

Кучинский М.П., доктор ветеринарных наук, профессор

РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышеселского», г. Минск

## ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖИВОТНЫХ

### Резюме

*В статье излагаются основные принципы рационального применения антибиотиков в качестве средств фармакотерапии при инфекционных заболеваниях животных.*

**Ключевые слова:** антибиотики, препараты, микроорганизмы, инфекционный процесс, антимикробная терапия, ветеринария, животные.

### Summary

*The article is devoted to the problems of the use of antibiotics in veterinary medicine and the main approaches to improving the safety and therapeutic effectiveness of their use.*

**Keywords:** antibiotics, drugs, microorganisms, infectious process, antimicrobial therapy, veterinary medicine, animals.

*Поступила в редакцию 12.05.2022 г.*

Антибиотики – продукты жизнедеятельности бактерий, грибов, растений и животных, а также их полусинтетические производные и синтетические аналоги, которые избирательно подавляют жизнедеятельность патогенных микроорганизмов или паразитов.

В зависимости от источников получения антибиотики разделяются на две группы: биосинтетические (природные), продуцируемые микроорганизмами и низшими грибами, и полусинтетические, получаемые в результате модификации структуры природных антибиотиков.

К настоящему времени описано несколько тысяч продуцентов антибиотических веществ, и примерно у 200 из них изучен механизм действия, но с учетом критериев эффективности и безвредности применение в гуманной и ветеринарной медицине нашли около 50 антибиотиков.

Основными продуцентами антибиотиков являются неспорообразующие и спорообразующие бактерии, а также актиномицеты и микроскопические грибки. Выяснено, что способностью вырабатывать антибиотики обладают не все штаммы микро-

организмов. Некоторые из них выделяют не один, а несколько антибиотиков. Один и тот же антибиотик может продуцироваться микроорганизмами разного рода. Разные микроорганизмы могут вырабатывать разные химические формы одного и того же антибиотика.

Начиная со второй половины прошлого столетия из всех химиотерапевтических средств антибиотики наиболее широко применяются для лечения людей и животных при инфекционных и инвазионных болезнях. Это обусловлено многими причинами: избирательностью действия на чувствительные микроорганизмы; быстрым достижением терапевтического эффекта; высокой эффективностью малых доз; разнообразием лекарственных форм и способов применения, незначительной токсичностью; возможностью применения в ветеринарной медицине групповым способом и т.д.

По характеру действия на микробные клетки антибиотики могут задерживать их деление и рост (бактериостатическое действие) или полностью разрушать (бактерицидное действие). Бактериостати-

ческим действием обладают тетрациклины, макролиды, линкомицин, левомицетин и другие, а бактерицидным – пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины, полимиксины, рифамицин и др.

Бактерицидный или бактериостатический характер влияния антибиотиков на микрофлору во многом определяется особенностями механизма их действия.

Общеизвестно, что возникновение и развитие инфекционного процесса во многом определяется сложным комплексом взаимодействия макро- и микроорганизмов. Исходное состояние организма животного, патогенность возбудителя и его резистентность к антимикробному препарату во многом определяют длительность, тяжесть, течение и исход болезни.

Рациональное применение антибиотиков основывается на научных исследованиях, в том числе на точном знании их фармакологических и терапевтических свойств. На фармакокинетику антимикробных препаратов может влиять фаза и форма патологического процесса, возраст, пол, общее и физиологическое состояние, а также вид животного. Различают два вида антимикробной терапии: этиотропная и эмпирическая. Первая представляет собой целенаправленное применение антимикробных препаратов против установленного возбудителя инфекционной болезни. Этот вид лечения является наиболее рациональным и безопасным. Эмпирическая терапия проводится до получения сведений о чувствительности возбудителя к применяемым препаратам. В большинстве случаев при остром инфекционном процессе используют именно эмпирическую терапию, так как идентификация возбудителя требует времени и не всегда возможна.

Общие принципы терапии должны базироваться на следующих подходах:

- до выбора и назначения антибиотика необходимо определить возбудителя;
- следует избегать необоснованного назначения антибиотиков, например, при вирусной инфекции;
- предпочтение следует отдавать препаратам с более узким спектром действия,

направленным на предполагаемый возбудитель;

- антибактериальные препараты необходимо назначать с учетом особенностей их биодоступности, депонирования, способности преодолевать физиологические барьеры, концентрации в жидкостях, тканях и времени их удержания, метаболизма, путей и скорости экскреции.

При выборе оптимального препарата важно также учитывать лекарственную форму, способ применения, фармакологические свойства, а также чувствительность к нему микроорганизмов. С учетом последнего обстоятельства назначать по возможности следует наиболее активный из доступных лекарственных средств.

Очищенные препараты антибиотиков для парентерального применения обычно выпускают в виде стерильно расфасованного во флаконы сухого порошка, хорошо растворимого в воде, изотоническом растворе хлорида натрия или растворе новокаина. Некоторые стойкие антибиотики выпускаются в виде готовых к употреблению стерильных растворов во флаконах.

Для приема внутрь антибиотики выпускают в виде порошка, таблеток и растворов. Большинство антибиотиков после введения внутрь всасываются преимущественно слизистыми оболочками тонкого и толстого кишечника.

Интенсивность всасывания зависит от физико-химических свойств антибиотика, функционального состояния и содержимого кишечника. Так, муцины слизистой оболочки способны соединяться со стрептомицином, кальций, железо и некоторые другие элементы – с тетрациклином, образуя нерастворимые комплексы; молоко тормозит всасывание тетрациклинов, а корма задерживают всасывание отдельных представителей пенициллинов и макролидов.

Некоторые антибиотики (хлортетрациклин, окситетрациклин, неомицин) сравнительно неплохо всасываются в желудке. С другой стороны, тот же неомицин, а также тетрациклин в желудке частично разру-

шаются. При длительном пероральном применении ряд антибиотиков могут нарушать всасывающую способность слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Поэтому антибиотики, как и большинство лекарственных препаратов, нужно по возможности применять за 1–1,5 часа до кормления.

Многие антибиотики (тетрациклины, неомицин, эритромицин и др.) выпускаются и используются в виде мазей.

При попадании в организм животных антибиотики, как и другие лекарственные средства, подвергаются биотрансформации (метаболизму) – комплексу физико-химических и биохимических превращений, направленных на изменение химической структуры и образование водорастворимых метаболитов, которые затем выводятся с мочой, желчью, молоком или потом. Метаболиты, как правило, менее фармакологически активны, но и менее токсичны, чем исходные действующие вещества.

Таким образом, назначение антибиотика осуществляется на основе многих критериев, в том числе клинических симптомов и лабораторных тестов.

По клиническому применению выделяют основные антибиотики, с которых начинают лечение до определения чувствительности к ним микроорганизмов, вызвавших заболевание, и резервные, применяемые при устойчивости микроорганизмов к основным антибиотикам или при непереносимости последних.

В свою очередь чувствительность микроорганизмов к препарату зависит от минимальной ингибирующей концентрации (МИК), под которой понимают такую концентрацию антибиотика, которая способна подавить видимый рост микроорганизмов *in vitro*. Чем меньше значение МИК, тем больше чувствительность микроорганизма к препарату.

Антимикробное действие антибиотиков зависит от создания и поддержания определенной концентрации препарата в очаге инфекции, при этом эффективная концентрация препарата должна превышать величину МИК.

Чаще эффективность антибактериальных препаратов зависит от следующих факторов:

- времени, в течение которого концентрация препарата в тканях превышает величину МИК ( $T > \text{МИК}$ );

- величины пиковой концентрации (ПК) – максимальной концентрации антибиотика в крови;

- величины площади под кривой «время – концентрация» (ППК или АУС).

С учетом вышеизложенного антибиотик назначают в такой дозе, чтобы его концентрация в крови превышала значение МИК для данного возбудителя. При близком антибактериальном спектре выбор делается в пользу наименее токсичного антибиотика, реже вызывающего побочные реакции.

Исследования и практический опыт показывают, что чаще препараты на основе антибиотиков эффективны, только если их концентрация в тканях превышает величину МИК более чем на 50 % от интервала между их очередными дозами.

Другие препараты обладают постантибиотическим действием – способностью подавлять размножение микроорганизмов даже после того, как концентрация препаратов в организме снижается. Для таких антибиотиков критерием эффективности считают отношение ПК/МИК или ППК/МИК.

По антимикробной активности все антибактериальные препараты условно делят на три основные группы:

- 1) Лекарственные средства, эффективность которых зависит от дозы. К ним относят препараты, имеющие выраженный постантибиотический эффект. Их антимикробная активность обусловлена созданием высокой пиковой концентрации (например аминогликозиды). Эти препараты, как правило, имеют большой интервал дозирования. Их эффективность в основном зависит от величины соотношений ППК/МИК или ПК/МИК.

- 2) Препараты, эффективность которых зависит от продолжительности действия. Для них характерно минимальное

постантибиотическое действие. Основным параметром их эффективности считают отношение  $T > \text{МИК}$ . Для таких препаратов необходимо постоянное превышение МИК, следовательно, их надо вводить чаще. К таким препаратам относят большинство  $\beta$ -лактамовых антибиотиков и макролиды.

3) Лекарственные средства, эффективность которых зависит и от дозы, и от продолжительности действия. Для препаратов данной группы (тетрациклины, макролиды) основным параметром эффективности считается соотношение ППК/МИК.

Важным параметром, определяющим эффективность антимикробных средств, считают их способность преодолевать гистогематические барьеры, проникать в ткани (например, в костную ткань хорошо проникают линкозамиды), в клетки (на внутриклеточных возбудителей воздействуют макролиды), а также не терять активность в кислой среде, возникающей в воспалительном очаге.

При тяжелых септических процессах, ослаблении защитных реакций организма животных следует назначать бактерицидные антибиотики (пенициллины и цефалоспорины, аминогликозиды, полимиксины и др.). При рекомендуемых дозах данные антибиотики дают быстрый терапевтический эффект, уменьшая при этом число рецидивов и предупреждая носительство возбудителей.

Бактериостатические антибиотики используют обычно при заболеваниях средней тяжести течения. При этом окончательное выздоровление будет обеспечено за счет включения защитных механизмов организма животных.

При хроническом течении заболеваний целесообразно в процессе лечения определять чувствительность возбудителя к антибиотику.

В тяжелых случаях, когда лечение необходимо начать быстрее, обычно назначают антибиотики широкого спектра действия. Окончательный выбор препарата делают после определения чувствительности возбудителя к антибиотикам. Выделение возбудителя и определение его чувстви-

тельности часто является важным, а иногда и обязательным условием.

Длительное и широкое использование антибиотиков в медицине и ветеринарии привело к появлению и распространению устойчивых (резистентных) к ним бактерий.

По степени чувствительности к антибиотикам микроорганизмы подразделяют на чувствительные, умеренно чувствительные и резистентные. Чувствительными считают те возбудители, рост которых прекращается при концентрации, достигаемой в крови больных при использовании средних суточных доз антибиотиков; умеренно чувствительные штаммы подавляются назначением максимальных доз антибиотиков. К резистентным относят те возбудители, развитие которых не удается подавить в организме при использовании максимальных терапевтических доз антибиотиков.

Возбудители инфекционных болезней отличаются способностью к образованию резистентных штаммов. Устойчивые бактерии делятся на монорезистентные и полирезистентные. Первые устойчивы к одной, а вторые – одновременно к нескольким группам антибиотиков. Полирезистентность чаще характерна для стафилококков и грамотрицательных бактерий.

Контроль уровня чувствительности к антибиотикам определяется генами, локализованными в бактериальных хромосомах или в плазмидах (R-фактор). Именно последние обеспечивают множественную резистентность клетки к нескольким антибиотикам.

У бактерий резистентность может быть природной (естественной) и приобретенной.

К одному из основных негативных последствий, связанных с антибиотикорезистентностью, относят отсутствие эффекта от антибиотикотерапии, что может привести к тому, что болезнь будет прогрессировать и переходить в более тяжелую форму. Кроме того, некоторые болезни, вызванные антибиотикоустойчивыми возбудителями, могут приобретать хроническое течение.

В условиях крупных животноводческих ферм и комплексов из-за широкого применения антибиотиков и обсеменения окружающей среды (больные животные, контаминированные корма, обслуживающий персонал, инструменты и т.д.) часто происходит селективный отбор и распространение резистентных штаммов. Следовательно, они являются резервуаром для накопления факторов резистентности у микроорганизмов и способствуют распространению устойчивости к антибиотикам. Благодаря плазмидам и другим мобильным генетическим элементам резистентные штаммы возбудителей быстро распространяется на ограниченном пространстве с большим количеством поголовья. В таких условиях гены устойчивости к антибиотикам могут приобретать не только возбудители, циркулирующие в организме животных, но и у обслуживающего их персонала.

На фоне широкого распространения резистентных штаммов необходимо применение антибиотиков, эффективных в отношении конкретного возбудителя. Для его выделения материал от больного животного (органы, кровь, моча, раневое содержимое, экссудаты и др.) отправляют в лабораторию, где высевают на селективные среды. После выделения и идентификации культуры определяют её чувствительность к антибиотикам, используя различные лабораторные методы. Наиболее прост и широко применяется диско-диффузионный метод с использованием стандартных диагностических дисков с антибиотиками.

При выборе пути введения препарата в организм следует учитывать очаг локализации инфекции, а также то, что биосинтетические пенициллины разрушаются под воздействием желудочного сока и не проявляют действия, тогда как стрептомицин является устойчивым и действует на микрофлору желудочно-кишечного тракта. Тетрациклин, левомицетин, эритромицин при применении внутрь способны также накапливаться в костно-суставных тканях.

Терапевтическая эффективность антибиотиков во многом связана со степенью, характером их связывания с белками сыво-

ротки крови и другими фармакокинетическими параметрами. В частности, при определенных условиях антибиотики в организме могут связываться и инактивироваться или превращаться в неактивные или токсичные продукты распада. Эффективность применения зависит также от возможности инактивирования другими лекарственными веществами. На величину концентрации антибиотиков в органах и тканях влияет также лекарственная форма и их физико-химические свойства.

Дозы антибиотиков необходимо назначать с таким расчетом, чтобы достичь антибактериальной концентрации в очагах поражения. Большинство антибиотиков быстро выделяется, поэтому для поддержания эффективной концентрации препарата в организме антибиотик обычно вводят больному несколько раз в сутки, в зависимости от скорости элиминации.

Следует также учитывать характер (или направленность) действия антибиотика. Например, пенициллин действует только на возбудителей, находящихся в стадии размножения, а стрептомицин – как на размножающихся, так и на находящихся в покое.

Длительность курса лечения зависит от выбора оптимальных доз и продолжительности действия препарата. Часто приходится применять комбинированную антибиотикотерапию, при которой обязательно учитывают явления синергизма и антагонизма между лекарственными средствами.

При тяжелом течении заболевания и септических процессах для поддержания необходимой концентрации антибиотика в крови в начале лечения препарат вводят чаще (с учетом скорости выведения из организма) и в максимальной терапевтической дозе. Нежелательно применять антибиотики дольше пяти-семи суток при остром и дольше двух-трех недель – при хроническом течении заболеваний.

При применении антибиотиков необходимо также учитывать их способность проникать в органы и ткани (хорошо выражена у пенициллина, тетрациклина,

стрептомицина, макролидов и аминогликозидов, слабо – у полимиксинов); возможность преодоления гематоэнцефалического и плацентарного барьеров, реакцию среды (кислая усиливает действие пенициллина и тетрациклина, щелочная – макролидов и аминогликозидов). Установлено также, что действие некоторых антибиотиков (левомицетин, полимиксин и др.) мало зависит от величины рН среды.

На эффективность антибиотикотерапии негативное влияние могут оказывать незаразные заболевания и используемые в связи с этим лекарственные средства и методы лечения.

Для контроля эффективности применения антибиотиков учитывают общие и местные клинические симптомы инфекции, а также результаты лабораторных исследований. При этом решающее значение имеет нормализация температуры тела, снижение количества лейкоцитов (в первую очередь нейтрофилов), уменьшение концентрации С-реактивного белка и СОЭ. При ряде инфекций важную информацию об эффективности лечения можно получить при рентгенологическом исследовании пораженных органов или с помощью других специальных методов визуализации (УЗИ, эндоскопия и т.д.). Необходимо также учитывать возможность эрадикации и колонизации возбудителя, рецидива болезни, реинфекции и суперинфекции.

Одним из важных вопросов антибиотикотерапии животных является мониторинг и профилактика неблагоприятных и нежелательных побочных реакций и осложнений.

Антибиотики, являясь для организма животных чужеродными веществами, наряду с терапевтическим эффектом способны вызвать целый ряд более или менее выраженных нежелательных реакций аллергической и неаллергической природы.

Аллергические реакции возникают вследствие образования комплексного соединения антибиотика с альбумином, что провоцирует синтез специфических антител и индуцирует выделение из тканей гистамина, серотонина и гепарина, которые

являются индукторами аллергических реакций. Обычно первым предшественником аллергических реакций является эозинофилия. Иногда после повторного применения антибиотика, особенно после введения пенициллина, может наблюдаться анафилактический шок.

Нежелательные реакции неаллергической природы чаще проявляются в виде дисбактериоза, местного раздражающего действия, а также нарушений функции печени, почек, органов иммунитета и кроветворения. Появление побочных и даже токсических эффектов чаще связано с нерациональным применением антибиотиков в высоких дозах в течение длительного времени или несоблюдением определенной кратности введения. Также это может произойти, если антимикробные препараты назначают без учета вида и возраста животных.

При появлении признаков побочного действия антибиотиков применяют антигистаминные (димедрол, дипразин, супрастин) и сосудосуживающие (эфедрина гидрохлорид, адреналина гидрохлорид) средства, кортикостероиды (преднизолон, гидрокортизон) и препараты кальция.

Одним из наиболее часто наблюдаемых осложнений при применении антибиотиков являются суперинфекции, или вторичные инфекции. Применение антибиотика приводит к угнетению активности или исчезновению из организма чувствительных к ним сапрофитных микроорганизмов. Вместо них в организме начинают размножаться устойчивые к антибиотикам условно патогенные бактерии (кишечная палочка, протей, стафилококки и др.), дрожжеподобные грибки и т.д., которые в определенных условиях могут вызывать развитие более или менее тяжелой вторичной инфекции. Устойчивые стафилококки, развивающиеся после приема тетрациклинов, иногда вызывают тяжелые энтероколиты, дрожжеподобные грибки – локальные или генерализованные поражения слизистых оболочек.

Уничтожение под влиянием антибиотиков нормальной кишечной микрофлоры

ры приводит иногда к авитаминозам, так как кишечные бактерии являются продуцентами витаминов группы В и К. Поэтому при длительном применении антибиотиков рекомендуется одновременно назначать поливитамины, в особенности витамины группы В.

Антибиотики могут оказывать и непосредственное токсическое действие на организм. Токсические реакции чаще обусловлены селективным тропизмом антибиотика к тканям организма, в результате чего возникают гепатотоксические, нефротоксические и нейротоксические реакции, диарея, дисбактериоз, кандидамикоз и т.д. Например, для аминогликозидов характерно избирательное поражение черепных нервов (VIII пара), сопровождающееся вестибулярными расстройствами и даже необратимой глухотой. Особую опасность в этом отношении представляет парентеральное применение неомицина. Нельзя также назначать одновременно два аминогликозида или применять один из них немедленно после прекращения введения другого представителя этой группы.

Тетрациклины и макролиды в больших дозах могут вызывать поражение печени, а левомицетин, хотя и очень редко, способен ингибировать функцию органов кроветворения и даже приводить к необратимой аплазии костного мозга. Нефротоксическое действие больше выражено у аминогликозидов и некоторых цефалоспоринов.

Для оценки безопасности применения любого антимикробного препарата существуют клинические и лабораторные методы обнаружения любых неблагоприятных изменений, возникших на фоне применения лекарственного средства. Их выбор зависит от имеющихся сведений о препарате и опыта работы с ним.

Например, при применении препаратов, обладающих нефротоксическим действием, необходимо контролировать функцию почек, а для выявления гепатотоксического действия определяют активность печеночных ферментов. При наличии возможности оценки безопасности и эффективности антибиотикотерапии контролируют

концентрации действующих веществ в плазме крови.

При организации лечения животных при инфекционных болезнях важное значение имеет также ротация определенных групп антибиотиков и сохранение в качестве резерва наиболее эффективных препаратов.

Чаще наряду с применением антибиотиков назначают патогенетическую и симптоматическую терапию.

Некоторые антибиотики (тетрациклины, левомицетин и др.) способны экскретироваться с молоком, изменяя его технологические свойства. Актуальной проблемой является также накопление антибиотиков в яйце, мясе и продуктах убоя животных и птиц, что создаёт предпосылки необоснованного их поступления в организм человека. С учетом этого существуют сроки использования продукции животноводства и птицеводства в пищу людям после завершения антибиотикотерапии.

Учитывая побочные реакции, вызываемые антибиотиками, и возможность их накопления в животноводческой и птицеводческой продукции, их применение должно всегда проводиться под тщательным контролем ветеринарных врачей. При этом необходимо соблюдать точность дозирования антимикробных лекарственных средств в соответствии с возрастом, видом животного, тяжестью течения заболевания и учитывать сроки использования животноводческой продукции.

Таким образом, стратегия и тактика антимикробной терапии должны быть направлены на получение быстрого и максимального лечебного эффекта от применения антибиотика, уменьшение его побочного действия, недопущение или снижение вероятности появления устойчивых штаммов, сокращение сроков коррекции животноводческой продукции. В этих целях лечение антибиотиками следует начинать как можно раньше; окончательный выбор препарата должен делаться с учетом результатов определения чувствительности возбудителя; используемые терапевтические дозы и курс лечения должны соот-

ветствовать инструкции к препарату; способ введения должен быть рациональным; следует учитывать побочные эффекты и сроки циркуляции антибиотика в организме.

Только при научно обоснованном применении противомикробных препара-

тов возможно быстрое и эффективное выздоровлению больных животных и существенное уменьшение риска распространения передачи от них людям возбудителей многих зоонозных заболеваний.

УДК 619:615.1/618.19-002

<https://doi.org/10.47612/2224-1647-2022-1-45-50>

**Кучинский М.П.**, доктор ветеринарных наук, профессор  
**Кузьминский И.И.**, кандидат ветеринарных наук, доцент  
**Степанова Е.А.**, кандидат ветеринарных наук, доцент

*РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского», г. Минск*

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ТЕРАПИИ МАСТИТА У КОРОВ И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

### *Резюме*

*Статья посвящена проблемам и путям повышения эффективности антибиотикотерапии коров, больных инфекционными маститами.*

**Ключевые слова:** коровы, мастит, инфекционные болезни, антибиотики, бактерии, резистентность, механизмы антибиотикорезистентности.

### *Summary*

*The article is devoted to the problems and ways to improve the effectiveness of antibiotic therapy of cows with infectious mastitis.*

**Keywords:** cows, mastitis, infectious diseases, antibiotics, bacteria, resistance, mechanisms of antibiotic resistance.

*Поступила в редакцию 12.05.2022 г.*

### ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные заболевания занимают значительную долю в общей патологии животных и негативно влияют на качество получаемой от них продукции. Несмотря на разнообразие существующих в ветеринарной медицине методов и подходов борьбы с инфекционной патологией, антибиотикотерапия используется достаточно широко уже более 50 лет.

Мастит относится к полиэтиологическим заболеваниям и является наиболее распространенной патологией молочной железы у коров [3, 17]. Установлено, что на молочных комплексах в течение года клинические формы мастита регистрируются у 11 % лактирующих коров, а субклиниче-

ские – у 70 %. При субклиническом мастите продуктивность снижается на 10–15 %, а при клиническом – до 35 % за лактацию, ухудшается и качество молока. Значительный экономический ущерб дополняется также преждевременной выбраковкой скота и затратами на лечение [7, 9, 20]. Молоко, полученное от больных маститом коров, не только теряет свою пищевую ценность, но и становится непригодным для переработки [1]. Кроме того, выпойка такого молока телятам, как правило, приводит к массовым желудочно-кишечным заболеваниям и является одной из частых причин их гибели в раннем постнатальном периоде. Использование такого молока в пищу людям запрещено [8].