

Strategie kontroli zakażeń *Lawsonia intracellularis* u trzody chlewnej

Piotr Cybulski¹, Jarosław Wojciechowski²

z Gabinetu Weterynaryjnego Goodvalley (dawniej Poldanor S.A.) w Przechlewie¹ oraz Prywatnej Praktyki Weterynaryjnej w Grudziądzu²

Rozrostowe zapalenie jelit świń (porcine proliferative enteritis – PPE), określane również jako adenomatoza świń (porcine intestinal adenomatosis – PIA), należy do częstych chorób przewodu pokarmowego warchlaków i tuczników, stanowiąc duży problem w hodowli świń (1). Istotą choroby jest rozrostowe zapalenie błony śluzowej, zwłaszcza jelita biodrowego (*ileitis*). Zmiany mogą dotyczyć także jelita czczego, ślepego i początkowego odcinka okrężnicy. Choroba przebiega wśród objawów biegunki, wychudzenia i ogólnego osłabienia, pomimo właściwego żywienia i odpowiedniej pielęgnacji. Choroba szerzy się drogą fekalno-oralną. Pierwszy przypadek PPE został opisany w 1931 r. Czynnikiem etiologicznym choroby został nazwany w 1995 r. na cześć szkockiego naukowca doktora Gordona Lawsona (2).

Zakażenia *Lawsonia intracellularis* opisano wszędzie tam, gdzie prowadzona jest produkcja trzody chlewnej

(3, 4, 5, 6). W 93% europejskich stad co najmniej jedna próbka pobrana od tuczniaka jest dodatnia w badaniu serologicznym w kierunku tego drobnoustroju. W przypadku loszek i loch wynik jest jeszcze wyższy – 97% obiektów (7).

Etiopatogeneza

Rozrostowe zapalenie jelit świń wywołane jest przez Gram-ujemną bakterię *L. intracellularis* z rodziny Desulfovibrionaceae. Drobnoustroje te mają kształt zakrzywionych lub sigmoidalnych pałeczek ze zwężającymi się biegunami, o długości 1,25–1,80 µm i średnicy 0,25–0,45 µm. Drobnoustroje te ze względu na miejsce bytowania określa się jako wewnątrzkomórkowe. Istotnym zjawiskiem w patogenezie choroby jest pobudzenie przez drobnoustroje enterocytów nabłonka

jelitowego do intensywnych podziałów przed osiągnięciem ich pełnej dojrzałości, dzięki uwalnianiu czynnika mitogenego (8). W czasie podziałów komórkowych, do nowo powstających komórek wnika ją zarazki. W wyniku tego pojawiają się nieznacznie stopnia zmiany zapalne i dochodzi do pęknięcia naczyń krwionośnych. Rozwój zakażenia związany jest z łączeniem się drobnoustrojów z receptorami enterocytów. Błona komórkowa ulega pęknięciu, umożliwiając przejście bakterii do cytoplazmy zakażonego enterocyty. Do innych charakterystycznych cech zakażenia *L. intracellularis* należy proliferacja niedojrzałych komórek nabłonkowych kosmków jelitowych oraz wzrost błony śluzowej (9, 10).

Patogeneza PPE opiera się na wciąż nieokreślonych interakcjach między *L. intracellularis* a florą jelitową – doświadczalne zakażenie świń gnotobiotycznych nie prowadzi do wykształcenia objawów chorobowych (11). Udowodniono również rolę gryzoni i owadów jako przesiadaczy choroby (12, 13).

Diagnostyka

Podstawą diagnostyki choroby jest badanie sekcyjne poparte badaniami laboratoryjnymi. Zmiany anatomiczne charakteryzują się przede wszystkim zapaleniem błony śluzowej jelita biodrowego, przy czym proces chorobowy może rozszerzyć się również na jelito czcze, ślepe i okrężnicę. Stwierdza się także odcinkowe rozszerzenie i gazowe wzdęcie jelit. Błona podśluzowa jest obrzęknięta, czasem z wybroczynami. W świetle jelit można stwierdzić obecność świeżej krwi lub strzępy włókniaka. Błona śluzowa jest zgrubiała z poprzecznymi fałdami, niekiedy pokryta włókniakiem. W jelicie ślepym oraz w początkowym odcinku okrężnicy można stwierdzić obecność lepkiej, półpłynnej, smolistej treści koloru brunatnoczerwonego. W postaci przewlekłej adenomatozy zmiany sekcyjne charakteryzują się zgrubieniem jelit cienkich oraz jelita grubego, przede wszystkim okrężnicy. Zgrubiała ściana jelita jest konsystencji tęgiej, a od strony otrzewnej ma zabarwienie ciemnoszare. Błona śluzowa jest zgrubiała z wyraźnymi, głębokimi, poprzecznymi fałdami. W okrężnicy można dostrzec polipowate twory z błony śluzowej. Niekiedy stwierdza się owrzodzenie jelit.

Z powodu trudności w namnażaniu *L. intracellularis* na podłożach sztucznych (mała dostępność badań hodowlanych) i jej bezpośredniej identyfikacji – niezbędne w potwierdzaniu rozpoznania dokonane na podstawie objawów klinicznych oraz zmian anatomo- i histopatologicznych okazało się opracowanie metod opierających się na wykorzystaniu sond molekularnych identyfikujących DNA i antygeny *L. intracellularis* oraz metod wykrywających swoiste dla tych bakterii przeciwciała. Diagnostyka molekularna odbywa się poprzez zastosowanie klasycznych metod opartych na PCR (w tym real-time PCR) oraz ich modyfikacji – nested PCR, poprzez przeprowadzenie dwóch etapów PCR – amplifikacji DNA przy użyciu starterów zewnętrznych i reamplifikacji produktu pierwszej reakcji z zastosowaniem starterów wewnętrznych (nested) w jednej, zamkniętej podczas całego procesu próbki. Z przeprowadzonych badań wynika, że PCR i nested PCR przewyższają

Strategies to control *Lawsonia intracellularis* infections in swine

Cybulski P.¹, Wojciechowski J.², Veterinary Surgery Goodvalley (formerly Poldanor S.A.) in Przechlewo¹, Private Veterinary Practice in Grudziądz²

Porcine proliferative enteritis (PPE) is a well-known enteric disease characterized by pathological proliferation of immature epithelial cells, mainly of the ileum. PPE gross lesions diagnosed by necropsy can vary in location and severity. PPE was recognised long time ago, first report was published in 1931. Nowadays, the disease occurs worldwide and leads to variable clinical signs. Causative agent of PPE is rod-shaped, Gram-negative, obligate intracellular organism – *Lawsonia intracellularis*. The bacteria was formally named in 1995 in honour of Dr Gordon Lawson. It is proved that gnotobiotic pigs inoculated with *L. intracellularis* do not develop any clinical signs; the pathogenesis depends on unspecified interactions with other gut microbiota. Diagnosis of *L. intracellularis* by culture is not done routinely. The bacteria is very difficult to grow. Routine diagnostic method is polymerase chain reaction with modifications. Serology and histopathology are also useful in diagnosis. Strategies to manage the disease include treatment using antimicrobial drugs or prophylaxis. An avirulent live vaccine is available on European market. The product is administered orally via drencher or via waterline. Vaccine seems to be effective tool to control PPE in swine herds without antibiotics usage. Hyperimmunized chicken egg antibodies added into swine feed have been used to control infection in a few studies. Successful eradication programmes have been reported but most herds are reinfected within 2 years. The aim of this article was to present essential information about pathogenesis, diagnostics, treatment, prophylaxis and eradication of the disease.

Keywords: porcine proliferative enteritis, *Lawsonia intracellularis*, control, vaccination, eradication.

swoimi właściwościami inne techniki badawcze, umożliwiające detekcję czynnika patogenego w próbkach kału i zeszkobinach błony śluzowej jelit cienkich (14, 15).

Bakterie *L. intracellularis* można również wykryć w rozmazach z kału przy użyciu przeciwciał monoklonalnych i testu immunofluorescencji pośredniej. Guedes i wsp. wykorzystali metody immunohistochemiczne do barwienia rozmazów z kału w celu wykrycia *L. intracellularis* z użyciem specyficznych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko wymienionym drobnoustrojom (16).

Wykazanie obecności przeciwciał świadczy o kontakcie z antygenem i zazwyczaj nie jest powiązane z widocznymi objawami klinicznymi choroby. Według Jacobson i wsp. aby ustalić, czy dana ferma jest wolna od zakażeń *L. intracellularis*, należy równocześnie wykonać w odstępie 2-3 tyg. dwukrotne badanie próbek kału (okresowe siewstwo) metodą PCR oraz badania serologiczne na obecność przeciwciał dla *L. intracellularis* (17).

Jones i wsp. (18) stwierdzili, że wyniki badań makroskopowych jelit cienkich nie zawsze pokrywają się z wynikami badań histopatologicznych wycinków tych samych jelit. W niektórych przypadkach nie stwierdzano zmian makroskopowych w jelitach, podczas gdy w badaniu histopatologicznym wykazano typowy rozrost błony śluzowej w kryptach jelita biodrowego. W prawie 50% przypadków jelita, które w badaniu makroskopowym uznano za zgrubiałe, nie wykazywały cech proliferacyjnych w badaniach histopatologicznych, natomiast analiza próbek kału testem PCR uwiaryściła obecność materiału genetycznego *L. intracellularis* (18, 19). Także w innych pracach porównywano zastosowanie badania histopatologicznego,

immunohistochemicznego i PCR w wykrywaniu zwierząt podejrzanych o PPE. Wszystkie testy okazały się czułymi technikami diagnostycznymi, jednak w kilku przypadkach, kiedy wyniki badania histopatologicznego były negatywne, dla potwierdzenia stosowano dwa inne testy, charakteryzujące się większą czułością. Autorzy tych badań podkreślali także znaczenie identyfikacji antygenów bakteryjnych w makrofagach, w interpretacji charakterystycznych, atypowych zmian rozrostowych. Badanie poziomu przeciwciał IgM przeciwko *L. intracellularis* w surowicy może służyć do rozpoznawania choroby u zwierząt dorosłych, natomiast jest nieskuteczne do pośredniego wykrywania drobnoustroju u ozdrowieńców (20, 21).

Leczenie

W likwidacji zakażenia *L. intracellularis* istotną rolę odgrywa leczenie przy pomocy chemioterapeutyków. Aktualnie jako lek z wyboru w profilaktyce i leczeniu adenomatozy stosuje się przede wszystkim tylozynę. Zalecane są również tiamulina, tetracykliny i makrolidy (22, 23, 24). Skuteczność chemioterapeutyki rozrostowego zapalenia jelit zależy w dużym stopniu od doboru antybiotyku i terminu jego podania zwierzęciu. Termin rozpoczęcia leczenia winien być ustalony na podstawie wyników badań profilu serologicznego stada świń (25). Ważne jest podawanie antybiotyków świnom wykazującym objawy kliniczne choroby oraz świnom kontaktującym się z tymi zakażonymi. Leczenie prowadzi się zazwyczaj przez 3 tygodnie w dawce 100 ppm tylozyny lub 120 ppm tiamuliny, względnie 400 ppm chlortetracykliny. Najlepiej podawać antybiotyki jako dodatek do paszy lub wody. Można również podawać w postaci iniekcji domięśniowej. Stosowanie antybiotyków w leczeniu przewlekłej postaci adenomatozy może zapobiec charłaceniu zwierząt, zmniejszyć liczbę padnięć i stopniowo poprawić kondycję chorych świń. Z uwagi na wysoko zakaźny charakter adenomatozy, w okresie zwalczania choroby należy często czyścić i odkażać pomieszczenia, w których przebywają zwierzęta. W trakcie podawania paszy w chlewni należy ograniczyć do minimum ryzyko oralnego zakażenia zwierząt. Zalecane jest podawanie świnom przebywającym na kwarantannie pasz z dodatkiem tylozyny w ilości 100 gram na tonę przez 30 dni (26).

W ciągu ostatnich lat uznanie wielu praktyków w terapii enteropatii świń, w tym PPE, zdobywa tyłwalozyna stosowana w wodzie pitnej lub paszy leczniczej (27, 28).

Profilaktyka

W Polsce jest dostępny jeden biopreparat przeciwko *L. intracellularis*. Jest to szczepionka żywa atenuowana w postaci liofilizatu do sporządzania roztworu doustnego, zarejestrowana dla świń od 3. tygodnia życia. Wyniki badań i liczne obserwacje terenowe w pełni potwierdzają jej skuteczność (29, 30). Deklarowany w ulotce czas na wykształcenie się czynnej odporności to 3 tygodnie, dlatego przed wprowadzeniem profilaktyki zalecane jest wykonanie profilu serologicznego stada. Idealnym terminem szczepienia jest wiek, w którym subpopulacja zwierząt zakażonych naturalnie w danej grupie

jest bliska zeru. Jest to okres dłuższy bądź równy 8 tygodniom przed odnotowaną w badaniu serokonwersją. Na ten bezpieczny przedział składają się po połowie: zarówno zawyżony czas na powstanie odporności po zastosowaniu szczepionki, jak też maksymalny czas na wykształcenie przeciwciał po naturalnej infekcji.

W celu wczesnego wykrycia zakażenia liczba próbek krwi pobranych w każdej grupie wiekowej zwierząt powinna zakładać niską prevalencję przy rozsądnie wysokim poziomie ufnosci. W praktyce jednak, przy braku profilu stada, niektórzy lekarze weterynarii zalecają zastosowanie preparatu między 5. a 8. tygodniem życia. Warto też zaznaczyć, że badanie serologiczne nie może być stosowane jako narzędzie do oceny pobrania szczepionki i skuteczności szczepienia stada.

Probleмами związanymi ze stosowaniem żywej szczepionki jest maksymalny czas od sporządzenia roztworu do jej podania doustnego (4 godziny) oraz konieczność zaprzestania antybiotykoterapii w okresie minimum 3 dni przed i po szczepieniu. W przypadku podawania preparatu przez linię pojenia niezbędne jest określenie spożycia wody przez zwierzęta w okresie 4 godzin od rozpoczęcia szczepienia. W tym celu zasadne jest przeprowadzenie pomiaru ilości pobranej wody w dniu poprzedzającym, w zbliżonej porze i możliwie porównywalnych warunkach pogodowych. Wykraczając poza zalecenia przedstawione w ulotce, szczepionkę z powodzeniem zastosowano również w paszy płynnej (31).

W 2015 r. na rynek amerykański wprowadzono jednodawkową domięśniową szczepionkę przeciwko *L. intracellularis*. Zgodnie z ulotką można ją zaaplikować od 3. tygodnia życia. Po jej zastosowaniu znacząco zredukowano zdolność *L. intracellularis* do kolonizacji jelita cienkiego (32). Zgromadzone dowody pozwalają twierdzić, że preparat zapewni 20 tygodni ochrony. Udokumentowano również istotne ograniczenie siewstwa (33). Jak do tej pory preparat nie jest dostępny na polskim rynku.

W Stanach Zjednoczonych opatentowano ponadto metodę DLI (diluted *Lawsonia intracellularis*). Polega ona na zapewnieniu silnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu doustnym żywych bakterii pozyskanych ze stada. Dawką, którą producenci zalecają na jedno zwierzę, jest około 10^5 bakterii. Homogenat jest poddawany kontroli w kierunku innych patogenów bakteryjnych, wirusowych i pasożytów. Dla pełnej kontroli immunizacji w okresie około 2 tygodni po zastosowaniu DLI wymagane jest podanie antybiotyków. Między innymi ze względu na obligatoryjność stosowania antybiotyków powyższa metoda nie jest akceptowana w Europie (34).

Żywienie

W badaniach dotyczących zastosowania przeciwciał żółtkowych kur hiperimmunizowanych *L. intracellularis* wykazano, że ich użycie w paszy może zapobiegać spadkom średniego dziennego przyrostu obserwowanego w trakcie zakażenia (35). Innymi analizowanymi dodatkami żywieniowymi były chelaty aminokwasowe cynku. Podanie ich w wodzie lub paszy skutkowało zmniejszeniem nasilenia makroskopowych zmian patologicznych typowych dla PPE. Zastosowanie dodatku wyłącznie w paszy przyczyniło się do obniżenia liczby

zwierząt ze zmianami mikroskopowymi (36). Warto zaznaczyć, że dzięki zastosowaniu cynku w powyższej postaci, w opisywanym eksperymencie, nie suplementowano go w wysokich dawkach właściwych dla zapobiegania biegunkom okresu poodsadzeniowego, a jedynie w ilościach zbliżonych do dziennego zapotrzebowania żywieniowego.

Mimo prób zastosowania innych nutraceutyków, takich jak oregano (lebiodka pospolita, *Origanum vulgare*) czy mieszaniny olejków eterycznych, nie dowiedziono ich efektywności w kontrolowaniu objawów u świń zakażonych *L. intracellularis* (37). Zgromadzone dane pozwalają na stwierdzenie, że żadne z opisanych wyżej substancji nie mogą być rozpatrywane jako w pełni efektywny zamiennik dla antybiotykoterapii czy szczepienia.

Eradykacja

Podobnie jak przy eradykacji innych chorób z ferm trzody chlewnej istnieją dwa schematy postępowania: z depopulacją stada lub bez niej. Do osiągnięcia sukcesu wymagana jest wiedza na temat dróg transmisji choroby, dobór odpowiedniej terapii/profilaktyki, rozpoznanie źródła infekcji oraz ściśle przestrzeganie przez pracowników fermy ustaleń realizowanego programu. Niezbędne jest także określenie zasad późniejszego monitoringu mającego na celu wykrycie w populacji minimum jednego dodatniego osobnika. Pierwsze próby eradykacji *L. intracellularis* podjęto w Danii. Było to związane z tamtejszą polityką redukcji zużycia antybiotyków w produkcji zwierzęcej.

Najczęściej powielany duński schemat eradykacji *L. intracellularis* z depopulacją fermy zakłada wprowadzenie nowo zakupionych zwierząt do obiektu – umytego i zdezynfekowanego z minimum dwutygodniowym odpoczynkiem. Metoda ta jest również wykorzystywana przy otwieraniu produkcji w nowych fermach. Pierwszym zadaniem jest wyznaczenie strefy brudnej, w której przez 14 dni będą przebywać zwierzęta. Jej granica powinna być jasno określona przez matę dezynfekcyjną. Na samym początku należy wyeliminować wszelkie sztuki budzące podejrzenia co do stanu ich zdrowia. W ciągu pierwszych 14 dni podaje się w wodzie pitnej tylozynę w dawce 5 mg/kg m.c. Po zakończeniu leczenia zwierzęta trzeba umyć i przeprowadzić przez matę dezynfekcyjną do pozostałych kojców na fermie. Równie ważny w tym czasie jest efektywny program deratyzacji oraz mycie i dezynfekcja strefy brudnej w sposób nieprowadzący do rozprzestrzenienia kału na całej fermie. Kolejnym etapem jest 14-dniowa terapia tylozyną w niższej dawce, tj. 2,5 mg/kg m.c. w wodzie pitnej (38). Duńscy praktycy określają stopień powodzenia procedury na około 80%, przy czym w większości ferm w ciągu pierwszych 2 lat dochodzi do reinfekcji (choć istnieją doniesienia o obiektach utrzymujących status powyżej 5 lat). Osiągnięte po tym wyniki produkcyjne są wyższe niż te notowane przy prowadzonej wcześniej antybiotykoterapii (38, 40).

Próby eradykacji bez depopulacji fermy również kończą się powodzeniem. Przedstawiony przez Norwegów model zakłada, że w celu zwiększenia szans sukcesu wszystkie zwierzęta mające mniej niż 10 miesięcy powinny być sprzedane. Dawka lecznicza dla pozostałych w stadzie to 8 mg tiamuliny/kg m.c. w wodzie pitnej

przez 3 tygodnie. Wszystkie prosięta urodzone w tym okresie są leczone tą samą substancją czynną w dawce 15 mg/kg m.c. w iniekcji co 7 dni (pierwsze podanie między 3. a 7. dniem życia). W czasie całego przedsięwzięcia należy zwrócić szczególną uwagę na codzienne sprzątanie kału i dezynfekcję powierzchni kojców (41).

Liczne modyfikacje opisanych wyżej metod zakładają m.in. wydłużenie okresu leczenia czy zastosowanie innego efektywnego leku lub ich kombinacji. W stadach duńskich w około 2/3 przypadków procedura jest przeprowadzana z użyciem tiamuliny. Inną zmianą może być użycie antybiotyku w paszy. Pobieranie paszy leczniczej przez gryzonie z pewnością ogranicza transmisję patogenu. Niektórzy zalecają również rozpoczęcie antybiotykoterapii już na fermie, z której zwierzęta będą zakupione, na kilka dni przed wyjazdem. Istotna jest też eliminacja sztuk nierokujących oraz program mycia i dezynfekcji budynków (42, 43, 44).

Powody reinfekcji stad nie są dokładnie poznane. Najbardziej prawdopodobną przyczyną są uchybienia w procedurze kwarantanny. Zakup loszek remontowych ujemnych w kierunku *L. intracellularis* jest praktycznie niemożliwy. Trzeba też mieć na uwadze dosyć prawdopodobną możliwość, że eradykacja nie doszła do skutku, a założony plan kontrolnego pobierania próbek i przyjętych metod diagnostycznych okazał się mało czuły, co może wystąpić przy znacznie zredukowanej prevalencji w obrębie stada. Należy też pamiętać, że eradykacja choroby prowadzi do stworzenia populacji zwierząt wysoce wrażliwej na powtórne zakażenie i jego skutki.

Podziękowanie

Autorzy składają podziękowania doktorowi Arturowi Jabłońskiemu z Zakładu Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach za wsparcie merytoryczne udzielone w trakcie pracy nad publikacją.

Piśmiennictwo

- McOrist S., Barcellos D., Wilson R.: Global patterns of porcine proliferative enteropathy. *The Pig J.* 2003, 51, 26–35.
- McOrist S., Gebhart C.J., Boid R., Barns S.: Characterisation of *Lawsonia intracellularis* gen. nov., sp. nov., the obligately intracellular bacterium of porcine proliferative enteropathy. *Int. Syst. Bacteriol.* 1995, 45, 820–825.
- Cizek A., Sperling D., Bednar V., Pejsak Z., Biksi I., Martineau G.P., Sevin J.L., Hasman P., Mirt D.: *Lawsonia intracellularis* and *Brachyspira* spp. prevalence in fatteners in the Czech Republic, Hungary and Poland: Czech large-scale farms without diarrhoea. *Proc. IPVS.* 2006, 2, 356.
- Ohlinger V.F., Pesch S., Knittel J.: Prevalence of *Lawsonia intracellularis* in diagnostic samples from Germany, the Netherlands and Belgium. *Proc. IPVS.* 2000, 1, 71.
- Kwiecień E.J., McOrist S., Bermudez V.: Study of prevalence of *Lawsonia intracellularis* in pig farms from Venezuela. *Proc. IPVS.* 2000, 1, 29.
- Paradis M.A., Friendship R., Rajic A., Ravel A., Gottschalk M., Wilson J.B., Aramini J., McClure C.A., Dick C.P.: Seroprevalence of *Lawsonia intracellularis* in canadian swine. *Proc. IPVS.* 2004, 1, 302.
- Hardge T., Keller C.H., Steinheuer R., Tessier P.H., Salleras J.M., Rubio P., Vestergaard K., Cluydts G., Ceccarelli V., Bugliesi M., Schippers R., Johnson K., Papatsas I., Eiching E., Rigat J., Trela T.: Serological prevalence of *Lawsonia intracellularis* across european pig herds. *Proc. IPVS.* 2006, 1, 77.
- Guedes R.M.C., Winkelman N.L., Gebhart C.J.: Relationship between the severity of porcine proliferative enteropathy and the infectious dose of *Lawsonia intracellularis*. *Vet. Rec.* 2003, 153, 99–107.
- Lawson G.H.K., McOrist S., Sabri J., Mackie R.A.: Intracellular bacteria of porcine proliferative enteropathy: cultivation and maintenance in vitro. *J. Clin. Microbiol.* 1993, 31, 1136–1142.

10. Lawson G.H.K., Mackie R.A., Smith D.G.E., McOrist S.: Infection of cultured rat enterocytes by ileal symbiont intracellularis depends on host cell function and actin polymerisation. *Vet. Microbiol.* 1995, **45**, 339–350.
11. McOrist S., Jasni S., Mackie R.A., MacIntryre N., Neef N., Lawson G.H.: Reproduction of porcine proliferative enteropathy with pure cultures of ileal symbiont intracellularis. *Infect. Immun.* 1993, **10**, 4286–4292.
12. Friedman M., Bednar V., Klimes J., Smola J., Mrlik V., Literak I.: *Lawsonia intracellularis* in rodents from pig farms with the occurrence of porcine proliferative enteropathy. *Lett. Appl. Microbiol.* 2008, **47**, 117–121.
13. McOrist S., Blunt R., Gebhart C.J.: Pig-associated *Lawsonia intracellularis* in various on-farm dipterous fly stages. *J. Swine Health Prod.* 2011, **19**, 277–283.
14. Jones G.F., Ward G.E., Gebhart C.J., Murtaugh M.P., Collins J.E.: Use of DNA probe to detect the intracellular organism of proliferative enteritis in swine feces. *Am. J. Vet. Res.* 1993, **54**, 1585–1590.
15. Pejsak Z., Żmudzki J., Stankevicius A.: Zastosowanie zmodyfikowanego testu nested-PCR w rozpoznawaniu rozrostowej enteropatii świń. *Medycyna Wet.* 2001, **57**, 723–726.
16. Guedes R.M.C., Gebhart C.J.: Preparation and characterization of polyclonal and monoclonal antibodies against *Lawsonia intracellularis*. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2003, **15**, 438–446.
17. Jacobson M., Aspan A., Königsson M.H., Segerstad C.H., Wallgren P., Fällstrom C., Jensen-Waeren M., Gunnarson A.: Routine diagnostics of *Lawsonia intracellularis* performed by PCR, serological and post mortem examination, with special emphasis on sample preparation methods for PCR. *Vet. Microbiol.* 2004, **102**, 189–201.
18. Jones G.F., Ward G.E., Murtaugh M.P., Rose R., Gebhart C.J.: Relationship between ileal symbiont intracellularis and porcine proliferative enteritis. *Infect. Immun.* 1993, **61**, 5237–5244.
19. Herbst W., Willems H., Baljer G.: Distribution of *Brachyspira hyodysenteriae* and *Lawsonia intracellularis* in healthy and diarrhoeic pigs. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 2004, **117**, 493–498.
20. Holyoake P.K., Jones G.F., Davies P.R., Foss D.L., Murtaugh M.P.: Application of a polymerase chain reaction assay for the detection of proliferative enteritis-affected swine herds. *J. Vet. Diagn. Invest.* 1996, **8**, 181–185.
21. Guedes R.M.C., Gebhart C.J., Winkelman N.L., Mackie-Nuss R.A., Marsteller T.A., Deen J.: Comparison of different methods for diagnosis of porcine proliferative enteropathy. *Can. J. Vet. Res.* 2002, **66**, 99–107.
22. Kirwan P., Mora J., Tigges M.: Comparison of Aivlosin and Denagard in the treatment of Porcine Proliferative Enteropathy. *Proc. IPVS.* 2016, **1**, 222.
23. McOrist S., Smith S.H., Green L.E.: Estimate of direct financial losses due to porcine proliferative enteropathy. *Vet. Rec.* 1997, **140**, 579–581.
24. Walter D.F., Knittel J., Schwarc K., Kroll J., Roof M.: Treatment and control of porcine proliferative enteropathy using different tiamulin delivery methods. *J. Swine Health Prod.* 2001, **9**, 109–115.
25. Pejsak Z.: *Ochrona zdrowia świń*. Polskie Wydawnictwo Rolnicze. 2007, **1**, 341.
26. McOrist S., Gebhart C.J.: Porcine Proliferative Enteropathies. *Disease of Swine* 1999, **8**, 521–534.
27. Rosener D., Abbott E., Domangue R., Eliopoulos C., Gnozzio M., Winkelman N.: The effectiveness of tylvalosin (Aivlosin type A Medicated Article) against porcine proliferative enteropathy (PPE; ileitis) in swine challenged with *Lawsonia intracellularis*. *Proc. AASV.* 2014, **1**, 283–284.
28. Tasker J.B., Haugegaard J.: The use of Aivlosin in-feed to control porcine proliferative enteropathy. *Proc. IPVS.* 2006, **2**, 170.
29. Henke N., Gaumann H., Gottschalk F.: Experiences with Enterisol ileitis under field circumstances in Germany. *Proc. IPVS.* 2006, **2**, 203.
30. Armbuster G., Pelger G., Keffaber K., Armstrong T., Weatherford J.: Evaluation of Enterisol Ileitis and Tylan premix efficacy against porcine proliferative enteropathy in a challenge model. *Proc. IPVS.* 2004, **2**, 579.
31. Raymakers R., Kraneburg H.: Field observation: Successful oral ileitis vaccination in liquid feed. *Proc. IPVS.* 2016, **1**, 232.
32. Roerink F., Morgan C., Knetter S., Thacker B., Strait E.: Porcillus ileitis: 20-week duration of immunity against *Lawsonia intracellularis* challenge. *Proc. AASV.* 2016, **1**, 144–145.
33. Thacker B., Armbruster G., Baysinger A., Cagle J., Crawford K., Creel J., Fleck R., Greiner K., Inskeep M., King D., Lehe K., Roder J., Sebo C.: Field experiences with Porcillus Ileitis: The newest tool for controlling *Lawsonia intracellularis*. *Proc. AASV.* 2017, **1**, 191–194.
34. Winkelman N., Mueller A., Domangue R., Winscher R.: Effectiveness of DLI (diluted *Lawsonia intracellularis*) 'vaccine' followed by Denagard LC, Aivlosin or Mecadox in finishing pigs challenged with a high dose *Lawsonia intracellularis* mucosal homogenate. *Proc. AASV.* 2014, **1**, 273–278.
35. Kinsley K., Gebhart C., Winkelman N., Joo H.S., Deen J.: Evaluation of the effectiveness of hyperimmunized chicken eggs for controlling *Lawsonia intracellularis* infection in growing swine. *Proc. AASV.* 2004, **1**, 75–80.
36. Leite F., Vasquez E., Vanucci F., Rendahl A., Torrison J., Mueller A., Winkelman N., Gebhart C., Rambo Z., Isaacson R.: The effects of Availa Zn and Availa Zn LQ supplementation in pigs challenged with a subclinical dose of *Lawsonia intracellularis*. *Leman Swine Conference* 2017, **1**, 11.
37. Winkelman N., Leite F.: Nutraceutical ileitis challenge studies: Potential for success or not. *Proc. AASV.* 2018, **1**, 13–15.
38. Bundgaard H.: Attempt to eliminate *Lawsonia intracellularis* in new established high health sow herd. *Proc. IPVS.* 2000, **1**, 69.
39. Conradsen P.: Elimination of *Lawsonia intracellularis*; the way to high performance and low usage of antibiotic. *Proc. IPVS.* 2006, **1**, 321.
40. Conradsen P.: Lesson learned in *Lawsonia intracellularis* eradication effort. *ISU Swine Disease Conference for Swine Practitioners.* 2005, **1**, 112–114.
41. Flo H., Oppegaard O.J., Bergsjø B., Lium B.: An attempt to eradicate *Lawsonia intracellularis* and *Brachyspira* sp. from swine herds. *Proc. IPVS.* 2000, **1**, 66.
42. Collins A.M., Love R.J.: Ideas for the eradication of *Lawsonia intracellularis*. *International Symposium on Swine Disease Eradication.* 2001, **1**, 67–70.
43. Ellegaard B., Szancer J.: Danish experiences with *Lawsonia intracellularis* eradication programs. *ISU Swine Disease Conference for Swine Practitioners* 2009, **1**, 132–137.
44. Kixmoeller M., Kmiec M., Szancer J.: Attempt to eradicate *Lawsonia intracellularis* during establishment of a new breeding herd by combined strategic medication with tiamulin (Denagard) and cleaning/disinfection. *Proc. IPVS.* 2010, **1**, 708.