



НЕЗАРАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 619:616.33/34-008.87:636.2.053

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСБИОЗОВ У ТЕЛЯТ ПРИ НЕЗАРАЗНЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ БОЛЕЗНЯХ

Ковалёнок Ю.К. – д.в.н., профессор, Курдеко А.П. – д.в.н., профессор (УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины»)

Ключевые слова: дисбиоз, классификация, телята, абомазоэнтерит, диспепсия.
Key words: dysbiosis, classification, cattle, abomasoenteritis, dyspepsia



РЕФЕРАТ

Статья посвящена анализу научных взглядов на желудочно-кишечный дисбиоз у животных и человека. Целью исследований явилось клиническое разделение дисбиозов у телят при незаразных желудочно-кишечных болезнях. Опыты проводились в условиях нескольких скотоводческих предприятий Беларуси, кафедры микробиологии и вирусологии, клинической диагностики УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины».

Объектом исследования были телята, больные абомазоэнтеритом, в возрасте 1-1,5 месяца и телята до 10-дневного возраста с диагнозом диспепсия, материалом – фекалии, предметом – количественный и качественный состав кишечной микробиоты. В работе использовались клинические и лабораторные методы оценки состояния животных, количественные характеристики дисбиоза определялись выделением чистых культур симбионтов и идентификацией их по морфологическим, тинкториальным, биохимическим и культуральным свойствам. В результате исследований определены возможные критерии его клинической классификации. Клиническое проявление болезни влечет значимое ($p < 0.05$) снижение представителей индигенной микрофлоры в среднем на 31%, а также рост условно-патогенных микроорганизмов более чем на 50%. Наряду с этим из фекалий выделяются патогенные штаммы, не относящиеся к симбионтной микрофлоре толстой кишки, выделяемые стафилококки проявляют гемолитические свойства, увеличение популяции кишечных палочек происходит преимущественно за счет штаммов с низкой ферментативной активностью. Экспериментально установлено, что дисбиоз при расстройствах пищеварения у молодняка жвачных характеризуется стадийностью развития, каждая стадия выражается количественными и качественными изменениями кишечной микробиоты и может рассматриваться как самостоятельная степень патологического процесса, следствием которой является тяжесть клинического проявления болезни и ее продолжительность.

ВВЕДЕНИЕ

С момента открытия Левенгуком присутствия в организме человека и животных микроорганизмов прошло много времени. Научно доказано, что микробиота является не только самым древнейшим и приспособленным к жизни обитателем

Земли, но и находится в сложных ассоциативных взаимодействиях с макроорганизмом. Еще Уголевым А.М. (1964) отмечался большой вклад симбионтного (микробного) типа пищеварения в деградацию нутриентов пищи [9]. Большинство авторов единодушны в мнении о

том, что взаимодействие между организмом человека и его микрофлорой может быть положительным и негативным, характеризующимся агрессией аутофлоры против организма-хозяина [1, 4, 6]. В здоровом организме симбиоз между макроорганизмом и дружественной с ним микробиотой реализуется по принципу комменсализма. Посредством этого реализуется динамическое равновесие в экосистеме «макроорганизм-микробиота-окружающая среда», определяемое в литературе как «эубиоз» [7]. Дисгармония в целостной и устойчивой кишечной экосистеме трактуется как дисбактериоз [1, 2, 4, 6, 7]. В последние годы в медицинских трудах по микробиотике используется более корректный термин «дисбиоз». Под ним понимается патологический процесс, обусловленный нарушением количественного и качественного состава компонентов микробиоценоза [2, 10]. Анализируя источники научной ветеринарной литературы, следует отметить достаточно узкое понимание исследователями значения дисбиоза и его патологических следствий, преимущественно в причинно-следственной взаимосвязи с расстройствами процессов пищеварения [2, 7, 11 и др.]. Согласно же данным журнала «Science» («Топ-10 научных достижений 2013») установлено значительное влияние кишечной микробиоты на функционирование всего организма человека, не исключая деятельности головного мозга. Данное открытие послужило основанием для формулирования концепции метаболического дисбиоза, в соответствии с которой при подавляющем большинстве заболеваний внутренних органов обнаруживается нарушение кишечного микробиоценоза [11]. В отечественных и зарубежных научных медицинских журналах опубликовано множество статей о роли дисбиоза в патогенезе функциональных заболеваний кишечника, сахарного диабета и ожирения, патологии сердечно-сосудистой и иммунной систем, головного мозга, печени и др. [3, 5, 8, 11, 12, 13, 14]. С целью детализации знаний о дисбиозе, преимущественно в

медицине, был сделан ряд попыток его классификации. В основу систематизации знаний легли различные оценочные критерии нарушения кишечной микроэкологии. По мнению большинства микробиологов, наиболее удачной является классификация, предложенная И.Б. Куваевой и К.С. Ладодо (1991), согласно которой нарушения эубиоза представлены в зависимости от степени дисперсии микробного состава кишечника и ранжированы от 1 к 4 уровню, характеризующих глубину выявленных изменений [1, 6]. Большинство исследователей единодушны в признании того факта, что особенности стратегии лечения людей при болезнях, сопровождающихся дисбиозом, независимо от его этиопатогенеза, в большой мере зависят от степени сдвига подвижного равновесия в кишечном нормобиозе. На наш взгляд, существующие медицинские классификации дисбиозов не могут экстраполироваться на животных, равно как и служить базой для планирования схем лечения, поскольку межвидовые количественно-качественные характеристики микробиоты, равно как и факторная её чувствительность различны.

Компилируя научное наследие в обсуждаемой области, результаты собственных работ, а также многочисленные мнения практиков о неоднозначной терапевтической эффективности биотических препаратов следует отметить, что отсутствие внятной клинической ветеринарной классификации дисбиозов не позволяет практикующим ветеринарным специалистам разрабатывать научно-обоснованные схемы борьбы с желудочно-кишечными болезнями у животных.

В свете вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась клиническое разделение дисбиозов у телят при незаразных желудочно-кишечных болезнях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в условиях нескольких скотоводческих предприятий Беларуси, кафедры микробиологии и

вирусологии, клинической диагностики УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины». Объектом исследования являлись телята, больные абомазоэнтеритом, в возрасте 1-1.5 месяца и телята до 10-дневного возраста с диагнозом диспепсия, материалом – фекалии, предметом – количественный и качественный состав кишечной микрофлоры.

Для реализации цели исследований в условиях хозяйств были сформированы по принципу условных аналогов 2 опытных и 1 контрольная группы телят при каждом заболевании (n=25). Схема лечения всех больных телят, в силу этиопатогенетического единообразия, заключалась в применении средств диетотерапии, регидратационной, антимикробной и детоксикационной терапии. Телятам первой группы в качестве антимикробного средства, имеющего в своём составе пребиотик лактулозу, применялся «Офламикс», животным второй – «Офлостин» и «Биофлор», препараты назначались согласно инструкции по их применению. Контролем служили здоровые сверстники.

Для изучения симбионтного микробиоценоза кишечника проводился отбор фекалий, в которых, согласно [8] определялось количество лакто- и бифидобактерий, энтеробактерий, аэробных и анаэробных бацилл, стрепто- и стафилококков, грибов. Выделенные чистые культуры идентифицировали по морфологическим, тинкториальным, биохимическим, культуральным свойствам в соответствии с рекомендациями «Краткий определитель бактерий Берги» (1980).

Результаты исследований. Анализируя результаты копрологического исследования телят, больных абомазоэнтеритом и диспепсией, в начале эксперимента было отмечено значимое снижение представителей индигенной микрофлоры в среднем на 31%, а также рост условно-патогенных микроорганизмов более чем на 50% ($p \leq 0.05$). Наряду с этим из фекалий больных телят были выделены патогенные штаммы, не относящиеся к симбионтной

микрофлоре толстой кишки. Выделяемые стафилококки проявляли гемолитические свойства, увеличение популяции кишечных палочек происходило преимущественно за счет штаммов с низкой ферментативной активностью. Анализируя полученную совокупность цифровых характеристик дисбиоза и выраженность клинических его признаков мы полагаем, что в начале указанных болезней кишечный дисбиоз имеет 3 (тяжелую) степень выраженности (таблица 1).

Через сутки в группах телят, больных абомазоэнтеритом, были отмечены межгрупповые различия в динамике представителей кишечного симбиоза. Так в первой группе уже на этом этапе был установлен интенсивный значимый ($p \leq 0.05$) рост бифидо- и лактофлоры в среднем на 35%, во второй до 8,64 и 8,15 lg КОЕ/г (против 10,12 и 9,32 lg КОЕ/г в контроле), что составило межгрупповую разницу в 19%. В отношении условных патогенов и патогенных штаммов было установлено закономерное значимое ($p \leq 0.05$) снижение в обеих группах, детерминированное, по-видимому, разной чувствительностью микроорганизмов к антимикробным препаратам. Таким образом, интенсивная пролиферация индигенов в первой группе при межгрупповом сравнении, даже при сходной динамике некоторых условных патогенов позволяет констатировать разную степень изменений в опытных группах. Следуя этой логике, в первой группе нами была классифицирована 1 (лёгкая), а во второй – 2 (средняя) степень дисбиоза (таблица 1).

К пятым суткам эксперимента у большинства телят из первой группы, больных абомазоэнтеритом и диспепсией отсутствовали клинические признаки расстройства пищеварения. Результаты исследования фекалий молодняка при абомазоэнтерите демонстрируют значимое ($p \leq 0.05$) численное преобладание бифидо- и лактобактерий у телят первой группы как при сравнении с контролем, так и со второй группой на 1-2 порядка логарифма.

Установлена статистически незначи-

Таблица 1

Клиническая классификация кишечного дисбиоза у телят

Степень дисбиоза	Результаты копрологического исследования	Результаты клинического исследования
1 (лёгкая)	Количество (lg КОЕ/г): лакто- и бифидофлоры ниже 7.57; стрепто-и стафилококков ниже 6.1; анаэробных бацилл ниже 8.2; эшерихий коли (лактозопозитивных) выше 7.24; дрожжеподобных грибов ниже 5.91; отсутствие патогенных штаммов микроорганизмов.	Полифекалия полужидких каловых масс, с незначительной примесью слизи, адекватная реакция на внешние раздражители, незначительная болезненность печени и брюшной стенки, умеренное усиление перистальтики сычуга и тонкой кишки, умеренный аппетит и жажда, некоторое снижение эластичности кожи
2 (средняя)	Количество (lg КОЕ/г): бифидо- и лактофлоры до 8.64 и 8.15; стрепто-и стафилококков до 6.01 и 6.13; анаэробных бацилл до 8.45; эшерихий коли (лактозопозитивных) ниже 7.56; эшерихий коли (лактозонегативных) выше 9.45; дрожжеподобных грибов до 6.81; наличие патогенных штаммов микроорганизмов	Наличие синдромов: диарейного, эксикоза, интоксикации и острого абдоминального. Может отмечаться сладковато-гнилостный запах из ротовой полости, анемичность слизистых оболочек, болезненная дефекация с вынужденными позами и частыми позывами к испражнению
3 (тяжелая)	Количество (lg КОЕ/г): бифидо- и лактобактерий до 7.15 и 6.96; стрепто- и стафилококков выше 7.89 и 8.35; эшерихий коли (лактозонегативных) до 11.71; дрожжеподобных грибов до 7.58; анаэробных бацилл до 10.02; наличие патогенных штаммов микроорганизмов	Диарея, полифекалия, изменение физических свойств и примеси в кале, вялость, астения, болезненность печени и брюшной стенки, усиление перистальтики сычуга и тонкой кишки, снижение аппетита, жажда, олигоурия, сухость слизистых оболочек, снижение тургора кожи, признаки тяжелого эксикоза

мая межгрупповая разница по уровню анаэробных бацилл, а по количеству стрептококков она составила 1 порядок десятичного логарифма, с превалярованием у телят второй группы. На основании анализа полученных результатов, у телят второй группы, учитывая классификационные критерии дисбиоза, на момент исследования была констатирована

1 степень дисбиоза, схожая по описанию с таковой в первой группе (таблица 1).

На 7 сутки у телят второй группы отсутствовали клинические признаки болезни, значения исследуемых показателей балансировали в 7-10%-ном диапазоне незначимой разницы с соответствующими контролями ($p \geq 0.05$), патогенные штаммы микроорганизмов выявлены не

были. Следует отметить, что нами была установлена схожая динамика показателей кишечной микробиоты и у телят, больных диспепсией. Отличия состояли в том, что степень гомеостазирования показателей была менее интенсивной, чем у молодняка с диагнозом абомазоэнтерит.

В основу представленной классификации легли результаты наших экспериментов, в ходе которых были диагностированы 3 степени дисбиоза. Согласно медицинской литературе, интенсивная пролиферация условных патогенов на фоне снижения колонизационной резистентности толстой кишки может привести к транслокации условно-патогенной микрофлоры из кишечного биотопа во внутреннюю среду организма, что авторами научных трудов классифицируется как 4 степень дисбиоза [7]. В ходе наших исследований подобных результатов получено не было. Вместе с тем, исключать подобную тенденцию нельзя и данный вопрос требует дополнительных исследований.

Таким образом, на основании проведенных аналогий при различных нозологических единицах, имеющих единую профильную направленность, представляется возможным характеризовать дисбиоз в стадийности его развития, классифицировав его на 3 степени тяжести. Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что степень выраженности изменений количественно-качественного состава кишечной микробиоты, по-видимому, определяет патогенетическую разницу в течении и продолжительности обсуждаемых болезней в опытных группах. Статистические критерии, используемые для определения значимости выявленных различий выборочных средних, с высокой степенью вероятности ($p \leq 0,05$) позволяют предположить получение, при экстраполяции на генеральную совокупность, близких по значению результатов, что верифицирует клиническую значимость полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментально установлено, что дисбиоз при расстройствах пищеварения

у молодняка жвачных характеризуется стадийностью развития, каждая стадия выражается количественными и качественными изменениями кишечной микробиоты и может рассматриваться как самостоятельная степень патологического процесса, следствием которой является тяжесть клинического проявления болезни и ее продолжительность.

Clinical classification of dysbiosis in cases of noninfectious gastrointestinal disorders in calves. Kavalionak Y., Kurdzeka A.

ABSTRACT

The article analyzes the scientific views on the gastrointestinal dysbiosis in humans and animals. The aim of the research was the clinical division of dysbiosis in calves with non-communicable gastrointestinal diseases. The experiments were carried out in several cattle-breeding enterprises of Belarus, Department of Microbiology and Virology, clinical diagnosis of UO "Vitebsk state Academy of veterinary medicine". The object of the study were calves, patients with abomasenteritis, at the age of 1-1.5 months and calves until 10 days of age with a diagnosis of dyspepsia, material – fecal matter, subject to the quantitative and qualitative composition of the intestinal microbiota. We used clinical and laboratory methods for assessing the condition of the animals, quantitative characteristics of dysbiosis was determined by the selection of pure cultures of symbionts and their identification by morphological, tinctorial, biochemical and cultural properties. The studies identified possible criteria for its clinical classification. The clinical manifestation of the disease entails a significant ($p \leq 0.05$) decrease of the representatives of the indigenous microflora on average 31% and the growth of conditionally pathogenic microorganisms more than 50%. Along with this stand out from the feces pathogenic strains that are not related to symbiotic microflora of the colon, allocated staphylococci exhibit hemolytic properties, the increase in the population of *E. coli* is mainly due to the strains with low enzyme activity. It was established experimentally that dysbiosis in disorders of digestion in the

young ruminant is characterized by stages of development, each stage is expressed in quantitative and qualitative changes in intestinal microbiota and can be considered as an independent degree of the pathological process, the result of which is the severity of the clinical manifestations of the disease and its duration.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская, М.Д. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Мишушкин // *Consilium medicum / Приложение Гастроэнтерология*. – 2006. – №2-С. 4-18.
2. Борщев, Ю.Ю. Влияние пробиотических бактерий на кишечные пищеварительные ферменты у крыс при экспериментальном дисбиозе: автореф. дис. канд. биол. наук: 03.03.01 / Ю.Ю. Борщев; ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» – СПб, 2012. – 21 с.
3. Драпкина, О.М., Кабурова, А.Н. Кишечная микробиота — новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей / О.М. Драпкина, А.Н. Кабурова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. - №12 (1) — С. 66-71.
4. Мечников, И.И. Этюды оптимизма / И.И. Мечников. - М.: Наука, 1964. 324 с.
5. Нетребенко, О.К. Кишечная микробиота и мозг: Обоюдное влияние и взаимодействие / О.К. Нетребенко // *Педиатрия*. 2015. - Т. 94, №6. - С. 134-138.
6. Осадчук, М.А., Осадчук М. М. Дисбактериоз кишечника / М.А. Осадчук, М.М. Осадчук [Электронный ресурс]. – 2010. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/g243003.htm>. - Дата доступа: 20.02.2015.
7. Пинегин, Б.В., Мальцев, В.Н., Коршунов В.М. Дисбактериозы кишечника / Б.В. Пинегин [и др.]. - М.: Медицина, 1984. - 144 с.
8. Справочник по бактериологическим методам исследований в ветеринарии / сост. А.Э. Высоцкий, З.Н. Баронвская. М: Белтаможсервис. 2008. - 824 с.
9. Тишкина, А.А., Ворохобина, Н.В., Барановский, А.Ю. Роль изменений микрофлоры кишечника в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Возможные пути коррекции [Электронный ресурс]. – 2010. – Режим доступа: <http://www.lvach.ru/2010/03/12348307.htm>. - Дата доступа: 22.12.2015.
9. Уголев, А.М. Пищеварение и его приспособительная эволюция / А.М. Уголев. - М.: Высшая школа, 1961. 306 с.
10. Фундаментальные и прикладные аспекты физиологии пищеварения и питания: Всероссийский симпозиум с международным участием, посвященный 90-летию со дня рождения академика А.М. Уголева, Санкт-Петербург (15-17 марта 2016 г.). Материалы симпозиума. - СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2016. 13 с.
11. Cavalcante-Silva LHA, Galvão JGFM, da Silva JS de F, de Sales-Neto JM, Rodrigues Mascarenhas S. Obesity-Driven Gut Microbiota Inflammatory Pathways to Metabolic Syndrome. *Frontiers in Physiology*. 2015;6:341. doi:10.3389/fphys.2015.00341.
12. Dethlefsen, L. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease / L. Dethlefsen, M. McFall-Ngai, D.A. Relman. - *Nature*, 2007. - Vol. 449 - P. 881-818.
13. Gill, S.R. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome / S.R. Gill. - *Science*. 2006. - Vol. 312 - P. 881-818