

## ספירת תאים סומטיים (א)

עזרא שושני, אגף למיכון וטכנולוגיה, שה"מ

### מדוע מספר התאים הסומטיים עולה?

הגורם המהותי הוא נגיעות בבלוטת העטין. דלקת עטין מוגדרת כהתלקחות של בלוטת החלב והיא מתרחשת לשם הבראת הבלוטה. מספר תאים סומטיים גבוה בעטין אינו הגורם לדלקת אלא הוא תגובת הגוף לפלישת גורם זר לבלוטת העטין. מתאם של 0.5 (9, 14) נמצא בין ספירת תאים סומטיים (סת"ס) בחלב הכללי לבין אחווי העטינים הנגועים בעדר. מתאם גבוה יותר – 0.7 (5) נמצא בין סת"ס בחלב הכללי לבין אחווי הרבעים הנגועים בחידקים פתוגניים עיקריים. המתאם בין סת"ס בחלב הכללי לבין שיעור הנגיעות מופיע בטבלה הבאה (19).

טבלה 1. יחסי גומלין בין ספירת תאים סומטיים במיכל החלב לבין אחוז הרבעים הנגועים בעדר והפסדים בתגובת החלב.

סת"ס במיכל החלב אחוז רבעים נגועים	הפסדים בתגובת חלב (%)
200,000	6
500,000	16
1,000,000	32
1,500,000	48

הקינטיקה של הדלקת משתנה בהתאם לסוג החידק המעורב. למשל, אשריכיה קולי. לאחר חדירתם את תעלת מבוא פי הפטמה חידקים אלה עשויים להתרבות במהירות, ולהגיע לעתים לספירה מעל 1,000,000 חידקים/מל'. המספר הקטן של התאים הסומטיים בבלוטה מנסה להתמודד עם החידקים מיד לאחר חדירתם. אם הם מצליחים לחסלם, לא תחול עליה במספר התאים הסומטיים, והדלקת התוך-עטינית הזמנית תחלוף ללא מופע קליני. נראה שכל בלוטת חלב עוברת מצב זה של ריפוי ספונטני ללא השארת עקבות פעמים אחדות מידי שבוע, כאשר מספר קטן של חידקים מצליח לעבור את תעלת מבוא הפטמה לפני סגירתו המוחלטת של שריר מבוא פי הפטמה.

אחד המדדים החשובים לתשלום הוא ספירת תאים סומטיים בחלב המיכל הכללי. מפאת הקף הנושא הטיפול בו יתפרש על פני שלשה מאמרים. במאמר זה אדון בהגדרה, בקשר שבין מדד זה לנגיעות בדלקות עטין, לאיכות ולכמות מוצרי החלב, וכיצד ניתן לצמצם ספירה זאת באמצעים ממשקיים. רשימת הספרות תובא בסיכום המאמר השלישי, האחרון בסדרה זאת.

### מה הם תאים סומטיים?

סומטי פירושו גופני, שייך לגוף\*. כלומר, אלה תאים שמקורם בגוף הפרה ולא מחוצה לו. לרוב אלה הם תאי דם לבנים הכוללים: נויטרופילים, מקרופגים, אאוזינופילים, וגם תאי אפיתל של בלוטת החלב. הימצאות תאים סומטיים בבלוטת עטין בריאה היא חיונית בכדי להגן על הבלוטה מפני חדירת חידקים. עבודות רבות דיווחו על מספרם ועל היחסיות בין סוגי תאים אלה בבלוטת חלב בריאה: עד כ-100,000 תאים/מל' כאשר התאים הדומיננטיים בבלוטות אלה הם מקרופגים ולימפוציטים ומיעוטם נויטרופילים ותאי אפיתל. חדירת חידקים לבלוטה משנה את מספר התאים ואת היחס ביניהם: מספרם עלול להגיע למליונים אחדים כאשר התאים הדומיננטיים במקרים אלה הם הנויטרופילים (לעתים מעל 95%). המעבר ממצב בריא, המאופיין במספר תאים סומטיים נמוך והפרשת חלב נורמלית, למצב קליני (ספירת תאים סומטיים גבוהה, ולעתים הופעת פתיתים, גושים, או קרישידים) עשוי להיות בתוך מספר שעות והוא מהלך נורמלי של מערכת ההגנה של גוף הפרה בנסיון להתמודד עם החידקים הפולשים.

\* סומטי, נגזר משם העצם היווני soma כשהכוונה לגוף חי. כאשר מתכוונים לגוף מת, גופה המונח היווני המקביל הוא ptoma.

הסומטיים עשוי להישאר גבוה מספר ימים. מהלך אירועים זה הוצג בעבודה בה הוחדרו חידקי קולי לבלוטה באופן מלאכותי (10, תרשים 1). לעומת זאת, החדרת חידקי סטאפילוקוקוס אוראוס גרמה לעליה מתונה יותר בסת"ס, מתחת ל-500,000 תאים/מל'. חידקי סטאפ' אוראוס אינם מתגלים תמיד בבדיקה בקטריולוגית אקראית, אך אין פירוש הדבר שהם אינם נוכחים בבלוטה. שני מקרים אלה יכולים להסביר, מדוע מתקבלות לעתים סת"ס גבוהות אך ללא ממצא בקטריוולוגי. מכאן, שסוג החידק, מספר החידקים וקשר הגומלין עם המערכת החיסונית ישפיעו על עוצמת הדלקת, התבססותה או היעלמותה. חלב מרבעים לא נגיעים מכיל תמיד תאים סומטיים אך בריכוזים נמוכים. המקרופגים מהווים כ-2/3 מסך כל התאים, בעקבותיהם לימפוציטים, נויטרופילים, ותאי אפיתל. (12, טבלה 2).

טבלה 2. סוגי התאים המצויים בחלב נורמלי.

סוג התא	תחום (באחוזים)
נויטרופילים (PMN)	11-0
לימפוציטים	27-10
מקרופגים	68-66
תאי אפיתל	7-0
אחרים	<1

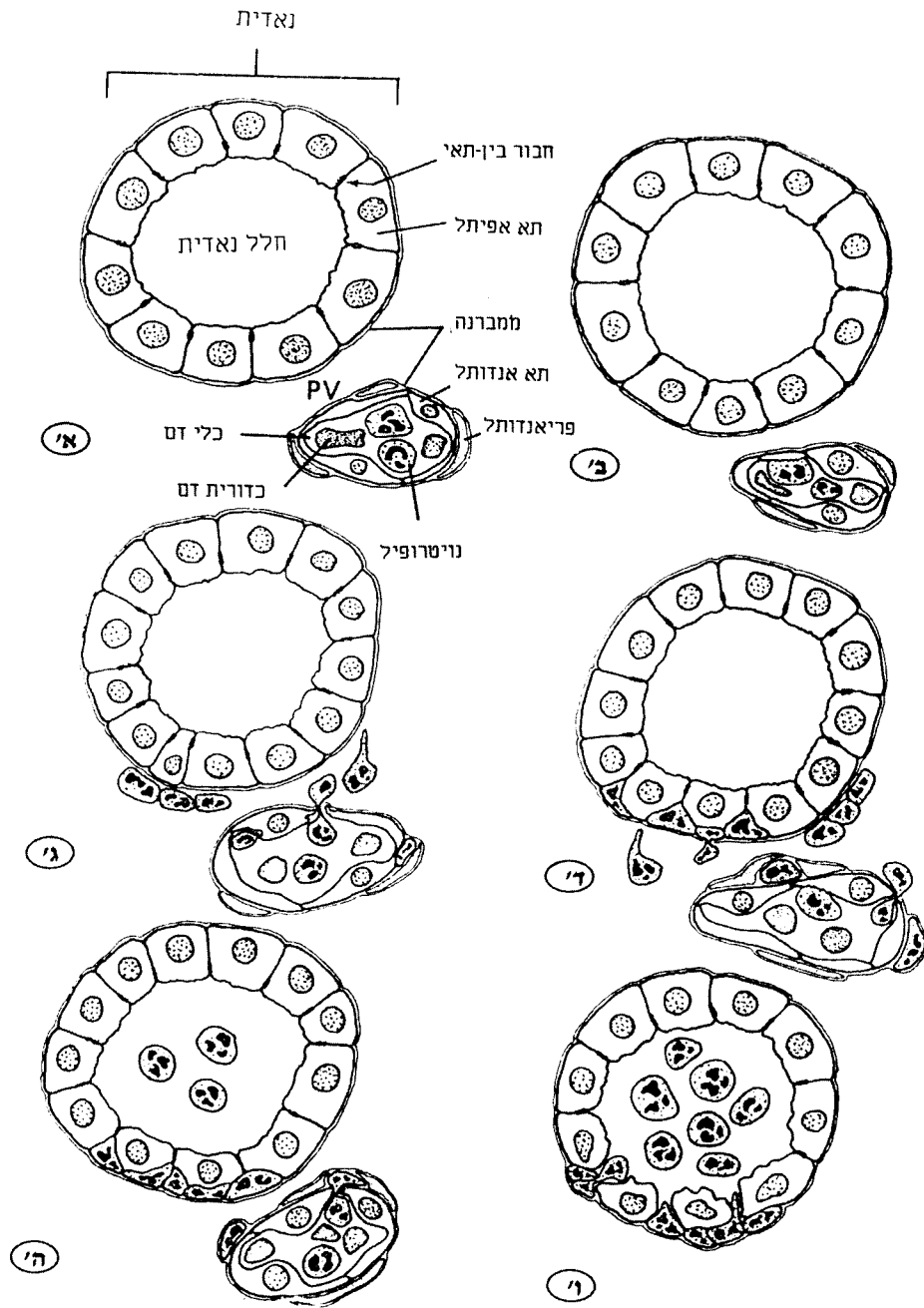
בעבר הועלתה הסברה, שרוב התאים בחלב נורמלי הם תאי אפיתל שנשרו מרקמת ייצור החלב. אך שיטות אבחון מודרניות מראות, שהמקרופגים הם התאים השולטים. המספר הקטן של תאי אפיתל מגיע כנראה מציונוריות הובלת החלב ולא מרקמת ייצור החלב. מקרופגים ונויטרופילים הם תאים פגוציטיים (בולעניים) ולכן יש להם תפקיד מכריע בהשמדת החידקים. אך כאמור, עם התפתחות דלקת בעטין הנויטרופילים הם אלה הדומיננטיים. הלימפוציטים אינם פגוציטיים, אך הם מעורבים בחיסון התאי ומשפיעים על תפקוד תאים אחרים. מה חשיבות נוכחות תאים סומטיים בעטין נורמלי, לכך אין תשובה

אך אם לעתים מערכת ההגנה של בלוטות חלב לא נגועות יוצאת כשידה על התחתונה במאבקה בחידקים, אלה האחרונים משחררים רעלנים בכמות רבה. במקביל, משתחררות כמויות משתנות של חומרים שונים, המעודדים את התהליך הדלקתי, על ידי סוגי תאים שונים בבלוטת החלב, אשר ביחד גורמים לשינוע מסיבי של לויקוציטים נוספים (בעיקר נויטרופילים) אל הבלוטה.

מעבר לשינוע מסר למערכת החיסונית לשנוע מספר רב של לויקוציטים מן הדם לבלוטה, לחומרים אלה יש גם השפעות סיסטמיות הבאות לידי ביטוי בעליית חום הגוף, ושחרור לויקוציטים ממאגר מח העצמות בכדי להיענות לדרישה המוגברת לתאים אלה; מאגר הנויטרופילים בגוף הוא של כ-170 ביליון נויטרופילים בפרה בוגרת. בנוסף, מתוכי דלקת אלה גורמים גם לעליה בחדירות הקפילורות (כלי דם קטנים), דבר הגורם לשטף של חלבוני סרום, כמו האלבומין אל החלב וכמובן גם למעבר הלויקוציטים. מיד לאחר מכן, מספר רב של נויטרופילים מצטבר בחלב הבלוטה הנוגעה (10). זמן המעבר של תאים אלה מדופן כלי הדם ועד להצטברותם בבריכת החלב אורך כשעתיים (18). מכאן ניתן להבין את התפתחותה המהירה של דלקת קלינית. כאשר מספר החידקים הולך וקטן, מספר התאים

תרשים 1. תגובה דלקתית טיפוסית של בלוטת עטין לאחר החדרת חידקי אשריכיה קולי.





תרשים 2. שלבי מעבר נויטרופילים מכלי הדם לחלל הנאדית.

א. נאדית נורמלית וכלי דם; ב. הצמדות נויטרופילים לדופן כלי הדם; ג. מעבר מכלי הדם והצטברות בהיקף הנאדית; ד. תציית הממברנה ומעבר דרך תאי האפיתל; ה. הצטברות נויטרופילים בחלל הנאדית ובין תאי האפיתל לממברנה; ו. תציית נויטרופילים דרך תאי אפיתל שניזוקו.

תאי הפריאנדותרל. בהמשך הם נעים לאורך הממברנה ויוצאים דרך פתח הנוצר בה; לא ידוע האם הנויטרופילים דוחפים עצמם דרך מעבר חלש בממברנה שניזוקה או שהם יוצרים אותו לפני מעברם דרכו. לאחר שהם עברו דרך הממברנה של הקפילרות הם מתכנסים ונצמדים לממברנה של תאי ייצור החלב (תרשים 2, ד').

**הגירה לתוך חלל אונת החלב.** לאחר שהנויטרופילים עברו את ממברנת כלי הדם הם נצמדים לממברנה של הנאדית, חוצים אותה ומצטברים בינה לבין תאי ייצור החלב (תרשים 2, ה'). באזורים, שבהם מתרחש נזק לתאי ייצור החלב, נצפו נויטרופילים העוברים את שכבת תאי האפיתל של הנאדית אל חלל הנאדית, אך ורק דרך האזור הנגוע, בעוד שחלקי הנאדית האחרים נשארים שלמים (תרשים 2, ו'). מעבר הנויטרופילים דרך הממברנה של הנאדית דומה כנראה לצורת מעברם דרך הממברנה של כלי הדם. המנגנון שמאפשר לתאים לעבור, כאשר אין פגיעה בתאי ייצור החלב, אינו ברור עדיין אך הועלתה ההנחה שתהליך הפתיחה, המעבר וסגירת הקשרים המצמייתים הוא מהיר.

**הגירה לבריכת הפטמה, לבריכת הרבע ולצינורות החלב.** האזור הראשון שנחשף לתוצרי החידקים הוא חלל הפטמה, חלל הבלוטה וצינורות הובלת החלב, כיוון שחידקים חודרים לבלוטת החלב אך ורק דרך תעלת מבוא הפטמה. נראה שלאזורים אלה עוברים נויטרופילים במשך התגובה הראשונית לחדירת החידקים. חיזוק לכך בא מניסויי הדבקה בסטאפ' אוראוס. גם נוכחות דלקות עטין המוגבלת לאזורים אלה, כדוגמת זאת הגרמת על ידי קורינבקטריום בוויס, מאשרת הנחה זאת (17).

**מדוע חידקים שורדים בעטין על אף נוכחות מספר גדול של נויטרופילים?** השמדת החידקים נעשית לאחר בליעתם על ידי הנויטרופילים. תהליך זה מכונה פגוציטוזה. תהליך הפגוציטוזה בנוי מכמה שלבים:

ברורה מלבד היותם קו הגנה ראשון לאחר חדירת חידקים פנימה. אך מעבר לכך ידוע, שבתקופת הצטמקות הבלוטה (תקופת היובש) המקרופגים אחראיים להסרת חלקי תאים.

### **כיצד עוברים התאים הסומטיים אל העטין?**

מעבר הנויטרופילים מזרם הדם דרך תאי ייצור החלב אל בלוטת החלב שבה נאגר החלב אינו תהליך פשוט. חמישה מחסומים מבניים לפחות ניצבים לפניהם (8):

**מחסומים רקמתיים.** צינורית הדם הקטנה ביותר בנויה משכבה אחת של תאים (תאי אַנדותרל), המצופים בתאים הגנתיים הנקראים פריאנדותרל. מבנים אלה עטופים בממברנה הקרויה ממברנה בְּנֵלִית, שהיא בנויה כמסנן; חלקיקים שהם 1/500 מגודלו של נויטרופיל יכולים לעבור דרכה.

יחידת ייצור החלב, הנאדית, מוקפת אף היא בממברנה בזלית הדומה לזאת שעוטפת את כלי הדם. הנאדית בנויה משכבת תאי אפיתל אשר מייצרים חלב (תרשים 2, א'). תאים אלה צמודים אחד לשני בקצוותיהם העליונים בלבד (לכיוון אזור האגירה) באמצעות קשרים מצמייתים. ברקמת עטין בריאה קשרים אלה אינם עבירים לרוב המרכיבים של החלב או הנוזל הרקמתי.

**הגירה מכלי הדם.** בדרך כלל, נויטרופילים בדם נעים בחופשיות בתוך כלי הדם. תוך כדי דלקת וכתוצאה מתגובה דלקתית, הנויטרופילים נצמדים לדופן כלי הדם הקטנים ועוברים דרכם באמצעות מכניזם אשר מאפשר פתיחת הקשרים המצמייתים (תרשים 2, ב'). שליחים כימיים עשויים לגרום לשינויים הן בכלי הדם והן בנויטרופילים, אשר מאפשרים לאחרונים להיצמד לדפנות ולעבור דרכם. הנויטרופילים עושים את דרכם דרך שכבת התאים המקיפים את תאי האנדותרל ועוברים דרך הממברנה שמקיפה את הקפילרות (תרשים 2, ג'). ברקמת ייצור חלב נגועה תאים אלה מצטברים בין שכבת תאי האנדותרל לבין שכבת



תמונה 2.  
עיכול.

נויטרופילים בעטין בולעים שומן וקזאין אשר מפריעים בבליעה ובעיכול החידקים; חוסר גליקוגן (המשמש מקור לאנרגיה) בנויטרופילים בחלב; מחסור באופסונינים (חומרים המופרשים על ידי תאים השייכים למערכת החיסון וגורמים לעירעור מערכת החיסון); מחסור ברצפטורים שונים על פני ממברנות נויטרופילים בחלב, אשר כנראה פוגם בתהליכי ההכרה והמגע עם החידקים (19, 16).

מעבר לתפקוד הלקוי יותר של נויטרופילים בבלוטת החלב בכל אוכלוסיית הפרות, קיימים הבדלים גנטיים בין הפרות. הבדלים אלה עשויים להסביר את ההבדל בין פרות ביכולת ההתמודדות עם חידקים. גם היחשפות למצבי עקה שונים גורמת לעליית ריכוז קורטיקוסטרואידים בדם, אשר יש המניחים שהם מדכאים את מערכת החיסון ובכללה גם את פעולת הנויטרופילים. רגישותה הגבוהה של בלוטת העטין בתקופה לפני ההמלטה ולאחריה נמצאה במתאם גבוה עם דיכוי מערכת החיסון. מנגנוני הגנה מצד החידקים מנטרלים את פעילות הנויטרופילים, גם לאחר בליעת החידקים על ידם. מנגנונים אלה כוללים יצירת קפסולה (שכבה של ליפופרוטאינים היוצרת רשת סבוכה מסביב לחידק ולמעשה מבודדת אותו מהסביבה), ושחרור רעלנים שונים.

1. הכרה ומגע – על פני ממברנת הנויטרופיל ישנם רצפטורים (קלטנים) אשר קושרים אליהם אימונוגלובולינים או מרכיבים שונים של "המשלים". התחברות אלה לממברנות מאפשרות לתאים להכיר את החידקים אשר נעטפו קודם על ידי האימונוגלובולינים או מרכיבי "המשלים" ולבוא במגע איתם.

2. בליעה – לאחר שנוצר מגע בין הנויטרופילים לבין החידקים, הנויטרופילים שולחים שלוחות לעבר החידק אשר עוטפים אותו ומושכים אותו פנימה (תמונה 1). בתוך הנויטרופיל ניתן להבחין בממברנה אשר עוטפת את החידק/ים ומבודדת את הגוף החדש (הנקרא פגוזום) מן הסביבה.



תמונה 1.  
בליעה.

3. עיכול – גרנולות מסוימות, שקיימות בתוך ציטופלסמת התא, נצמדות אל הפגוזום ומתאחות עם הממברנה ויוצרות את הפגוליוזום (תמונה 2). תא החידק מעוכל בתוך הפגוליוזום, כאשר מוצרי ההפרשה אינם נפלטים אל ציטופלסמת התא וכך נמנע הרס עצמי של התא.

במספר עבודות הסתבר שנויטרופילים, אשר בודדו מן החלב, היו בעלי כושר פגוציטוזה נמוך יותר מאשר נויטרופילים מן הדם. מספר הסברים לכך הוצעו על ידי חוקרים אחדים: