

The interactions between pathogens and their influence on the pathological changes in the swine respiratory tract

Czyżewska E., Dors A., Pomorska-Mól M.,
Department of Swine Disease, National Veterinary
Research Institute, Pulawy

This paper aims at the presentation of infectious agents related swine respiratory system pathology. Currently, infectious diseases of multifactorial etiology dominate in pigs. Among them porcine respiratory disease complex (PRDC), is of the most importance due to substantial economic losses and the reduced welfare level in the pig industry. There is a variety of viral and bacterial pathogens commonly associated with PRDC, including porcine reproductive and respiratory syndrome virus, swine influenza virus, porcine circovirus type 2, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida*. The pathogenesis of the PRDC is complex and depends directly on participating pathogens what makes generalizations about PRDC treatment and control quite difficult. Interactions between viral and bacterial pathogens play an important role in the development and outcome of PRDC. Simultaneous infection with two or more pathogens commonly results in more severe clinical signs and pathological lesions. Data on simultaneous bacterial-bacterial interactions, viral-viral interactions, and bacterial-viral interactions are presented in this paper.

Keywords: swine, PRDC, viruses, bacteria, interactions, pathological changes.

Jednostki chorobowe występujące u zwierząt, w tym u świń, można podzielić na te wywołane przez pojedyncze patogeny, np. włoskowca różowy (*Erysipelothrix rhusiopathiae*) lub *Actinobacillus pleuropneumoniae*, oraz zespoły chorobowe dotyczące poszczególnych układów, w tym oddechowego, wywołane przez kilka patogenów jednocześnie. Te drugie występują obecnie znacznie częściej i mają duży wpływ na efektywność produkcji zwierzęcej. Do określenia wieloczynnikowych chorób układu oddechowego u świń powszechnie używa się terminu zespół chorobowy układu oddechowego (porcine respiratory disease complex – PRDC; 1, 2, 3).

Zespół chorobowy układu oddechowego świń występuje głównie w średnio- i wielkotowarowych chlewniach u warchlaków i tuczników w wieku od 10 do 22 tygodni (4, 5, 6). Pojawienie się tego zespołu w stadzie jest efektem współdziałania wielu różnych patogenów wirusowych i bakteryjnych oraz czynników niezakaźnych, do których zalicza się warunki środowiskowe, zarządzanie fermą oraz predyspozycje osobnicze zwierząt (2, 7). Zachorowalność zwierząt w stadzie dotkniętym zespołem chorobowym układu oddechowego

Interakcje między patogenami oraz ich wpływ na obraz zmian patologicznych w układzie oddechowym świń

Ewelina Czyżewska, Arkadiusz Dors, Małgorzata Pomorska-Mól

z Zakładu Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

wynosi od 10 do 40%, a śmiertelność waha się od 2 do 20% (6).

Do najczęściej wymienianych ważnych czynników etiologicznych biorących udział w patogenezie tego zespołu zalicza się m.in.: wirus zespołu rozrodzo-oddechowego świń, wirus grypy świń, cirkowirus świń typu 2, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis* oraz *Streptococcus suis* (2, 6, 8).

Na obraz kliniczny zespołu chorobowego układu oddechowego składają się następujące objawy: zahamowanie przyrostów masy ciała, pogorszenie wskaźnika wykorzystania paszy, apatia, utrata łaknienia, podwyższona temperatura ciała oraz zaburzenia ze strony układu oddechowego – kaszel i duszność (2, 5, 6).

Zmiany anatomopatologiczne zlokalizowane są najczęściej po brzusznej stronie doczaszkowych płatów płuc. Zmianie ulega konsystencja oraz barwa tkanek objętych procesem patologicznym (stwardnienie oraz zmiana zabarwienia na brunatnoszare). Równie często obserwuje się zapalenie opłucnej widoczne najczęściej w obszarze doogonowych płatów płuc (2, 6, 9, 10, 11).

Mikroskopowo najczęściej obserwuje się podostre śródmiąższowe zapalenie płuc występujące samodzielnie lub w połączeniu z nieżytowo ropnym odoskrzelowym zapaleniem płuc, a także zapalenie opłucnej (12).

Wart podkreślenia jest fakt, że obraz zmian sekcyjnych oraz histopatologicznych w płucach, jak i rodzaj patogenów wykrywanych w poszczególnych przypadkach i w poszczególnych stadach może się znacznie różnić, co przekłada się na trudności związane z wdrożeniem ujednoczonego postępowania profilaktycznego i terapeutycznego (2).

Ze względu na wieloczynnikową etiologię patomechanizm rozwoju zespołu chorobowego układu oddechowego świń nie jest jednoznacznie określony. Uzależniony jest od patogenów odpowiedzialnych za rozwój zakażenia oraz wzajemnych

interakcji między nimi, prowadzących zazwyczaj do zaostrzenia przebiegu choroby i nasilenia obserwowanych zmian patologicznych. Znanych jest kilka mechanizmów wzajemnych interakcji, które prowadzą do bezpośredniego uszkodzenia aparatu śluzówkowo-rzęskowego w drogach oddechowych, co ułatwia kolonizację przez inne patogeny (13, 14), oraz do osłabienia funkcji układu immunologicznego (immunosupresja, modulacja wydzielania cytokin, upośledzenie funkcji makrofagów; 15, 16, 17). Poznanie wzajemnego oddziaływania pomiędzy patogenami i jego wpływu na organizm gospodarza jest tematem zainteresowań wielu ośrodków badawczych i może przyczynić się do rozwoju skuteczniejszych metod zwalczania tej choroby (2, 5, 8, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25).

Artykuł ten jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego interakcji pomiędzy patogenami i ich wpływu na obraz choroby, zmiany patologiczne oraz zjawiska immunologiczne w obrębie układu oddechowego.

Interakcje pomiędzy bakteriami

W dostępnym piśmiennictwie można odnaleźć dane, z których wynika, że zakażenie świń wyłącznie *Mycoplasma hyopneumoniae* wywołuje zazwyczaj łagodny, suchy kaszel pojawiający się 7–14 dni po zakażeniu (26). Jednakże monoinfekcja tym patogenem jest zjawiskiem rzadkim, gdyż *M. hyopneumoniae*, kolonizując nabłonek rzęskowy układu oddechowego, prowadzi do upośledzenia jego funkcji (zlepianie się rzęsek i ich utrata), co predysponuje do wtórnych zakażeń bakteryjnych i wirusowych (2, 27, 28). Również zakażenie świń wyłącznie *Pasteurella multocida* zwykle nie powoduje zachorowania lub zakażenie o łagodnym przebiegu (28, 29). Natomiast jednoczesne zakażenie świń *M. hyopneumoniae* i *P. multocida* wywołuje chorobę charakteryzującą się podniesieniem temperatury ciała, kaszlem oraz wyraźnie zaznaczonymi zmianami w płucach, z których można izolować oba patogeny (29, 30). Zakażenie *P. multocida* i podanie

nieoczyszczanej cytotoksyny *Actinobacillus pleuropneumoniae* wywołuje bardziej rozległe zmiany w płucach niż zakażenie każdym z patogenów osobno (31). Podobnie przy równoczesnym zakażeniu *M. hyopneumoniae* i *A. pleuropneumoniae* zmiany w płucach są silniej wyrażone w porównaniu do zakażenia wyłącznie *M. hyopneumoniae* lub *A. pleuropneumoniae*. Dowiedziono, że zakażenie świń *M. hyopneumoniae* może intensyfikować zakażenie wywołane przez *A. pleuropneumoniae* (32). Na podstawie badań określono, że makrofagi płuc pobrane od świń zakażonych jednocześnie *M. hyopneumoniae* i *A. pleuropneumoniae* wykazywały obniżoną zdolność fagocytozy w porównaniu do makrofagów płuc pobranych od świń zakażonych wyłącznie *Mycoplasma hyopneumoniae* lub wyłącznie *A. pleuropneumoniae* (33). Ten negatywny wpływ na makrofagi może być więc przyczyną zaostrzenia procesu chorobowego w przypadku mieszanego zakażenia tymi patogenami.

Bordetella bronchiseptica jest kolejną bakterią, która jako samodzielny patogen wywołuje zazwyczaj chorobę o łagodnym przebiegu lub zakażenie bezobjawowe. Wykazano, że zakażenie *B. bronchiseptica* sprzyja kolonizacji górnych dróg oddechowych przez nietoksynotwórcze szczepy *Pasteurella multocida* typu A (34, 35). Ponadto dowiedziono, że wcześniejsze zakażenie tchawicy *B. bronchiseptica* nasila adhezję *P. multocida* (35, 36, 37). Również obecność *B. bronchiseptica* w jamie nosowej sprzyja i nasila kolonizację jamy nosowej przez *Haemophilus parasuis* (38), przez co może predysponować do wystąpienia klinicznej postaci zakażenia.

Interakcje pomiędzy wirusami

Z badań wynika, że obraz obserwowanych zmian klinicznych u świń zakażonych wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego i koronawirusem płucnym świń (PRCV) lub wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego i wirusem grypy świń był bardziej rozległy w stosunku do świń zakażonych wyłącznie jednym wirusem (39). Dowiedziono, że wirus zespołu rozrodczo-oddechowego modyfikuje odporność wrodzoną, indukując immunosupresję oraz nasila i zaostrza zapalenie płuc u świń zakażonych następnie koronawirusem płucnym świń (15, 40). Wcześniejsze zakażenie świń koronawirusem płucnym świń, a następnie wirusem grypy świń (H1N1) ogranicza replikację wirusa grypy w drogach oddechowych, jednak przebieg kliniczny choroby u świń zakażonych dwoma wirusami był ostrzejszy w stosunku do zwierząt zakażonych wyłącznie jednym wirusem. Istnieją podejrzenia, że za zahamowanie replikacji

wirusa grypy w drogach oddechowych odpowiedzialny jest indukowany zakażeniem koronawirusem płucnym świń wysoki poziom IFN α (41). Zakażenie świń wolnych od swoistych patogenów (SPF) wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego i wirusem choroby Aujeszkyego prowadzi do silniej wyrażonych objawów klinicznych i zmian patologicznych w płucach w porównaniu do świń zakażonych tylko wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego lub wirusem choroby Aujeszkyego (42). Wyniki innego doświadczenia wykazały statystycznie istotną korelację pomiędzy zakażeniem stada wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego, a wzrostem liczby seroreagentów dla wirusa grypy świń i koronawirusem płucnym świń (43).

Zakażenie świń cirkowirusem świń typu 2 (PCV2) i wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego nasila replikację i rozprzestrzenienie PCV2 oraz prowadzi do nasilenia objawów klinicznych w stosunku do świń zakażonych każdym z wirusów osobno (19, 44, 45). Wykazano, że zakażenie świń PCV2 gnbiotycznych zaostrza przebieg śródmiąższowego zapalenia płuc indukowanego wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego (44). Wyniki innych badań wskazują, że zakażenie świń PCV2 i wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego zwiększa ilość PCV2 w surowicy, co potwierdza hipotezę, że zakażenie wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego nasila replikację PCV2 (19, 45). Ponadto koinfekcja wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego i PCV2 prowadzi do opóźnienia powstawania i obniżenia miana przeciwciał przeciwko obu wirusom oraz wydłuża czas trwania wiremii w porównaniu do świń zakażonych wyłącznie jednym patogenem. Dodatkowo dowiedziono, że u świń zakażonych omawianymi wirusami dochodzi do istotnego spadku liczby komórek biorących udział w odpowiedzi immunologicznej m.in.: limfocytów T i B oraz komórek NK w stosunku do świń zakażonych każdym z wirusów osobno (46). Wykazano także, że zakażenie makrofagów płucnych PCV2 i wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego znacząco podnosi poziom IL-8, TNF α , IFN α oraz transkryptu FasL (47).

Synergistyczny efekt w odniesieniu do rozwoju i nasilenia procesu chorobowego został potwierdzony dla PCV2 i parwowirusa świń (PPV) (48, 49). Najnowsze badania pokazują, że jednoczesne zakażenie PCV2 i PPV znacząco osłabia aktywność fagocytarną makrofagów płucnych oraz obniża ekspresję mRNA IFN α 1 oraz IFN γ (25).

Badania terenowe wskazują na synergizm działania patologicznego PCV2 i wirusa grypy świń u świń z zespołem chorobowym układu oddechowego (50, 51). Jednakże z najnowszych badań doświadczalnych wynika, że jednoczesne zakażenie

świń gnbiotycznych PCV2 i wirusem grypy (H1N1) nie nasila replikacji wirusa PCV2 i nie zaostrza objawów chorobowych oraz zmian mikroskopowych i patologicznych w płucach związanych z zakażeniem PCV2 (52). Być może zaostrzenie objawów chorobowych obserwowane w warunkach terenowych jest wynikiem współdziałania także innych czynników, zarówno zakaźnych, jak i środowiskowych.

Interakcje pomiędzy wirusami a bakteriami

Z badań eksperymentalnych wynika, że zakażenie wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego zwiększa wrażliwość świń na wtórne zakażenie *Streptococcus suis* (53, 54, 55) oraz *B. bronchiseptica* (56, 57). Ponadto pierwotne zakażenie świń wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego i *B. bronchiseptica* predysponuje te zwierzęta do wtórnych zakażeń dróg oddechowych, w tym płuc, na tle *P. multocida* (57). Uważa się, że mechanizm współdziałania pomiędzy wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego i *B. bronchiseptica* opiera się na wzajemnej interakcji obu patogenów, która prowadzi do osłabienia mechanizmów obronnych dróg oddechowych i tym samym uwrażliwia świnię na wtórne zakażenie (57). Jednak zakażenie świń wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego i wirusem choroby Aujeszkyego lub tylko wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego, a następnie *P. multocida* indukują chorobę o łagodnym przebiegu, co wskazuje na brak bezpośredniej interakcji pomiędzy wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego i *P. multocida* (58). W badaniach przeprowadzonych na 4–5 tygodniowych świniach wykazano także, że makrofagi pobrane od świń zakażonych wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego wykazywały znacząco obniżone zdolności bójcze w stosunku do *H. parasuis* (59). Z kolei wyniki innego badania, prowadzonego na 13–16-dniowych prosiętach, pokazują, że wcześniejsze zakażenie świń wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego nie wpływa na stopień rozprzestrzenienia *H. parasuis* w narządach (60). Być może przyczyną uzyskania odmiennych wyników w wymienionych badaniach był różny wiek świń używanych do badań oraz inny układ doświadczeń.

Dowiedziono, że jednoczesne zakażenie *M. hyopneumoniae* i wirusem zespołu rozrodczo-oddechowego nasila objawy chorobowe i zmiany patologiczne w płucach świń zakażonych dwoma wymienionymi patogenami jednocześnie (61, 62, 63, 64). Podobne rezultaty otrzymano u świń zakażonych wirusem choroby Aujeszkyego i *P. multocida* (65). Wyniki innego doświadczenia przeprowadzanego na świniach gnbiotycznych zakażonych wirusem choroby

Aujeszkowego i *M. hyopneumoniae* pokazuje, że w przebiegu tej koinfekcji dochodzi do nasilenia zapalenia płuc (66).

Z doświadczenia oceniającego wpływ mieszanego zakażenia (najpierw wirusem zespołu rozrodco-oddechowego, a następnie *A. pleuropneumoniae*) na obraz choroby i rozległość zmian patologicznych w płucach wynika, że wcześniejsze zakażenie świń wirusem zespołu rozrodco-oddechowego nie zwiększa nasilenia występowania wtórnych zakażeń (13).

Synergistyczny efekt działania został potwierdzony również dla wirusa zespołu rozrodco-oddechowego i lipopolisacharydu bakteryjnego (LPS). Wykazano, że świnię zakażoną wirusem zespołu rozrodco-oddechowego i eksponowaną na LPS manifestowały ostrzejszy przebieg zapalenia płuc w porównaniu ze świnią, której podano wyłącznie wirus zespołu rozrodco-oddechowego lub LPS (67). Synergistyczny efekt między wirusem zespołu rozrodco-oddechowego i LPS w odniesieniu do nasilenia produkcji cytokin prozapalnych (IL-1 β i TNF- α) przez stymulowane dwoma omawianymi czynnikami makrofagi płucne został potwierdzony także w badaniach z użyciem wysoce zjadliwych chińskich szczepów wirusa zespołu rozrodco-oddechowego (HPPRRSV; 68).

Synergizm działania wyrażony zwiększoną transkrypcją cytokin prozapalnych, głównie IL-6 i MCP-1, oraz bardziej nasilonymi zmianami histopatologicznymi i anatomopatologicznymi w płucach potwierdzony został również dla koronawirusa płucnego świń i *B. bronchiseptica* (18). Ponadto z badań eksperymentalnych wynika, że ekspozycja świń na LPS oraz zakażenie koronawirusem płucnym świń prowadzi do potencjalizacji objawów chorobowych ze strony układu oddechowego oraz wzrostu produkcji TNF α i IL-1 w stosunku do zakażenia każdym z czynników osobno (69). Ekspozycja świń zakażonych koronawirusem płucnym na kwas lipoteichojuowy (LTA) produkowany przez *Staphylococcus aureus* prowadzi do wzrostu odsetka neutrofilów w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych w stosunku do grupy zakażonej wyłącznie koronawirusem. Ponadto u świń zakażonych oboma patogenami wykazano zwiększoną koncentrację IL-6, IL-12/IL-23, IFN γ w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych w stosunku do grupy, która otrzymała wyłącznie LTA (70).

Z doświadczenia przeprowadzonego na warchlakach zakażonych *M. hyopneumoniae*, a następnie PCV2 wynika, że zakażenie *M. hyopneumoniae* zaostcza związany z zakażeniem PCV2 obraz zmian patologicznych w płucach i tkance limfatycznej, zwiększa ilość i czas utrzymywania się antygenu PCV2 w tych zmianach oraz zwiększa częstość występowania

wielonarządowego zespołu podszadziowego (71). Wyniki innego doświadczenia wykazały, że nasilenie zakażenia PCV2 przez *M. hyopneumoniae* jest wynikiem zwiększonej ekspresji mRNA IFN γ i IL-10 (72).

Synergistyczny efekt działania został również potwierdzony dla *M. hyopneumoniae* i wirusa grypy (H1N1; 73, 74). Z najnowszych badań wynika, że wcześniejsze zakażenie świń *M. hyopneumoniae*, a następnie wirusem grypy (H1N1) nasila objawy charakterystyczne dla grypy świń. Efektu takiego nie potwierdzono jednak w przypadku zakażenia *M. hyopneumoniae* i wirusa grypy (H1N2; 75). Wyniki innych badań przeprowadzonych na 6–8-tygodniowych warchlakach wykazały także, że w zakażeniach mieszanych wywołanych przez wirus grypy i *B. bronchiseptica* oraz wirus grypy i *P. multocida*, w porównaniu do zakażenia indukowanego wyłącznie wirusem grypy, odnotowuje się znacznie wyższą ilość wirusowego RNA w tchawicy i płucach oraz wyższy poziom siewstwa wirusa oraz dłuższy czas jego utrzymywania (20, 21, 22, 23, 24). W badaniu anatomopatologicznym potwierdzono występowanie bardziej nasilonych zmian w obrębie płuc u zwierząt zakażonych dwoma patogenami jednocześnie w porównaniu do monoinfekcji wirusem grypy. Także obraz kliniczny koinfekcji oraz analizowane parametry odporności nieswoistej (białka ostrej fazy) wskazywały na wzajemne potencjonowanie negatywnego oddziaływania na organizm (20, 21, 22, 23, 24).

Zakażenie gnobiotycznych prosiąt cytomegalowirusem świń i *B. bronchiseptica* prowadziło do pojawienia się zmian zapalnych w obrębie jamy nosowej oraz płuc. Uważa się, że cytomegalowirus świń może nasilać kolonizację układu oddechowego przez *B. bronchiseptica* (76). Również zakażenie wirusem grypy świń nasila kolonizację układu oddechowego przez *B. bronchiseptica*, co potwierdzono w badaniach eksperymentalnych (14). Ponadto świnię zakażoną oboma patogenami wykazywały podwyższony poziom IL-1 β i IL-8 w płucach, co prowadziło do silniej wyrażonych zmian patologicznych w tym narządzie (14).

Podsumowanie

Mieszane zakażenia dróg oddechowych u świń, szczególnie u warchlaków i tuczników, są problemem powszechnie występującym, prowadzącym do znacznych strat ekonomicznych oraz obniżenia dobrostanu zwierząt. Prezentowane dane piśmiennictwa pokazują, że zakażenie kilkoma patogenami jednocześnie prowadzi najczęściej do silniej wyrażonych zmian patologicznych w obrębie układu oddechowego i bardziej nasilonych objawów klinicznych w stosunku do zakażeń monoetiologicznych, i tym

samym generuje większe straty ekonomiczne. Na podstawie przedstawionych informacji wydaje się, że duże znaczenie w tym aspekcie ma upośledzenie funkcjonowania zarówno nieswoistych, jak i swoistych mechanizmów obronnych gospodarza zakażonego kilkoma patogenami jednocześnie. Sytuacja taka predysponuje do silniejszej kolonizacji układu oddechowego przez patogeny stosunkowo niegroźne dla zwierząt z prawidłowo funkcjonującymi mechanizmami obronnymi. Z tych powodów, jak najbardziej celowe wydaje się prowadzenie dalszych badań mających na celu wyjaśnienie patomechanizmu i wzajemnych interakcji pomiędzy patogenami w przebiegu zakażeń polietiologicznych.

Poznanie i zrozumienie tych mechanizmów może przyczynić się do opracowania bardziej efektywnych metod postępowania profilaktycznego i terapeutycznego oraz skutecznych strategii zwalczania i tym samym do obniżenia strat ekonomicznych związanych z wystąpieniem zakażeń mieszanych układu oddechowego.

Piśmiennictwo

- Trusczyński M., Pejsak Z.: Zespół chorobowy układu oddechowego świń. *Życie Wet.* 2006, **81**, 447-449.
- Opriessnig T., Giménez-Lirola L.G., Halbur P.G.: Polymicrobial respiratory disease in pigs. *Anim. Health Res. Rev.* 2011, **12**, 133-148.
- Trusczyński M., Pejsak Z.: Charakterystyka etiologii wieloczynnikowej i mechanizmów patogeny zespołu chorobowego układu oddechowego świń. *Med. Weter.* 2013, **69**, 387-393.
- Thacker E. L.: Immunology of the porcine respiratory disease complex. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2001, **17**, 551-565.
- Trusczyński M., Pejsak Z.: Udział *Pasteurella multocida* w wywołaniu zespołu chorobowego układu oddechowego świń. *Medycyna Weter.* 2010, **66**, 512-515.
- Hansen M. S., Pors S. E., Jensen H. E., Bille-Hansen V., Bisgaard M., Flachs E. M., Nielsen O. L.: An investigation of the pathology and pathogens associated with porcine respiratory disease complex in Denmark. *J. Comp. Path.* 2010, **143**, 120-131.
- Pejsak Z., Trusczyński M.: Tematyka 20. Kongresu IPVS w Durbanie. Część IV. Choroby układu oddechowego. *Życie Wet.* 2009, **84**, 112-115.
- Markowska-Daniel I., Pomorska-Mól M., Kowalczyk A., Stępnicka A., Winnicka A.: Patogeneza mieszanych zakażeń układu oddechowego świń. *Lecznica Dużych Zwierząt* 2013, **2**, 10-15.
- Merialdi G., Dottori M., Bonilauri P., Luppi A., Gozio S., Pozzi P., Spaggiari B., Martelli P.: Survey of pleuritis and pulmonary lesion in pigs at abattoir with a focus on the extent of the condition and risk factors. *Vet. J.* 2012, **193**, 234-239.
- Frailé L., Alegre A., López-Jiménez R., Nofrarias M., Segalés J.: Risk factors associated with pleuritis and cranio-ventral pulmonary consolidation in slaughter-aged pigs. *Vet. J.* 2010, **184**, 326-333.
- Meys T., Van Steelant J., Rolly E., Dewulf J., Haesebroeck FF., Maes D.: A cross-sectional of risk factors associated with pulmonary lesions in pigs at slaughter. *Vet. J.* 2011, **187**, 388-392.
- Ticó G., Segalés J., Martínez J.: The blurred border between porcine circovirus type 2-systemic disease and porcine respiratory disease complex. *Vet. Microbiol.* 2013, **163**, 242-247.
- Pol J. M., van Leengoed L. A., Stockhofe N., Kok G., Wensvoort G.: Dual infections of PRRSV/influenza or PRRSV/Actinobacillus pleuropneumoniae in the respiratory tract. *Vet. Microbiol.* 1997, **55**, 259-64.
- Loving C.L., Brockmeier S.L., Vincent A.L., Palmer M.V., Sacco R.E., Nicholson T.L.: Influenza virus coinfection with *Bordetella bronchiseptica* enhances bacterial colonization and host responses exacerbating pulmonary lesions. *Mikrob. Pathog.* 2010, **49**, 237-245.

15. Renukaradhy G.J., Alekseev K., Jung K., Fang Y., Saif L.J.: Porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced immunosuppression exacerbates the inflammatory response to porcine respiratory coronavirus in pigs. *Viral Immunol.* 2010, **23**, 457–466.
16. Thanawongnuwech R., Thacker B., Halbur P., Thacker E.L.: Increased production of proinflammatory cytokines following infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 2004, **11**, 901–908.
17. Chiou M.T., Jeng C.R., Chueh L.L., Cheng C.H., Pang V.F.: Effect of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (isolate tw91) on porcine alveolar macrophages in vitro. *Vet. Microbiol.* 2000, **71**, 9–25.
18. Brockmeier S.L., Loving C.L., Nicholson T.L., Palmer M.V.: Coinfection of pigs with porcine respiratory coronavirus and Bordetella bronchiseptica. *Vet. Microbiol.* 2008, **128**, 36–47.
19. Allan G.M., McNeilly F., Ellis J., Krakowka S., Meehan B., McNair I., Walker I., Kennedy S.: Experimental infection of colostrum deprived piglets with porcine circovirus 2 (PCV2) and porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) potentiates PCV2 replication. *Arch. Virol.* 2000, **145**, 2421–2429.
20. Pomorska-Mól M., Urbaniak K., Markowska-Daniel I.: Porcine acute phase protein response to experimental infection with Bordetella bronchiseptica. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2011, **55**, 371–375.
21. Pomorska-Mól M., Markowska-Daniel I., Kwit K., Stepniowska K., Pejsak Z.: Kinetics of the response of four positive acute phase proteins in pigs experimentally infected with toxigenic *Pasteurella multocida*. *Vet. Microbiol.* 2011, **152**, 429–435.
22. Pomorska-Mól M., Markowska-Daniel I., Kwit K.: Acute phase response in pigs experimentally co-infected with swine influenza virus and Bordetella bronchiseptica. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2012, **37**, 221–226.
23. Pomorska-Mól M., Markowska-Daniel I., Pejsak Z.: Acute phase protein response during subclinical infection of pigs with H1N1 swine influenza virus. *Vet. Microbiol.* 2012, **159**, 499–503.
24. Pomorska-Mól M., Markowska-Daniel I., Kwit K., Stepniowska K., Pejsak Z.: C-reactive protein, haptoglobin, serum amyloid A and pig major acute phase protein response in pigs simultaneously infected with H1N1 swine influenza virus and *Pasteurella multocida*. *BMC Vet. Res.* 2013, **9**, 14.
25. Liu X., Chen L., Song Q., Yang F., Li Y., Zuo Y., Jiao J., Wang X.: Coinfection effects of porcine circovirus type 2 and porcine parvovirus in vivo on phagocytosis and interferon mRNA expression of porcine alveolar macrophages. *Wei Sheng Wu Xue Bao.* 2011, **51**, 105–114.
26. Thacker E.L.: Diagnosis of *Mycoplasma hyopneumoniae*. *J. Swine Health Prod.* 2004, **12**, 252–254.
27. DeBey M.C., Ross R.F.: Ciliostasis and loss of cilia induced by *Mycoplasma hyopneumoniae* in porcine tracheal organ cultures. *Infect Immun.* 1994, **62**, 5312–5318.
28. DeBey M.C., Jacobson C.D., Ross R.F.: Histochemical and morphologic changes of porcine airway epithelial cells in response to infection with *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Am J Vet Res.* 1992, **53**, 1705–1710.
29. Ciprián A., Pijoan C., Cruz T., Camacho J., Tórtora J., Colmenares G., López-Revilla R., de la Garza M.: *Mycoplasma hyopneumoniae* increases the susceptibility of pigs to experimental *Pasteurella multocida* pneumonia. *Can. J. Vet. Res.* 1988, **52**, 434–438.
30. Amass S.F., Clark L.K., van Alstine W.G., Bowersock T.L., Murphy D.A., Knox K.E., Albrechts S.R.: Interaction of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Pasteurella multocida* infections in swine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994, **204**, 102–107.
31. Chung W. B., Backstrom L.R., Collins M. T.: Experimental model of swine pneumonic pasteurellosis using crude *Actinobacillus pleuropneumoniae* cytotoxin and *Pasteurella multocida* given endobronchially. *Can. J. Vet. Res.* 1994, **58**, 25–30.
32. Marois C., Gottschalk M., Morvan H., Fablet C., Madec F., Kobisch M.: Experimental infection of SPF pigs with *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 9 alone or in association with *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet. Microbiol.* 2009, **135**, 283–291.
33. Caruso J.P., Ross R.F.: Effects of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Actinobacillus* (*Haemophilus*) pleuropneumoniae infections on alveolar macrophage functions in swine. *Am. J. Vet. Res.* 1990, **51**, 227–231.
34. Charter N., Magyar T., Rotter J.M.: Interactions between Bordetella bronchiseptica and toxigenic *Pasteurella multocida* in atrophic rhinitis of pigs. *Res. Vet. Sci.* 1989, **47**, 48–53.
35. Brockmeier S.L., Register K.B.: Expression of the dermonecrotic toxin by Bordetella bronchiseptica is not necessary for predisposing to infection with toxigenic *Pasteurella multocida*. *Vet. Microbiol.* 2007, **125**, 284–289.
36. Dugal F., Belanger M., Jacques M.: Enhanced adherence of *Pasteurella multocida* to porcine tracheal rings pre-infected with Bordetella bronchiseptica. *Can. J. Vet. Res.* 1992, **56**, 260–264.
37. Dugal F., Girard C., Jacques M.: Adherence of Bordetella bronchiseptica 276 to porcine trachea maintained in organ culture. *App. Environ. Microbiol.* 1990, **56**, 1523–1529.
38. Brockmeier S.L.: Prior infection with Bordetella bronchiseptica increases nasal colonization by *Haemophilus parasuis* in swine. *Vet. Microbiol.* 2004, **99**, 75–78.
39. Reeth K. van, Nauwynck H., Pensaert M.: Dual infections of feeder pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus followed by porcine respiratory coronavirus or swine influenza virus: a clinical and virological study. *Vet. Microbiol.* 1996, **48**, 325–335.
40. Jung K., Renukaradhy G.J., Alekseev K.P., Fang Y., Tang Y., Skif L.J.: Porcine reproductive and respiratory syndrome virus modifies innate immunity and alters disease outcome in pigs subsequently infected with porcine respiratory coronavirus: implications for respiratory viral co-infections. *J. Gen. Virol.* 2009, **90**, 2713–2723.
41. Reeth K. van, Pensaert M.B.: Porcine respiratory coronavirus-mediated interference against influenza virus replication in the respiratory tract of feeder pigs. *Am. J. Vet. Res.* 1994, **55**, 1275–1281.
42. Shibata I., Yazawa S., Ono M., Okuda Y.: Experimental dual infection of specific pathogen-free pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and pseudorabies virus. *J. Vet. Med. B, Infect. Dis. Public Health.* 2003, **50**, 14–19.
43. Groschup M. H., Brun A., Haas: Serological studies on the potential synergism of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and influenza-corona- and paramyxoviruses in the induction of respiratory symptoms in swine. *Zntbl. VetMed. B.* 1993, **40**, 681–689.
44. Harms P.A., Sorden S.D., Halbur P.G., Bolin S.R., Lager K.M., Morozov I., Paul P.S.: Experimental reproduction of severe disease in CD/CD pigs concurrently infected with type 2 porcine circovirus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet. Pathol.* 2001, **38**, 528–539.
45. Rovira A., Balasch M., Segalés J., García L., Plana-Durán J., Rosell C., Ellerbrok H., Mankertz A., Domingo M.: Experimental inoculation of conventional pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus 2. *J. Virol.* 2002, **76**, 3232–3239.
46. Shi K., Li H., Guo X., Jia H., Zheng S., Yang H.: Changes in peripheral blood leukocyte subpopulations in piglets co-infected experimentally with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus type 2. *Vet. Microbiol.* 2008, **129**, 367–377.
47. Tai Y.-C., Chang H.-W., Jeng C.-R., Lin T.-L., Lin C.-M., Wan C.-H., Pang V.: The effect of infection order of porcine circovirus type 2 and porcine reproductive and respiratory syndrome virus on dually infected swine alveolar macrophages. *BMC Vet. Res.* 2012, **8**, 174.
48. Allan G. M., Kennedy S., McNeilly F., Foster J.C., Ellis J. A., Krakowka S.J., Meehan B.M., Adair B.M.: Experimental reproduction of severe wasting disease by coinfection of pigs with porcine circovirus and porcine parvovirus. *J. Comp. Pathol.* 1999, **121**, 1–11.
49. Krakowka S., Ellis J.A., Meehan B., Kennedy S., McNeilly F., Allan G.: Viral wasting syndrome of swine: experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in gnotobiotic swine by coinfection with porcine circovirus 2 and porcine parvovirus. *Vet. Pathol.* 2000, **37**, 254–263.
50. Harms P.A., Halbur P.G., Sorden S.D.: Three cases of porcine respiratory disease complex associated with porcine circovirus type 2 infection. *J. Swine Health Prod.* 2002, **10**, 27–30.
51. Dorr p.M., Baker R.B., Almond G.W., Wayne S.R., Gebreyes W. A.: Epidemiologic assessment of porcine circovirus type 2 coinfection with other pathogens in swine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007, **230**, 244–250.
52. Wei H., Lenz S.D., Alstine W.G., Stevenson G.W., Langohr I.M., Pogranichny R.M.: Infection of cesarean-derived colostrum deprived pigs with porcine circovirus type 2 and swine influenza virus. *Comp. Med.* 2010, **60**, 45–50.
53. Thanawongnuwech R., Brown G.B., Halbur P.G., Roth J.A., Royer R.L., Thacker B.J.: Pathogenesis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced increase in susceptibility to Streptococcus suis infection. *Vet. Pathol.* 2000, **37**, 143–152.
54. Xu M., Wang S., Li L., Lei L., Liu Y., Shi W., Wu J., Li L., Rong F., Xu M., Sun G., Xiang H., Cai X.: Secondary infection with Streptococcus suis serotype 7 increases the virulence of highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus in pigs. *Virol. J.* 2010, **7**, 184.
55. Galina L., Pijoan C., Stijer M., Christianson W.T., Rossow K., Collins J.E.: Interaction between Streptococcus suis serotype 2 and porcine reproductive and respiratory syndrome virus in specific pathogen-free piglets. *Vet. Rec.* 1994, **134**, 60–64.
56. Brockmeier S.L., Palmer M.V., Bolin S.R.: Effects of intranasal inoculation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, Bordetella bronchiseptica, or a combination of both organisms in pigs. *Am. J. Vet. Res.* 2000, **61**, 892–899.
57. Brockmeier S.L., Palmer M.V., Bolin S.R., Rimler R.B.: Effects of intranasal inoculation with Bordetella bronchiseptica, porcine reproductive and respiratory syndrome virus, or a combination of both organisms on subsequent infection with *Pasteurella multocida* in pigs. *Am. J. Vet. Res.* 2001, **62**, 521–525.
58. Carvalho L.E., Segars J., Pijoan C.: Effect of porcine reproductive and respiratory syndrome virus on subsequent *Pasteurella multocida* challenge in pigs. *Vet. Microbiol.* 1997, **55**, 241–246.
59. Solano G.L., Bautista E., Molitor T.W., Segalés J., Pijoan C.: Effect of porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection on the clearance of *Haemophilus parasuis* by porcine alveolar macrophages. *Can. J. Vet. Res.* 1998, **62**, 251–256.
60. Segalés J., Domingo M., Solano G.L., Pijoan C.: Porcine reproductive and respiratory syndrome virus and *Haemophilus parasuis* antigen distribution in dually infected pigs. *Vet. Microbiol.* 1999, **64**, 287–297.
61. Thacker E.L., Halbur P.G., Ross R.F., Thanawongnuwech R., Thacker B.J.: *Mycoplasma hyopneumoniae* potentiation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 1999, **37**, 620–627.
62. Thanawongnuwech R., Thacker B., Halbur P., Thacker E.L.: Increased production of proinflammatory cytokines following infection with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 2004, **11**, 901–908.
63. Thanawongnuwech R., Young T.F., Thacker B.J., Thacker E.L.: Differential production of proinflammatory cytokines: in vitro PRRSV and *Mycoplasma hyopneumoniae* coinfection model. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2001, **79**, 115–127.
64. Cho J.G., Dee S.A., Deen J., Trincado C., Fano E., Jiang Y., Faaberg K., Murtaugh M.P., Guedes A., Collins J.E., Joo H.S.: The impact of animal age, bacterial coinfection, and isolate pathogenicity on the shedding of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in aerosols from experimentally infected pigs. *Can. J. Vet. Res.* 2006, **70**, 297–301.
65. Fuentes M.C., Pijoan C.: Pneumonia in pigs induced by intranasal challenge exposure with pseudorabies virus and *Pasteurella multocida*. *Am. J. Vet. Res.* 1987, **48**, 1446–1448.
66. Shibata I., Yazawa S., Ono M., Okuda Y.: Experimental dual infection of specific pathogen-free pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus and pseudorabies virus. *J. Vet. Med. B, Infect. Dis. Public Health.* 2003, **50**, 14–19.
67. Labarque G., Van Reeth K., Van Gucht S., Nauwynck H., Pensaert M.: Porcine reproductive-respiratory syndrome virus infection predisposes pigs for respiratory signs upon exposure to bacterial lipopolysaccharide. *Vet. Microbiol.* 2002, **88**, 1–12.
68. Qiao S., Feng L., Bao D., Guo J., Wan B., Xiao Z., Yang S., Hang G.: Porcine reproductive and respiratory syndrome virus and bacterial endotoxin act in synergy to amplify the inflammatory response of infected macrophages. *Vet. Microbiol.* 2011, **149**, 213–220.
69. Reeth K. van, Nauwynck H.: Proinflammatory cytokines and viral respiratory disease in pigs. *Vet. Res.* 2000, **31**, 187–213.
70. Atanasova K., Gucht S. van, Barbé F., Duchateau L., Reeth K. van: Lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* exacerbates respiratory disease in porcine respiratory coronavirus-infected pigs. *Vet. J.* 2011, **188**, 210–215.
71. Opriessnig T., Thacker E.L., Yu S., Fenaux M., Meng X.J., Halbur P.G.: Experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs by dual infection with *Mycoplasma hyopneumoniae* and porcine circovirus type 2. *Vet. Pathol.* 2004, **41**, 624–640.
72. Zhang H., Lunney J.K., Baker R.B., Opriessnig T.: Cytokine and chemokine mRNA expression profiles intracheobronchial lymph nodes from pigs singularly infected or coinfecting with porcine circovirus type 2 (PCV2) and *Mycoplasma hyopneumoniae* (MHYO). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2011, **140**, 152–158.
73. Thacker E.L., Thacker B.J., Janke B.H.: Interaction between *Mycoplasma hyopneumoniae* and swine influenza virus. *J. Clin. Microbiol.* 2011, **39**, 2525–2530.
74. Yazawa S., Okada M., Ono M., Furui S., Okuda Y., Shibata I., Kida H.: Experimental dual infection of pigs with an H1N1 swine influenza virus (A/Sw/Hok/2/81) and *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet. Microbiol.* 2004, **98**, 221–228.
75. Deblanc C., Gorin S., Quéquiner S., Gautier-Bouchardon A. V., Ferré S., Amenna N., Cariolet R., Simon G.: Pre-infection of pigs with *Mycoplasma hyopneumoniae* modifies outcomes of infection with European swine influenza virus of H1N1, but not H1N2, subtype. *Vet. Microbiol.* 2012, **157**, 96–105.
76. Edington N., Smith I.M., Plowright W., Watt R.G.: Relationship of porcine cytomegalovirus and B bronchiseptica to atrophic rhinitis in gnotobiotic piglets. *Vet. Rec.* 1976, **98**, 42–45.

Lek. wet. Ewelina Czyżewska, al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: ewelina.czyzewska@piwet.pulawy.pl