

# **Дисбактериозы у мелких**

## **домашних животных:**

**причины, последствия, коррекция**

**Субботин В.В., доктор вет. наук, профессор,  
зам. директора, зав. лабораторией микробиологии  
ВИЭВ им. Я.Р.Коваленко**

**Данилевская Н.В., доктор вет. наук,  
профессор кафедры фармакологии и токсикологии  
МГАВМиБ им. К.И. Скрябина**

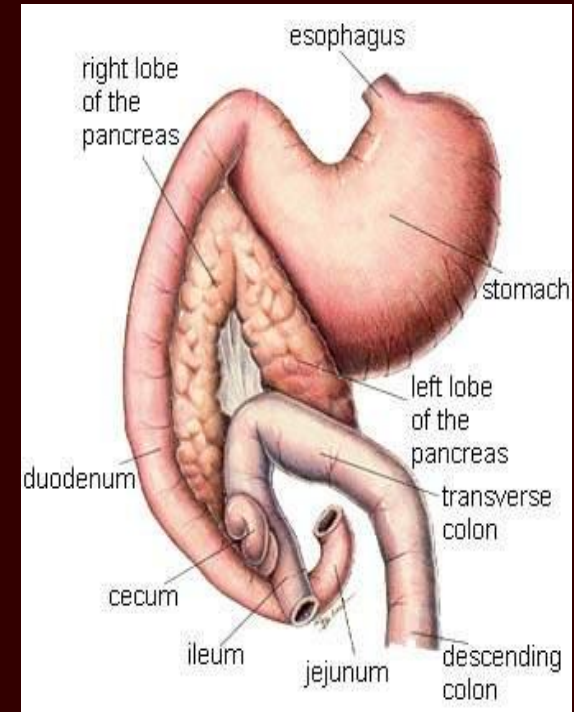
**Москва, 2008**

# Основные термины и понятия

- **Резидентная (индигенная, облигатная) микрофлора** – характерная для животного данного вида микрофлора
- **Транзиторная (факультативная, временная) микрофлора** – случайная для животного данного вида микрофлора
- **Биотоп** –экологическая ниша организма животного, открытая внешней среде и заселяемая микроорганизмами
- **Микробиоценоз** – сообщество микроорганизмов, заселяющее тот или иной биотоп
- **Нормобиоз** – эволюционно и физиологически обусловленный микробиоценоз определенного биотопа у здорового животного

# Барьеры, поддерживающие нормобиоз

- Лизоцим и иммуноглобулины слизистых.
- Изменение pH (желудок, кишечник).
- Слюна, желчь, ферменты.
- Субстратная конкуренция.
- Колонизационная резистентность, продукты жизнедеятельности нормальной микрофлоры



Микрофлора ЖКТ:    ■ Транзиторная.  
                              ■ Облигатная (постоянная)



Расплодка микрофлоры для всех других биотопов

## Понятие о кворуме.

# Колониальная организация и межклеточная коммуникация микроорганизмов

- **Биосемиотика** - наука, изучающая биокommunikацию в целом
- Бактерии и эукариоты структурированы: **колонии, флоки, биопленки** (в т.ч. нормальная микрофлора кишечника, легких, кожи и т.д.).
- В колониях существует функциональная специализация клеток: активно делящиеся, покоящиеся, спонтанно автолизирующиеся.

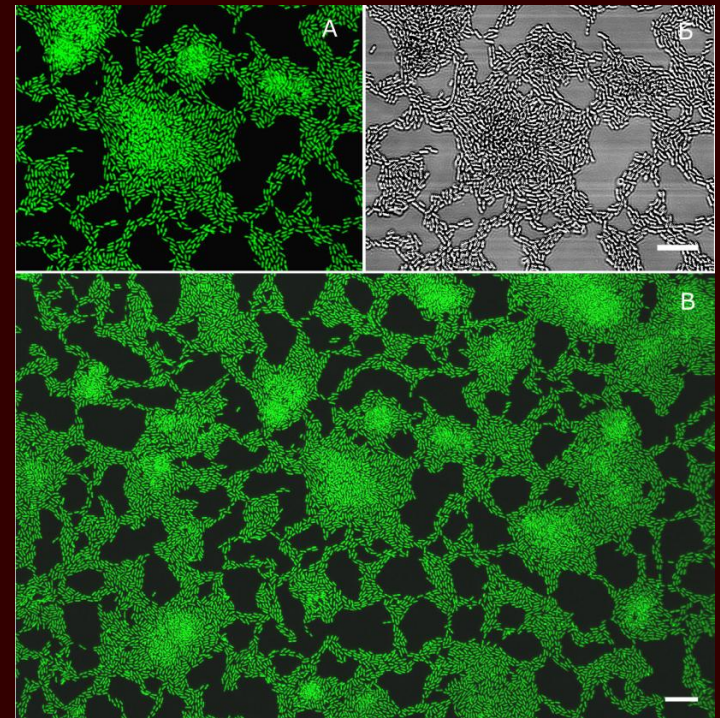


Рис. 20. Биопленка *V. sepiosensu* на ранних стадиях формирования

# Коммуникация микроорганизмов приводит к образованию полимерного матрикса

## Функции матрикса :

- Структурообразующая
- Протективная
- Коммуникативная: распространяются экзометаболиты, продукты автолиза клеток и сигнальные молекулы, служащие для оценки плотности собственной популяции.

## Существуют эволюционно консервативные сигнальные молекулы

( гомологичны у разных форм живого)

- у микроорганизмов - факторы межклеточной коммуникации и социального поведения
- у многоклеточных они же - гистогормоны, гормоны, нейромедиаторы.

**Значение (принцип фрактальности в философии):** при дисбактериозе нарушения всех функций макроорганизма (включая психическое развитие у человека).

## В биопленках - пульсация «биологических часов»

- Рост колонии регулируется не в пространстве (путем взаимодействия соседних клеток), а во времени ( в том числе для протей, сальмонелл)
- При увеличении концентрации сигнальных молекул периодически формируют *швермеры* - клетки с жгутиками, не способные к делению, но активно мигрирующие.
- Швермеры могут перемещаться только группой.
- Одиночные клетки, вышедшие за пределы колоний, теряют подвижность, пока их не «подхватит» группа швермеров.

## Клеткам в колониях предоставляются преимущества «социального образа жизни»:

- 1. повышенная устойчивость к антибиотикам и неблагоприятным факторам.
- 2. Поддержание ареала обитания и конкуренция с другими микроорганизмами
- 3. Более эффективное использование питательных субстратов, особенно в ограниченных экологических нишах ( организм хозяина).

### Понятия «бактериальный апоптоз», «альтруизм», «эффекты кворума»

**Апоптоз** – запрограммированная гибель отдельных клеток в интересах популяции в целом.

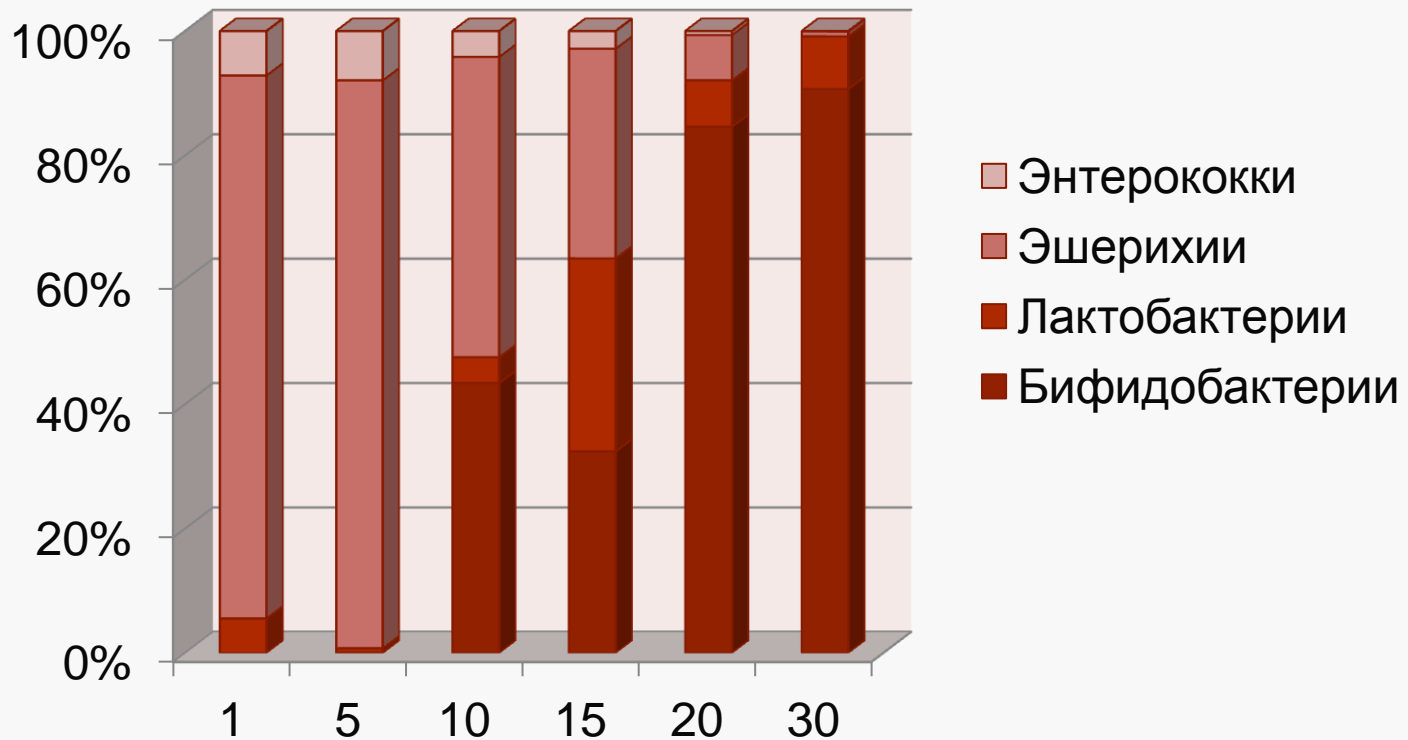
**Бактериальный альтруизм** - в экстремальных условиях (голод) часть клеток лизируется, способствуя выживанию остальной части клеточной популяции

# Микрофлора различных отделов желудочно-кишечного тракта здоровых собак 2-7 летнего возраста

Наименование Бактерий	Среднее количество бактерий в 1 г содержимого (lg/г)			
	Желудок	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка
Общее количество	0-3	0-5	2-7	10-12
<b>Бифидобактерии</b>	<b>Редко</b>	<b>0-4</b>	<b>3-8</b>	<b>7-12</b>
Лактобактерии	0-3	0-4	3-6	7-9
<b>Энтеробактерии</b>	<b>Редко</b>	<b>0-3</b>	<b>2-5</b>	<b>6-9</b>
Энтерококки	Редко	0-3	2-6	5-8
<b>Бактероиды</b>	<b>Редко</b>	<b>0-3</b>	<b>3-7</b>	<b>6-9</b>
Клостридии	Редко	редко	0-3	1-4
<b>Бациллы</b>	<b>0-2</b>	<b>0-2</b>	<b>2-4</b>	<b>2-4</b>
Стрептококки	0-2	0-3	2-5	3-6
<b>Стафилококки</b>	<b>0-2</b>	<b>0-2</b>	<b>2-4</b>	<b>2-4</b>
Грибы	0-2	0-2	1-4	2-4

# Становление нормальной микрофлоры ЖКТ в норме (щенки), по Субботину В.В.

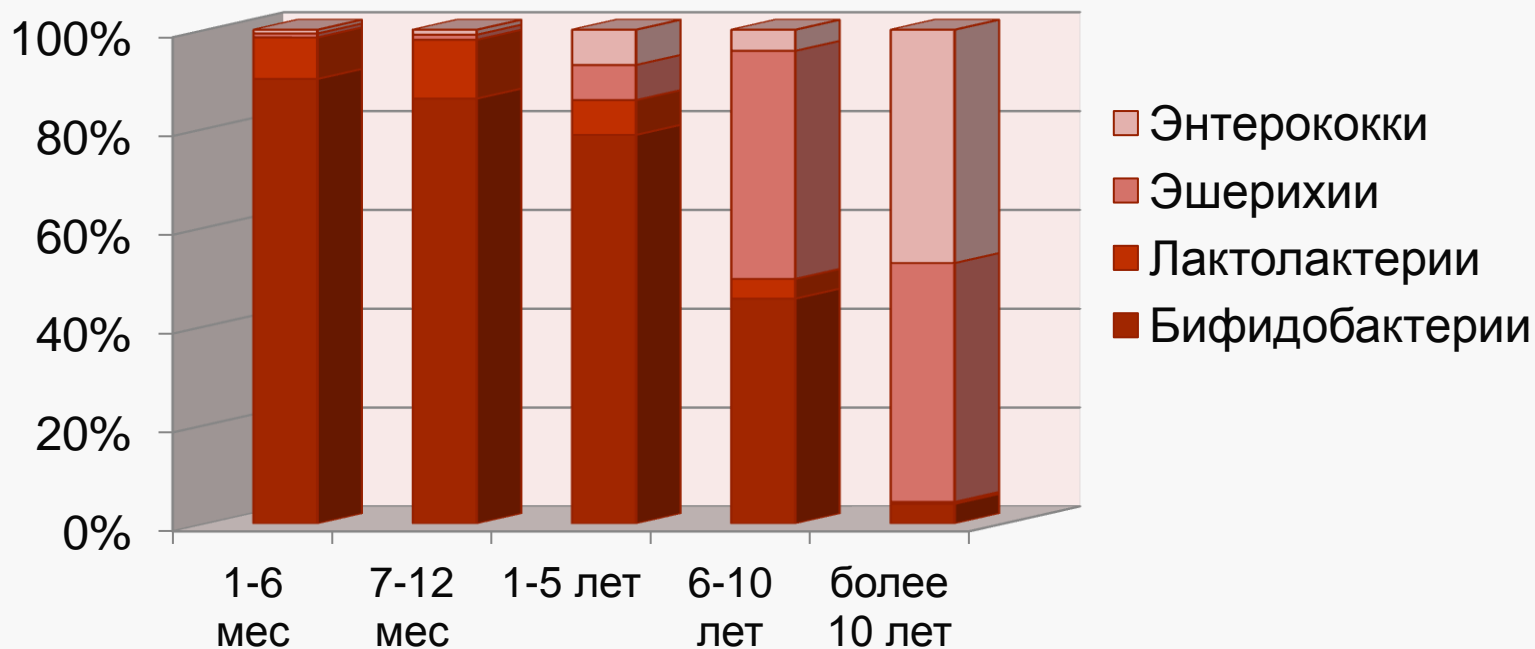
Соотношение основных групп бактерий в  
кишечнике собак в первые 30 дней жизни



# Возрастная динамика микрофлоры собак

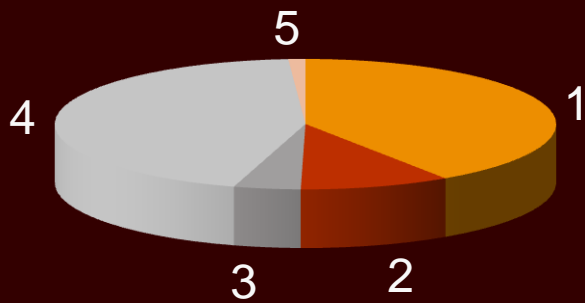
(по Субботину В.В.)

Соотношение основных групп бактерий в кишечнике собак различных возрастных групп

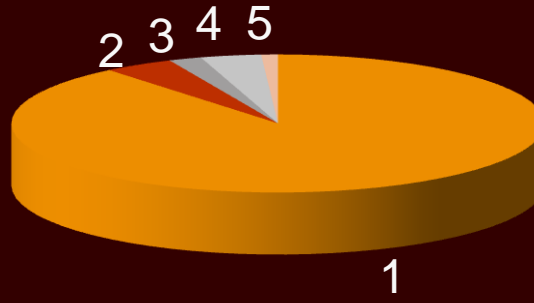


# Нормальная микрофлора молодняка здоровых животных и птиц, по Субботину В.В.

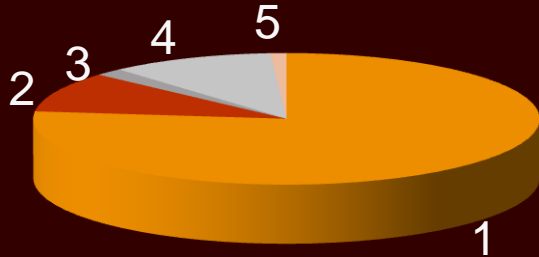
## Поросята



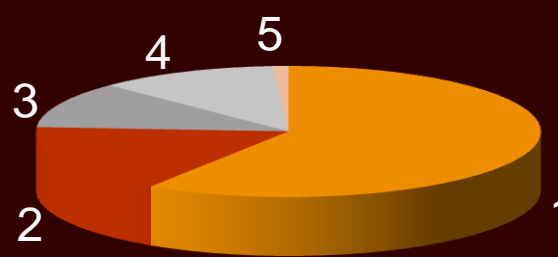
## Цыплята



## Телята



## Щенки



1 – бифидобактерии

2 – лактобактерии

3 – энтерококки

4 - энтеробактерии

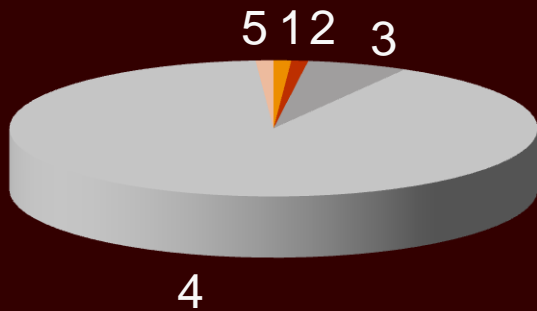
5 - прочие

## Что следует понимать под дисбактериозом

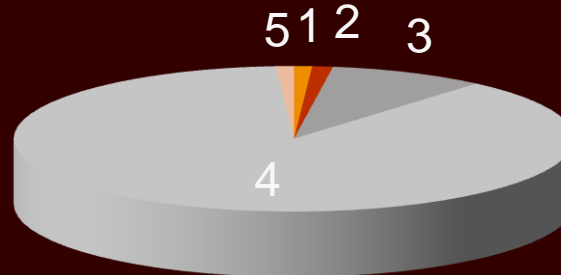
**Дисбактериоз - развитие микробиологических нарушений, характеризующихся количественными или качественными изменениями в составе нормальной микрофлоры того или иного биотопа, а также появлением представителей индигенной микрофлоры вне мест естественного обитания**

# Микрофлора у животных и птиц с некомпенсированным дисбактериозом, по Субботину В.В.

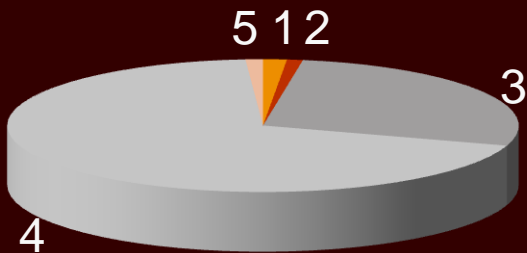
## Поросята



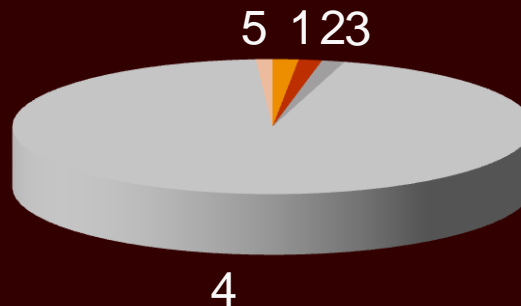
## Цыплята



## Телята



## Щенки



1 – бифидобактерии

2 – лактобактерии

3 –энтерококки

4 - энтеробактерии

5 - прочие

## На микробиоценоз влияют

- Вид, порода и возраст животного
- Состояние пищеварения и других систем (генетические особенности, энтеропатии, заболевания желудка, печени, поджелудочной железы, вирусные и бактериальные инфекции, гельминтозы, эндокринные нарушения и др.)
- Характер питания, условия жизни, стресс, лекарственная терапия



# Разнообразие клинических признаков дисбактериоза связано с многочисленными физиологическими функциями нормальной микрофлоры

- **обеспечение колонизационной резистентности.** Под колонизационной резистентностью (КР) подразумевается совокупность механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре, что предотвращает заселение организма хозяина посторонними микроорганизмами или распространение представителей нормальной флоры вне мест их естественного обитания
- **морфокинетическое действие:** необходимы для нормального развития в онтогенезе желудочно-кишечного тракта, эндокринной и других систем;
- **иммуногенная роль;**
- **участие в водно-солевом обмене, поддержании pH и анаэробноза кишечника;**
- **участие в обмене** белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот и других соединений;
- **участие в кишечно-печеночной рециркуляции** стероидов, желчных кислот и других макромолекул;
- **продукция биологически активных соединений:** органических кислот, витаминов, бактериальных липополисахаридов, пептидогликанов, аминов и других производных аминокислот, антибиотиков, перекиси водорода и других веществ с антимикробной активностью и др.;
- **участие в детоксикации** экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов

# Клинические признаки дисбактериоза .

## Симптомы со стороны ЖКТ

- Снижение аппетита, тошнота, рвота, запах изо рта.
- Метеоризм, урчание, боли живота (тупые или схваткообразные, самостоятельные или при пальпации), флутуленция.
- Ощущение неполного опорожнения кишечника, частые позывы на дефекацию.
- Зуд и жжение в области ануса, нарушение работы сфинктера прямой кишки (сфинктерит).
- Гнилостный, кислый запах каловых масс. Изменение характера стула:
  - обильный, кашицеобразный с неперевааренными комочками и слизью;
  - жидкий, водянистый;
  - скудный с патологическими примесями;
  - «овечий» с примесью слизи;
  - пробкообразный (вначале твердая порция, далее кашицеобразный или жидкий);
  - чередование поносов и запоров;

**Ранний признак - нарушения моторики ЖКТ со склонностью к атонии.**

## Другие симптомы

- **Гиповитаминозы**, в т.ч. группы В. Недостаток
    - **рибофлавина** - стоматит, хейлит, дерматит, изменения когтей, копытного рога, выпадение шерсти;
    - **тиамина** - парестезии.
    - **В12** -железодефицитная анемия и нервные явления;
    - **НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ** - раздражительность, неуравновешенность, глоссит, ярко-красная окраска языка, зева, рта, повышенное слюноотделение;
    - **витамина К** – снижение свертываемости крови.
- Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов** - усугубление рахита и самого дисбактериоза из-за нарушений структуры слизистой.

## Изменение кожных покровов, слизистых, подкожной клетчатки

- Сухость, шелушение, уменьшение эластичности кожи.
- Эрозии, дерматиты, молочница, хейлит (сухие чешуйки в углах губ). Гиперемия, «лакированность» слизистых оболочек, афты на деснах, полости рта, зева, изменения слизистой в области ануса.



# Аллергический синдром

зуд, высыпания на коже, слизистых из-за

- повышенного содержания гистамина в тканях
- сенсibilизации организма компонентами микробных клеток;
- повышения проницаемости слизистой ЖКТ.



- **Нарушения эндокринной функции**, особенно метаболизма стероидных гормонов
- **Общие симптомы**: утомляемость, слабость, головные боли, нарушения сна.
- Снижение иммунитета
- Дефицит массы тела, гипотрофия

**В зависимости от стадии дисбактериоз может быть компенсированным и декомпенсированным.**

## Актуальность темы

- Рост факторов, отрицательно влияющих на нормальную микрофлору ЖКТ:
  - Широкое использование антибиотиков и других препаратов.
  - Ухудшение экологической ситуации и условий содержания.
  - Увеличение животных с генетическими предрасположенностями к различной патологии
  - Гранулирование кормов (выживает только спорообразующая микрофлора) и добавление консервантов в продукты.



•Нарушения баланса нормальной микрофлоры, дисбактериозы, бактерионосительство, недостаточная эффективность общепринятых схем лечения и вакцинации.

**восстановление нормобиоза пробиотиками –  
необходимый элемент содержания и лечения животных.**

# Синдром дисбактериоз, стадия компенсированная, фаза латентная

## По изменениям микробиоценоза кишечника

### ■ 1 степени

доминирует лакто- и бифидофлора, но ее количество снижено до  $10^5$ - $10^6$  при росте числа типичных эшерихий

### ■ 2 степени

количество лакто- и бифидофлоры снижено при повышении числа эшерихий до  $10^8$  с появлением лактозонегативных и гемолитических форм, появление ассоциаций условно патогенной флоры в концентрации  $10^4$  –  $10^6$  КОЕ/г



**Клинические проявления** отсутствуют либо быстро купируются

**Анамнез** свидетельствует о пограничных (преморбидных) состояниях, появлении клинических признаков при действии провокаторных факторов.



Профилактическое лечение с включением активных доноров нормальной микрофлоры

# Стадия субкомпенсированная , фаза клиническая

## По изменениям микробиоценоза кишечника

- **3 степень нарушений** – снижение уровня лакто-бифидофлоры ниже  $10^5 - 10^6$  КОЕ/г при увеличении доли условно-патогенных ассоциаций выше этих значений (условно-патогенная флора доминирует)
- **Клинические признаки у растущих животных**
  - гипотрофия 1-3 степени, дефицит массы тела,
  - иммунодефициты,
  - изменения кожи и слизистых, особенности области ануса
  - со стороны пищеварительного тракта снижение или отсутствие аппетита, тошнота, повышенное слюноотделение, метеоризм, нарушения стула

## Стадии субкомпенсированная , фаза клиническая

- **Клинические признаки у взрослых животных**
    - снижение и отсутствие аппетита, тошнота, рвота, металлический привкус во рту, боль в животе (самостоятельная или при пальпации), нарушения стула и др.
    - признаки гиповитаминоза
    - аллергический синдром
    - общие признаки (утомляемость, слабость, у человека – синдром хронической усталости и нарушения сна и психики)
- При определенных сочетаниях условно-патогенной флоры (в т. ч. стафилококки) повышения температуры

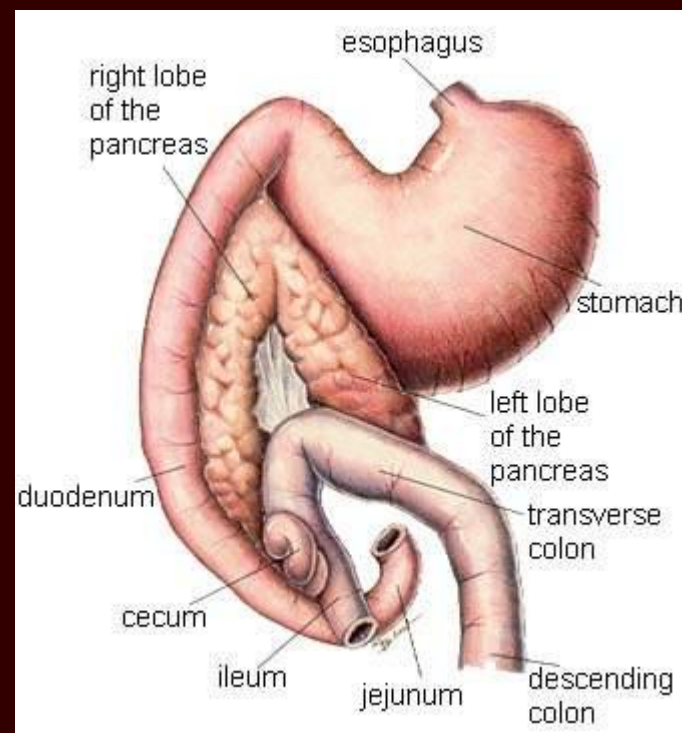
# Стадия субкомпенсированная , фаза клиническая

## По изменениям микробиоценоза кишечника

- **4 степень нарушений** – практически полностью исчезают бифидобактерии, молочнокислые микроорганизмы палочковидной и кокковой формы, энтерококки, значительно снижается в кишечнике число эшерихий, которые представлены в основном атипичными формами. *Кишечная микрофлора почти полностью представлена ассоциацией условно-патогенных микроорганизмов. Чаще всего в таких ассоциациях выявляется доминирующий микроорганизм определенного рода или вида.* Именно в таких случаях говорят о протейном, кандидозном, стафилококковом, энтерококковом, псевдомонозном, клостридиозном и т.д. дисбактериозах.
- **Клинические признаки.** На фоне резкого снижения резистентности макроорганизма происходит генерализация дисбактериоза с развитием бактериемии, пиемии, сепсиса и других тяжелейших патологических состояний эндогенного (т.е. внутреннего, в данном случае из кишечного содержимого) происхождения.

## Врачебная тактика

- Дифференциальный диагноз, выяснение основного заболевания и его коррекция
- Исключение ургентной патологии, требующей хирургического лечения
- Выяснить, не было ли смены корма

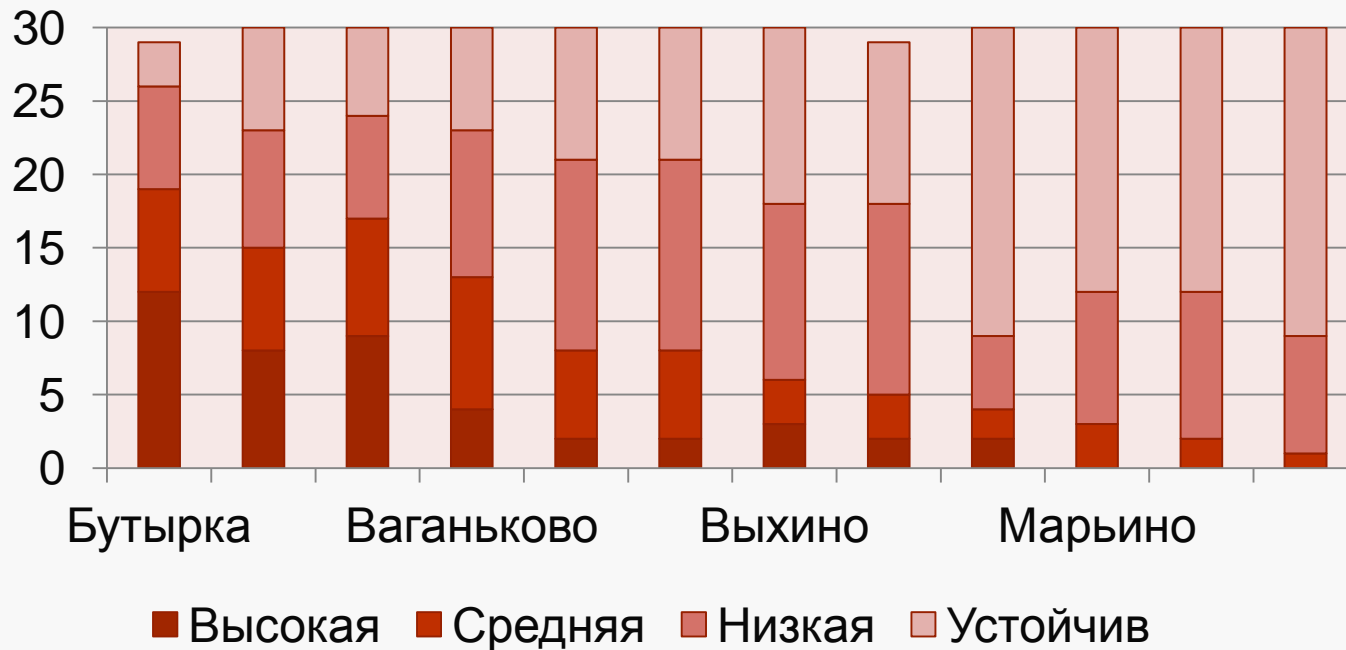


Чем глубже и дольше развивались дисбиотические нарушения, тем длительнее период восстановления (нормальный микробиоценоз требует восстановления структуры слизистой и естественных барьеров)

# Уменьшение уровня патогенной микрофлоры

бактериофаги, гипериммунные сыворотки, антибиотики, споровые пробиотики

Проблема - антибиотикорезистентность



## Споровые (чаще на основе *B. subtilis*)

### Свойства:

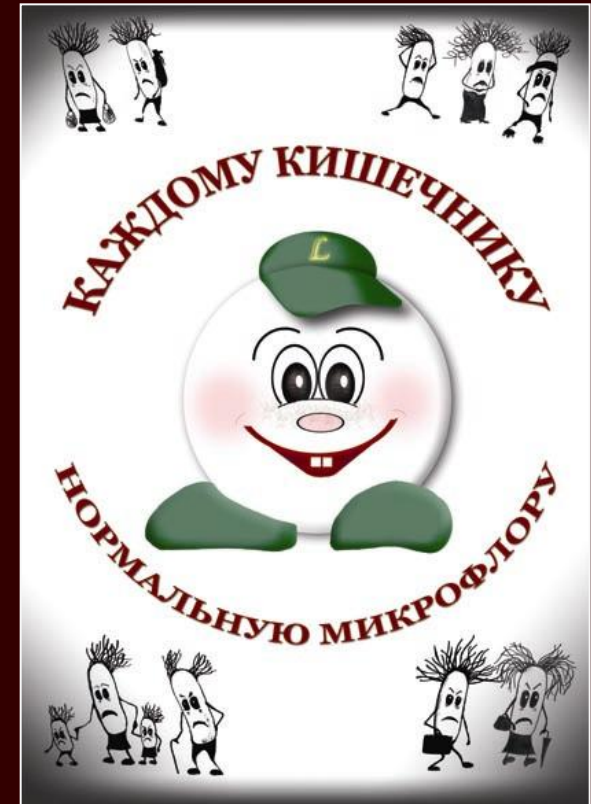
- *B. subtilis* (сенная палочка) – транзитный просветный аэроб.
- Часто рекомендуют вместо антибиотиков. Выделено и описано около 200 антибиотиков, продуцируемых бактериями рода *Bacillus*, видом *B. subtilis* – около 70.
- Образует ферменты, в т.ч. протеолитические.
- Многие пробиотики на основе *B. subtilis* включают генетически модифицированные штаммы микроорганизмов (ГММО).
- Пробиотики на основе ГММО для ветеринарии до настоящего времени официально не зарегистрированы. Имеется лишь разрешение для их широких производственных испытаний.

## Пробиотики, восстанавливающие пристеночное пищеварение.

- Доминирующая, эволюционно закрепленная микрофлора.
- Факультативные анаэробы (лактобактерии, энтерококки), облигатные анаэробы (бифидобактерии).
- В норме заселяют примембранные слои в нижних отделах тонкого и в толстом кишечнике.
- Создают колонизационную резистентность: закрепляясь на поверхности слизистой, препятствуют ее заселению патогенной и условно-патогенной флорой.
- Образуют большое количество ферментов, органических кислот, улучшая переваримость корма.

## Почему пробиотики имеют разные свойства?

- Род бифидобактерий объединяет 24 вида микроорганизмов. Род лактобактерий еще больше.
- Некоторые микроорганизмы видоспецифичны, другие обитают у животных многих видов и человека.
- Соответственно, способность заселять кишечник у человека, животных или птиц различна в зависимости от состава пробиотика.
- Форма выпуска в значительной степени определяет эффективность.



**ЛАСТОВИФАДОЛУМ**  
**ЛАКТОБИФАДОЛ®**

# Характеристики производственных штаммов в составе пробиотика «ЛАКТОБИФАДОЛ»

- Доминирование по численности и физиологической значимости
- Использование микроорганизмов, наиболее встречаемых у разных видов животных ( *B.adolescentis*, *L.acidophilum* )
- Выраженные антагонистические свойства к патогенной и условно-патогенной микрофлоре *in vitro* и *in vivo*
- Выраженные адгезивные свойства к энтероцитам
- Устойчивость к широкому диапазону pH, желчи, фенолу, повышенной концентрации NaCl, многим антибиотикам
- Сорбционная сушка: быстрая адаптация бактерий в ЖКТ животных (сохранены элементы культуральной среды и продукты жизнедеятельности )

## Применение ЛАКТОБИФАДОЛа ® при дисбактериозах

- Начинать с очень малых доз одновременно или через 2-3 дня после начала использования антибиотика или бактисубтила.
- Постепенно в течение 1-2 недель увеличивать дозу до оптимальной (появление аппетита, объемный регулярный стул, улучшение общего состояния).
- Применять длительно, не менее нескольких месяцев, иногда пожизненно.
- Наиболее активный донор – форма на отрубях (отруби – пребиотик, бактерии в виде колоний, быстро восстанавливающих биопленку).

## Обязательна

- **Антитоксическая и поддерживающая терапия** (сорбенты, **клизмы**, отвары, регидратация и др.)
- **Восстановление моторной функции кишечника и пассажа содержимого**  
лактюлоза, хилак форте (если нет угрозы панкреатита), мотилиум, может быть опасен имодиум (лоперамид)  
при спастической дискенизии миотропные спазмолитики (ношпа, папаверин) и холинолитики (метацин, гастроцепин)
- **Восстановление процесса пищеварения** (при ферментопатии мезим и другие ферменты)

# Профилактика легче лечения дисбактериоза

## Группы

1. Контроль
2. Опыт 1. Рекомендуемая доза
3. Опыт 2. 100-кратная доза
4. Опыт 3. 1000-кратная доза

Возраст 3 месяца.

Крысята после стресса

(перегруппировка после отъема из гнезд)

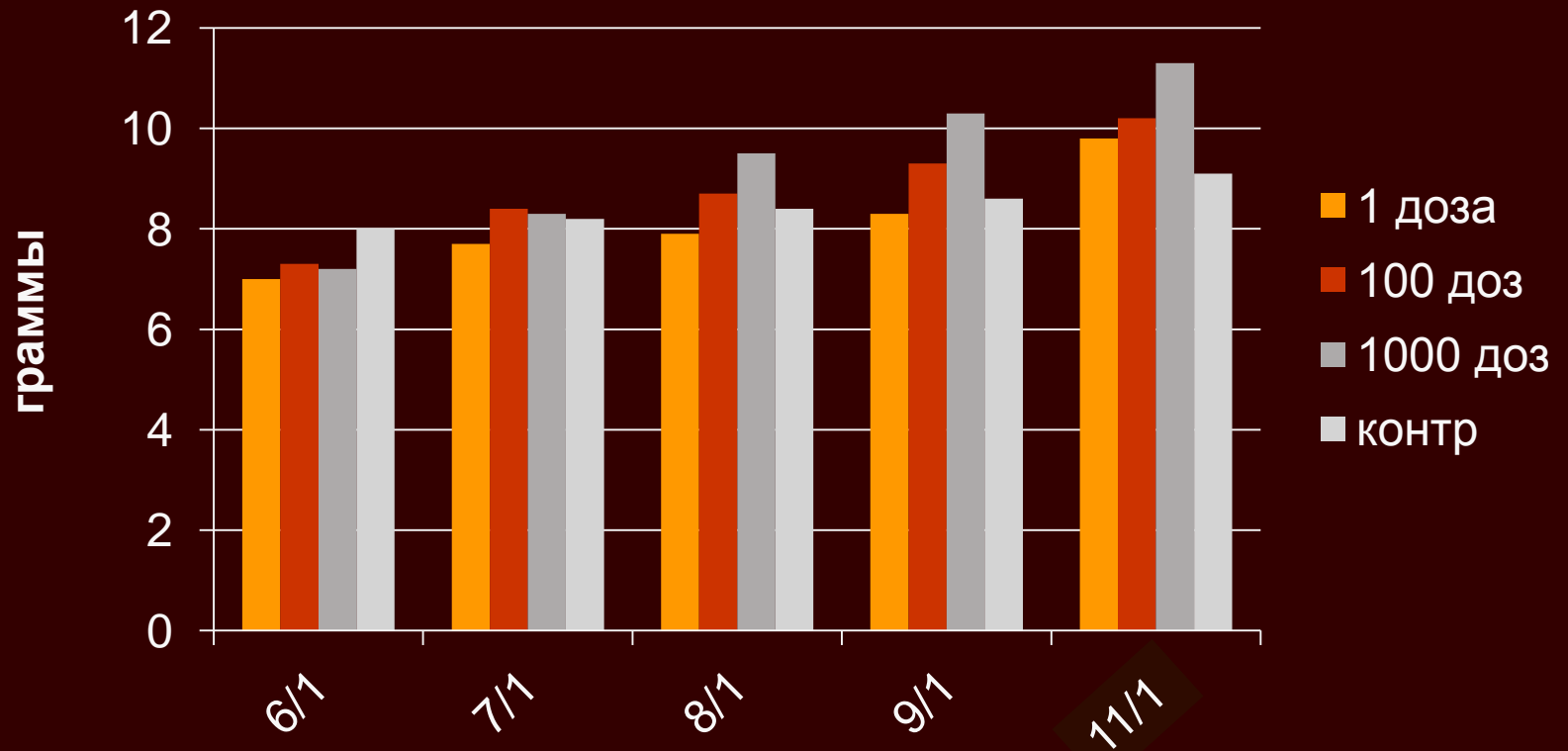


Наблюдения: Крысы, получавшие пробиотик, более спокойны, хорошо работают в лабиринте

Они лучше растут



# Динамика живой массы крыс на фоне растворимой формы ЛАКТОБИФАДОЛа по группам



## Опыт 2. Использовали цыплят кросса «Птичное» Опыт проведен в условиях вивария кафедры птицеводства МГАВМиБ им. К.И. Скрябина

Схема опыта:

Группы (n=10)

Контроль

Опыт 1. Рекомендуемая доза (метка на крыле)

Опыт 2. 100-кратная доза (метка на голове)

Применение пробиотика с 0 суток  
ежедневно в течение 2 месяцев



Ежедневно индивидуально из пипетки цыплятам давали пробиотик в нужной дозе.



Проводили клинический осмотр, взвешивания, вскрытие, определение массы органов и длины кишечника, гистологические, гематологические, биохимические, серологические исследования.

**4-ые сутки жизни, по результатам клинических исследований состояние птицы всех групп хорошее**



**100-кратная рекомендуемая доза**



**Контроль**

**4-ые сутки. Цыплята, получающие пробиотик, более активны, лучше поедают корм, лучше растут**



**Справа – 100-кратная доза ЛАКТОБИФАДОЛа  
слева – контроль, 4 сутки.**

7-ые сутки. Смена перьев крыла и хвоста в опытных группах проходит более активно  
**100-кратная доза ЛАКТОБИФАДОЛа**



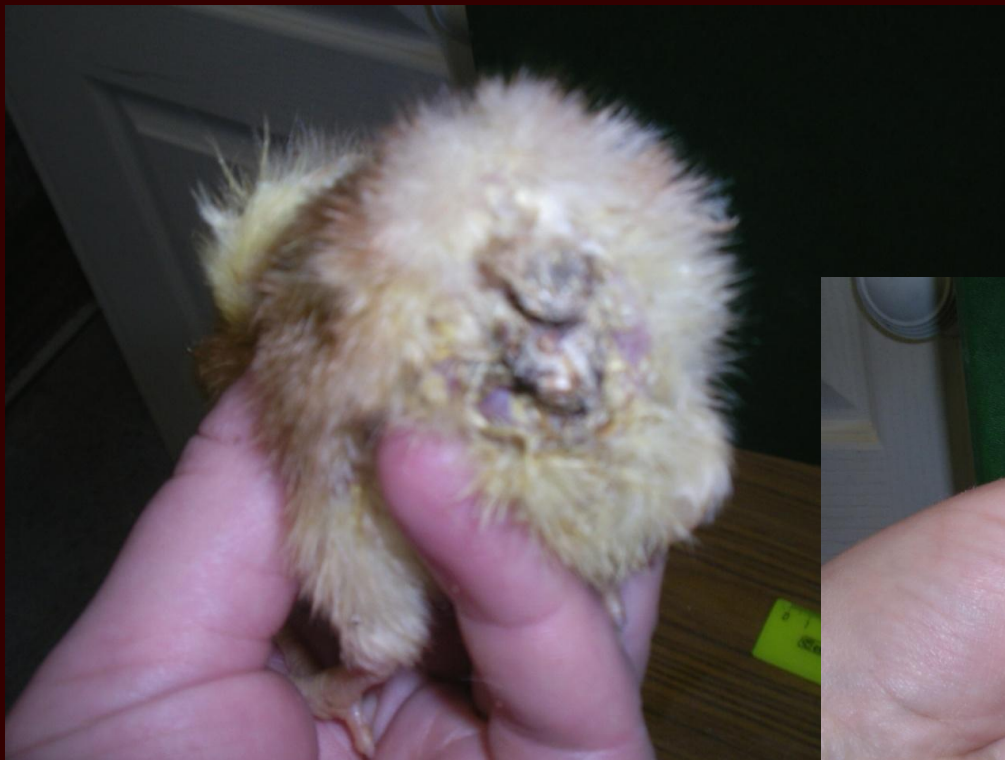
**7-ые сутки. Рекомендуемая доза ЛАКТОБИФАДОЛа**



7-ые сутки. В контрольной группе оперение  
меняется медленно



У 20% цыплят контрольной группы отмечено появление «заклейки», в опытных группах нарушения пищеварения нет



14-ые сутки, цыплята перед вакцинацией  
(рекомендуемая доза ЛАКТОБИФАДОЛА)



14-ые сутки, цыплята перед вакцинацией  
(100-кратная доза ЛАКТОБИФАДОЛА)

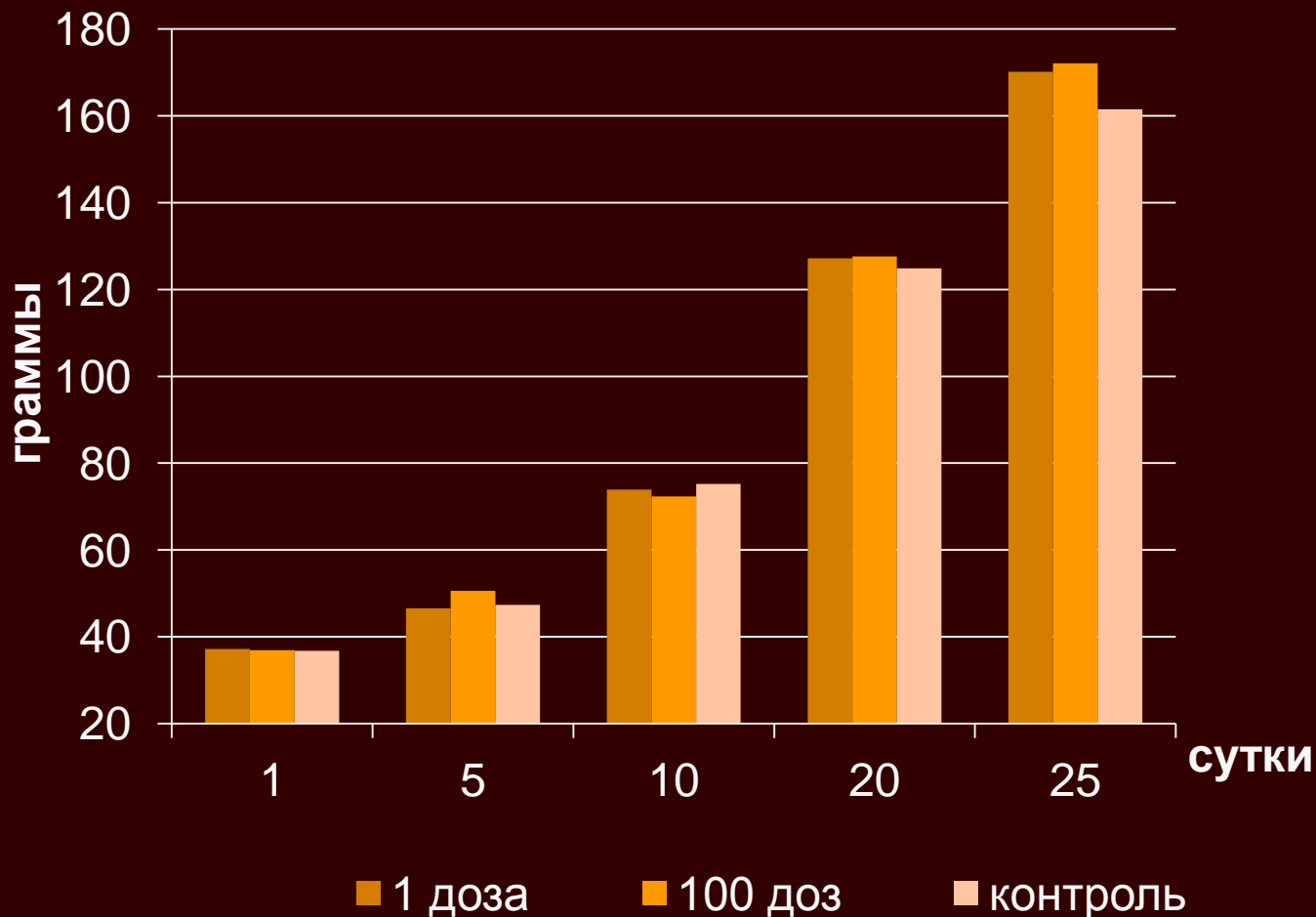


14-ые сутки, цыплята перед вакцинацией (контроль). В группе существенно ниже однородность по живой массе и развитию оперения.



Смена оперения идет медленнее, хвостовых перьев нет

# Динамика живой массы цыплят в первые 25 суток жизни.





**L**АСТОВІФАДОЛУМ  
ЛАКТОБИФАДОЛ