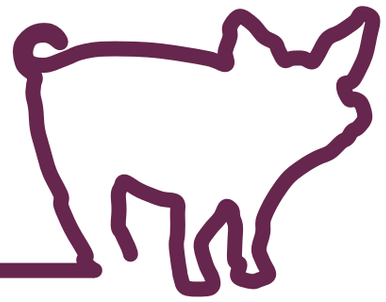
Послеотъемная диарея, вызванная *E. coli* – комплексное заболевание

Эрик Надо, ветеринарный врач, кандидат наук,
магистр наук в области управления
адъюнкт-профессор в Университете г. Монреаль

PM-RU-20-0038

Стрессы, связанные с отъемом



Социальный

- Отлучение от свиноматки
- Транспортировка
- Новое окружение
- Очередь к кормушке (конкуренция)

Кишечник

- Смена рациона, переход с молока на твердый корм
- Анорексия = нарушения (более короткие ворсинки...)
- Дефицит пищеварительных ферментов
- **Изменение микрофлоры**

Защита

- Утрата пассивного иммунитета (молоко)
- Желудочно-кишечный тракт сформирован не полностью
- Нарушение функции иммунной системы (стресс)

E. coli проще колонизировать кишечник

Послеотъемная диарея, вызванная *E. coli*

Послеотъемная диарея, вызванная E. coli, наблюдается:

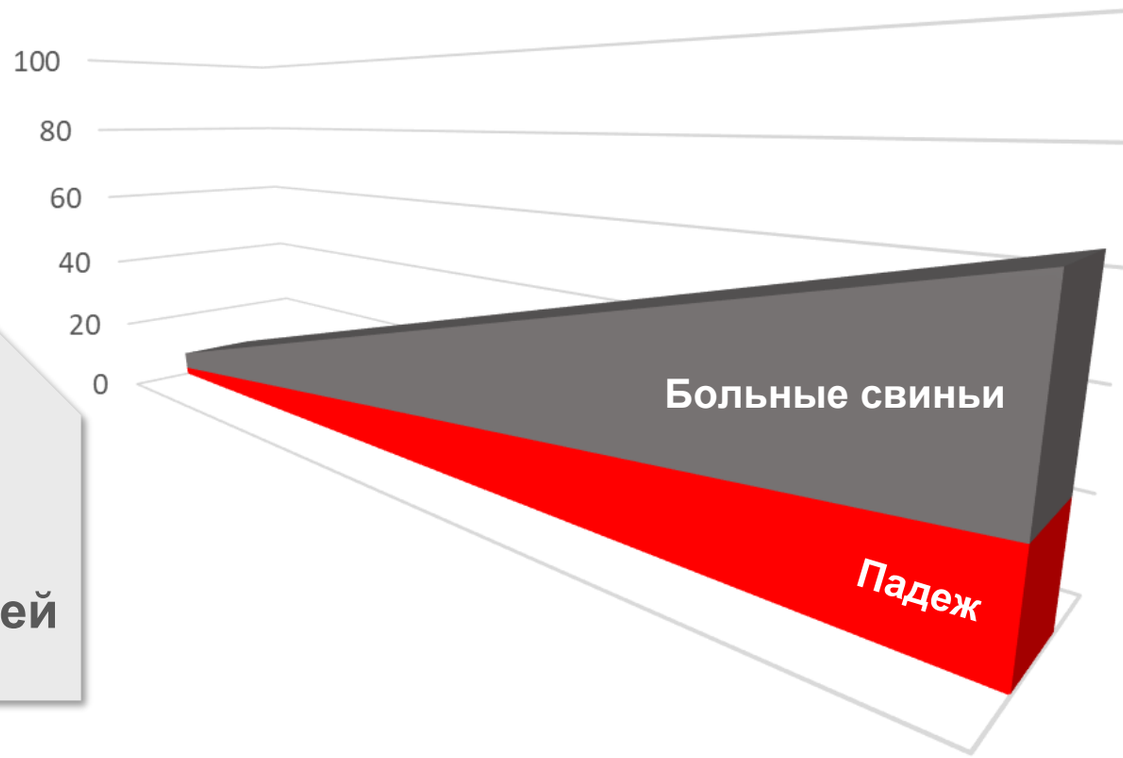
- Во всех регионах мира, где разводят свиней
- Обычно в первые 2–3 недели после отъема

Различные клинические картины заболевания

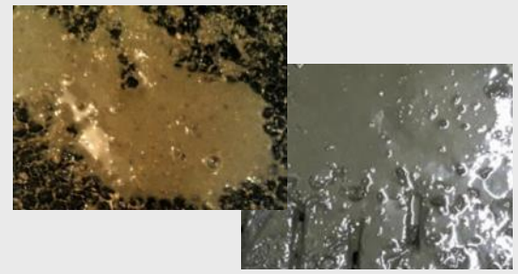
Клинические признаки варьируют в зависимости от региона, фермы и времени

Легкая диарея

< 5 % больных свиней
падеж < 2 %



Тяжелая диарея с жидким стулом



> 30 % больных свиней

Падеж > 15 %

(внезапная смерть)

Значительные экономические потери в связи с:

- падежом
- снижением темпов привеса
- расходов на лекарственные препараты

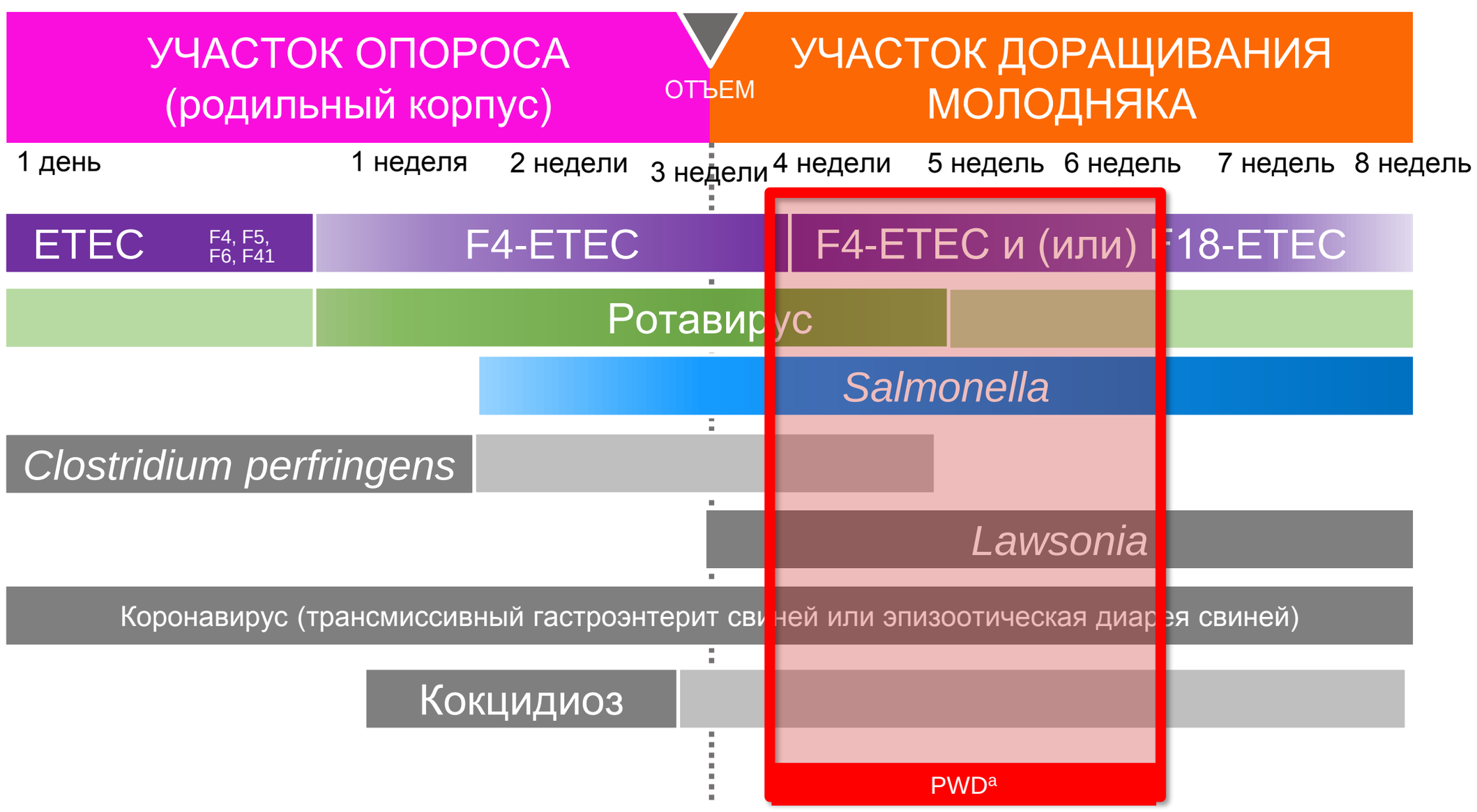
Причины развития послеотъемной диареи

- ***E. coli* является основной причиной**
  - Заболевание классифицируется как послеотъемная диарея (PWD) или послеотъемный колибактериоз

- ***Lawsonia*, *Salmonella* и ротавирус также могут вызывать диарею**
  - Причины заболевания могут варьировать в зависимости от региона

- **Существуют смешанные инфекции, которые связаны с:**
  - Более тяжелыми случаями с более высоким уровнем падежа, аналогичными тем, о которых сообщалось в отношении ротавируса и энтеротоксигенной *E. coli* (ETEC)
  - Затруднительной диагностикой
  - Повышенной сложностью контроля

Причины развития послеотъемной диареи[1, 2, 3]



1. Fairbrother JM et al, 2012
2. Luppi A, 2017
3. Neumann EJ et al, 2009

a. PWD - послеотъемная диарея поросят

E. coli отличают по ее способности вызывать заболевания

- ***E. coli*** **является частью нормальной микрофлоры кишечника свиней**

ПАТОГЕННЫЕ

E. coli **с патогенной комбинацией ФВ [b]**

Потенциально патогенные

E. coli с патогенной комбинацией ФВ, вызывает проблемы только в определенных условиях

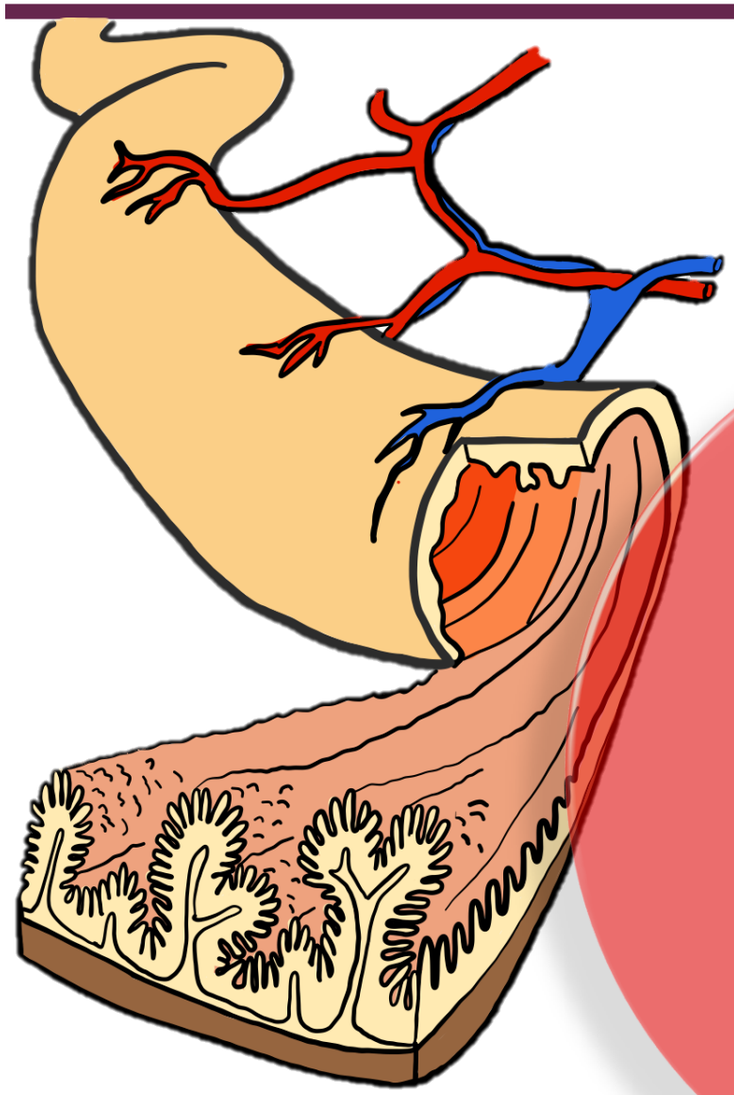
Симбиотические (непатогенные)

E. coli без ФВ или с непатогенной комбинацией ФВ

«Хорошая» микрофлора

b. ФВ - фактор вирулентности

Основные группы патогенной для свиней *E. coli*



ETEC[c]

Sta[f]
STb[g]
LT[h]

F4
F5
F6
F41

STEC[d]

F18

Stx2e

EPEC[e]

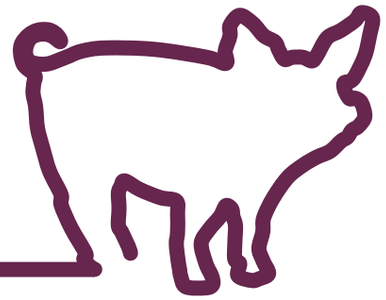
Eae

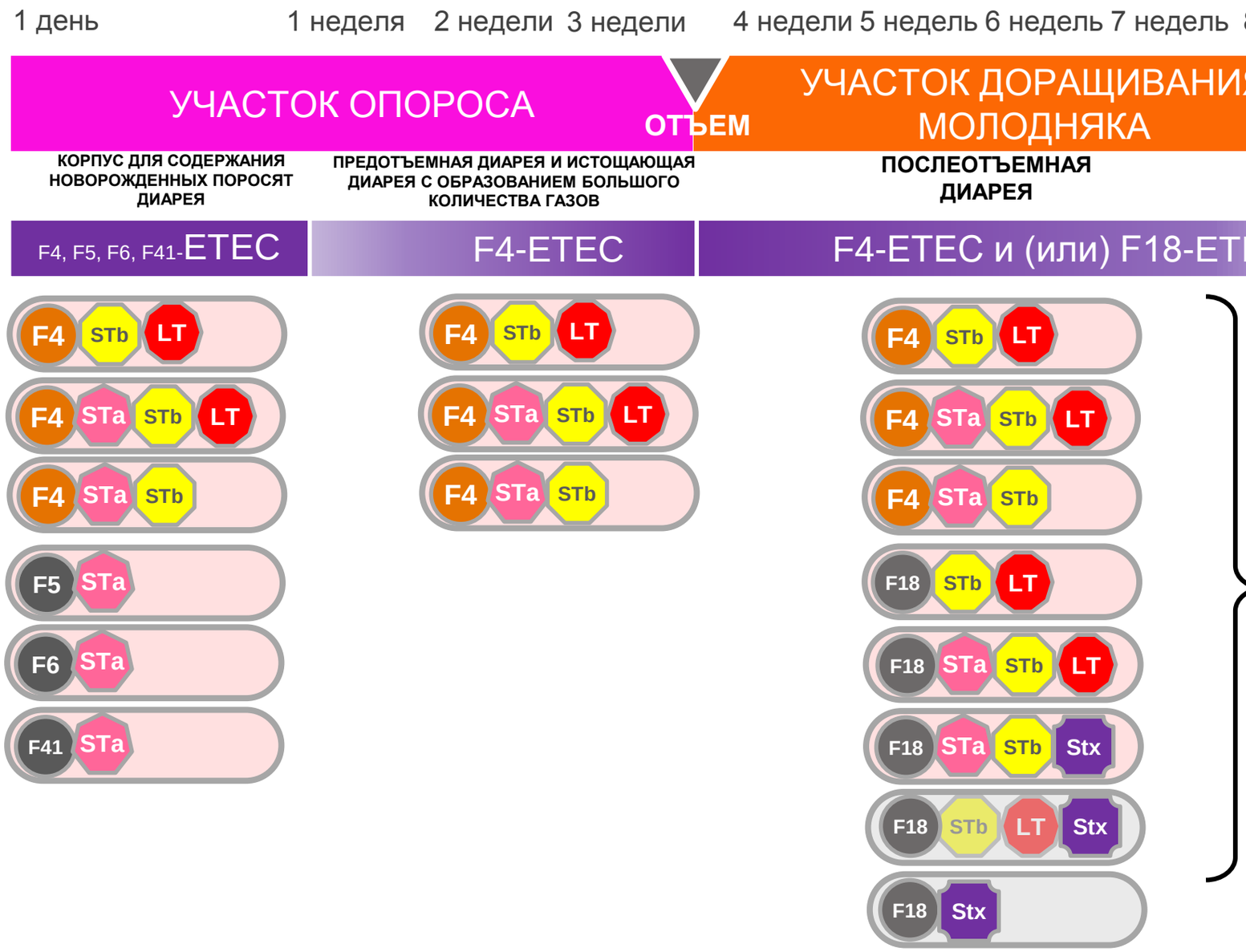
ExPEC [i]

Aero
CNF
Tsh

c. ETEC – энтеропатогенная *E.coli*
d. STEC - шиготоксигенная *E. coli*
e. EPEC - энтеропатогенная *E. coli*
f. STa - термостабильный энтеротоксин тип-а
g. STb - термостабильный энтеротоксин тип-б
h. LT- термолабильный энтеротоксин
i. ExPEC - экстрапатогенная *E.coli*

Основные ETEC у свиней

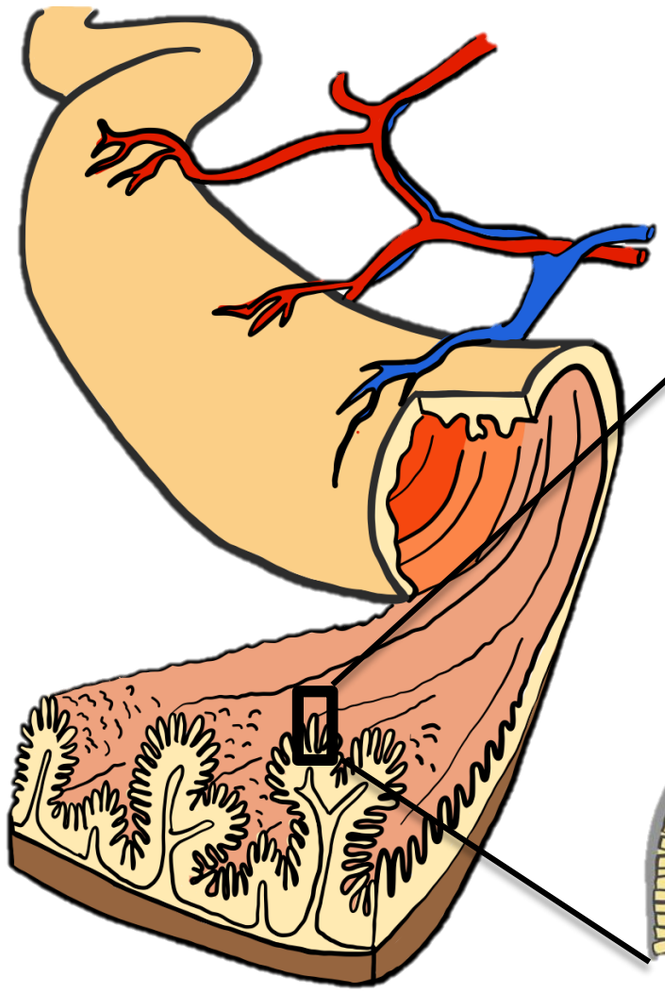


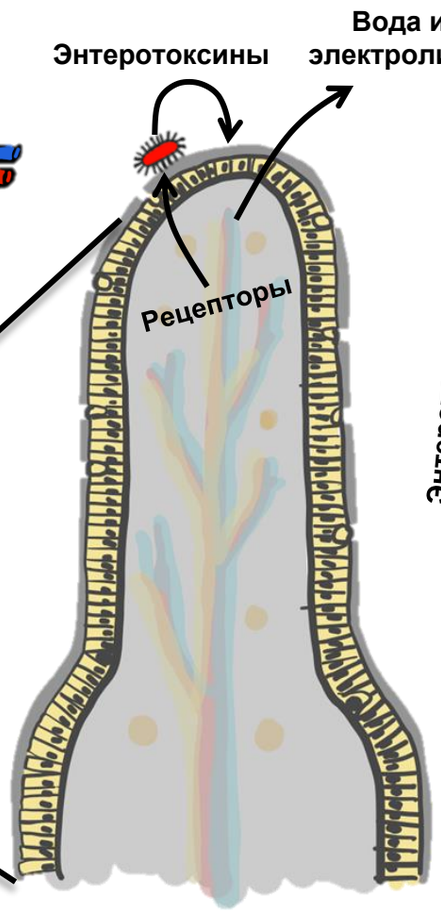


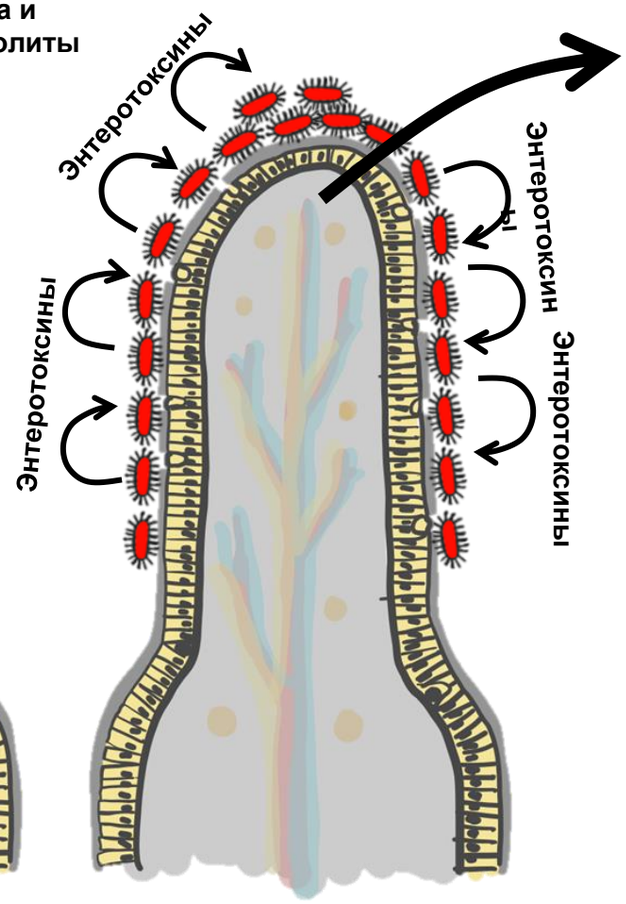
F4- и F18-ETEC являются наиболее часто выделяемыми *E. coli* при PWD во многих европейских странах

(Luppi et al, 2016)[4]

Каким образом ETEC вызывает заболевание?







Вода и электролиты ++++

Пороговое количество ETEC для того, чтобы:

- **Возникла диарея**
- **Диарея была диагностирована (достаточное количество ETEC в кале)**

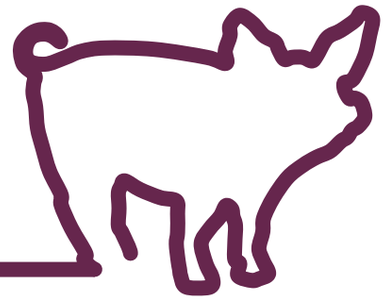
Восприимчивость к заболеваниям, вызываемым ETEC

Обусловлена наличием одного или нескольких рецепторов на слизистой кишечника

	1 день	1 неделя	2 недели	3 недели	4 недели	5 недель	6 недель	7 недель	8 недель
	УЧАСТОК ОПОРОСА			ОТЪЕМ	УЧАСТОК ДОРАЩИВАНИЯ МОЛОДНЯКА				
УСТОЙЧИВЫЙ (или менее восприимчивый)	F4-*E. coli*	Устойчивый			Устойчивый			Устойчивый	
	F18-*E. coli*	Устойчивый			Устойчивый			Устойчивый	
ВОСПРИИМЧИВЫЙ (или более восприимчивый)	F4-*E. coli*	Восприимчивый			Восприимчивый			Восприимчивый	
	F18-*E. coli*	Устойчивый		Восприимчивый ⇑ с возрастом	Восприимчивый				

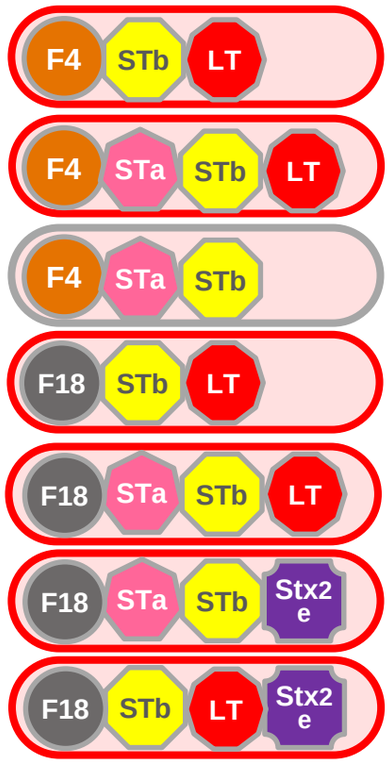
Процент восприимчивых свиней может существенно варьировать в зависимости от группы послеотъемных животных на ферме, поэтому так важно протестировать новые стратегии контроля PWD на нескольких группах послеотъемных животных перед тем, как сделать окончательные выводы.

Возможность использования *E. coli* в диагностике PWD



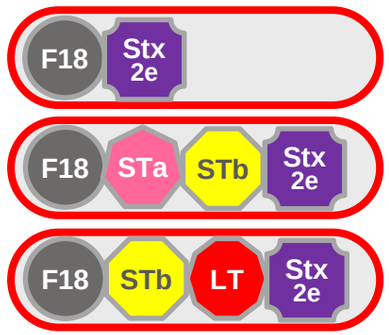
Штаммы PWD

F4 или F18 + комбинация энтеротоксинов



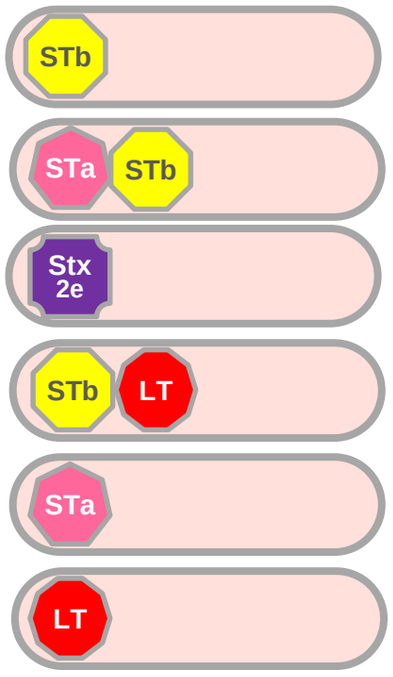
Штаммы ED [j]

F18 + Stx2e (с энтеротоксинами или без них)



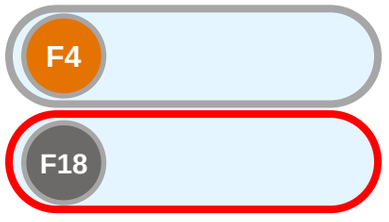
Потенциально патогенные

(токсигенные, но без F4 или F18)



Вакцинные штаммы или полевые непатогенные штаммы

(F4 или F18, но без токсина)



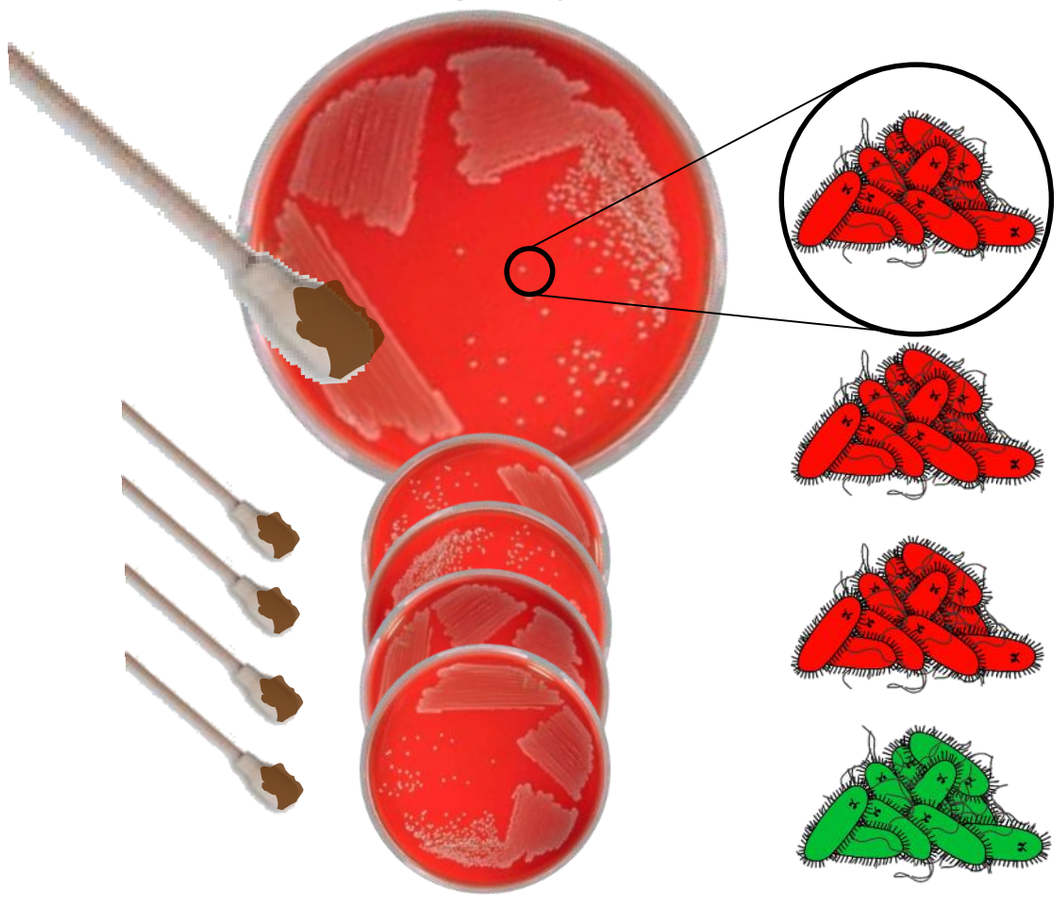
j. ED - отечная болезнь поросят

Диагностика колоний *E. coli*

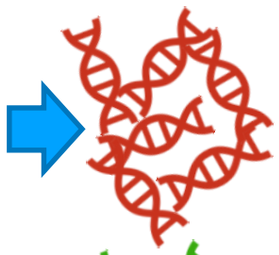
Ректальные мазки от 3-5 поросят с диареей (в первые 48 часов)

Культивируют на кровяном агаре (и других питательных средах)

Отбор колоний (приоритет гемолитическим колониям)



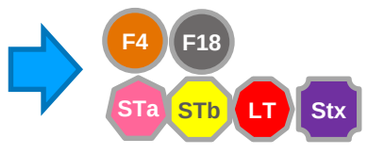
ДНК из одиночной колонии (от одной бактериальной клетки)

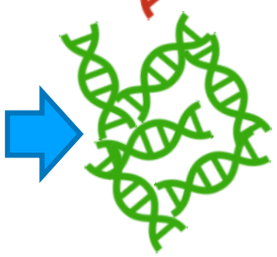


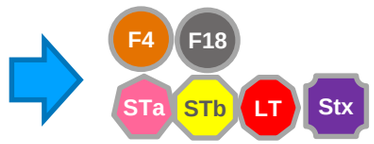
Преимущества:
- Подтверждение присутствия ETEC

Недостатки:
- Риск ложноотрицательного результата
- ↓ предположительно положительные результаты
- Отложенный результат и дорогостоящее исследование

ПЦР





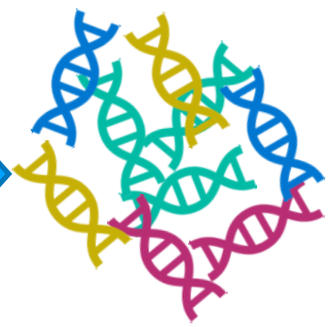


Диагностика колоний *E. coli*

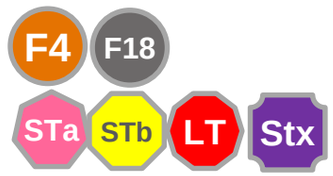
ректальные смывы от 5 поросят с диареей (в первые 48 часов)

Объединение образцов

ДНК всех бактерий



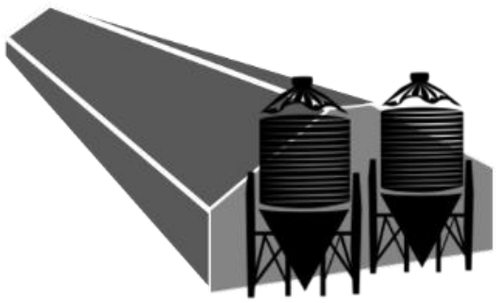
ПЦР

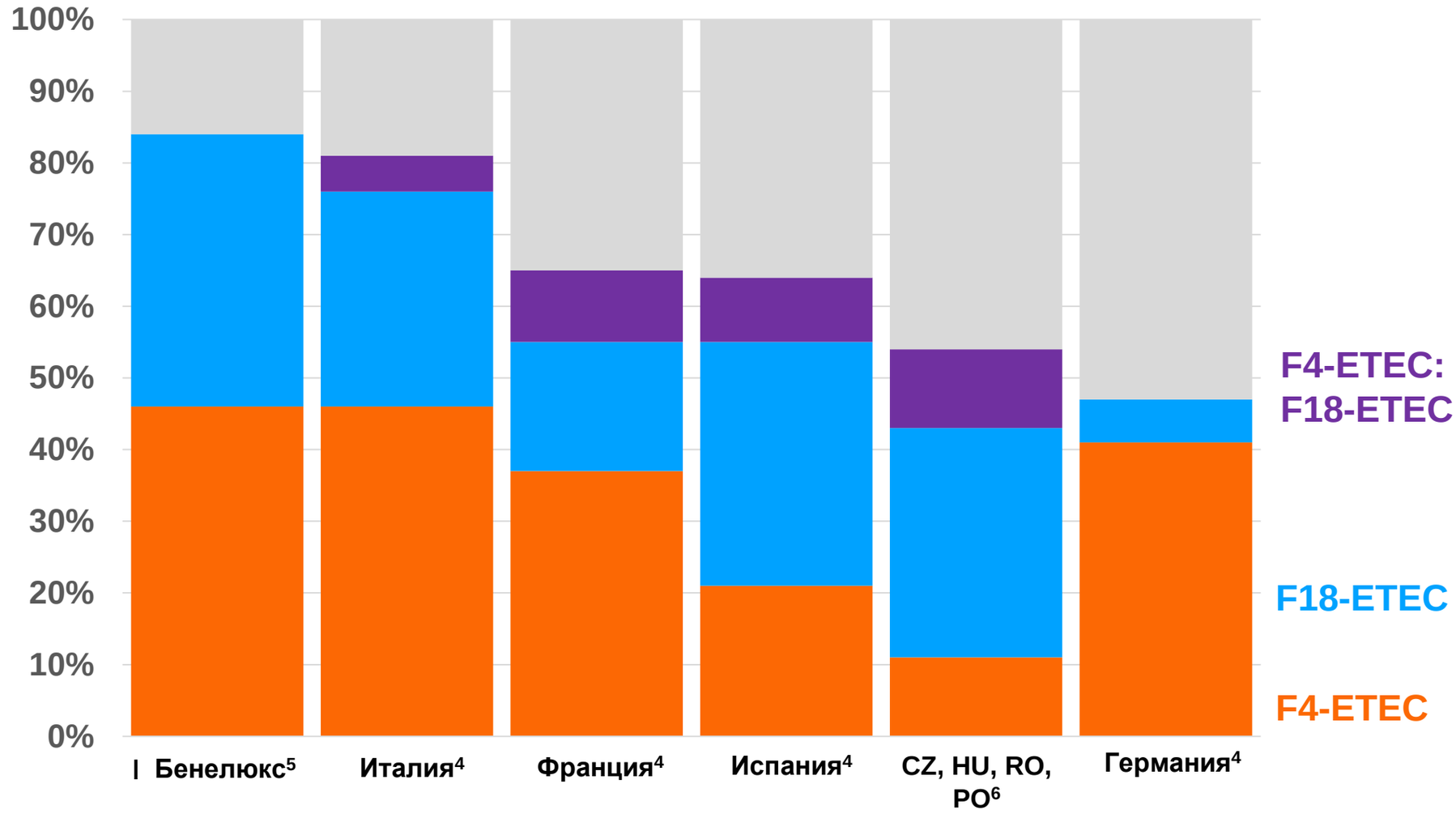


Преимущества:
- Быстрый и более дешевый анализ
- ↑ предположительно положительные результаты

Недостатки:
- Высокий риск ложноположительных результатов

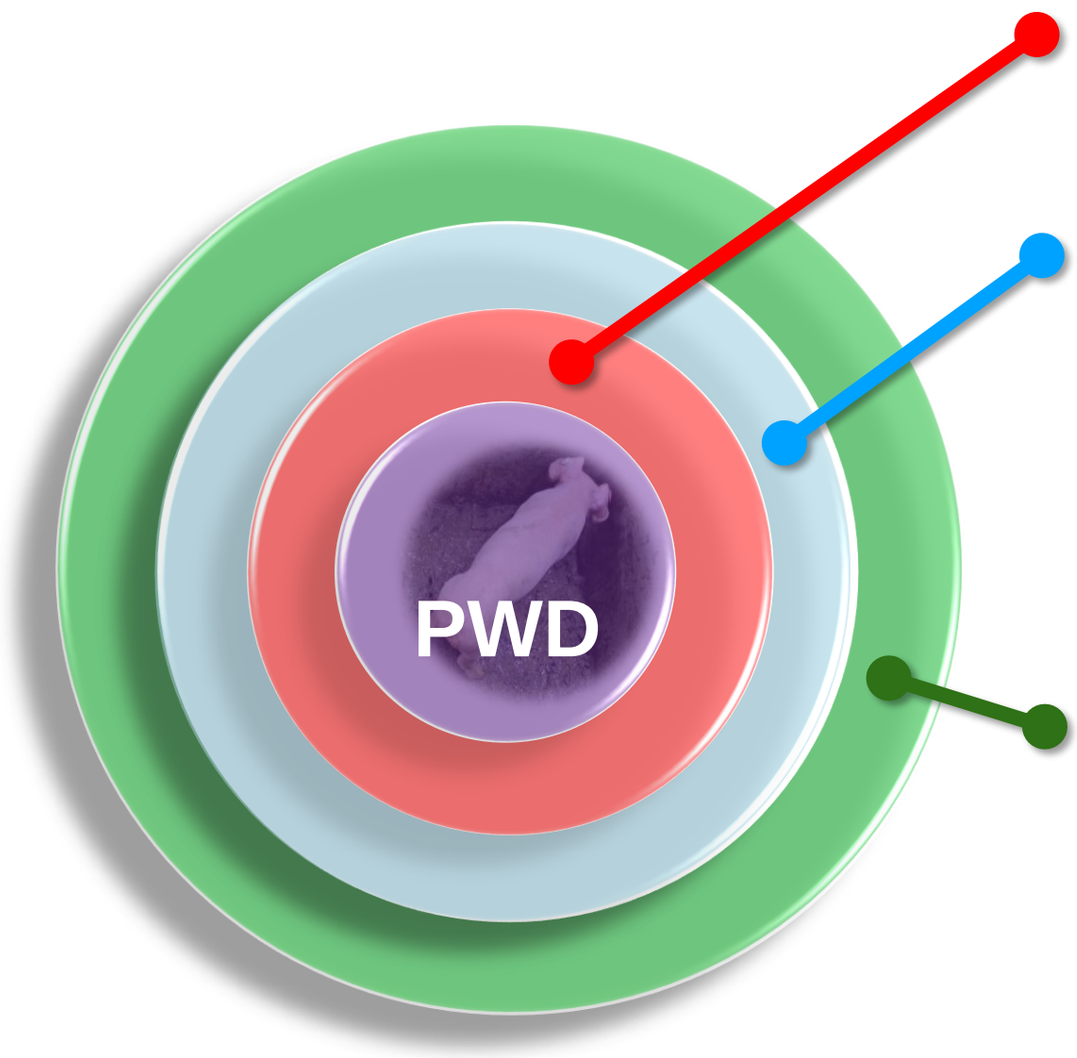
Распространенность ETEC при послеотъемной диарее (в рамках одной фермы)





4. Luppi A., 2016
5. Vangroenweghe F et al., 2016
6. Nechvatalova et al, 2016

E. coli PWD (колибактериоз) – многофакторное заболевание[7]



Определяющие факторы

F4-ETEC и (или) F18-ETEC

Предрасполагающие факторы:

- **Генетические: статус по рецепторам F4 и F18 (восприимчивость)**
- **Материнский иммунитет: количество и качество**
- **Возраст отъема**
- **Продолжительность анорексии после отъема: ↓ ворсинки, ↓ пищеварение, △ микрофлора…**
- **И пр.**

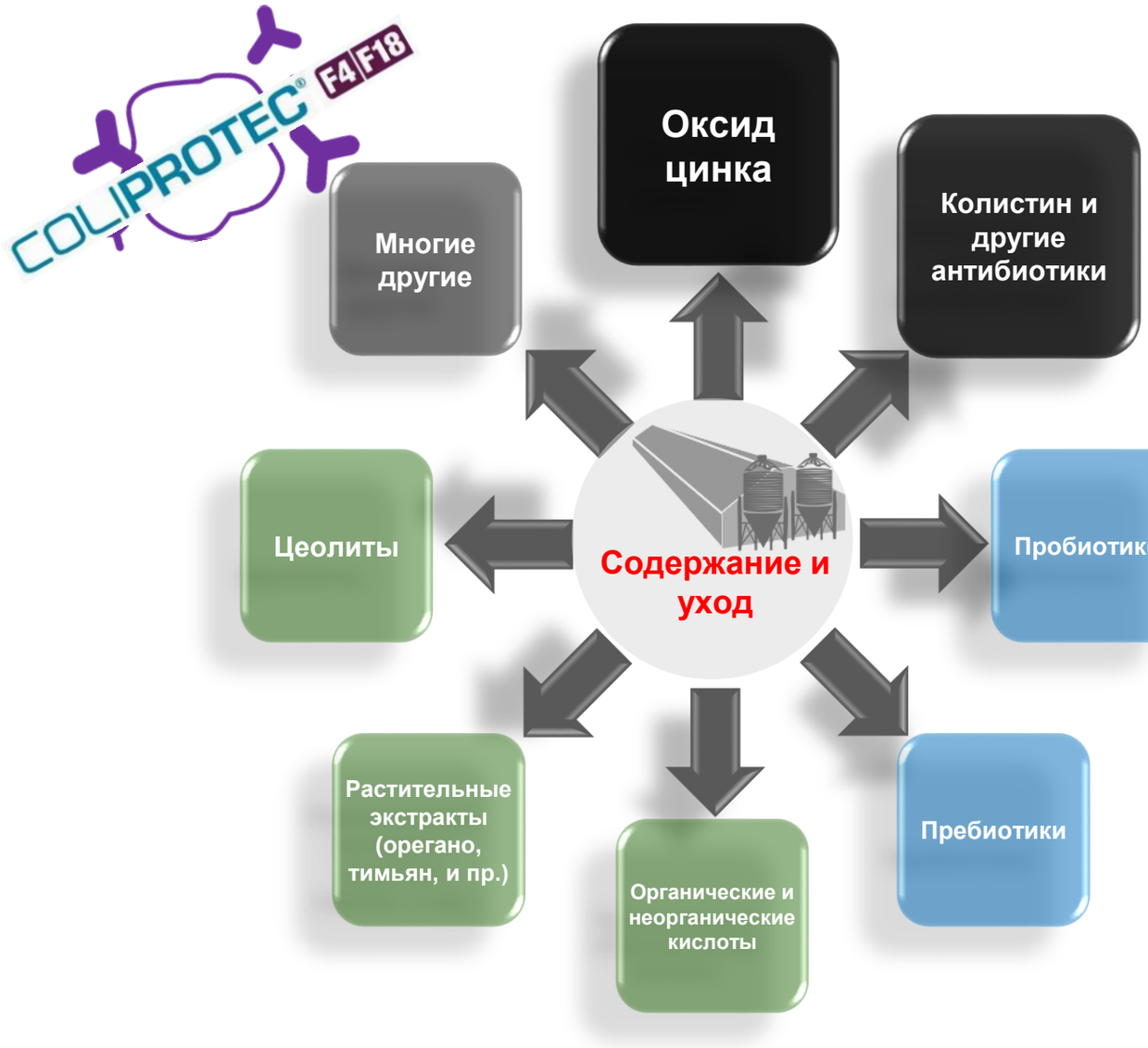
Обусловливающие факторы

- **Условия содержания (температура, качество воды, гигиена, и пр.)**
- **Плотность животных**
- **Режим кормления в послеотъемный период**
- **Другие инфекции**
- **И пр.**

7. Rhouma M et al, 2017

E. coli PWD (колибактериоз) – многофакторное заболевание

Часто используемый «подход, основанный на концепции безопасности», включает адаптацию корма, использование кормовых добавок и лекарственных препаратов



В течение многих лет основной стратегией контроля PWD было:

- Добавление ZnO в рацион (от 2200 до 3000 ppm)
- Антибактериальная терапия, например, колистином

E. coli PWD (колибактериоз) – многофакторное заболевание

Новый регламент EMA

КОЛИСТИН

Рассмотренные вопросы:

- **Важно для человека** в лечении инфекции, вызванной полирезистентными грамотрицательными бактериями
- Открытие гена резистентности к колистину **mcr-1**

К 2019–2020 году во всех государствах-участниках должно быть:

- **Снижено его применение** до < 5 мг/PCU (в идеале < 1 мг/PCU);
- **без компенсации** посредством применения другого антибиотика и;
- **что должно быть достигнуто с помощью других мер** (управление, биобезопасность и вакцинация)

ОКСИД ЦИНКА

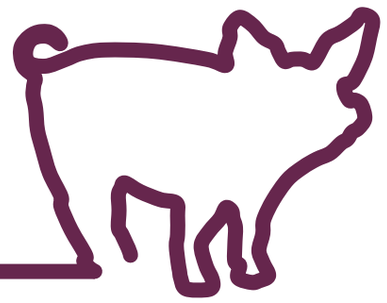
Рассмотренные вопросы:

- **Неблагоприятное соотношение пользы и риска для ВМП с ZnO** (влияние на окружающую среду и риск перекрестной антибиотикорезистентности).

К 26 июня 2022 г.:

- **Отзыв с рынка регистрационного удостоверения на все витаминно-минеральные премиксы, содержащие ZnO, вводимые внутрь животным, предназначенным для производства пищевых продуктов**

E. coli PWD (колибактериоз) – многофакторное заболевание



Сокращение применения колистина и ограничение применения ZnO к 2022 г.

- Требует тщательной оценки мер профилактики и контроля против PWD.
- **НА СЕГОДНЯ** основная задача заключается в использовании более разнообразных подходов к лечению, что позволит выиграть время, необходимое для коррекции альтернативных стратегий на уровне ферм, пока ZnO еще применяется.

Вакцинация является эффективным и адекватным подходом к снижению распространенности PWD, вызванной *E. coli*

Для того чтобы достичь оптимальных результатов в контроле PWD и снижении распространенности применения антибиотиков, вакцинацию необходимо поддерживать другими мерами (параметры производства, биобезопасность, управление и пр.)

Вакцинация – общие характеристики[11]

COLIPROTEC® F4 F18

Живые бактериальные вакцины для активной иммунизации поросят в возрасте от 18 дней против штаммов F4 и F18 ETEC применять с целью:

- снижения частоты умеренной или тяжелой послеотъемной диареи (PWD), вызываемой бактериями группы *E. coli*, у инфицированных поросят;
- снижения количества F4 и F18 ETEC, выделяемых с фекалиями инфицированных поросят.

Лиофилизат (порошок) для приготовления пероральной суспензии, которая содержит 2 живых непатогенных штамма *E. coli*.

O8:K87 (F4ac)

O141:K94 (F18ac)

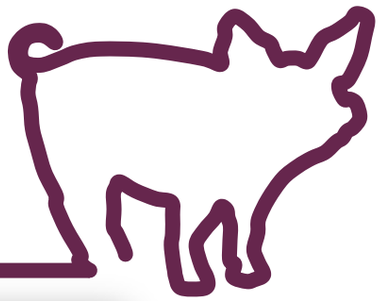
- **Нетоксигенные авирулентные штаммы**
- **Экспрессируют фимбрии F4 или F18, а не токсин, вызывающий развитие болезни[8]**

8. EMA Coliprotec F4-F18 E. coli O8-K87 - O141-K94 vaccine (live) 2016
11. Coliprotec F4/F18 SPC

Вакцинация – введение

COLIPROTEC® F4 F18

1 Пер-оральная доза



Индивидуальное выпаивание

Вводить по 2 мл на поросенка при помощи шприца или дозатора

Питьевая вода (миски)

Вводить примерно в течение 4 часов с использованием мисок или резервуаров

Водопровод

Вводить в течение примерно 4 часов с использованием дозировочного насоса

Вакцинация – введение[11]

COLIPROTEC® F4 F18

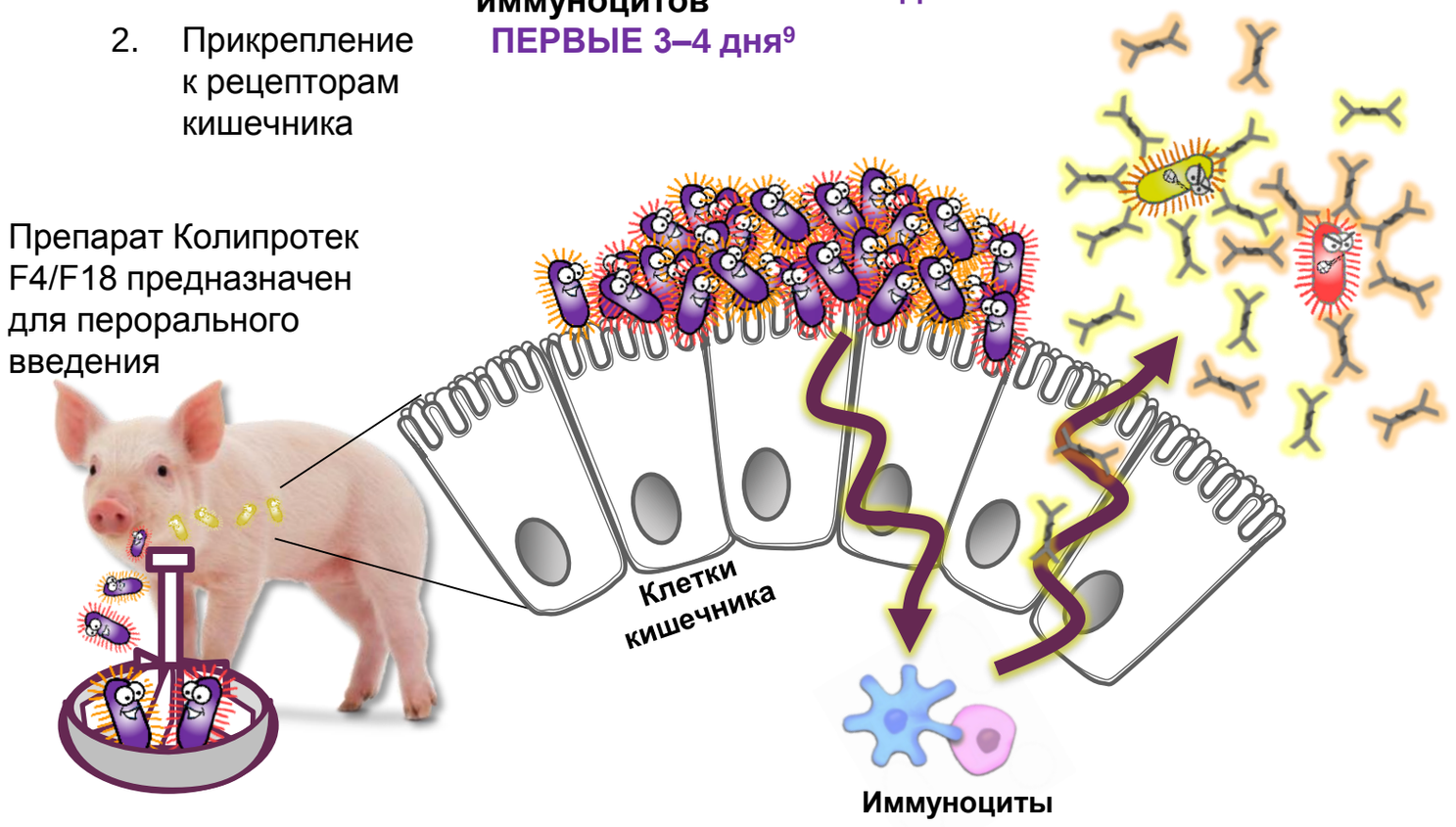
4. **Выделение антител против F4 и F18 в кишечнике**
   С 7 дня[9]

5. **Предотвращение прикрепления F4- и F18-ETEC к рецепторам**

3. **Размножение, колонизация и индукция иммуноцитов**
   ПЕРВЫЕ 3–4 дня[9]

2. Прикрепление к рецепторам кишечника

1. Препарат Колипротек F4/F18 предназначен для перорального введения



9.Nadeau E et al, 2017
11.Coliprotec F4/F18 SPC

Вакцинация – основные элементы

COLIPROTEC® F4 F18

Общая информация

1. Правильная диагностика
2. За 3 дня до и через 3 дня после вакцинации не назначать активные вещества в отношении штаммов, использованных для вакцинации[10]
3. Возраст вакцинированных поросят не менее 18 дней[11]
4. Все вакцинируемые свиньи должны быть здоровы на момент иммунизации[11]

Введение с питьевой водой

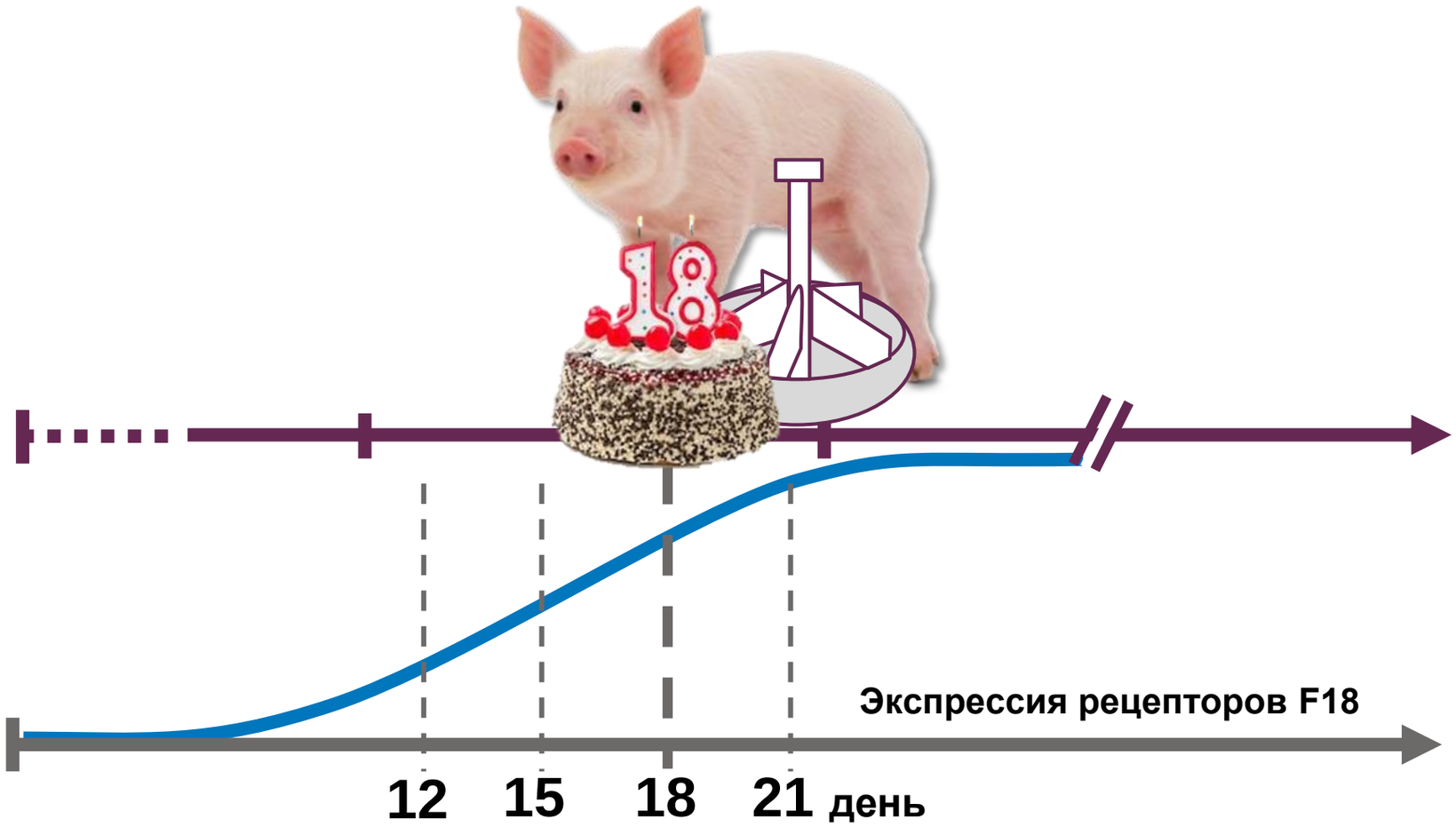
6. Применение нейтрализатора
7. Вакцинация в течение 3–4 часов
8. Достаточное количество поросят для используемого водяного насоса
9. Убедиться в отсутствии утечек воды/раствора вакцины

10.Prevtec Microbia, Antimicrobial susceptibility of Coliprotec® vaccines 2019
11.Coliprotec F4/F18 SPC

Вакцинация – основные элементы

COLIPROTEC® F4 F18

Возраст вакцинированных поросят не менее 18 дней[11]:
Наличие рецепторов F18 зависит от возраста (не ранее 18 ± 1 дней)

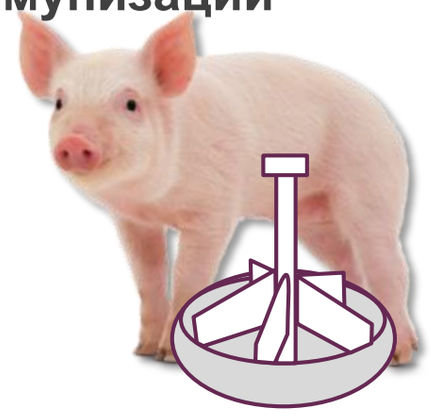


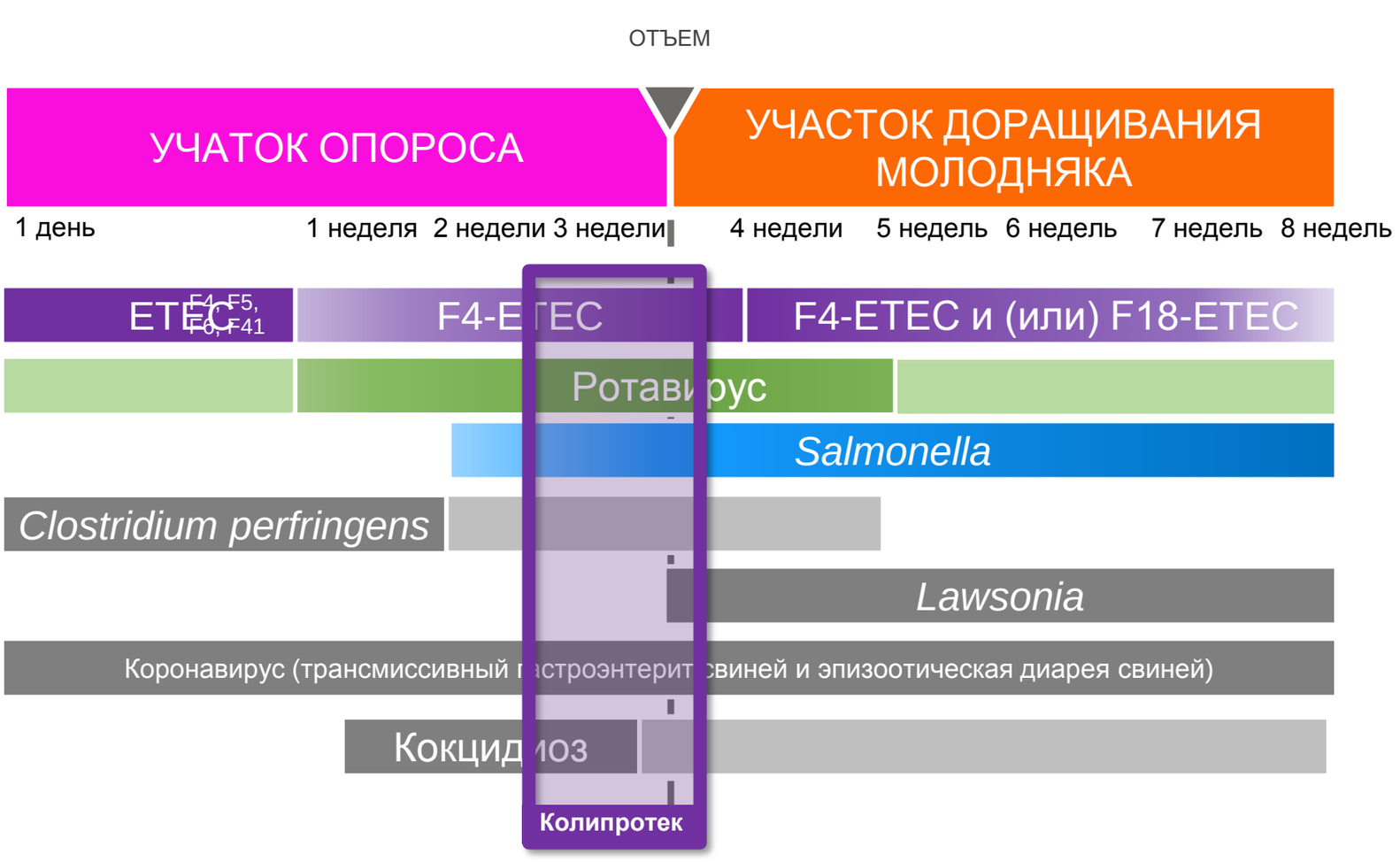
11. Coliprotec F4/F18 SPC

Вакцинация – основные элементы[1,2,3]

COLIPROTEC® F4 F18

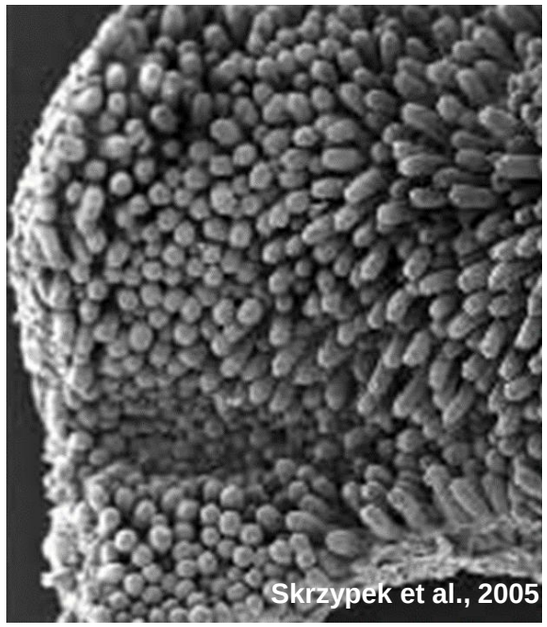
Все вакцинируемые свиньи должны быть здоровы на момент иммунизации[11]

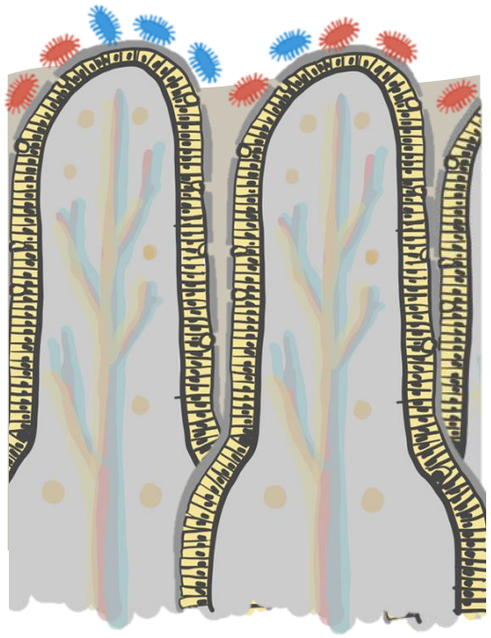


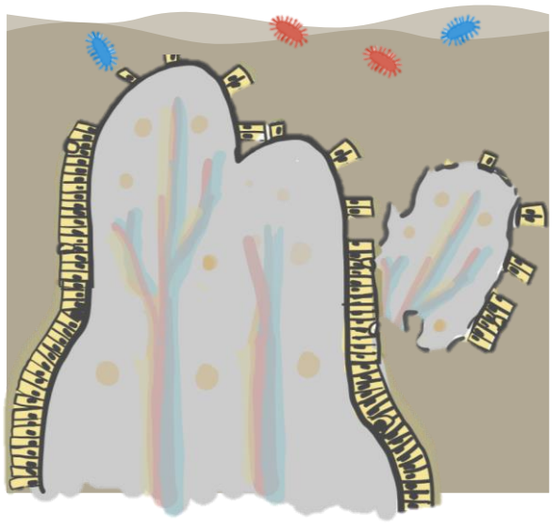


1. Fairbrother JM et al, 2012
2. Luppi, 2017
3. Neumann EJ et al, 2009
11. Coliprotec F4/F18 SPC

Вакцинация – основные элементы

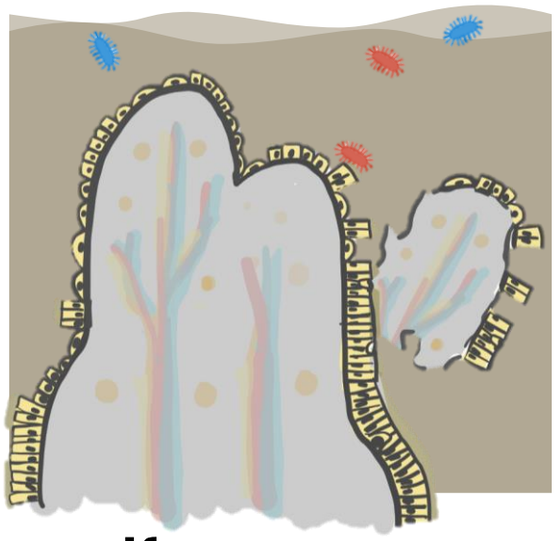






Ротавирус

- тощей и подвздошной кишки
- Атрофия и слияние ворсинок
- Возможный некроз ворсинок
- Некроз апикальных энтероцитов



Кокцидиоз

- тощей и подвздошной кишки
- Некроз, атрофия и слияние ворсинок
- Кубические и уплощенные энтероциты

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

Литература:

1. Fairbrother JM et al, Colibacilosis, Diseases of Swine 2012, p 723
2. Luppi A, Swine enteric colibacillosis: diagnosis, therapy and antimicrobial resistance, Porcine Health Management 2017 3:16
3. Neumann EJ et al, Chapter 7 Colibacillosis (*E. coli* Diarrhea), Swine Disease Manual 2009 p17
4. Luppi A, Prevalence of virulence factors in enterotoxigenic Escherichia coli isolated from pigs with post-weaning diarrhoea in Europe, Porcine Health Management 2016, 2:20
5. Vangroenweghe F et al, Prevalence of virulence factors of Escherichia coli isolated from piglets with post-weaning diarrhoea in Belgium and The Netherlands, proceedings ESPHM, Prague, Czech Republic P 2016
6. Nechvatalova et al., BBD-059 - Post-weaning diarrhoea in the Czech republic, Hungary, Poland and romania: characterization of escherichia coli virulence factors, ESPHM 2017
7. Rhouma et al, Post weaning diarrhea in pigs: risk factors and non-colistin-based control strategies, Acta Veterinaria Scandinavica 2017 59:31
8. EMA Coliprotec F4-F18 E. coli O8-K87 - O141-K94 vaccine (live) 2016
9. Nadeau E et al, Efficacy of a single oral dose of a live bivalent E. coli vaccine against post-weaning diarrhea due to F4 and F18-positive enterotoxigenic E. Coli, The Veterinary Journal 2017 32
10. Prevtec Microbia, Antimicrobial susceptibility of Coliprotec® vaccines 2019
11. Coliprotec F4/F18 SPC

Колипротек является товарным знаком Elanco или его филиалов.

Для получения дополнительной информации или
в случае вопросов, пожалуйста, свяжитесь с
ООО «Эланко Рус»:

123112, г. Москва,
Пресненская наб., д. 10, этаж 16,
помещение 1Б, комната 13.
Тел/ (495) 258-52-02.
www.elanco.ru