

Calf Notes.com

Заметка о телятах №162. Лечение телят антибиотиками и их влияние на устойчивость к противомикробным препаратам

Введение

В настоящее время все больше внимания уделяется использованию противомикробных препаратов (антибиотиков) в животноводстве. Вопрос применения противомикробных препаратов имеет политический подтекст. Бурные споры разворачиваются по обеим сторонам политического спектра: одни поддерживают запрет на использование противомикробных препаратов в животноводстве в каких бы то ни было целях, другие принимают существующее положение вещей (по крайней мере, в США), т. е. допускают использование противомикробных препаратов только для лечения болезней и поддержания роста.

В этой заметке о телятах я попытаюсь оценить недавние (на ноябрь 2011 года) исследования, посвященные использованию противомикробных препаратов при выращивании телят молочных пород, а также оценить потенциал устойчивости к противомикробным препаратам на ферме.

Устойчивость к противомикробным препаратам

Неужели устойчивость к противомикробным препаратам так важна? Если отвечать кратко, то да. Некоторые бактерии могут развить устойчивость к какому-либо классу антибиотиков (Аб), если эти Аб используются в течение какого-то времени. Неправильные дозы или длительное использование Аб усиливают развитие устойчивости.

Устойчивость к Аб возникает, когда бактерии мутируют и становятся невосприимчивы к Аб. Это результат действия генетического отбора и «выживания наиболее приспособленных». Когда бактерия становится устойчивой, она может активно размножаться, в то время как рост других, восприимчивых к антибиотику бактерий, подавлен. Таким образом, устойчивость к Аб может возникнуть быстро, а вполне эффективные ранее антибиотики на данной ферме больше не действуют.

В сети много обзоров, посвященных тому, как и почему возникает устойчивость к Аб. Ниже приведены некоторые из них.

1. На сайте [Nature Reviews](#) этой проблеме посвящен целый выпуск 2010 года. Обзор технических вопросов.
2. [Всемирная организация здравоохранения](#) опубликовала отчет рабочей группы по теме. Множество деталей; особенно подходит для развивающихся стран.
3. У Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, [Food and Drug Administration](#)) есть сайт,

посвященный устойчивости к противомикробным препаратам. Качественная базовая информация.

4. На сайте [National Institute for Animal Agriculture](#) доступен великолепный обзор по проблеме устойчивости. Можно прочесть основную информацию, посмотреть и послушать презентации с симпозиумов по устойчивости к противомикробным препаратам.
5. А если вы хотите услышать аргументы «другой стороны», то [по ссылке](#) можно узнать, что говорят сторонники запрета на применение противомикробных препаратов в хозяйствах. Будьте осторожны: во время чтения этой статьи вы попадете в зону «отсутствия логики».

Но какое все это имеет отношение к выращиванию телят? Проблема устойчивости к противомикробным препаратам имеет большое значение для фермеров, выращивающих телят, поскольку они часто сталкиваются с болезнями животных.

Давайте подготовим почву...

Рассмотрим такой пример. Мел является владельцем / работником фермы M&J Farms в штате Нью-Мексико. Мел и его сотрудники выращивают в своем хозяйстве около 2000 телят на молочном питании, работая на одном месте с 1991 года. Телята прибывают на ферму в возрасте 1–2 дней из десятка разных хозяйств. Они возвращаются в свои хозяйства после подтверждения беременности в возрасте 14–16 месяцев. Анализ сыворотки на общий протеин у телят, прибывающих на ферму, занимает много времени и плохо отражается на их здоровье.

Недавно во время вскрытия были собраны образцы кала и оценены на устойчивость к Аб. В отчете указано, что содержание изолированной *E. coli* составило в среднем 5,0 г/дл и колебалось от 4,0 до 7,0 г/дл. Четыре из этих молочных хозяйств постоянно дают телятам молозиво, и содержание сывороточного белка у них обычно около 5,7 г/дл. Шесть других хозяйств «борются» с молозивом, несмотря на то, что Мел время от времени посылает к ним своих работников, чтобы научить их технике кормления молозивом. Телята из этих хозяйств часто болеют: больше половины из них страдают диареей в первые 2 недели после прибытия. Мел дает им некондиционное молоко, собранное в хозяйствах и прошедшее пастеризацию перед кормлением. Молоко дают дважды в день до отъема в возрасте 70 дней. Высококачественный рассыпной стартер и вода доступны телятам в любое время.

Обычная схема лечения диареи на ферме Мела — с помощью электролитов (между кормлением молоком) в течение как минимум 3 дней. Телятам также дают Аб по схеме, разработанной совместно с ветеринаром Мела. В первый раз они используют один антибиотик, затем переходят на другой, если первый оказался неэффективным после второго приема. Как правило, Мел не отдает фекалии на анализ для определения источника диареи — в конце концов, это обычное дело (особенно в возрасте 7–10 дней), а приступы диареи, как правило, продолжаются недолго (3–7 дней). Анализировать фекалии всех телят — слишком дорого, долго и неэффективно. У большинства телят диарея протекает без осложнений, и они быстро выздоравливают. Остальным приходится тяжело: высокая температура, жидкий стул, обезвоживание и подавленное состояние. Смертность вполне приемлемая (менее 3% среди

телят из 4 хороших хозяйств и около 15% из остальных), но заболеваемость достаточно высокая.

Работники Мела стали все чаще используют два или три различных Аб в течение курса лечения. И теперь все труднее найти такой Аб, который бы постоянно работал. Лечение обходится все дороже из-за бактерий в фекалиях, которые стали устойчивы почти ко всем проверенным Аб.

Некоторые догадки на основе исследований

Чтобы понять, что происходит на ферме M&J, давайте рассмотрим некоторые результаты исследований. Они могут пролить свет на то, почему у Мела столько проблем со вспышками диареи на ферме.

Исследование кормления молоком на ферме по выращиванию телят. Verge et al. (2006) провели исследование на ферме по выращиванию телят в Калифорнийской долине (штат Калифорния). В опыте изучали 120 новорожденных бычков. Телята прибывали на ферму в возрасте 1 дня и находились под наблюдением 28 дней. Животных получали из близлежащих молочных хозяйств, объединяли и перевозили вместе на ферму, затем поселяли в деревянные домики по трое. Телятам давали по 2 кварты (1,9 литра) заменителя молока дважды в день. Коммерческий стартер для телят и вода были доступны в любое время. Телят лечили следующим образом: (1) молоко без Аб или лечение Аб в случае заболевания, содержание в чистых домиках, в которых до этого телята не жили; (2) молоко без Аб или лечение Аб в случае заболевания, содержание в домиках, в которых раньше жили телята; (3) молоко без Аб, но Аб (в первую очередь цефтиофур) применяется при клинических симптомах заболевания; (4) Аб в молоке (сочетание неомицина/тетрациклина) и лечение Аб, когда телята заболели. Когда телята, не получавшие Аб, заболевали (методы лечения 1 и 2), их лечили солями висмута, каолин-пектином, электролитами и/или флуниксин меглумином (банамин). В 1-й, на 14-й и на 28-й день отбирали образцы фекалий каждого теленка, и из каждого образца выращивали штамм *E. coli*. Затем проверяли степень устойчивости *E. coli* к различным Аб.

Какие результаты получили исследователи? По существу, они обнаружили три вещи. Во-первых, при добавлении Аб в заменитель молока происходил отбор высокоустойчивых к Аб штаммов *E. coli*. Разумеется, у *E. coli* развивалась устойчивость не только к неомицину и тетрациклину, но и к другим Аб, которые не использовали на ферме. Необходимо отметить, что FDA изменило правила в отношении кормления заменителем цельного молока с Аб. Однако на фермах до сих пор часто добавляют Аб, поскольку упаковки Аб можно приобрести у многих компаний-производителей кормов и поставщиков ветеринарных продуктов.

Во-вторых, телята, которым давали цефтиофур при наличии клинических симптомов заболевания (но без добавления Аб к молоку), дали штаммы *E. coli*, более устойчивые к Аб. Они были устойчивы не только к цефтиофуру, но и к другим Аб. Тем не менее, интересно, что эта устойчивость возникала временно, т. е., если телят не лечили в течение 5 дней после взятия образцов, степень устойчивости была ниже, чем у телят, у которых брали образцы в течение 5 дней лечения. Таким образом, лечение телят цефтиофуrom способствовало развитию устойчивости к Аб вскоре после начала лечения, но затем эта устойчивость снижалась в течение нескольких дней лечения.

В-третьих, штаммы *E. coli* от телят на 14-й и 28-й день были более устойчивы к Аб, чем штаммы от телят в 1-й день, независимо от схемы лечения и содержания. Это позволяет предположить, что развитие устойчивости по крайней мере к некоторым Аб может идти независимо от какого бы то ни было метода лечения Аб.

Авторы пришли к выводу, что использование Аб, а особенно Аб в заменителе молока, способствует развитию высокоустойчивых к Аб штаммов *E. coli* (и, скорее всего, других видов бактерий) в кишечнике маленьких телят.

Молоко с Аб и без. Во втором исследовании сравнивали кормление молоком с Аб на 3 фермах в штате Нью-Йорк. На двух фермах из трех (800 и 3000 коров) телят кормили без добавления Аб. На третьей ферме (4500 коров) телятам давали сульфаметазин (1,56 мг/л молока) и хлортетрациклин (1,04 мг/л) вместе с ампролиумом и коммерческим маннанолигосахаридным продуктом. Исследование проведено по методу «случай — контроль»; т. е. брали образцы у телят, которые страдали диареей в возрасте от 2 до 8 дней, и у здоровых телят того же возраста, которые были положительной, «не-больной» контрольной группой.

Результаты этого исследования представлены в таблице 1. Очевидно, кормление Аб на ферме С привело к резкому росту устойчивости к Аб. Обратите внимание: чем больше зона ингибирования (числа в таблице 1), тем более эффективно Аб ингибировал рост *E. coli*. Большие числа означают, что Аб более эффективно контролировал рост бактерий. По данным таблицы 1, у телят, не получавших Аб, зоны ингибирования были постоянно выше по сравнению с телятами, которым давали Аб; предполагается, что Аб в молоке увеличивал развитие устойчивости к Аб нескольких разных классов.

<i>Тип</i>	<i>Без Аб</i>	<i>Аб</i>	<i>P</i>
Тетрациклин	8,1	1,4	0,0001
Ампициллин	12,0	4,6	0,0002
Стрептомицин	11,6	7,3	0,0002
Сульфаметоксазол/триметоприм	20,7	1,6	0,0001
Амоксициллин	23,0	17,0	0,0001
Неомицин	15,3	19,6	0,0001
Цефтиофур	28,6	22,4	0,0001
Гентамицин	23,9	25,5	0,044
Налидиксовая кислота	27,9	31,4	0,447
Энрофлоксацин	34,8	34,2	0,265
Ципрофлоксацин	41,5	41,2	0,436
Цефепим	36,8	35,1	0,0005

Таблица 1. Диаметры зон ингибирования изолятов *E. coli* из образцов телят молочных пород в возрасте 2–8 дней (по материалам: Pereira et al., (2011))

Было сделано интересное наблюдение: здоровье теленка не влияло на степень устойчивости *E. coli*. Телята, страдавшие диареей, и здоровые телята имели одинаковую устойчивость к Аб, пока им давали Аб в молоке.

Единственная проблема в этом исследовании — отсутствие истинных «контрольных» групп на какой-либо ферме: на фермах А и В не использовали Аб, а на ферме С всем телятам

давали Аб. Поэтому в этом исследовании факторы местонахождения на определенной ферме и получения Аб оказались перемешанными.

Множество причин устойчивости к Аб. Последнее исследование, которое мы рассмотрим, — это обзор некоторых географических факторов, факторов ухода и некоторых других, связанных с устойчивостью к Аб, в западной части США. В этом исследовании (Berge et al., 2010) собирали образцы фекалий от телят (в возрасте 2–4 недели), содержащихся на разных типах ферм: молочных, мясных по выращиванию коров и телят, мясных откормочных площадках и фермах по выращиванию телят. Фермы были расположены в штатах Калифорния, Орегон и Вашингтон. На молочных фермах образцы также отбирали у первотелок и скота, которые прибывали на откормочные площадки в течение 10 дней опыта.

Исследователи выделяли *E. coli* из образцов фекалий и проверяли их на Аб-устойчивость к различным препаратам. На основе полученных данных исследователи провели анализ, чтобы определить, какие факторы с наибольшей вероятностью увеличивают риск возникновения устойчивости к Аб.

Результаты обобщены в таблице 2. В ней есть несколько важных наблюдений, особенно актуальных для фермеров, выращивающих телят. Наиболее заметны различия между разными типами ферм. У телят со специализированных ферм почти в 114 раз чаще отмечены штаммы *E. coli*, со множественной устойчивостью к Аб. Хотя это можно объяснить увеличением использования Аб при лечении телят (которые болеют чаще, чем коровы) и в их рационе, необходимо также отметить, что некоторые исследования указывают на более высокую устойчивость к Аб *E. coli* в образцах кала телят, даже если их не лечили Аб (Berge et al., 2010). Кроме того, у животных на фермах в Калифорнии чаще наблюдались устойчивые к Аб штаммы *E. coli* по сравнению с фермами в Вашингтоне и Орегоне. Авторы исследования не смогли выделить один или более факторов, связанных с различиями в географическом положении, однако предположили, что различия по штатам могут отражать различия в размерах фермы, уходе, погоде и многих других факторах.

Фактор	Относительный риск	P
Штат		
Вайоминг и Орегон	--	
Калифорния	2,23	0,01
Тип фермы		
Мясное хозяйство	--	
Молочное хозяйство	0,69	0,54
Откормочная площадка	6,19	0,01
Ферма по выращиванию телят	113,87	0,01
Возрастная категория		
Мясное хозяйство		
Корова	--	
Теленок	2,33	0,06
Молочное хозяйство		
Корова	--	
Теленок	23,62	0,01

Таблица 2. Относительный риск факторов, увеличивающих множественную устойчивость к антибиотикам фекальной *E. coli*. По материалам: Berge et al., 2010

Возвращаясь на ферму М&J

А что происходит на ферме М&J? Этот обычный сценарий — классический пример развития устойчивости к противомикробным препаратам. Телята, прибывающие на ферму с низким уровнем белка в сыворотке, уже находятся в невыгодном положении — они не получили достаточно молозива, и их перевезли из молочного хозяйства на ферму, а это сильный стрессовый фактор, ослабляющий иммунную систему. Их объединяют с другими телятами, и, хотя потом их держат отдельно, они все-таки контактируют со многими другими телятами во время перевозки или на ферме. Исследования показывают, что телята с недостаточностью передачи пассивного иммунитета гораздо чаще подвергаются лечению антибиотиками (т. е. у них развивается кишечная инфекция) и умирают, чем телята с адекватной передачей пассивного иммунитета (Berge et al., 2009).

Всеми виной некондиционное молоко?

На ферме М&J в качестве источника питания для телят используют пастеризованное некондиционное молоко. Это молоко поступает из молочных хозяйств; в его состав может входить молоко от коров, проходивших лечение, и молозиво. Мел знает, что содержание сухого вещества в нем может меняться (для оценки он ежедневно пользуется рефрактометром), но не знает, каков уровень Аб в молоке. Поэтому телята (и, что важнее, бактерии в пищеварительном тракте телят) периодически подвергаются воздействию различных доз разных антибиотиков. В одном исследовании высказывается предположение, что антибиотики, найденные в некондиционном молоке, могут усиливать устойчивость к противомикробным препаратам (более подробную информацию можно найти в [заметке о телятах №35](#)).

В обзоре Университета штата Висконсин (<http://www1.extension.umn.edu/dairy/beef/on-farm-pasteurized-waste-milk-systems.pdf>) оценивается наличие Аб в некондиционном молоке в 62 образцах из молочных хозяйств. Авторы обнаружили, что в 50% проверенных образцов содержались следы антибиотика β-лактама. Langford et al. (2003) также сообщают об усилении устойчивости к Аб и об увеличении количества пенициллина G, добавленного в молоко, при этом предполагается, что даже небольшое количество Аб в некондиционном молоке может усилить устойчивость к Аб у телят.

Трудно сказать наверняка, является ли использование некондиционного молока в кормлении телят причиной проблем Мела. Это вполне допустимый и недорогой источник питательных веществ. Однако его качество меняется (на основании изменений содержания сухого вещества, которое он наблюдает), также меняются степень ферментации и количество бактерий при чашечном подсчете, в зависимости от того, через какое время после дойки проведена пастеризация. Но не менее важен уровень загрязнения Аб и то, насколько эти Аб усиливают устойчивость. Мел не проводил анализ некондиционного молока, но согласился попросить, чтобы в каждом молочном хозяйстве утилизировали молоко коров в первый день после лечения любыми Аб.

Что нужно делать?

На ферме М&J столкнулись с обычной проблемой в сфере выращивания телят. Телята, прибывающие на эту ферму, зачастую подвергаются высокому риску заболевания из-за неправильного питания молозивом в молочном хозяйстве. Если такие телята заболевают, им

нужно более серьезное вмешательство из-за сниженного иммунного статуса, что часто означает более интенсивное использование Аб. А это повышает риск развития устойчивости к Аб. Далее, использование некондиционного молока, которое содержит переменное количество разных лекарств, может усиливать устойчивость к Аб, поскольку бактерии подвергаются действию низкого уровня Аб — не слишком высокого, чтобы убить их, но, возможно, достаточного, чтобы вызвать развитие устойчивости к Аб.

Решение проблем Мела включает несколько аспектов. Во-первых, нужно добиться, чтобы из молочных хозяйств к нему привозили более «высококачественных» телят. Телята, получающие при рождении достаточное количество молозива, здоровее и крепче. Скорее всего, их нужно будет меньше лечить, что снизит постоянное развитие устойчивости к Аб.

Во-вторых, Мел может рассмотреть варианты питания без Аб, чтобы контролировать кишечные инфекции у телят. Длительное кормление молозивом (Berge et al., 2009) или бычьей сывороткой (Hunt et al., 2002) — это два источника антител, которые могут снизить риск заражения и уменьшить использование Аб. По данным исследователей Университета штата Иллинойс (Pineida et al., 2011), коммерческий продукт Gammulin уменьшает курс лечения и потери от смертности у телят после перевозки.

В-третьих, необходимо оценить уход и использование Аб на ферме. Диарею, которая возникает на 7–10-й день, часто вызывает простейший микроорганизм *Cryptosporidium parvum*, устойчивый к действию Аб. На вирусные инфекции, включая ротавирус и коронавирус, Аб также не влияют. Поэтому, вполне возможно, он зря тратит время и деньги на лечение телят и при этом усиливает устойчивость к Аб. Мел считает, что использование Аб во время диареи может снизить риск вторичного заражения условно-патогенными бактериями, поэтому он поддерживает равновесие. Необходимо также отметить, что устойчивость к Аб, которая возникает в ответ на лечение Аб, является временной, по крайней мере, в рамках одного исследования (Berge et al., 2006).

Наконец, Мелу стоит оценить использование некондиционного молока для кормления телят. Возможное увеличение устойчивости к Аб из-за влияния различных Аб в некондиционном молоке может перекрыть любое сокращение затрат на корма по сравнению с заменителем молока хорошего качества. К тому же, Мелу приходится иметь дело с непостоянством содержания питательных веществ и пастеризацией. Этот продукт может доставить больше хлопот, чем он стоит.

Ссылки

Berge, A. C., D. D. Hancock, W. M. Sischo and T. E. Besser. 2010. Geographic, farm, and animal factors associated with multiple antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* isolates from cattle in the western United States. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* 236:1338–1344.

Berge, A. C., D. A. Moore, and W. M. Sischo. 2006. Field trial evaluating the influence of prophylactic and therapeutic antimicrobial administration on antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* in dairy calves. *Appl. Environ. Microbiol.* 72:3872–3878.

Berge, A.C.B., T. E. Besser, D. A. Moore, and W. M. Sischo. 2009. Evaluation of the effects of oral colostrum supplementation during the first fourteen days on the health and performance of preweaned calves. *J. Dairy Sci.* 92:286–295.

Hunt, E., Q. Fu., M. Armstrong, D. Rennix., D. Webster, J. Galanko, C. Wunian, E. Weaver, R. Argenzio, and J. M. Rhoads. 2002. Oral bovine serum concentrate improves cryptosporidial enteritis in calves. *Pediatric Research*. 51:370-376.

Langford, F. M., D.M. Weary, and L. Fisher. 2003. Antibiotic resistance in gut bacteria from dairy calves: A dose response to the level of antibiotics fed in milk. *J. Dairy Sci*. 86:3963-3966.

Pereira, R.V.V., T.M.A. Santos, M. L. Bicalho, L. S. Caixeta, V. S. Machado, and R. C. Bicalho. 2011. Antimicrobial resistance and prevalence of virulence factor genes in fecal *Escherichia coli* of Holstein calves fed milk with and without antimicrobials. *J. Dairy Sci*. 94 :4556–4565.

Pineda, A., J. K. Drackley, J. M. Campbell, and M. A. Ballou. 2011. Effects of serum protein-based arrival formula and serum protein supplement (Gammulin) on plasma metabolites in transported dairy calves. *J. Dairy Sci*. 94, E-Suppl. 1:717.

Автор: д-р Джим Кигли (13 ноября 2011 года)
© Д-р Джим Кигли, 2011
Calf Notes.com (<http://www.calfnotes.com>)