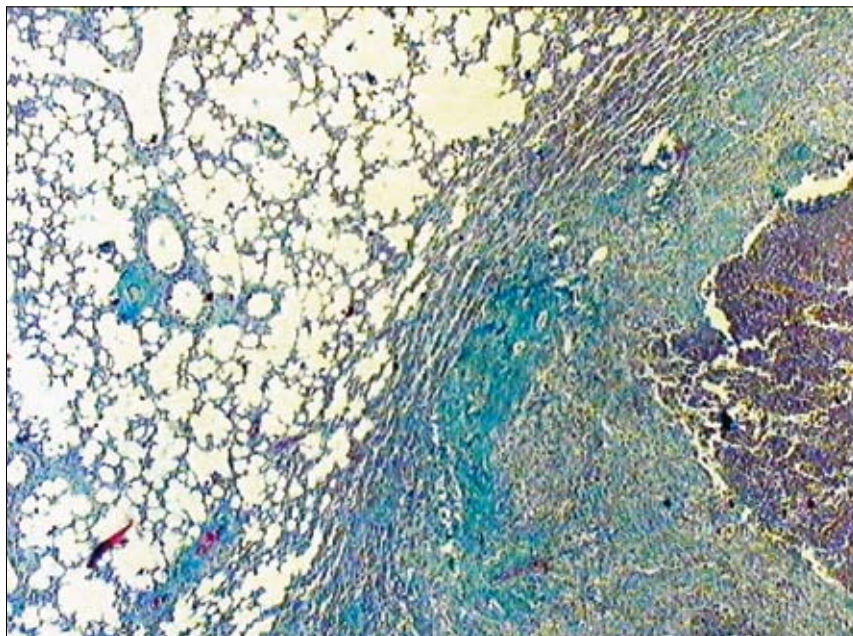
Wczesne rozpoznanie rodokokozy umożliwia rozpoczęcie właściwego leczenia, co pozytywnie wpływa na rokowanie i znacząco zmniejsza liczbę upadków. Ma to oczywiście przełożenie na wyniki ekonomiczne i hodowlane stadniny. Jednak diagnostyka choroby jest trudna i wymaga dużego doświadczenia klinicznego oraz stosowania badań dodatkowych. Wczesne rozpoznanie jest poważnym problemem, zwłaszcza w stadninach, w których dotychczas nie stwierdzano rodokokozy u źrebiąt. Objawy kliniczne są nieswoiste i na ich podstawie nie można odróżnić zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanego przez *R. equi* od zakażenia innymi patogenami. Ponadto powolny przebieg procesu chorobowego, połączony z nadzwyczajną zdolnością źrebiąt do kompensacji postępujących zmian w płucach, skutkuje

brakiem wyraźnych objawów klinicznych, co znacznie utrudnia rozpoznanie. Zmiany osłuchowe są zmienne, trudne do uchwycenia i często nie odzwierciedlają stopnia zaawansowania choroby. Kiedy pojawiają się silne objawy kliniczne, szanse wyleczenia źrebięcia są niewielkie (1, 3, 25).

W stadninach z endemicznie występującą rodokokożą zalecane jest codzienne badanie kliniczne źrebiąt. Wskazany jest monitoring liczby białych krwinek, ewentualnie stężenia fibrynogenu od 2–4 tygodnia do 4–5 miesiąca życia. Są to parametry nieswoiste. Wzrost ich poziomu następuje przy różnego tła stanach zapalnych, a u poszczególnych zwierząt występują znaczne wahania i różnice osobnicze. Diagnostyczna wartość jest natomiast wykonywanie oznaczeń co 2 tygodnie. W diagnostyce przydatne jest także badanie rentgenowskie i w mniejszym stopniu ultrasonograficzne. Ich zastosowanie ograniczone jest jednak aspektami technicznymi. Badanie rentgenowskie wymaga aparatu o odpowiednich parametrach, zdolnego do prześwietlenia klatki piersiowej źrebięcia. Natomiast ultrasonografia umożliwia wykrycie zmian tylko w przestrzeniach międzyżebrowych w powierzchniowych częściach klatki piersiowej (1, 2, 4).

W diagnostyce choroby za „złoty standard” uznawane jest stwierdzenie obecności *R. equi* w wydzielinie tchawiczo-oskrzelowej (1, 3). Opracowano metodę pobierania popłuczyn z dolnych dróg oddechowych z zastosowaniem cienkiego, jałowego, silikonowego kateteru wprowadzanego donosowo. Jest to łatwe technicznie, nieinwazyjne i bezpieczne oraz nie wymaga specjalistycznego i drogiego sprzętu. Umożliwia tanie i wielokrotne pobieranie materiału w praktyce terenowej. Z wielu dostępnych metod wykrywania bakterii najczęściej stosowane jest klasyczne badanie mikrobiologiczne, ze względu na techniczną łatwość i niski koszt oraz wysoką czułość i swoistość (1, 13, 24, 32, 47, 48).

Rodokokoza wymaga odpowiedniego i długotrwałego leczenia. Ze względu na ryzyko selekcji szczepów opornych oraz synergistyczne działanie stosuje się kombinację antybiotyków makrolidowych: kłarytromycyny, azytromycyny lub erytromycyny z ryfampicyną. Niestety, leki te wywołują wiele skutków ubocznych. Erytromycyna może wywoływać zapalenie jelit i biegunkę, czasem przebiegającą ostro i niekiedy prowadzącą do śmierci. Opisano także występowanie hipertermii i zaburzeń oddechowych. Nie bez znaczenia pozostaje jej działanie nefrotoksyczne i hepatotoksyczne. Zastosowanie kłarytromycyny lub azytromycyny jest bardziej skuteczne i obciążone mniejszym ryzykiem działań



Ryc. 3. Zapalenie ropno-ziarniniakowe płuc; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 100 × (fot. M. Sobczak-Filipiak)

niepożądanym. U części leczonych źrebiąt także obserwowano biegunkę, jednak nie tak ciężką jak przy zastosowaniu erytromycyny. Dlatego konieczne jest podawanie preparatów probiotycznych. Ryfampicyna z kolei może prowadzić do spadku kondycji, osłabienia oraz pocenia się źrebiąt. Jest wydalana z moczem, śliną i łzami, które w czasie leczenia mogą przybierać zabarwienie czerwono-pomarańczowe. Zastosowanie innych chemioterapeutyków jest dyskusyjne, nawet jeżeli wyniki antybiogramu przemawiają za ich potencjalną skutecznością. Właściwości farmakokinetyczne mogą im uniemożliwiać osiągnięcie stężenia terapeutycznego w miejscach występowania zarazki. Antybiotykoterapia powinna być prowadzona przez 3–9 tygodni, a nawet dłużej. Podjęcie decyzji o zakończeniu leczenia jest trudne, ponieważ ustąpienie objawów klinicznych nie świadczy o likwidacji procesu chorobowego. Zbyt wczesne przerwanie terapii skutkuje szybkim nawrotem choroby, zwykle o cięższym przebiegu i gorszym rokowaniu. Dlatego wskazane jest monitorowanie parametrów hematologicznych oraz wykonywanie badań radiologicznych lub ultrasonograficznych przez cały czas trwania leczenia i 2–3 tygodnie po jego zakończeniu. Leczone źrebięta wymagają dobrych warunków zoohigienicznych oraz terapii wspomagającej.

Szybka diagnoza i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia pozwala zwykle na zmniejszenie śmiertelności źrebiąt do kilku, kilkunastu procent. Dla porównania śmiertelność nieleczonych źrebiąt wynosi około 80% (1, 17, 21, 24, 27, 49, 50). Nie stwierdzono długoterminowych skutków choroby dla zdrowia źrebiąt. Po wyleczeniu konie użytkowane sportowo osiągają zbliżone wyniki do tych, które nie chorowały (21, 51).

Profilaktyka – zabiegi zoohigieniczne

W celu ograniczenia występowania rodokokozy, pomimo braku jednoznacznych dowodów skuteczności, zaleca się wiele zabiegów zoohigienicznych, niestety czasochłonnych i pracochłonnych, a nieraz bardzo kosztownych. Chorobę częściej stwierdza się w stadninach istniejących od dłuższego czasu, o dużej powierzchni, ze znaczną liczbą koni i dużą populacją sezonowo utrzymywanych kłaczy i źrebiąt. Dlatego zaleca się zmniejszenie liczebności i zagęszczenia zwierząt. Opinie co do skuteczności takiego postępowania są jednak podzielone, gdyż przypadki zachorowań obserwuje się także w małych stadninach z obsadą zaledwie kilku koni i istniejących od kilku lat. Do niedawna uważano, że endemiczne występowanie rodokokozy w stadninach ma związek z zanieczyszczeniem środowiska kałem koni i zjadliwymi szczepami *R. equi*. Jednak, w świetle ostatnich badań nie ma to bezpośredniego wpływu na występowanie choroby. Pomimo tego, zalecane jest ciągłe usuwanie nawozu ze stajni i padoków oraz nieużywanie go do nawożenia pastwisk. Rodokokoza nie przenosi się drogą kontaktową, jednak zaleca się izolację chorych źrebiąt i natychmiastowe usuwanie ich kału w celu ograniczenia zanieczyszczenia środowiska. Mimo braku jednoznacznych dowodów, powszechnie uznaje się, że występowanie zakażeń *R. equi* u źrebiąt związane jest ze stopniem zapylenia powietrza. Większa liczba przypadków zachorowań obserwowana jest w stadninach o pylistym gruncie, przy suchej i wietrznej pogodzie. Dlatego zalecane jest zraszanie dróg i padoków, obsiewanie trawą wszelkich możliwych powierzchni na terenie stadnin oraz ulepszanie pokrywy roślinnej pastwisk.

Ważne jest także zapewnienie dobrych warunków zoohigienicznych w stajniach, zwłaszcza właściwej wentylacji. Proponuje się także przesunięcie terminów porodów na zimę, tak by w okresie największego narażenia na chorobę (sucha, ciepła pora roku) źrebięta miały powyżej 6 miesięcy życia. Jest to często niemożliwe do wprowadzenia np. w hodowli koni pełnej krwi angielskiej (1, 8, 11, 15, 20, 22, 27, 50, 52).

Profilaktyka – immunizacja bierna

W niektórych krajach powszechnie stosowanym sposobem profilaktyki rodokokozy jest podawanie surowic odpornościowych od hiperimmunizowanych dawców. Aktualnie na rynku dostępne są komercyjne preparaty czterech firm: dwóch ze Stanów Zjednoczonych oraz po jednej z Wielkiej Brytanii i Argentyny. Ze względu na wysokie koszty zastosowanie tej metody w polskich stadninach jest ograniczone. Ponadto wyniki badań naukowych nad jej skutecznością są niejednoznaczne, a opinie podzielone. Według części badań metoda ta jest skuteczna: ogranicza zachorowania źrebiąt zarówno po naturalnej ekspozycji, jak i po zakażeniu doświadczalnym. Jednak według niektórych autorów jej skuteczność jest niewielka lub niewystarczająca. Mechanizm działania tej metody nie został dokładnie poznany. Za główny składnik zapewniający odporność uznawane są swoiste przeciwciała anty VapA i anty VapC. Jednak wykazano brak różnic w skuteczności działania osocza od koni hiperimmunizowanych i nieimmunizowanych. Pozwala to sądzić, że do ochrony przed zakażeniem wystarczy niewielka ilość przeciwciał albo odporność zależy od innych składników osocza, jak składniki dopełniacza, interferon i inne cytokiny. Wszystkie badania potwierdzające skuteczność tej metody odnoszą się do podawania osocza zanim dojdzie do zakażenia. Jej zastosowanie u zwierząt chorych jest nieskuteczne, co utrudnia jej stosowanie. Zaleca się podawanie preparatów osocza jak najwcześniej, zwłaszcza w stadninach z enzootycznie występującą chorobą. Najczęściej zalecany schemat to podanie pierwszej dawki w pierwszych dniach życia (od 1 do 10 dnia), a drugiej w wieku 3–4, a nawet 8 tygodni. Właściwy schemat podawania może różnić się w poszczególnych stadninach (4, 23, 27, 43, 53, 54, 55, 56, 57).

Profilaktyka – możliwości immunizacji czynnej

Większość źrebiąt nabywa odporność na zakażenie *R. equi* i pozostaje odporna przez całe życie. Z tego względu wydaje się możliwe uzyskanie właściwej odporności poprzez aktywną immunizację. Dotychczas, pomimo wielu badań na całym świecie, nie

udało się opracować wystarczająco skutecznej szczepionki, czego skutkiem jest brak na rynku komercyjnych preparatów. Jedynie w Argentynie dostępna jest szczepionka dla kłaczki o nazwie Rhodovac. Jednak jej zastosowanie w Polsce uniemożliwiają regulacje prawne. Ponadto opinie autorów co do rodzaju szczepionek, sposobu ich stosowania oraz skuteczności są podzielone, a niekiedy sprzeczne. Przeprowadzono wiele badań z zastosowaniem różnego rodzaju antygenów: żywych i zabitych bakterii, egzoenzymów equi factor, białka VapA czy syntetycznych determinant antygenowych tego białka. Podejmowano próby szczepienia zarówno kłaczki, jak i źrebiąt z różnym skutkiem (46, 58, 59).

Wykazano skuteczność podawania inaktywowanej szczepionki z całych komórek bakteryjnych z dodatkiem lub bez komponenty EHV-2 zarówno u źrebiąt, jak i kłaczki (60). Zastosowanie u źrebiąt szczepionki przeciwko EHV-2 (ISCOM) także pozwoliło na ograniczenie zachorowań w stadninie z endemicznie występującą rodokokozą (35). Jednak według części badań szczepienie źrebiąt zabitymi bakteriami czy egzoenzymami „equi factor” nie chroni przed doświadczalnym zakażeniem (61, 62). Zastosowanie u źrebiąt szczepionki zawierającej rozpuszczalne antygeny *R. equi*, w tym białka VapA i egzoenzymów („equi factor”), jest także nieskuteczne i nie chroni ich przed zachorowaniem po naturalnej ekspozycji. Jednak po immunizacji kłaczki tą szczepionką osiągnięto pozytywne wyniki (63). Natomiast według części autorów bierna immunizacja źrebiąt poprzez szczepienie kłaczki żywymi i zabitymi *R. equi* jest nieskuteczna ze względu na słabą odporność siarowką (55, 64). Według innych badań szczepienie kłaczki i źrebiąt szczepionką zawierającą antygen VapA wyekstrahowany Tritonem X-114 (APTX) okazało się nieskuteczne. Natomiast podanie źrebiętom osocza od immunizowanych tą szczepionką kłaczki chroniło je przed zakażeniem (59). Jednak w kolejnych badaniach po szczepieniu kłaczki podobną szczepionką otrzymano zadowalające wyniki. Ponadto szczepionka oparta na białku VapA okazała się bardziej immunogenna niż szczepionka z całych komórek *R. equi* (58).

Pozytywny efekt otrzymano również po doustnej immunizacji źrebiąt żywymi bakteriami. Immunizowane w ten sposób źrebięta osiągały wysoki poziom swoistych przeciwciał i były odporne na doświadczalne zakażenie (45, 65). Trwają także prace nad otrzymaniem szczepów atenuowanych *R. equi*, zastosowaniem szczepionek rekombinowanych BCG (Bacille Calmette-Guerin) prezentujących antygen VapA oraz szczepionkami DNA. Dotychczasowe badania nad szczepionkami DNA na myszach i koniach dały pozytywne efekty (66).

W warunkach terenowych podejmowano próby profilaktyki rodokokozy z użyciem autoszczepionek. Produkcja autoszczepionek jest prosta technicznie, łatwa i tania. Ponadto regulacje prawne umożliwiają powszechne ich zastosowanie w Polsce. Zastosowanie do produkcji miejscowych izolatów pozwala także na uniknięcie skutków możliwych różnic pomiędzy szczepami bakterii. W Polsce, w latach 70. ubiegłego wieku, w jednej ze stadnin uzyskano zadowalające efekty po zastosowaniu autoszczepionki z zabitych bakterii. Skuteczne okazało się szczepienie zarówno kłaczki, jak i źrebiąt pochodzących od nieimmunizowanych matek (19). Także w ostatnich latach w Polsce przeprowadzono badania z zastosowaniem autoszczepionki z całych komórek bakteryjnych inaktywowanych formaliną. Jej zastosowanie jest bezpieczne, podawanie łatwe i o wiele mniej pracochłonne oraz wielokrotnie tańsze niż w przypadku preparatów surowicy od hiperimmunizowanych dawców. Immunizacja kłaczki autoszczepionką pozwoliła na znaczne zmniejszenie zachorowań i upadków źrebiąt. W porównaniu z problemami diagnostycznymi, kosztami i skutkami ubocznymi leczenia oraz wartością hodowlaną i ekonomiczną narażonych na zakażenie źrebiąt, zastosowanie tej metody jest opłacalne. Świadczy o tym fakt jej wprowadzenia do profilaktyki rodokokozy w kilku stadninach w Polsce.

Ze względu na możliwe zaburzenia we wchłanianiu przeciwciał siarowych u źrebiąt optymalnym rozwiązaniem jest wykonywanie badań serologicznych w pierwszym dniu życia źrebiąt. Źrebięta z niskim poziomem przeciwciał matczynych powinny otrzymać dawkę osocza komercyjnego lub uzyskanego we własnym zakresie w stadninie. Zwiększa to odporność źrebiąt nie tylko na rodokokożę, ale także inne patogeny. Jest to stosowane w stadninach w kilku krajach (1, 2, 4, 35, 45, 58, 59, 60, 61, 63, 65, 66, 67).

Piśmiennictwo

- Giguere S., Prescott J.F.: Clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of Rhodococcus equi infection in foals. *Vet. Microbiol.* 1997, **56**, 313-34.
- Heidmann P., Madigan J.E., Watson J.L.: Rhodococcus equi pneumonia: clinical findings, diagnosis, treatment and prevention. *Clinical Techniques in Equine Practice.* 2006, **5**, 203-210.
- Prescott J.F.: Rhodococcus equi: an animal and human pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 1991, **4**, 20-34.
- Sellon D., Long M.: *Equine Infectious Disease.* Saunders, 2007, s. 281-295.
- Giguere S., Hondalus M.K., Yager J.A.: Role of the 85-kilobase plasmid and plasmid-encoded virulence-associated protein A in intracellular survival and virulence of Rhodococcus equi. *Infect. Immun.* 1999, **67**, 3548-3557.
- Takai S., Koike K., Ohbushi S., Izumi C., Tsubaki S.: Identification of 15- to 17-kilodalton antigens associated with avirulent Rhodococcus equi. *J. Clin. Microbiol.* 1991, **29**, 439-443.
- Takai S., Watanabe Y., Ikeda T., Ozawa T., Matsukura S., Tamada Y., Tsubaki S., Sekizaki T.: Virulence-associated plasmids in Rhodococcus equi. *J. Clin. Microbiol.* 1993, **31**, 1726-1729.
- Takai S.: Epidemiology of Rhodococcus equi infection: a review. *Vet. Microbiol.* 1997, **56**, 167-176.

- Meijer W.G., Prescott J.F.: Rhodococcus equi. *Vet. Res.* 2004, **34**, 383-396.
- Wada R., Kamada M., Anzai T., Nakanishi A., Kanemaru T., Takai S., Tsubaki S.: Pathogenicity and virulence of Rhodococcus equi in foals following intratracheal challenge. *Vet. Microbiol.* 1997, **56**, 301-12.
- Takai S., Fujimori T., Katsuzaki K.: Ecology of Rhodococcus equi in horses and their environment on horse-breeding farms. *Vet. Microbiol.* 1987, **14**, 233.
- Prescott J.F.: Epidemiology of Rhodococcus equi infection in horses. *Vet. Microbiol.* 1987, **14**, 211-214.
- Anzai T., Wada R., Nakanishi A., Kamada M., Takai S., Shinto Y., Tsubaki S.: Comparison of tracheal aspiration with other tests for diagnosis of Rhodococcus equi pneumonia in foals. *Vet. Microbiol.* 1997, **56**, 335-345.
- Muscatello G., Church S., Whithear K.G.: Virulent Rhodococcus equi on horse farms: source and spread of rattles. W: *Proceedings of the Workshop on Rhodococcus equi and Equine Rhodococcal Pneumonia*, 2002, s. 5.
- Muscatello G., Gerbaud S., Kennedy C., Gilkerson J.R., Buckley T., Klay M., Leadon D.P., Browning G.E.: Comparison of concentrations of Rhodococcus equi and virulent *R. equi* in air of stables and paddocks on horse breeding farms in a temperate climate. *Equine Vet. J.* 2006, **38**, 263-265.
- Frymus T.: Zwalczanie rodokokozy źrebiąt. *Zycie Wet.* 1994, **69**, 52-54.
- Giguere S., Jacks S., Roberts G.D., Hernandez J., Long M.T., Ellis C.: Retrospective comparison of azithromycin, clarithromycin, and erythromycin for the treatment of foals with Rhodococcus equi pneumonia. *J. Vet. Intern. Med.* 2004, **18**, 568-573.
- Grądzki Z., Ziętek A., Hetman E., Winiarczyk S.: Występowanie szczepów Rhodococcus equi w glebie w stadninach z występującą rodokokożą. *Medycyna Wet.* 2006, **62**, 1310-1312.
- Piwowarczyk S., Kita J.: Zastosowanie autoszczepionki (*Corynebacterium equi*) w zwalczaniu schorzeń dróg oddechowych źrebiąt. *Zeszyty Naukowe SGGW – Weterynaria* 1972, **2**.
- Witkowski L.: Występowanie zakażeń Rhodococcus equi u źrebiąt oraz próby immunoprofilaktyki. Praca doktorska, SGGW, Warszawa 2007.
- Ainsworth D.M., Eicker S.W., Yeager A.E., Sweeney C.R., Viel L., Tesarowski D., Lavoie J.P., Hoffman A., Paradi M.R., Reed S.M., Erb H.N., Davidow E., Nalevanko M.: Associations between physical examination, laboratory, and radiographic findings and outcome and subsequent racing performance of foals with Rhodococcus equi infection: 115 cases (1984-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1998, **213**, 510-515.
- Chaffin M.K., Cohen N.D., Martens R.J.: Evaluation of equine breeding farm characteristic as risk factors for development of Rhodococcus equi pneumonia in foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003, **222**, 467-475.
- Giguere S., Gaskin J.M., Miller C., Bowman J.L.: Evaluation of a commercially available hyperimmune plasma product for prevention of naturally acquired pneumonia caused by Rhodococcus equi in foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002, **220**, 59-63.
- Sweeney C.R., Sweeney R.W., Divers T.J.: Rhodococcus equi pneumonia in 48 foals: response to antimicrobial therapy. *Vet. Microbiol.* 1987, **14**, 329-336.
- Takai S., Higuchi T., Matsukura S., Tamada Y., Nisho Y., Morishita T., Fili M., Bidaka D., Furuhori J., Karasawa T., Shoda M., Akita O., Ogawa K., Hara M., Kakuda T., Sasaki Y., Tsubaki S., Hagiwara S., Senba H.: Some epidemiological aspect of Rhodococcus equi infection in foals in Japan: a review of 108 cases in 1992-1998. *J. Equine Sci.* 2000, **11**, 7-14.
- Zink M.C., Yager J.A., Smart N.L.: Corynebacterium equi infection in horses, 1958-1984: a review of 131 cases. *Can. Vet. J.* 1986, **27**, 213-217.
- Cohen N.D., O'Connor M.S., Chaffin M.K., Martens R.J.: Farm characteristic and management practices associated with development of Rhodococcus equi pneumonia in foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005b, **226**, 404-413.
- Chaffin M.K., Cohen N.D., Martens R.J., Edwards R.F., Neville M.: Foal-related risk factors associated with development of Rhodococcus equi pneumonia on farms with endemic infection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003, **223**, 1791-1799.
- Zink M.C., Yager J.A., Prescott J.F., Fernando M.A.: Electron microscopic investigation of intracellular events after ingestion of Rhodococcus equi by foal alveolar macrophages. *Vet. Microbiol.* 1987, **14**, 295-305.
- Johnson J.A., Prescott J.F., Markham R.J.E.: The pathology of experimental Corynebacterium equi infection in foals following intragastric challenge. *Vet. Pathol.* 1983, **20**, 450-459.
- Johnson J.A., Prescott J.F., Markham R.J.E.: The pathology of experimental Corynebacterium equi infection in foals following intrabronchial challenge. *Vet. Pathol.* 1983, **20**, 440-449.
- Higuchi T., Taharaguchi S., Hashikura S., Hagiwara S., Gojo C., Satoh S., Yoshida M., Takai S.: Physical and serologic examinations of foals at 30 and 45 days of age for early

- diagnosis of *Rhodococcus equi* infection on endemically infected farms. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1998, **212**, 976-981.
33. Takai S., Sasaki Y., Tsubaki S.: *Rhodococcus equi* infection in foals: a review. *J. Equine. Sci.* 1995, **6**, 105-119.
 34. Yager J.A., Duder C.K., Prescott J.F., Zink M.C.: The interaction of *Rhodococcus equi* and foal neutrophils in vitro. *Vet. Microbiol.* 1987, **14**, 287-294.
 35. Nordengrahn A., Rusvai M., Merza M., Ekstrom J., Morein B., Belak S.: Equine herpesvirus type 2 (EHV-2) as a predisposing factor for *Rhodococcus equi* pneumonia in foals: prevention of the bifactorial disease with EHV-2 immunostimulating complexes. *Vet. Microbiol.* 1996, **51**, 55-68.
 36. Chaffin M.K., Cohen N.D., Martens R.J., Edwards R.F., Neveill M., Smith R.: Hematologic and immunophenotypic factors associated with development of *Rhodococcus equi* pneumonia of foals et equine breeding farms with endemic infection. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2004, **100**, 33-48.
 37. Flaminio M.J., Rush B.R., Shuman W.: Peripheral blood lymphocyte subpopulations and immunoglobulin concentrations in healthy foals and foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *J. Vet. Intern. Med.* 1999, **13**, 206-212.
 38. Darrah P.A., Monaco M.C.G., Jain S., Hondalus M.K., Golenbock D.T., Mosser D.M.: Innate immune response to *Rhodococcus equi*. *J. Immunol.* 2004, **173**, 1914-1924.
 39. Patton K.M., McGuire T.C., Hines M.T., Mealey R.H., Hines S.A.: *Rhodococcus equi* specific cytotoxic T lymphocytes in immune horses and development in asymptomatic foals. *Infect. Immun.* 2005, **73**, 2083-2093.
 40. Hines S.A., Hietala S.K.: Rhodococcal pneumonia: humoral versus cell-mediated immunity. *Equine Vet. J.* 1996, **28**, 339-340.
 41. Hines S.A., Kanaly S.T., Byrne B.A., Palmer G.H. Immunity to *Rhodococcus equi*. *Vet. Microbiol.* 1997, **56**, 177-185.
 42. Hines M.T., Paasch K.M., Alperin D.C., Palmer G.H., Westhoff N.C., Hines S.A.: Immunity to *Rhodococcus equi*: antigen-specific recall responses in the lungs of adult horses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2001, **79**, 101-114.
 43. Hooper-McGrevy K.E., Giguere S., Wilkie B.N., Prescott J.F.: Evaluation of equine immunoglobulin specific for *Rhodococcus equi* virulence-associated proteins A and C for use in protecting foals against *Rhodococcus equi*-induced pneumonia. *Am. J. Vet. Res.* 2001, **62**, 1307-13.
 44. Hooper-McGrevy K.E., Wilkie B.N., Prescott J.F.: Immunoglobulin G subisotypes responses of pneumonic and healthy exposed foals and adult horses to *Rhodococcus equi* virulence-associated proteins. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2003, **10**, 345-351.
 45. Hooper-McGrevy K.E., Wilkie B.N., Prescott J.F.: Virulence-associated protein-specific serum immunoglobulin G-isotype expression in young foals protected against *Rhodococcus equi* pneumonia by oral immunization with virulent R. equi. *Vaccine* 2005, **23**, 5760-5767.
 46. Lopez M.A., Hines M.T., Palmer G.H., Alperin D.C., Hines S.A.: Identification of pulmonary T-lymphocyte and serum antibody isotype responses associated with protection against *Rhodococcus equi*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002, **9**, 1270-1276.
 47. Hashikura S., Higuchi T., Taharaguchi S., Orita Y., Nanao Y., Takai S.: Evaluation of nasotracheal aspiration as diagnostic tool for *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Equine Vet J.* 2000, **32**, 560-564.
 48. Sellon D.C., Besler T.E., Vivrette B.S., McConnico R.S.: Comparison of nucleic acid amplification, serology and microbiologic culture for diagnosis of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *J. Clin. Microbiol.* 2001, **39**, 1289-1293.
 49. Jacks S., Giguere S., Nguyen A.: In vitro susceptibilities of *Rhodococcus equi* and other common equine pathogens to azithromycin, clarithromycin, and 20 other antimicrobials. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, **47**, 1742-1745.
 50. Chaffin M.K., Cohen N.D., Martens R.J.: Evaluation of equine breeding farm management and preventative health practices as risk factors for development of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003, **222**, 476-485.
 51. Ainsworth D.M., Erb H.N., Eicker S.W., Yeagar A.E., Viel L., Sweeney C.R., Lavoie J.P.: Effects of pulmonary abscesses on racing performance of horses treated at referral veterinary medical teaching hospitals: 45 cases (1985-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2000, **216**, 1282-1287.
 52. Muscatello G., Anderson G.A., Gilkerson J.R., Browning G.F.: Association between the ecology of virulent *Rhodococcus equi* and the epidemiology of R. equi pneumonia on Australian thoroughbred farms. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006, **72**, 6152-6160.
 53. Higuchi T., Arakawa T., Hashikura S., Inui T., Senba H., Takai.: Effect of prophylactic administration of hyperimmune plasma to prevent *Rhodococcus equi* infection on foals from endemically affected farms. *Zentralbl Veterinarmed B* 1999, **46**, 641-648.
 54. Hurley J.R., Begg A.P.: Failure of hyperimmune plasma to prevent pneumonia caused by *Rhodococcus equi* in foals. *Aust. Vet. J.* 1995, **72**, 418-420.
 55. Madigan J.E., Hietala S., Muller N.: Protection against naturally acquired *Rhodococcus equi* pneumonia in foals by administration of hyperimmune plasma. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1991, **44**, 571-578.
 56. Martens R.J., Martens J.G., Fiske R.A., Hietala S.K.: *Rhodococcus equi* foal pneumonia: protective effects of immune plasma in experimentally infected foals. *Equine Vet. J.* 1989, **21**, 249-255.
 57. Perkins G.A., Yeager A., Erb H.N., Nydam D.V., Divers T.J., Bowman J.L.: Survival of foals with experimentally induced *Rhodococcus equi* infection given either hyperimmune plasma containing R. equi antibody or normal equine plasma. *Vet. Ther.* 2002, **3**, 334-346.
 58. Cauchard J., Sevin C., Ballet J.J., Taouji S.: Foal IgG and opsonizing anti-*Rhodococcus equi* antibodies after immunization of pregnant mares with a protective VapA candidate vaccine. *Vet. Microbiol.* 2004, **104**, 73-81.
 59. Prescott J.F., Nicholson V.M., Patterson M.C., Zandona Meleiro M.C., Caterino de Araujo A., Yager J.A., Holmes M.A.: Use of *Rhodococcus equi* virulence-associated protein for immunization of foals against R. equi pneumonia. *Am. J. Vet. Res.* 1997, **58**, 356-359.
 60. Varga J., Fodor L., Rusvai M., Soos L., Makrai L.: Prevention of *Rhodococcus equi* pneumonia of foals using two different inactivated vaccines. *Vet. Microbiol.* 1997, **56**, 205-212.
 61. Machang'u R.S., Prescott J.F.: Role of antibody to extracellular proteins of *Rhodococcus equi* in protection against R. equi pneumonia in foals. *Vet. Microbiol.* 1991, **26**, 323-333.
 62. Prescott J.F., Markham R.J.F., Johnson A.: Cellular and humoral immune response of foals to vaccination with *Corynebacterium equi*. *Can. J. Comp. Med.* 1979, **43**, 356-364.
 63. Becu T., Polledo G., Gaskin J.M.: Immunoprophylaxis of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Vet. Microbiol.* 1997, **56**, 193-204.
 64. Martens R.J., Martens J.G., Fiske R.A.: Failure of passive immunization by colostrum from immunized mares to protect foals against *Rhodococcus equi* pneumonia. *Equine Vet. J. Suppl.* 1991, **21**, 19.
 65. Chirino-Trejo J.M., Prescott J.F., Yager J.A.: Protection of foals against experimental *Rhodococcus equi* pneumonia by oral immunization. *Can. J. Vet. Res.* 1987, **51**, 444-447.
 66. Lopez A.M., Hines M.T., Palmer G.H., Knowles D.P., Alperin D.C., Hines S.A.: Analysis of anamnestic immune responses in adult horses and priming in neonates induced by a DNA vaccine expressing the vapA gene of *Rhodococcus equi*. *Vaccine* 2003, **21**, 3815-3825.
 67. www.labproser.com.ar