

УДК 619:616.98:579.843.96:578.74

DOI 10.29326/2304-196X-2018-3-26-26-29

# АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ АКТИНОБАЦИЛЛЕЗНОЙ ПЛЕВРОПНЕВМОНИИ СВИНЕЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

В. С. Русалеев

Ученый секретарь, доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия, e-mail: rusaleev@arriah.ru

## РЕЗЮМЕ

Актинобациллезная плевропневмония – это инфекционное контагиозное заболевание свиней, возбудителем которого является бактерия *Actinobacillus pleuropneumoniae*. В настоящее время заболевание широко распространено во многих странах с развитым свиноводством. Болезнь наносит существенный экономический ущерб хозяйствам за счет большого падежа и затрат на лечение больных свиней и проведения ветеринарно-санитарных мероприятий. Ежегодное увеличение в мире случаев актинобациллезной плевропневмонии свиней, а также появление лекарственно-устойчивых форм актинобацилл диктуют необходимость более тщательного изучения и обсуждения данной проблемы. Основой эпизоотологического надзора за заболеванием является проведение постоянного мониторинга с целью выявления, подтверждения и регистрации актинобациллезной плевропневмонии свиней, ее характеристик и тенденций частоты развития и определения чувствительности к антимикробным препаратам ее возбудителя. В статье поднимается актуальная не только для ветеринарии, но и медицины тема применения антибиотиков и растущая стремительными темпами антибиотикорезистентность микроорганизмов. На модели возбудителя актинобациллезной плевропневмонии свиней рассмотрены причины появления антибиотикорезистентности и подробно обсуждены возможные подходы к преодолению устойчивости актинобацилл к антибиотикам и перспективам их применения, которые позволят справиться с этой проблемой. Большое значение для решения проблемы антибиотикорезистентности имеет целенаправленный надзор, ориентированный на мониторинг и сбор информации о назначении антибиотиков. Полученная в результате проведения мониторинга информация может служить основой для разработки плана и стратегии применения антибактериальных препаратов (выбор лекарственного средства, доза, пути введения, кратность, количество курсов), разработки и внедрения более эффективных подходов к лечению актинобациллезной плевропневмонии свиней, сдерживанию появления и распространения антибиотикорезистентных бактерий.

Ключевые слова: актинобациллезная плевропневмония, антибиотикорезистентность, мониторинг.

UDC 619:616.98:579.843.96:578.74

# ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *ACTINOBACILLUS PLEUROPNEUMONIAE* IN SWINE: PROBLEMS AND SOLUTIONS

V. S. Rusaleyev

Scientific Secretary, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Professor, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia, e-mail: rusaleev@arriah.ru

## SUMMARY

Porcine pleuropneumonia is an infectious contagious disease caused by bacteria *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Currently, the disease is widespread in many countries with well-developed pig production. The disease causes significant economic damage to farms due to the large mortality and expenses for treatment of diseased pigs and implementation of veterinary and sanitary measures. Due to increased number of *Actinobacillus pleuropneumoniae* cases in pigs, and the emergence of actinobacillus-resistant forms, it is necessary to perform a more thorough study and discussion of this problem. The disease epidemic surveillance is based on continuous monitoring aimed at porcine *Actinobacillus pleuropneumoniae* identification, confirmation and registration, determination of its characteristics and trends in development of sensitivity to antimicrobial preparations. The article addresses the topic of antibiotic use and the antibiotic resistance of microorganisms, which is actual not only for veterinary medicine but also for medicine. The model of swine *Actinobacillus pleuropneumoniae* was used to study the reasons of antibiotic resistance. Possible approaches to overcoming the resistance of actinobacilli to antibiotics have been discussed. The prospects for the use of antibiotics were discussed in detail to cope with this problem. Targeted surveillance, aimed at monitoring and collecting information on the prescription of antibiotics is of great importance for the solution of the problem of antibiotic resistance. The information obtained from the monitoring can be used for development of the plan and strategy for the use of antibacterial preparations (preparation selection, dose, route of administration, frequency, number of courses), development and implementation of more effective approaches to the treatment of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs, control of the antibiotic-resistant bacteria occurrence and spread.

Key words: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, antibiotic resistance, monitoring.

## ВВЕДЕНИЕ

Актонобациллезная плевропневмония – инфекционно-контагиозное заболевание свиней. Восприимчивы животные всех возрастов. Возбудителем болезни является бактерия *Actinobacillus pleuropneumoniae*, имеющая 15 сероваров и продуцирующая 4 типа токсинов [4, 5].

На сегодняшний день актинобациллезная плевропневмония широко распространена во многих странах с развитым свиноводством. Несмотря на высокую чувствительность возбудителя ко многим антибактериальным препаратам, лечение больных животных не всегда дает хорошие результаты. Эффективность антибиотикотерапии зачастую варьирует в различных хозяйствах.

Ежегодное увеличение в мире случаев актинобациллеза, а также появление и широкое распространение антибиотикорезистентных форм актинобацилл [2, 6], не чувствительных ко многим антибактериальным препаратам (АБП), сопровождается снижением эффективности терапии, увеличением сроков лечения и повышением летальности. Все это диктует необходимость мониторинга возбудителя, его структуры и уровня лекарственной устойчивости. Значимость проблемы показывает необходимость проведения анализа, оценки и прогноза состояния актинобациллезной плевропневмонии в свиноводческих хозяйствах Российской Федерации. Эмпирическая антибиотикотерапия болезни, практикуемая в настоящее время ветеринарными специалистами свиноводческих хозяйств, должна учитывать фактические данные эпизоотологического мониторинга антибиотикорезистентности *Actinobacillus pleuropneumoniae*, циркулирующих в конкретных хозяйствах.

В настоящее время в России отсутствует какая-либо система контроля за актинобациллезной плевропневмонией по той причине, что она не представляет опасности для человека и не относится к группе трансграничных инфекций, а является всего лишь экономически значимой болезнью свиней. По мнению многих ветеринарных специалистов, самым легким методом борьбы с резистентностью является поиск и разработка новых препаратов. Однако необходимо подчеркнуть, что этот путь трудный, дорогой и зачастую неэффективный. За 30 лет, начиная с 70-х гг. прошлого века, было открыто только несколько новых классов антибиотиков, и за это же время резистентность ряда возбудителей к отдельным антибиотикам полностью исключила возможность их применения в ветеринарии и медицине. Более того, сегодня подавляющее большинство крупных фармацевтических компаний прекратили разработку новых классов антимикробных препаратов, поскольку они не приносят ожидаемых результатов [3]. В связи с этим важно попытаться сохранить те препараты, которые имеются в распоряжении ветеринарных специалистов и которые пока оказывают терапевтическое действие.

Решение проблемы антибиотикорезистентности необходимо начинать с разработки стратегии по ее предотвращению и сдерживанию, которая должна включать в себя несколько направлений. Ключевыми из них являются: мероприятия, направленные на ограничение использования антибиотиков, проведение целенаправленного эпизоотологического надзора, соблюдение принципов изоляции больных животных, обучение ветеринарных специалистов и реализация программ административного контроля.

В наши дни науке известны два основных механизма распространения антибиотикорезистентности: посредством генетических детерминант резистентности с подвижными генетическими элементами и распространение клонов резистентных бактерий (мутантов). Широкое использование в ветеринарной практике различных АБП и появление новых механизмов антибиотикорезистентности у бактерий диктуют необходимость более тщательного изучения данной проблемы у *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Мониторинг резистентности актинобацилл к антимикробным препаратам представляет собой систематический постоянный процесс сбора и анализа информации для количественной оценки распространенности антибиотикорезистентности и ее динамики во времени.

Цель проведения мониторинга резистентности *Actinobacillus pleuropneumoniae* к АБП состоит в получении информации, необходимой для разработки и внедрения более эффективных подходов к лечению актинобациллезной плевропневмонии свиней, сдерживанию появления и распространения антибиотикорезистентных актинобацилл на местном и региональном уровнях.

При мониторинге антибиотикорезистентности *Actinobacillus pleuropneumoniae* основное внимание следует уделять получению и анализу данных по заболеваемости и смертности от актинобациллезной плевропневмонии, вызванной резистентными штаммами актинобацилл.

Необходимо осознавать, что мониторинг сегодняшнего дня лишь констатирует уже свершившийся факт, а то, что нас ожидает завтра, можно предсказать с помощью различного рода моделирования на основе данных мониторинга. Параллельно с мониторингом антибиотикорезистентности возбудителя необходимо не забывать об эпизоотологическом мониторинге актинобациллезной плевропневмонии, равно как и любой другой инфекционной болезни, в целях контроля интенсивности, динамики и напряженности эпизоотического процесса.

Данные мониторинга по уровню и характеру резистентности могут использоваться для:

- оценки временных тенденций и прогнозирования вероятности возникновения и распространения резистентных форм *Actinobacillus pleuropneumoniae*, путей распространения, факторов риска и возможных последствий их для свиноводства (неэффективность терапии, повышение стоимости лечения и др.);
- информирования ветеринарных специалистов и руководителей свиноводческих хозяйств о сложившейся ситуации с целью разработки стратегии по сдерживанию распространения болезни, вызванной антибиотикорезистентными актинобациллами, проведения надлежащих мероприятий по борьбе с распространением резистентных форм *Actinobacillus pleuropneumoniae*;
- внедрения в практику работы ветеринарных лабораторий соответствующих методов для своевременного и достоверного выявления лекарственно-устойчивых актинобацилл.

В ветеринарной науке и практике известны два методических подхода к мониторингу антибиотикорезистентности бактериальных патогенов: 1) постоянный мониторинг данных по антибиотикорезистентности и 2) эпизодический мониторинг.

По степени охвата различают:

- всеобъемлющий мониторинг, который предусматривает исследование антибиотикорезистентности возбудителя актинобациллезной плевропневмонии во всей популяции больных свиней свиноводческого комплекса, что является проблематичным;

- сигнальный мониторинг, подразумевающий сбор данных на ограниченной территории свиноводческого комплекса или у определенной части популяции больных свиней для получения данных, которые могут служить индикатором состояния антибиотикорезистентности во всей популяции в целом. При этом обследуемая популяция должна быть репрезентативной для всей популяции. Данный тип мониторинга является более предпочтительным при необходимости проведения длительного и детального сбора данных.

При проведении рутинного мониторинга антибиотикорезистентности *Actinobacillus pleuropneumoniae*, выделяемых в свиноводческих хозяйствах, необходимо проводить определение чувствительности всех изолятов актинобацилл, выделенных из патологического материала. Это позволит изучить динамику резистентности, уже распространенной в данном хозяйстве или регионе.

Для эффективного проведения мониторинга на каждом уровне его проведения (местном, региональном) должен регистрироваться минимально необходимый объем информации. Мероприятия, разрабатываемые на основе полученных данных, должны быть научно обоснованными.

Эффективность мониторинга актинобациллезной плевропневмонии свиней, вызванной антибиотикорезистентными актинобациллами, зависит от:

- получения качественного патологического материала;
- успешного выделения возбудителя болезни;
- квалифицированного определения чувствительности к антимикробным препаратам;
- анализа полученных данных;
- своевременного использования полученной информации.

Достоверность полученных данных зависит от правильного отбора и доставки патологического материала для исследования, стандартизации методов выделения, идентификации и определения чувствительности актинобацилл, интерпретации полученных результатов, соответствия работы лабораторий единым стандартам качества выполнения исследований.

Техника отбора патологического материала от трупов или больных свиней и доставки его для исследований детально прописана в нормативных документах по отбору проб патологического материала для лабораторных исследований в ветеринарных лабораториях.

При исследовании проб патологического материала должны приниматься во внимание эпизоотическая ситуация, цели и задачи проведения исследования, возможности лаборатории.

Для получения сравнимых данных о частоте выделения антибиотикорезистентных форм *Actinobacillus pleuropneumoniae* выделение и идентификация возбудителя должны проводиться в соответствии с действующими нормативно-методическими документами. Конечной целью проводимых исследований должно быть обнаружение, определение чувствительности вы-

деленного возбудителя к АБП и оценка распространенности антибиотикоустойчивых актинобацилл в стаде.

В регионах с высокой и средней распространенностью актинобациллезной плевропневмонии выделение возбудителя необходимо для периодического скрининга изменений в распространенности болезни, оценки контрольных интервалов между исследованиями для определения эффективности проводимых мероприятий и внесения необходимых изменений в график исследований, а также для выявления носителей актинобацилл среди клинически здоровых свиней.

При проведении мониторинговых исследований вначале желательно провести «пристрелочный контроль» за сероварами актинобацилл, связанными с заболеванием свиней. Известно, что в большинстве случаев тяжелые формы актинобациллезной плевропневмонии, вызванные антибиотикорезистентными штаммами бактерий, сопровождаются более высокой частотой летальных исходов, чем та же инфекция, но вызванная чувствительными штаммами актинобацилл. Несмотря на это, требует дальнейшего изучения вопрос о том, результатом чего является более высокий показатель летальности.

Современные стандартизированные методы определения чувствительности бактериальных патогенов к АБП подразделяют на метод серийных разведений и диффузионный [1].

Метод серийных разведений основан на прямом определении основного количественного показателя, характеризующего микробиологическую активность АБП – величину его минимальной подавляющей концентрации (МПК).

МПК – минимальная концентрация, подавляющая видимый рост *Actinobacillus pleuropneumoniae* в бульонной культуре или на плотной питательной среде.

Для определения МПК заданные концентрации АБП вносят в питательную среду, которую затем засевают культурой актинобацилл, и после инкубации оценивают наличие или отсутствие видимого роста.

В зависимости от характера используемой питательной среды различают метод серийных разведений в агаре или в бульоне.

Диффузионный метод определения чувствительности основан на диффузии АБП из носителя в плотную питательную среду и подавлении роста исследуемой культуры актинобацилл в той зоне, где концентрация АБП превосходит МПК.

В настоящее время известно несколько основных модификаций диффузионного метода, из которых наибольшее распространение получил диско-диффузионный тест [7].

В диско-диффузионном методе в качестве носителя АБП используют бумажный диск. Образование зоны подавления роста происходит в результате диффузии АБП из носителя в питательную среду. В определенных пределах величина диаметра зоны подавления роста обратно пропорциональна МПК. Однако диско-диффузионный метод позволяет лишь косвенно судить о величине МПК, а результатом исследования является отнесение микроорганизма к одной из категорий чувствительности (чувствительный, промежуточный или резистентный).

При проведении исследований предпочтение должно быть отдано по возможности количественному методу определения чувствительности, позволяющему

получить значения МПК АБП в отношении исследуемого штамма актинобацилл. В случае использования диско-диффузионного метода очень важным является регистрация не только качественных показателей категорий чувствительности актинобацилл, но и количественных показателей – диаметров зон подавления роста.

В большинстве случаев для проведения рутинного мониторинга антибиотикорезистентности актинобацилл достаточно определения чувствительности к АБП стандартного набора, выпускаемого биопредприятиями России.

При наличии необходимости и возможности, а также в целях проведения научно-исследовательских работ набор АБП для проведения мониторинга антибиотикорезистентности может быть увеличен.

В конечном итоге выбор АБП и используемых тестов определяется целями и задачами мониторинга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение актинобациллезной плеввропневмонии свиней продолжает оставаться одной из самых сложных проблем ветеринарии. Причиной недостаточной эффективности антибактериальной терапии является рост резистентности актинобацилл к традиционным антибактериальным препаратам, используемым в ветеринарии.

Опираясь на публикации отечественных и зарубежных авторов, а также собственные исследования, можно сделать вывод, что антибиотикорезистентность различных видов бактерий, в том числе и актинобацилл, является результатом практически повсеместного нерационального использования ветеринарными специалистами антибактериальных препаратов.

Проведение мониторинговых исследований резистентности актинобацилл к антимикробным препаратам – это назревшая проблема, решение которой позволит ветеринарной службе разработать надлежащие мероприятия по контролю и сдерживанию развития и распространения антибиотикорезистентности актинобацилл, оптимизации антибактериальной терапии актинобациллезной плеввропневмонии, публикации данных по антибиотикорезистентности *Actinobacillus pleuropneumoniae* в России.

Всестороннее изучение проблемы антибиотикорезистентности сделает возможным разработку системы, позволяющей проводить мониторинг использования антибиотиков (выбор препарата, дозы, пути введения, кратности, количества курсов применения), оценивать его результаты и на их основе разрабатывать соответствующие рекомендации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания: МУК 4.2.1890-04. – Введ. 04.03.04. – М, 2004. – 92 с.
2. Потехин А. В., Русалеев В. С. Мониторинг антибиотикорезистентности изолятов *Actinobacillus pleuropneumoniae*, выделенных в Российской Федерации в 2012–2014 гг. // Ветеринария сегодня. – 2016. – № 1 (16). – С. 24–29.
3. Руководство по инфекционному контролю в стационаре: пер. с англ. / под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж.-П. Бутцлера. – Смоленск: МАКМАХ, 2003. – 272 с.
4. Сидоров М. А., Скородумов Д. И. Гемофилезы животных. – М.: Агропромиздат, 1986. – 176 с.
5. Скородумов Д. И., Шубин В. А. Актинобациллезная пневмония свиней: патогенез и вирулентность культур *A. pleuropneumoniae* различной серовариантной принадлежности // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2005. – № 7. – С. 13–17.
6. Antimicrobial susceptibility of porcine *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* from the United States and Canada, 2001 to 2010 / E. Portis, C. Lindeman, L. Johansen, G. Stoltman // J. Swine Health Prod. – 2013. – Vol. 21, No. 1. – P. 30–41.
7. Performance Standards for Antimicrobial Disc and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals. M31–A3 / J. L. Watts, T. R. Shryock, M. Apley [et al.]; Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). – 3<sup>rd</sup> ed. – Wayne, 2008. – 128 p.

## REFERENCES

1. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics. Methodical instructions: MG 4.2.1890-04. Intro. 04.03.04. M, 2004 (in Russian).
2. Potekhin A. V., Rusaleyev V. S. Monitoring of antibiotic resistance of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated in the Russian Federation in 2012–2014. *Veterinary Science Today*. 2016; 1 (16): 24–29 (in Russian).
3. A Guide to infection control in the hospital: Translation from English. ed. R. Wenzel, T. Brewer, J.-P. Butzler. Smolensk: MAKMAH, 2003 (in Russian).
4. Sidorov M. A., Skorodumov D. I. Glasser's disease. M.: Agropromizdat, 1986 (in Russian).
5. Skorodumov D. I., Shubin V. A. *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs: pathogenesis and virulence of *A. pleuropneumoniae* cultures of different serovariants. *Veterinarija sel'skhozajstvennykh zhivotnyh*. 2005; 7: 13–17 (in Russian).
6. Antimicrobial susceptibility of porcine *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* from the United States and Canada, 2001 to 2010. E. Portis, C. Lindeman, L. Johansen, G. Stoltman. *J. Swine Health Prod*. 2013; 21 (1): 30–41.
7. Performance Standards for Antimicrobial Disc and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals. M31–A3. J. L. Watts, T. R. Shryock, M. Apley [et al.]; Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 3<sup>rd</sup> ed. Wayne, 2008.

Поступила 05.06.18

Принята в печать 16.08.18