



Всемирная организация  
здравоохранения

Европейское региональное бюро

Эпиднадзор за  
устойчивостью к  
противомикробным  
препаратам в  
Центральной Азии и  
**Восточной Европе**

Ежегодный доклад  
2014





Всемирная организация  
здравоохранения

Европейское региональное бюро

Эпиднадзор за  
устойчивостью к  
противомикробным  
препаратам в  
Центральной Азии и  
**Восточной Европе**

**Ежегодный доклад**  
*2014*

# Резюме

В докладе представлены первые данные, собранные в 5 странах Европейского региона ВОЗ в рамках Сети эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе (CAESAR). В справке для читателя объясняется, как, учитывая условия, находящиеся вне прямого контроля национальной системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам, с осторожностью интерпретировать данные, надежность и репрезентативность которых может быть снижена. Цель этого доклада состоит в том, чтобы предоставить рекомендации и вдохновить страны, которые создают или укрепляют свои национальные системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам, а также стимулировать обмен информацией на международном уровне. ВОЗ и ее партнеры по-прежнему привержены своим обязательствам по предоставлению поддержки странам в этой работе в рамках сети CAESAR.

## Ключевые слова

ANTIMICROBIAL RESISTANCE  
NATIONAL SURVEILLANCE NETWORKS  
ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING  
EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT

ISBN 978 92 890 5128 6

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications  
WHO Regional Office for Europe  
UN City, Marmorvej 51  
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро (<http://www.euro.who.int/pubrequest>).

## © Всемирная организация здравоохранения, 2015 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

# Содержание

Вступительное слово .....	V
Благодарности .....	VI
Сведения об авторах .....	VII
Сокращения .....	VIII
Краткое содержание .....	IX
<b>1. Введение .....</b>	<b>1</b>
1.1 Угроза УПП .....	1
1.2 Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам ...	1
1.3 Укрепление эпиднадзора за УПП .....	1
<b>2. Сеть CAESAR .....</b>	<b>3</b>
2.1 Задачи .....	3
2.2 Страны-участники .....	3
2.3 Проблемы .....	4
2.4 Шаги в направлении участия .....	4
2.5 Прогресс, достигнутый за 2012–2014 гг. ....	6
<b>3. Сбор и анализ данных .....</b>	<b>9</b>
3.1 Методики сбора данных .....	9
3.2 Анализ .....	10
<b>4. Патогены, подлежащие эпиднадзору в рамках CAESAR .....</b>	<b>13</b>
4.1 <i>E. coli</i> .....	13
4.2 <i>K. pneumoniae</i> .....	13
4.3 <i>P. aeruginosa</i> .....	14
4.4 <i>Acinetobacter</i> spp. ....	14
4.5 <i>S. aureus</i> .....	15
4.6 <i>S. pneumoniae</i> .....	16
4.7 <i>E. faecium</i> и <i>E. faecalis</i> .....	16
<b>5. Справка для читателя .....</b>	<b>19</b>
5.1 Уровень доказательности .....	19

<b>6. Данные по отдельным странам .....</b>	<b>23</b>
6.1 Беларусь.....	23
6.2 Бывшая югославская Республика Македония .....	26
6.3 Сербия.....	30
6.4 Турция .....	34
6.5 Швейцария .....	38
<b>7. Внешняя оценка качества (ВОК) данных CAESAR .....</b>	<b>43</b>
7.1 Введение .....	43
7.2 Результаты .....	43
<b>8. Заключительные комментарии .....</b>	<b>51</b>
<b>Библиография .....</b>	<b>52</b>
<b>Приложение 1. Источники случайных и систематических ошибок в данных эпиднадзора за УПП.....</b>	<b>55</b>

# Вступительное слово

В сентябре 2011 года все 53 страны Европейского региона ВОЗ утвердили Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам. Толчком к разработке плана стало осознание того, что во многих странах Региона проблеме устойчивости к антибиотикам не уделялось должного внимания, не проводился систематический эпиднадзор за использованием антибиотиков и за устойчивостью к ним. Учитывая тот факт, что устойчивость к антибиотикам может распространяться между странами, чему способствуют торговля и путешествия, для борьбы с этой проблемой стала очевидной необходимость координировать действия сектора здравоохранения и других соответствующих секторов. Кроме того, возникла необходимость в разработке международных стандартов и механизмов для обмена данными и информацией.

План действий включает 7 стратегических целей, направленных на всесторонний охват комплексных факторов, связанных с устойчивостью микроорганизмов. Эпиднадзор за использованием антибиотиков и устойчивостью к ним считается краеугольным камнем плана действий. Он необходим для документального подтверждения масштаба проблемы устойчивости, отслеживания признаков ее появления и тенденций развития в отношении специфических комбинаций “патоген-противомикробный препарат”, а также для оценки эффективности целевых мероприятий.

В Регионе можно наблюдать существенные различия в инфраструктуре, уровне осведомленности и мерах борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам (УПП). Например, эпиднадзор за антибиотикоустойчивостью проводится во всех странах Европейского союза, а также в Исландии, Лихтенштейне и Норвегии через Европейскую сеть эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам Европейской комиссии и координируется Европейским центром профилактики и контроля заболеваний (ECDC). В то же время эпиднадзор за антибиотикоустойчивостью в странах, Европейского региона ВОЗ, не входящих в Европейский союз, проводится нерегулярно, а полученная информация не отличается полнотой.

Для преодоления этого несоответствия Европейским региональным бюро ВОЗ совместно с Европейским обществом клинической микробиологии и Национальным институтом общественного здоровья и окружающей среды Нидерландов в 2012 году была создана Сеть по эпиднадзору за устойчивостью к противомикробным препаратам в странах Центральной Азии и Восточной Европы (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance – CAESAR). Задача CAESAR состоит в том, чтобы помочь странам в создании или укреплении национальных систем эпиднадзора за УПП и внести свой вклад в эпиднадзор за УПП в масштабах всего Региона.

Эта работа ведется в тесном сотрудничестве с ECDC для обеспечения сопоставимости и совместимости данных, что позволит дать общеевропейский обзор тенденций и источников УПП, направлять национальные и международные адресные мероприятия и оценивать их эффективность. Кроме того, в случае присоединения к Европейскому союзу стран-кандидатов совместимость между двумя сетями эпиднадзора даст им возможность плавно перейти от сети ВОЗ к сети ECDC.

В этом докладе представлены первые данные по устойчивости, которые были получены в 5 странах Европейского региона ВОЗ и собраны в рамках сети CAESAR. Читатель найдет в нем рекомендации относительно осторожной интерпретации данных эпиднадзора с учетом условий, находящихся вне прямого контроля национальных систем эпиднадзора, что может снижать надежность и репрезентативность этих данных.

Цель доклада – не только предоставить рекомендации и вдохновить страны, создающие или укрепляющие национальные системы эпиднадзора за УПП, но и стимулировать обмен данными на международном уровне. ВОЗ и ее партнеры по-прежнему привержены обязательствам по оказанию поддержки усилиям стран в рамках сети CAESAR.

## **Д-р Guenael R. Rodier**

Директор отдела инфекционных болезней, безопасности общественного здравоохранения и окружающей среды Европейского бюро ВОЗ



# Благодарности

Европейское региональное бюро ВОЗ хотело бы выразить благодарность командам национальных координаторов по УПП в странах за предоставление данных по устойчивости к противомикробным препаратам и за их ценный вклад в создание этого доклада.

## **Беларусь**

Проф. Леонид Титов, национальный координатор по УПП; руководитель лаборатории клинической и экспериментальной микробиологии, Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск

Д-р Александр Давыдов, Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск

## **Бывшая югославская Республика Македония**

Д-р Golubinka Bosevska, национальный координатор по УПП; руководитель лаборатории вирусологии и молекулярной диагностики, Институт общественного здравоохранения, Скопье

Д-р Biljana Kakaraskoska Voceska, Институт общественного здравоохранения, Скопье

Проф. Zaklina Sekovska, медицинский факультет, Скопье

Доцент Ana Kaftandzieva, медицинский факультет, Скопье

Проф. Nikola Panovski, медицинский факультет, Скопье

## **Сербия**

Проф. Zora Jelesic, национальный координатор по УПП; руководитель микробиологического центра, Институт общественного здравоохранения, Воеводина, Нови-Сад

## **Турция**

Д-р Husniye Simsek, национальный координатор по УПП; отдел микробиологических референс-лабораторий, Институт общественного здравоохранения, Анкара

## **Швейцария**

Д-р Andreas Kronenberg, национальный координатор по УПП; Институт инфекционных болезней, Бернский университет, Берн

ВОЗ хотела бы поблагодарить всех национальных координаторов по УПП за их активное участие в работе сети CAESAR и надеется включать полученные ими данные в следующие выпуски доклада.

ВОЗ также хотела бы поблагодарить группу экспертов и сотрудников страновых офисов ВОЗ за их помощь в создании и укреплении национальных систем эпиднадзора за УПП в странах и выразить надежду на продолжение сотрудничества.

ВОЗ хотела бы поблагодарить Национальную службу Соединенного Королевства по внешней оценке качества микробиологических исследований для здравоохранения Англии за организацию внешней оценки качества CAESAR.



# Сведения об авторах



National Institute for Public Health  
and the Environment  
Ministry of Health, Welfare and Sport

## **Сотрудничающий центр ВОЗ по эпидемиологии и эпиднадзору за УПП при Национальном институте общественного здравоохранения и окружающей среды, Нидерланды**

Д-р Tjalling Leenstra, руководитель сотрудничающего центра ВОЗ по эпидемиологии и надзору за УПП; координатор CAESAR

Г-н Jos Momen, менеджер данных; менеджер международных данных CAESAR

Г-жа Sjoukje Woudt, эпидемиолог

Д-р Wieke Altorf-van der Kuil, эпидемиолог



**Всемирная организация  
здравоохранения**

**Европейское** региональное бюро

## **Европейское региональное бюро ВОЗ**

Д-р Nienke van de Sande-Bruinsma, технический сотрудник, УПП; координатор CAESAR

Д-р Danilo Lo Fo Wong, руководитель программы, УПП

Д-р Saskia Nahrgang, технический сотрудник, УПП



**ESCMID** EUROPEAN SOCIETY  
OF CLINICAL MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS DISEASES

## **Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней**

Д-р Christian G. Giske, старший преподаватель и старший врач-консультант, отдел клинической микробиологии, больница Каролинского университета, Стокгольм, Швеция

Д-р Robert Skov, руководитель отдела по бактериологическому эпиднадзору и инфекционному контролю, Государственный институт сывороток, Копенгаген, Дания

## **Финансовая поддержка**

Деятельность CAESAR финансируется Национальным институтом общественного здравоохранения и окружающей среды Нидерландов; Министерством здравоохранения, социального обеспечения и спорта Нидерландов; Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней, включая его исследовательскую группу по эпиднадзору за устойчивостью к противомикробным препаратам; Агентством по уменьшению угроз Министерства обороны Соединенных Штатов Америки; и Европейским региональным бюро ВОЗ.

# Сокращения

ВОК	внешняя оценка качества
ЕС	Европейский союз
МПК	минимальная подавляющая концентрация
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПСБ	пенициллин-связывающий белок
СМЖ	спинномозговая жидкость
ТЧА	тестирование чувствительности к антибиотикам
УПП	устойчивость к противомикробным препаратам
BSAC	Британское общество по антимикробной химиотерапии
CAESAR	Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе
CLSI	Институт клинических и лабораторных стандартов
EARIS-Net	Европейская сеть эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам
ECDC	Европейский центр профилактики и контроля заболеваний
ESBL	бета-лактамазы расширенного спектра
ESCMID	Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням
ESGARS	Исследовательская группа ESCMID по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам
EUCAST	Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам
IBVPD	Глобальная лабораторная сеть ВОЗ по инвазивным бактериальным заболеваниям, предупреждаемым с помощью вакцинации
I	промежуточная (умеренная) устойчивость
I+R	промежуточная (умеренная) устойчивость или устойчивость
R	устойчивость
S	чувствительность
ISO	Международная организация по стандартизации
MRSA	устойчивый к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	чувствительный к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>
RIVM	Национальный институт общественного здравоохранения и окружающей среды Нидерландов
UK NEQAS	Национальная служба Соединенного Королевства по внешней оценке качества микробиологических исследований
VEB	вьетнамская бета-лактамаза расширенного спектра
WHONET	программное обеспечение базы данных микробиологической лаборатории, разработанное ВОЗ

# Краткое содержание

Сеть CAESAR создана по совместной инициативе Европейского регионального бюро ВОЗ, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней и Института общественного здоровья и окружающей среды Нидерландов. Цель CAESAR – обеспечить поддержку всех стран Европейского региона ВОЗ, не являющихся частью Европейской сети по надзору за УПП, работу которой в Европейском союзе координирует ECDC.

В настоящее время Азербайджан, Албания, Армения, Беларусь, Босния и Герцеговина, бывшая югославская Республика Македония, Грузия, Кыргызстан, Республика Молдова, Российская Федерация, Сербия, Таджикистан, Туркменистан, Турция, Узбекистан, Черногория, Швейцария, а также Косово [(в соответствии с Резолюцией 1244 Совета Безопасности Организации Объединенных Наций (1999 г.)) находятся на разных этапах освоения и участия в CAESAR. На сегодняшний день 5 стран (Беларусь, бывшая югославская Республика Македония, Сербия, Турция и Швейцария) представили данные в базу данных CAESAR.

Это первый ежегодный доклад CAESAR с описанием данных, полученных в 5 государствах-членах, которые первыми представили результаты тестирования чувствительности инвазивных изолятов микроорганизмов к противомикробным препаратам и справочную информацию о пациентах, полученные соответствующими национальными сетями эпиднадзора за УПП.

CAESAR собирает данные по УПП, относящиеся к 8 бактериальным видам, выделенным из крови и спинномозговой жидкости, имеющим клиническое значение и важным для общественного здравоохранения: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Тенденции, наблюдающиеся в отношении устойчивости этих патогенов, о которых сообщили первые 5 стран, описаны в главе 6. В некоторых странах неблагоприятные условия, не контролируемые напрямую национальной системой эпиднадзора за УПП, могут снижать надежность и репрезентативность данных, влияя на отбор пациентов, соответствующих критериям проведения исследования гемокультуры, или на качество проведенного тестирования УПП. С учетом этого обстоятельства, в доклад включена справка для читателя, в которой описаны некоторые источники случайных и систематических ошибок в данных эпиднадзора за УПП (глава 5, приложение 1). Для дополнительной помощи в интерпретации данных, представленных в этом докладе, авторы и национальные координаторы по УПП 5 стран оценили уровень доказательности данных, представленных каждой конкретной страной.

В связи с различиями в уровне доказательности данных, представленных странами, в этом первом ежегодном докладе CAESAR сравнение между уровнями устойчивости в странах не проводится. В главе 6 отдельно представлены и обсуждаются результаты по каждой из стран.

В главе 7 отражены результаты первой внешней оценки качества, проведенной в рамках CAESAR. Участвовали 8 стран или областей, входящих в сеть CAESAR. Все лаборатории-участники (n=120) руководствовались международными рекомендациями: рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (88%) и рекомендациями Европейского комитета по тестированию устойчивости к противомикробным препаратам (EUCAST) или связанных с EUCAST организаций (14%). В целом, выполнение тестов, как правило, было очень хорошим и соответствовало тому, что наблюдалось в предыдущих исследованиях по внешней оценке качества среди участников в странах Европейского союза. Внешняя оценка качества является полезным инструментом для обеспечения качества тестирования чувствительности к противомикробным препаратам и указывает на достоверность результатов сопоставления данных, полученных в разных лабораториях при эпидемиологических исследованиях устойчивости.

В заключение следует отметить, что этот доклад призван обеспечить рекомендации для стран, которые создают или укрепляют национальные системы эпиднадзора за УПП. Даже если в отношении некоторых стран отображенные в этом докладе данные необходимо интерпретировать с осторожностью, полученные высокие уровни устойчивости подтверждают необходимость действий и подчеркивают важность надлежащей клинической практики для снижения дальнейшего развития УПП. Использование данных эпиднадзора для обеспечения врачей рекомендациями по лечению, а также для повышения осведомленности политиков и общественности имеет принципиальное значение для борьбы с УПП.

**ГЛАВА**

**1**



# Введение

## 1.1 Угроза УПП

Открытие антибиотиков и других противомикробных препаратов кардинально изменило медицину и ветеринарию, профилактику и лечение инфекций и спасло миллионы жизней. Естественный процесс адаптации приводит к тому, что, в конечном счете, бактерии и другие микроорганизмы становятся устойчивыми к противомикробным препаратам. Однако скорость возникновения устойчивости значительно возрастает при чрезмерном или неправильном использовании противомикробных препаратов. Поскольку имеющиеся сегодня противомикробные препараты теряют свою эффективность и разрабатывается лишь немного новых препаратов, многие виды инфекций опять становятся угрожающими жизни, а хирургические вмешательства – потенциально опасными (1).

## 1.2 Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам

В Европейский регион ВОЗ входят 53 страны, в том числе страны Европейского союза (ЕС), страны, расположенные на Балканах, на Кавказе и в Центральной Азии, а также Российская Федерация. Благодаря импульсу, полученному на Всемирном дне здоровья 2011 г., на Шестьдесят первой сессии Регионального комитета Европейского бюро ВОЗ (Баку, Азербайджан, сентябрь 2011 г.) все 53 страны приняли новый Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам, направленный на сохранение для нынешнего и будущих поколений способности современной медицины предупреждать и лечить инфекции (2).

Широкие консультации с экспертами и разработчиками политики показали, что план требует надежной общенациональной координации между соответствующими секторами и должен включать 7 стратегических целей. План предусматривает разработку рекомендаций для национальных правительств по рассмотрению комплексных факторов, относящихся к устойчивости бактерий и провоцирующих ее возникновение при использовании антибиотиков (особенно чрезмерного и неправильного). В плане определены ключевые области, где необходимо принять меры, чтобы гарантировать безопасность жителям Европы. Подобные меры включают эпиднадзор за УПП и применением противомикробных препаратов, предупреждение и контроль инфекций, инновации и исследования, профилактику УПП в ветеринарном и сельскохозяйственном секторах и повышение осведомленности. Резолюция по плану действий содержит призывы к государствам-членам обеспечить политическую приверженность и ресурсы для его выполнения. Европейское региональное бюро ВОЗ и его партнеры работают вместе с правительствами государств-членов над осуществлением этого всеобъемлющего стратегического плана действий.

## 1.3 Укрепление эпиднадзора за УПП

УПП является глобальной проблемой, и ни одна страна не может решать ее в одиночку. Взаимосвязи между странами, а также глобализация туризма и торговли, увеличивают риск распространения бактерий или генов, ставящих под угрозу эффективное лечение и профилактику бактериальных инфекций во всех уголках земного шара. До сих пор многие страны игнорируют проблему УПП, в частности из-за того, что ее существование не имеет документального подтверждения, основанного на проведении систематического мониторинга или использования данных системы эпиднадзора. Для эффективной борьбы с УПП необходима информация о применении противомикробных препаратов, а также о происхождении и распространении устойчивых патогенов и их воздействии на общество.

Ситуация в Регионе совершенно уникальна: примерно в половине стран Региона хорошо разработаны национальные и международные системы эпиднадзора (например, в ЕС), в то время, как в другой его половине этого нет. Устойчивые бактерии не признают географических (или биологических) границ, и поэтому отсутствие эпиднадзора в Восточной Европе и в Центральной Азии вызывает особую озабоченность ВОЗ. Согласованные и скоординированные сети эпиднадзора во всех странах Региона – ключ к защите здоровья от трансграничной угрозы.



**ГЛАВА**  
**2**

# Сеть CAESAR

## 2.1 Задачи

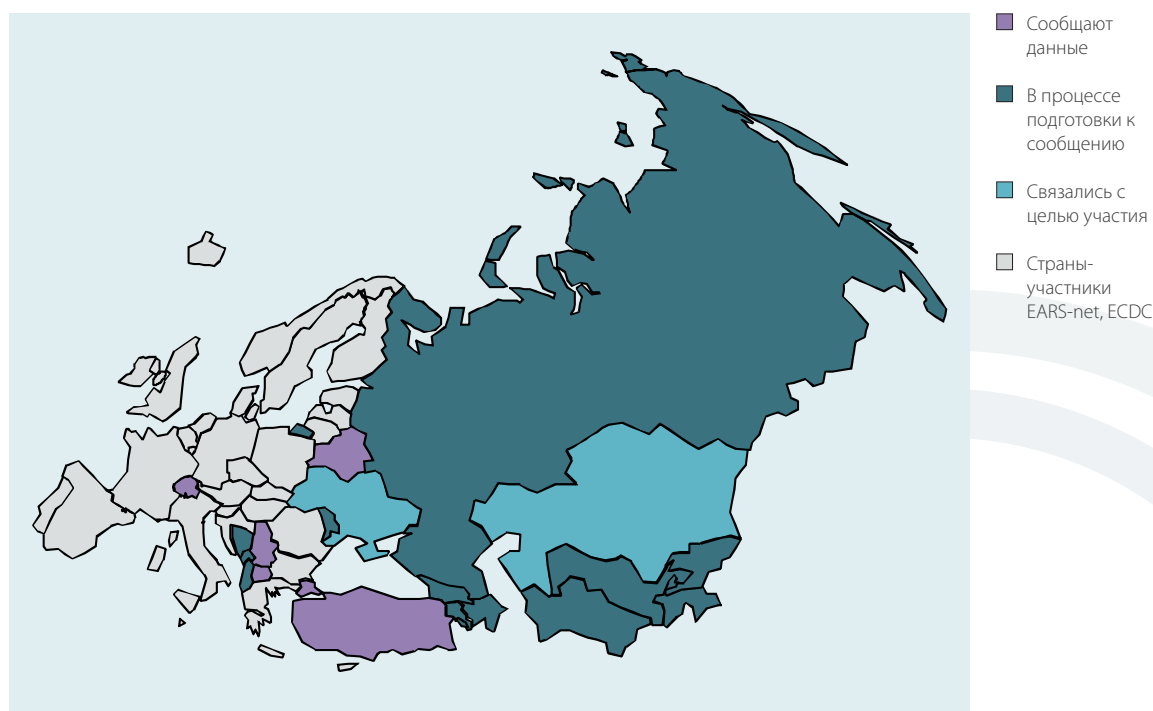
Создание сети CAESAR является результатом совместной инициативы Регионального бюро, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) и Национального института общественного здравоохранения и окружающей среды Нидерландов (RIVM). Сеть CAESAR предназначена для оказания поддержки всем странам Региона, не входящим в Европейскую сеть эпиднадзора за УПП (EARS-Net), работу которой в ЕС координирует ECDC.

Цель CAESAR – постепенное создание сети национальных систем эпиднадзора за УПП и предоставление стран возможностей для укрепления эпиднадзора за УПП и лабораторного потенциала, а также повышения качества лабораторных исследований. Для дополнения данных, полученных в ЕС через сеть EARS-Net, и возможности сравнения данных по всему Региону методология, которую использует CAESAR (Европейское региональное бюро ВОЗ, неопубликованные данные наблюдения, 11 мая 2015 г.), тщательно согласовывается с ECDC (3). Эти усилия позволят получить общеевропейский обзор тенденций и причин возникновения УПП, составить рекомендации по осуществлению национальных и международных целевых мероприятий и оценить эффективность этих мероприятий.

## 2.2 Страны-участники

В настоящее время в CAESAR вовлечены на различных стадиях освоения и с разной степенью участия Азербайджан, Албания, Армения, Беларусь, Босния и Герцеговина, бывшая югославская Республика Македония, Грузия, Кыргызстан, Республика Молдова, Российская Федерация, Сербия, Таджикистан, Туркменистан, Турция, Узбекистан, Украина, Черногория, Швейцария, а также Косово (в соответствии с Резолюцией 1244 [1999 г.] Совета Безопасности Организации Объединенных Наций). На сегодняшний день 5 стран (Беларусь, бывшая югославская Республика Македония, Сербия, Турция и Швейцария) представили данные для базы данных CAESAR (рис. 1), которые включены в этот доклад.

Рис. 1. Сообщение данных по УПП в базу данных CAESAR – статус стран



## 2.3 Проблемы

В качестве составной части реализации Европейского стратегического плана действий по проблеме устойчивости к антибиотикам сотрудники Регионального бюро и эксперты провели в ряде стран ситуационный анализ. Основные проблемы и потребности при осуществлении эпиднадзора за УПП, выявленные во время посещения стран, состоят в следующем:

- ограниченность кадровых и финансовых ресурсов для удовлетворения потребности в лабораторных мощностях;
- постоянная потребность в обучении лабораторного персонала;
- потребность во внедрении обновленных рекомендаций по стандартизации тестов чувствительности к антибиотикам (ТЧА), разработанных Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и EUCAST, а также лабораторных методов для идентификации видов микроорганизмов и исследований гемокультуры;
- необходимость в стандартизации операционных процедур и контроле качества в лабораторной практике;
- необходимость в улучшении стереотипов формирования выборки и использования медицинской микробиологической диагностики в больницах;
- необходимость совершенствования управления лабораторной информацией и создания инфраструктуры для централизованного сбора данных национальной референс-лабораторией.

Региональное бюро и его партнеры организуют технические семинары для оказания поддержки странам в решении этих проблем. На сегодняшний день в лабораториях стран, вовлеченных в CAESAR, проведено два цикла ежегодной внешней оценки качества (ВОК). Оценку работы проводила Национальная система ВОК для микробиологических исследований Соединенного Королевства (UK NEQAS). ВОК ТЧА в диагностических лабораториях является полезным инструментом для оценки достоверности результатов, позволяющим сравнивать данные между лабораториями. Кроме того, ВОЗ собирает средства и ищет возможности для получения технической поддержки от партнеров в большем объеме, чтобы обеспечить более всестороннее укрепление потенциала. Главная задача по организации совместных усилий состоит в налаживании устойчивых связей между референс-лабораториями по определению УПП, обладающими большим или меньшим опытом, для обмена знаниями, навыками и опытом.

## 2.4 Шаги в направлении участия

Первым общим шагом к участию в CAESAR и к реализации Европейского стратегического плана действий по проблеме устойчивости к антибиотикам является назначение национального координатора по УПП в каждой стране, территории или области, не входящей в ЕС. Координаторы должны взять на себя лидирующую роль в формировании координационного комитета по сдерживанию УПП (табл. 1). Комитет должен определить ключевые направления, по которым должны быть приняты меры, а также разработать или обновить стратегический план действий по УПП. Одним из этих ключевых направлений является эпиднадзор за УПП.

Региональное бюро предлагает провести совместно с ESCMID и RIVM анализ ситуации в странах для определения их положения в отношении предупреждения и контроля УПП (эпиднадзор, рациональное использование противомикробных препаратов и меры инфекционного контроля), уделяя особое внимание укреплению координации и совершенствованию эпиднадзора за использованием противомикробных препаратов и устойчивостью к ним на национальном уровне. Отчет об оценке, содержащий замечания и рекомендации по дальнейшим действиям (например, проведение в странах семинаров для поддержки формирования и укрепления национальной системы эпиднадзора за УПП), отправляется в страновой офис ВОЗ. В зависимости от потребностей страны темы семинаров включают:

- методология CAESAR, сбор данных (в частности, через WHONET)<sup>1</sup> и анализ данных;
- ознакомление с рекомендациями EUCAST и методикой интерпретации данных ТЧА;
- задачи референс-лабораторий по УПП, относящиеся к координации действий лабораторной сети, обеспечение качества и подтверждение результатов на национальном уровне.

<sup>1</sup> Программное обеспечение микробиологической лабораторной базы данных ВОЗ



Для реализации Европейского стратегического плана действий объединенная группа экспертов предоставляет техническую поддержку государствам-членам (табл. 2). Частью этой поддержки является техническая помощь в создании и укреплении национальных систем эпиднадзора за УПП путем организации межстрановых и национальных семинаров и консультаций по УПП.

**Таблица 1. Координаторы по УПП в странах, на территориях или в областях, входящих в сеть CAESAR**

Страна, территория или область	Страна, территория или область
Азербайджан	Д-р Назифа Мурсалова (сектор санитарно-эпидемиологического надзора, Министерство здравоохранения)
Албания	Д-р Lindita Molla (безопасность пищевых продуктов и питания, департамент охраны окружающей среды и общественного здоровья, Институт общественного здравоохранения)
Армения	Д-р Кристина Гюрджян (руководитель отдела общественного здравоохранения, Министерство здравоохранения)
Беларусь	Д-р Владимир Горбунов (директор Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии) Проф. Леонид Титов (руководитель лаборатории клинической и экспериментальной микробиологии, Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии)
Босния и Герцеговина	Проф. Mirsada Hukic (отдел клинической микробиологии, клинический центр Сараевского университета) Д-р Amela Dedeic-Ljubovic (руководитель отдела клинической микробиологии, клинический центр Сараевского университета) Д-р Pava Dimitrijevic (руководитель отдела микробиологии, Институт общественного здравоохранения Республики Сербска)
Бывшая югославская Республика Македония	Д-р Golubinka Bosevska (руководитель лаборатории вирусологии и молекулярной диагностики, Институт общественного здравоохранения)
Грузия	Д-р Paata Imnadze (заместитель директора Национального центра контроля заболеваний и общественного здоровья)
Казахстан	Кандидатура координатора по УПП находится на рассмотрении
Кыргызстан	Д-р Бактыгуль Исмаилова (главный специалист отдела общественного здравоохранения, Министерство здравоохранения)
Республика Молдова	Д-р Раду Кожокару (руководитель лаборатории, отдел эпиднадзора за экстремально опасными болезнями и борьбы с биотерроризмом, Национальный центр общественного здравоохранения, Министерство здравоохранения)
Российская Федерация	Проф. Роман Козлов (директор Института противомикробной химиотерапии, Смоленская государственная медицинская академия), главный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по клинической микробиологии и устойчивости к противомикробным препаратам
Сербия	Проф. Zora Jelešić (руководитель Центра микробиологии, Институт общественного здравоохранения Воеводины)
Таджикистан	Д-р Азамджон Мирзоев (заместитель министра здравоохранения, главный санитарный врач республики, Министерство здравоохранения и социальной защиты населения)
Туркменистан	Д-р Гурбангуль Овлиякулова (руководитель отдела по борьбе с особо опасными инфекциями, Государственная санитарно-эпидемиологическая служба, Министерство здравоохранения и медицинской промышленности)
Турция	Д-р Husniye Simsek (отдел микробиологических референс-лабораторий, Институт общественного здравоохранения Турции)
Узбекистан	Д-р Гульнора Абдухалилова (руководитель лаборатории НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней)
Украина	Проф. Айдын Гурбан оглы Салманов (руководитель отдела микробиологии и эпидемиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика)
Черногория	Проф. Gordana Mijović (Центр медицинской микробиологии, Институт общественного здравоохранения)
Швейцария	Д-р Andreas Kronenberg (Швейцарский центр по изучению устойчивости к противомикробным препаратам, Институт инфекционных болезней, Бернский университет)
Косово <sup>a</sup>	Д-р Lul Raka (специалист по медицинской микробиологии, Косово, Институт общественного здравоохранения)

<sup>a</sup> В соответствии с Резолюцией 1244 (1999 г.) Совета Безопасности Организации Объединенных Наций.

**Таблица 2. Объединенная группа международных экспертов, предоставляющих поддержку государствам-членам для внедрения CAESAR, 2012–2014 гг.**

Страна/Проектная группа	Эксперт	Учреждение/Организация
Проектная группа CAESAR	Д-р Christian G. Giske Д-р Tjalling Leenstra Д-р Danilo Lo Fo Wong Г-н Jos Monen Д-р Saskia Nahrgang Д-р Robert Skov Д-р Nienke van de Sande-Bruinsma	Исследовательская группа ESCMID по эпиднадзору за УПП (ESGARS) RIVM, Сотрудничающий центр ВОЗ по эпидемиологии и эпиднадзору за УПП Европейское региональное бюро ВОЗ RIVM, Сотрудничающий центр ВОЗ по эпидемиологии и эпиднадзору за УПП Европейское региональное бюро ВОЗ ESGARS Европейское региональное бюро ВОЗ
Венгрия	Д-р Bela Kosciz	Университет Земмельвейса, Будапешт
Нидерланды	Г-н Rob Riesmeijer Д-р Mariken van der Lubben	RIVM, Сотрудничающий центр ВОЗ по эпидемиологии и эпиднадзору за УПП
Польша	Проф. Waleria Hryniewicz	Варшавский государственный медицинский университет
Словения	Проф. Katja Seme	Люблянский университет
Соединенное Королевство	Д-р Christine Walton Проф. Neil Woodford	Управление общественного здравоохранения Англии, Сотрудничающий исследовательский референс-центр ВОЗ по УПП и инфекциям, связанным с медико-санитарной помощью
Турция	Д-р Osman Cirit Д-р Onur Karatuna	Газиантепская государственная больница им. д-ра Эрсина Арслана (Ersin Arslan) Медицинский университет Аджибадем (Acibadem), Стамбул
Хорватия	Д-р Iva Butic Проф. Arjana Tambic	Университетская клиника инфекционных болезней, Загреб
Швеция	Д-р Oskar Ekelund	Исследовательские лаборатории EUCAST

## 2.5 Прогресс, достигнутый за 2012–2014 гг.

В таблице 3 дан обзор современного состояния по внедрению CAESAR в странах.

**Таблица 3. Обзор прогресса в отношении действий, относящихся к CAESAR**

Страна или область	Утвержден национальный координатор по УПП	Определен межотраслевой координационный механизм по проблеме УПП	Разработан национальный план действий по проблеме УПП	Действует национальная референс-лаборатория по УПП	Осуществляется эпиднадзор за УПП на национальном уровне	Данные по УПП отправлены в CAESAR	Ряд лабораторий участвует в ВОК CAESAR	Национальный семинар по УПП проведен
Азербайджан	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗
Албания	✓	✓	✗	✗	✗	⚙️	✓	✗
Армения	✓	✓	✓	⚙️	✗	⚙️	✓	✗
Беларусь	✓	✗	⚙️	✓	✓	✓	✓	✓
Босния и Герцеговина	✓	✓	✗	✗	✗	⚙️	✓	⚙️

Страна или область	Утвержден национальный координатор по УПП	Определен межотраслевой координационный механизм по проблеме УПП	Разработан национальный план действий по проблеме УПП	Действует национальная референс-лаборатория по УПП	Осуществляется элиднадзор за УПП на национальном уровне	Данные по УПП отправлены в CAESAR	Ряд лабораторий участвует в ВОК CAESAR	Национальный семинар по УПП проведен
Бывшая югославская Республика Македония	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Грузия	✓	✓	✓	✓	✗	⚙️	✓	✓
Казахстан	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Кыргызстан	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗
Республика Молдова	✓	✓	✗	✓	✓	⚙️	✓	✓
Российская Федерация	✓	✓	✗	✓	✓	⚙️	✓	✗
Сербия	✓	⚙️	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Таджикистан	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Туркменистан	✓	✗	✗	✗	✗	⚙️	✗	✗
Турция	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Узбекистан	✓	✗	⚙️	⚙️	✗	⚙️	✗	✓
Украина	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Черногория	✓	✓	✓	⚙️	✗	⚙️	✓	✗
Швейцария	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗
Косово <sup>a</sup>	✓	✗	✗	✗	✓	⚙️	✓	✗

<sup>a</sup> В соответствии с Резолюцией 1244 (1999 г.) Совета Безопасности Организации Объединенных Наций

- ✓ Да
- ✗ Нет
- ⚙️ В процессе

**ГЛАВА**

**3**



# Сбор и анализ данных

## 3.1 Методики сбора данных

В рамках CAESAR собирают результаты тестирования чувствительности инвазивных изолятов и базовую информацию о пациентах из национальных сетей эпиднадзора за УПП в соответствии с запросом на предоставление данных, который направляется национальному координатору по УПП. Данные предварительно обрабатываются национальным менеджером данных и в электронном виде направляются в RIVM международному менеджеру данных CAESAR. Национальный координатор по УПП и национальный менеджер данных отвечают за сбор данных из лабораторий национальной сети эпиднадзора. К лабораторным сетям обращаются с просьбой сообщить результаты исследования чувствительности к противомикробным препаратам в первом изоляте, полученном из крови или спинномозговой жидкости (СМЖ) у одного пациента в год. Также им следует предоставить дополнительную информацию об изоляте и пациенте для предварительного определения числа видов бактерий и выбранных противомикробных агентов. Данные собирают и компонируют в формате обмена данными CAESAR (Европейское региональное бюро ВОЗ, неопубликованные данные исследования, 11 мая 2015 г.), который совместим с форматом EARS-Net (3).

CAESAR собирает данные по УПП для 8 клинически значимых и важных для общественного здравоохранения видов бактерий:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter* spp.
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*.

В справочном пособии для CAESAR представлена панель противомикробных препаратов (Европейское региональное бюро ВОЗ, неопубликованные данные исследования, 11 мая 2015 г.), рекомендованная EUCAST и ESGARS для определения механизмов устойчивости. Также собираются, но не анализируются данные по другим противомикробным препаратам.

После поступления данных в базу CAESAR проводится их анализ, и полученные результаты в виде стандартизированного отчета направляются обратно национальным координаторам по УПП. В этот отчет входят данные о доле устойчивости к важным группам противомикробных препаратов, информация о патогенах, обладающих значимым или необычным характером устойчивости, а также информация относительно достоверности и полноты данных. Затем национальных координаторов по УПП просят проверить результаты и, если необходимо, обновить данные. Одобренные данные добавляются в базу данных CAESAR.

Кроме тех видов бактерий, которые перечислены в справочном пособии CAESAR, странам рекомендуется включать в их систему эпиднадзора комбинации "патоген-антибиотик", вызывающие озабоченность или актуальные на национальном уровне.

## 3.2 Анализ

Результаты ТЧА представлены в виде доли изолятов конкретного микроорганизма, являющихся устойчивыми (resistant – R) или демонстрирующими как умеренную нечувствительность (промежуточный уровень устойчивости), так и устойчивость (intermediate+resistant – I+R) к определенному противомикробному агенту; например, число изолятов *E. coli*, устойчивых к ципрофлоксацину, делится на общее число изолятов *E. coli*, у которых исследовали чувствительность к этому антибиотику.

Интерпретация результатов как R, так и I+R основана на клинически значимых пограничных значениях, которые используют лаборатории на местах. Участие в CAESAR стимулирует страны следовать национальным стандартам ТЧА и содействовать использованию таких, одобренных на международном уровне рекомендаций, как рекомендации EUCAST и CLSI. Если представлено менее 30 результатов ТЧА для определенной комбинации “микроорганизм-противомикробный препарат”, то такие результаты выделяют, указывая, что их следует интерпретировать с осторожностью.



**ГЛАВА**

**4**





# Патогены, подлежащие эпиднадзору в рамках CAESAR

Нижеследующий текст, касающийся патогенов, подлежащих эпиднадзору в рамках CAESAR, адаптирован из глобального доклада по эпиднадзору за УПП 2014 г., опубликованного ВОЗ (4), и ежегодного доклада EARS-Net, опубликованного в 2014 г. ECDC (5).

## 4.1 *E. coli*

*E. coli* входит в состав нормальной микрофлоры кишечника человека и животных. При этом кишечная палочка является:

- самой распространенной причиной внебольничных и внутрибольничных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- самой распространенной причиной инфекции кровотока у людей всех возрастов;
- ассоциированной с такими инфекциями брюшной полости, как перитонит;
- причиной менингита у новорожденных;
- одним из лидирующих во всем мире этиологических агентов пищевых токсикоинфекций.

Источником инфекции, вызванной *E. coli*, обычно является сам заболевший человек (аутоинфекция), хотя штаммы с выраженной устойчивостью или болезнетворные штаммы могут также передаваться по пищевой цепочке от животных или от человека к человеку.

### 4.1.1 Развитие УПП у *E. coli*

Устойчивость у *E. coli* легко развивается либо в результате мутации (часто в случае устойчивости к фторхинолонам), либо путем приобретения мобильных генетических элементов, как в случае устойчивости к пенициллинам широкого спектра действия (например, ампициллину или амоксициллину), к цефалоспорином 3-го поколения и карбапенемам. Устойчивость к цефалоспорином 3-го поколения обеспечивается в основном ферментами, известными как бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL); эти ферменты разрушают многие бета-лактамные антибиотики. ESBL могут передаваться не только от одной бактерии к другой, но даже между разными видами бактерий. Поскольку штаммы *E. coli*, содержащие ESBL, обычно также устойчивы к ряду других противомикробных препаратов, карбапенемы и пиперациллин-тазобактам остаются единственным доступным выбором при лечении тяжелых инфекций. Недавно возникла новая угроза – устойчивость *E. coli* к карбапенему, обусловленная наличием ряда карбапенемаз, придающих бактерии устойчивость практически ко всем имеющимся бета-лактамным антибиотикам.

## 4.2 *K. pneumoniae*

Как и *E. coli*, вид бактерий *K. pneumoniae* является распространенным колонизатором кишечника человека (особенно у лиц с госпитализацией в анамнезе), а также других позвоночных. Инфекция, вызванная *K. pneumoniae*, особенно распространена в стационарах среди таких уязвимых пациентов, как недоношенные новорожденные и пациенты с нарушениями функции иммунной системы, диабетом или расстройствами, связанными со злоупотреблением алкоголем, а также среди тех, кто получает высокотехнологичную медицинскую помощь. Особенно распространены инфекции мочевыводящих и дыхательных путей и инфекции кровотока у новорожденных. *K. pneumoniae* – частая причина инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями. Как и другие бактерии, *K. pneumoniae* может легко передаваться между пациентами в лечебных учреждениях,

вызывая внутрибольничные вспышки. Это нередко наблюдается в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в отделениях для новорожденных. Даже при лечении соответствующими антибактериальными препаратами уровень смертности от внутрибольничных инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, зависит от тяжести основного заболевания.

#### 4.2.1 Развитие УПП у *K. pneumoniae*

Подобно кишечной палочке, *K. pneumoniae* приобретает устойчивость ко многим антибактериальным препаратам путем горизонтального переноса таких мобильных генетических элементов, как транспозоны или плазмиды. Но в отличие от кишечной палочки, *K. pneumoniae* является носителем гена устойчивости (расположенного в хромосоме гена бета-лактамазы), что, естественно, делает неэффективными пенициллины широкого спектра действия, например, ампициллин и амоксициллин. Появилась и широко распространяется по всему миру устойчивость к другим доступным и часто используемым пероральным антибактериальным препаратам, таким как котримоксазол и фторхинолоны (например, к ципрофлоксацину). Таким образом, во многих регионах мира выбор препаратов для перорального лечения инфекций, вызванных клебсиеллами, весьма ограничен. Обнаружена более широкая распространенность ESBL и карбапенемаз у *K. pneumoniae*, чем у *E. coli*.

### 4.3 *P. aeruginosa*

*P. aeruginosa* относится к неферментирующим грамотрицательным бактериям, повсеместно встречающимся в природной водной среде. Это оппортунистический патоген растений, животных и человека, являющийся одной из основных и грозных причин развития инфекции у госпитализированных пациентов с нарушениями местного или общего иммунитета. *P. aeruginosa* – распространенная причина внутрибольничной пневмонии (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию), инфекций кровотока и мочевыводящих путей. Вездесущность, невероятная приспособляемость и природная устойчивость ко многим моющим, дезинфицирующим и противомикробным препаратам затрудняет борьбу с синегнойной палочкой в медицинских и других учреждениях. У пациентов с кистозным фиброзом *P. aeruginosa* является причиной тяжелых осложнений бактериальной этиологии, приводящих к хронической колонизации и периодическим обострениям болезни, например, в виде бронхолита и острого респираторного дистресс-синдрома. И наконец, колонизирующие штаммы *P. aeruginosa* обычно обнаруживаются в ожоговых отделениях, где их почти невозможно искоренить, используя классические меры инфекционного контроля.

#### 4.3.1 Развитие УПП у *P. aeruginosa*

*P. aeruginosa* обладает природной устойчивостью к большинству противомикробных агентов благодаря избирательной способности предотвращать проникновение различных молекул через наружную мембрану. К классам антибиотиков, которые сохраняют свою активность, относятся некоторые фторхинолоны (например, ципрофлоксацин и левофлоксацин), аминогликозиды (например, гентамицин, тобрамицин и амикацин), некоторые бета-лактамы (пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, цефепим, имипенем, дорипенем и меропенем) и полимиксины (полимиксин В и колистин). Устойчивость *P. aeruginosa* может развиваться с помощью одного или нескольких механизмов, в том числе модификации мишени действия противомикробных препаратов, активного выведения антибиотика из клетки (эффлюкс), снижения проницаемости наружных мембран микробной клетки и действия ферментов деградации. Устойчивость может возникать при мутационных изменениях в геноме бактерии и за счет приобретения плазмид, несущих гены устойчивости. Растущую обеспокоенность вызывает появление и распространение штаммов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью (то есть устойчивых к трем или более классам антибиотиков) в ОРИТ. Такая устойчивость частично объясняется распространением карбапенемаз у этого вида бактерий.

### 4.4 *Acinetobacter* spp.

Род *Acinetobacter* включает большое число видов, которые можно условно разделить на группу *Acinetobacter baumannii* (в нее входят такие виды, как *A. baumannii*, *A. pittii* и *A. nosocomialis*) и группу *Acinetobacter*, не относящихся к *baumannii* (включает многочисленные виды с низкой патогенностью, распространенные в окружающей среде). Правильная идентификация изолятов *Acinetobacter* на видовом уровне является сложной задачей и обычно возможна только с помощью методов генотипирования.

Не так давно использование масс-спектрометрии позволило по крайней мере идентифицировать изоляты, принадлежащие к группе *A. baumannii*, которая на сегодняшний день является наиболее клинически значимой видовой группой этого рода.

Виды, принадлежащие к группе *A. baumannii*, идентифицированы как возбудители внутрибольничной пневмонии (в частности, вентилятор-ассоциированной пневмонии), катетер-ассоциированных инфекций кровотока, инфекций мочевыводящих путей, хирургических и других видов раневых инфекций. Хотя многие представители рода *Acinetobacter* считаются широко распространенными в природе, это не относится к группе *A. baumannii*. Сообщалось об очень низкой частоте носительства видов, принадлежащих к *A. baumannii*, на коже и в фекалиях.

К факторам риска инфекции, вызванной бактериями, входящими в группу *A. baumannii*, относятся преклонный возраст, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, снижение иммунитета, серьезные травмы или ожоги, инвазивные процедуры, наличие постоянных катетеров, механическая вентиляция легких, длительное пребывание в стационаре и лечение антибиотиками в анамнезе. Факторы риска инфицирования штаммом из группы *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью сходны и также включают продолжительную искусственную вентиляцию легких, длительное пребывание в ОРИТ или других отделениях больницы, контакт с инфицированными пациентами или бактерионосителями, повышенную частоту медицинских процедур, особую тяжесть заболевания и получение противомикробных препаратов широкого спектра действия, особенно цефалоспоринов 3-го поколения, фторхинолонов и карбапенемов.

#### 4.4.1 Развитие УПП у *Acinetobacter*

*Acinetobacter* spp., особенно принадлежащим к группе *A. baumannii*, присуща природная устойчивость к большинству противомикробных агентов в связи с селективной способностью не позволять различным молекулам проникать через их наружную мембрану. К классам противомикробных препаратов, сохраняющих активность, относятся некоторые фторхинолоны (например, ципрофлоксацин и левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин и амикацин), карбапенемы (имипенем, дорипенем и меропенем), полимиксины (полимиксин В и колистин), а также до определенной степени сульбактам и тигециклин. *Acinetobacter* spp. могут приобретать устойчивость к этим агентам, используя один или несколько механизмов, в том числе модификацию мишени действия противомикробных препаратов, активное выведение антибиотика из клетки (эффлюкс), снижение проницаемости наружных мембран микробной клетки и действие ферментов деградации. Устойчивость возникает при мутационных изменениях в геноме бактерии и за счет приобретения плазмид, несущих гены устойчивости. Растущую обеспокоенность вызывает появление и распространение в ОРИТ *Acinetobacter* spp., обладающих множественной устойчивостью, то есть устойчивых к трем или более классам противомикробных агентов. Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. часто связана с распространением карбапенемаз.

### 4.5 *S. aureus*

*S. aureus* – это грамположительная бактерия которая может входить в состав нормальной микрофлоры кожи и носовой полости, но это еще и один из наиболее важных для человека патогенов. *S. aureus* может вызывать инфекции различной локализации, в первую очередь кожи, мягких тканей, костей и кровотока. Золотистый стафилококк также является самой распространенной причиной послеоперационных раневых инфекций. Некоторые штаммы *S. aureus* продуцируют токсичные соединения, которые могут вызывать ряд специфических симптомов, в том числе связанных с синдромом токсического шока и пищевыми отравлениями. Некоторые “успешные” клоны *S. aureus* ответственны за подавляющее большинство случаев трансграничного распространения инфекции и вспышек в учреждениях здравоохранения и в других учреждениях в общинах. Недавно проведенное структурированное исследование (6) показало, что самыми распространенными среди клонов метициллин-устойчивого *S. aureus* (MRSA) в странах ЕС являются ST22 (EMRSA15), ST225 (New York/Japan), ST8 (US300), ST5 (New York/Japan) и ST8 (South German). Среди метициллин-чувствительных клонов *S. aureus* (MSSA) в основном распространены ST7, ST15, ST5, ST45 и ST8. Структуру клонов *S. aureus* MRSA и MSSA в странах, входящих в сеть CAESAR, еще предстоит определить.

#### 4.5.1 Развитие УПП у *S. aureus*

Когда в 1940-х гг. впервые начали применять пенициллин, он был эффективным средством для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, однако признаки устойчивости появились уже в течение нескольких лет его использования. Эта устойчивость была

вызвана продукцией фермента бета-лактамазы, который инактивирует такие антибиотики, как пенициллин, ампициллин и амоксициллин. Впоследствии были разработаны устойчивые к действию бета-лактамазы препараты (например, метициллин и клоксациллин), а также ингибиторы бета-лактамазы (например, клавулановая кислота и сульбактам), которые можно комбинировать с противомикробными препаратами. Штаммы *S. aureus*, устойчивые к этим резистентным к пенициллиназе противомикробным препаратам, приобрели новый ген (*mecA*, недавно также *mecC*), который кодирует новый пенициллин-связывающий белок (ПСБ); эти штаммы называются MRSA.

Первые штаммы MRSA появились в 1960-х гг. Сначала MRSA были в основном проблемой, связанной с внутрибольничными инфекциями. За последние 10 лет в ряде стран значительно увеличилось число внебольничных инфекций, вызванных MRSA. К счастью, у многих из этих внебольничных штаммов MRSA до сих пор сохраняется чувствительность к некоторым антибиотикам, не относящимся к бета-лактамам, в то время как большинство случаев внутрибольничной инфекции, связанной с MRSA, вызваны штаммами с множественной лекарственной устойчивостью и с трудом поддается лечению. В отношении последних крайним выбором было лечение такими гликопептидами, как ванкомицин (начиная с 1950-х гг.) и тейкопланин, которые могут использоваться только в виде инъекций и требуют тщательного мониторинга, чтобы избежать неблагоприятных побочных эффектов. Новые варианты лечения инфекций, вызванных MRSA (также сопровождающегося проблемой побочных эффектов), были разработаны недавно: линезолид (1970-е гг.) и даптомицин (1980-е гг.) относятся к самым последним из недавно лицензированных классов противомикробных препаратов. В последние несколько лет также были разработаны несколько новых цефалоспоринов, эффективных в отношении MRSA (цефтаролин и цефтобипрол).

## 4.6 *S. pneumoniae*

*S. pneumoniae* – ведущая причина внебольничной пневмонии во всем мире, а также одна из основных причин смертности у детей моложе 5 лет. К другим заболеваниям, вызванным *S. pneumoniae*, относятся такие банальные нетяжелые самоограничивающиеся инфекции, как острый средний отит, но также случаи таких инвазивных заболеваний, сопровождающихся высокой смертностью, как менингит. Среди случаев бактериального менингита инфекция, вызванная *S. pneumoniae*, ассоциируется с самым высоким уровнем летальности, а у выживших выше вероятность сохранения постоянных остаточных явлений. Клиническое бремя пневмококковой инфекции сконцентрировано в группах населения самого старшего и самого младшего возраста. Одна из оценок показала, что *S. pneumoniae* является причиной около 826 000 (582 000–926 000) смертельных исходов у детей в возрасте 1–59 месяцев. В группе ВИЧ-отрицательных детей этой возрастной группы, пневмококковая инфекция является причиной 11% случаев смерти (7). Пневмококки обычно обнаруживают в носоглотке при бессимптомном носительстве с распространенностью, зависящей от возраста и региона. Состояние бессимптомного носительства – основная причина распространения инфекции в популяциях, например, среди детей в детских садах.

### 4.6.1 Развитие УПП у *S. pneumoniae*

Формирование устойчивости к бета-лактамам противомикробным препаратам у клинических изолятов *S. pneumoniae* происходит путем возникновения мутаций в генах, кодирующих ПСБ, которые являются важными компонентами клеточной стенки бактерий и основной мишенью бета-лактамов антибиотиков. Последовательное приобретение множественных мутаций в генах, кодирующих различные ПСБ, приводит к повышению значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) пенициллина и других бета-лактамов антибиотиков. Существуют различные клинические пограничные значения в зависимости от локализации инфекции, вызванной *S. pneumoniae* (менингит, кровотоки, легкие), а также от режимов дозирования препарата. Использование различных клинически значимых пограничных значений для интерпретации результатов ТЧА затрудняет их объединение и сравнение. Если клинические пограничные значения известны, то таблицы в этом докладе будут содержать указания, какие из них были использованы для интерпретации чувствительности к пенициллину на лабораторном уровне.

## 4.7 *E. faecium* и *E. faecalis*

Энтерококки принадлежат к нормальной бактериальной микрофлоре желудочно-кишечного тракта человека и животных. Обычно энтерококки обладают низкой патогенностью, но при некоторых обстоятельствах могут стать причиной инвазивного заболевания. Недавно идентифицированы клоны высокого риска; это позволяет предположить, что некоторые конкретные штаммы могут вести себя как истинные патогены, а не только как условно-патогенные комменсалы. Энтерококки могут вызывать

различные инфекции, в том числе эндокардит, инфекции кровотока и мочевыводящих путей. Кроме того, они ассоциируются с перитонитом и внутрибрюшными абсцессами. В Соединенных Штатах Америки энтерококки были причиной 3–4 случаев внутрибольничных инфекций кровотока на 10 000 выписанных из стационара пациентов. Эти инфекции повышали смертность пациентов, а также увеличивали продолжительность их пребывания в больнице.

Причиной подавляющего большинства клинических случаев энтерококковой инфекции у человека являются *E. faecalis* и *E. faecium*. Эпидемиологические данные, собранные в течение двух последних десятилетий, подтвердили, что энтерококки, проявляющие себя в роли важных внутрибольничных патогенов, являются примером экспансии крупных госпитальных поликлональных субкластеров клонального комплекса 17 (СС17) *E. faecium*, а также СС2 и СС9 *E. faecalis*. Последние из упомянутых клонов выделены от сельскохозяйственных животных. Появление специфических клонов и клональных комплексов *E. faecalis* и *E. faecium* происходило параллельно с повышением устойчивости к гликопептидам и появлением высокого уровня устойчивости к аминогликозидам. В условиях развития устойчивости к пенициллинам эти два класса противомикробных препаратов представляют собой те немногие оставшиеся возможности для лечения инфекций, вызванных *E. faecium* у человека. Помимо того что инфекции, вызванные устойчивыми штаммами энтерококков, с трудом поддаются лечению, эти микроорганизмы обладают чрезвычайной стойкостью и, следовательно, с легкостью распространяются в больничных условиях.

#### 4.7.1 Развитие УПП у энтерококков

Энтерококкам присуща природная устойчивость к широкому диапазону противомикробных агентов, в том числе к цефалоспорином и сульфаниламидам, а также аминогликозидам в низкой концентрации. Безопасность пациентов в больницах сомнительна из-за способности энтерококков приобретать дополнительную устойчивость путем переноса плазмид и транспозонов, а также путем рекомбинации или мутации. По своей природе энтерококки имеют низкую чувствительность ко многим бета-лактамам антибиотикам вследствие низкой аффинности их ПСБ. В настоящее время устойчивость к аминопенициллину у *E. faecalis* наблюдается редко. Таким образом, первым выбором при лечении инфекций, вызванных этим микроорганизмом, все еще остается такой аминопенициллин, как ампициллин. За последние годы устойчивость к ампициллину существенно возросла у *E. faecium*, не в последнюю очередь благодаря широкому распространению устойчивых к ампициллину штаммов, принадлежащих к поликлональному субкластеру СС17.

В дополнение к природному механизму, обеспечивающему низкий уровень устойчивости к аминогликозидам за счет слабого поглощения антибиотика, энтерококки приобрели гены, определяющие высокий уровень устойчивости к аминогликозидам. Бифункциональный фермент APH(2'')/AAC(6') определяет устойчивость высокого уровня ко всем аминогликозидам, за исключением стрептомицина, и на сегодняшний день широко распространен по всей Европе. При таком высоком уровне устойчивости теряется любой синергический эффект между бета-лактамами и гликопептидами.

Устойчивость к гликопептидам обусловлена синтезом модифицированных предшественников пептидогликана клеточной стенки, которые демонстрируют сниженную аффинность к гликопептидам. Идентифицировано 6 фенотипов, два из которых имеют клиническое значение: VanA с высоким уровнем устойчивости к ванкомицину и переменным уровнем устойчивости к тейкопланину; и VanB с переменным уровнем устойчивости в большинстве случаев только к ванкомицину. Фенотипы VanA и VanB, обнаруженные в основном у *E. faecalis* и *E. faecium*, могут быть приобретены в результате переноса мобильных генетических элементов.

**ГЛАВА**

**5**



# Справка для читателя

## 5.1 Уровень доказательности

Цель собранных и представленных в этом докладе данных эпиднадзора за УПП состоит в том, чтобы дать репрезентативное описание чувствительности распространенных бактериальных патогенов, вызывающих инфекции кровотока, к основным группам противомикробных препаратов, назначаемых для лечения этих инфекций. Другими словами, требуется показать усредненный профиль чувствительности бактерий, выделенных у пациентов с инфекциями кровотока (целевая популяция) до начала лечения. Для того чтобы корректно оценить масштабы и тенденции развития УПП в конкретной стране и иметь возможность сравнить результаты, полученные в разных странах, необходимо опираться на надежные и репрезентативные данные.

Надежность и репрезентативность данных может снижаться на различных стадиях процесса их формирования: от выбора участвующих в программе эпиднадзора больничных лабораторий до отбора соответствующих госпитализированных пациентов для получения гемокультуры, процедур обработки образцов в лаборатории и, наконец, объединения и анализа данных. В некоторых странах могут существовать неблагоприятные условия, которые напрямую не контролируются национальной системой эпиднадзора за УПП; это снижает надежность и репрезентативность данных, влияя на отбор пациентов для получения гемокультур или качество выполнения ТЧА. На многих этапах процесса формирования данных задействовано множество медицинских работников разного профиля и специалистов в области здравоохранения; для обеспечения надлежащего качества данных необходимы ответственный подход и хорошая подготовка на каждом из уровней.

Некоторые источники случайных и систематических ошибок в данных эпиднадзора за УПП представлены в таблице 4 и подробно обсуждаются в приложении 1. Для создания ориентиров в интерпретации результатов авторы доклада совместно с национальными координаторами оценили уровень доказательности данных, представленных каждой страной.

Уровень А – представленные данные оцениваются как репрезентативные для целевой популяции, а результаты ТЧА, по-видимому, можно считать надежными. Данные позволяют адекватно оценивать масштабы УПП и тенденции развития этого явления в стране.

Уровень В – имеются признаки того, что данные не репрезентативны для целевой популяции, однако, в целом, результаты ТЧА, по-видимому, можно считать надежными. Данные создают представление об основных профилях УПП, выявленных в лечебных учреждениях страны, но долю УПП следует оценивать с осторожностью.

Уровень С – имеются признаки того, что данные не репрезентативны для целевой популяции, а надежность результатов ТЧА сомнительна. Данные не позволяют адекватно оценить масштабы УПП и тенденции развития этого явления в стране.

Важно отметить, что результаты с низким уровнем доказательности не обязательно ошибочны. Они, скорее, характеризуются сниженной репрезентативностью для целевой популяции из-за ошибок, допущенных в процессе формирования данных. Несмотря на то, что в ряде случаев получены неоптимальные результаты или существуют проблемы, приводящие к систематическим ошибкам, эти не вполне корректные данные все же представлены в докладе. Их наличие позволяет критически оценить процесс формирования данных и дает возможность использовать механизм конструктивной обратной связи с теми, кто занят получением данных на местах, и внести вклад в усовершенствование этого процесса. Любые вызывающие сомнение данные, представленные в этом докладе, следует рассматривать как отправные точки для дальнейшего повышения их качества.

Таблица 4. Источники случайных и систематических ошибок в данных эпиднадзора за УПП

Тип ошибки/смещения	Механизм	Решение проблемы	
Случайная ошибка	Вариация отбора	Случайное стечение обстоятельств	Увеличение размера выборки
	Вариация измерения	Методика проведения исследования меняется от теста к тесту	Увеличение размера выборки Стандартизация методов Непрерывное обучение персонала лабораторий Использование программ по обеспечению качества
СМЕЩЕНИЕ, СВЯЗАННОЕ С МЕТОДАМИ ОТБОРА			
Выбор организаций-участников	Отбор только особых популяций пациентов ( <i>например, пациентов из специализированных больниц, ОРИТ, городских медицинских центров</i> )	Выбор комбинации различных типов и отделений больниц из разных географических регионов	
Выбор пациентов	Отбор только тяжелых случаев или случаев неудачного лечения	Повышение точности определения случаев, способствующей отбору всех случаев с признаками инфекции кровотока до начала лечения	
СМЕЩЕНИЕ, СВЯЗАННОЕ С ЛАБОРАТОРНЫМИ МЕТОДАМИ			
Систематическая ошибка	Лабораторные стандарты	Использование нестандартизированных методов ТЧА ( <i>например, ориентируясь на пограничные значения из листков-вкладышей или на устаревшие стандарты</i> )	Использование национальных стандартов, основанных на международных стандартах методологии ТЧА ( <i>например, EUCAST</i> )
	Ошибка измерения	Последовательное тестирование ( <i>например, определение устойчивости к карбапенемам только после выявления устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения</i> )	Проверка чувствительности всех микроорганизмов ко всем индикаторным противомикробным препаратам ( <i>использование стандартной тестовой панели</i> )
		Неправильное выполнение лабораторного исследования ( <i>например, внесение слишком большого объема инокулюма</i> )	Обучение персонала лаборатории Лабораторные системы обеспечения качества Подтверждающее тестирование высокоустойчивых микроорганизмов
		Не отвечающие требованиям лабораторные материалы ( <i>например, использование противомикробных дисков с истекшим сроком годности или не прошедших контроль качества</i> )	Приобретение высококачественных/прошедших контроль качества материалов
	Поврежденное, плохо откалиброванное оборудование, ( <i>например, использование устаревшего программного обеспечения для автоматических анализаторов</i> )		
СМЕЩЕНИЕ, СВЯЗАННОЕ С ПРОЦЕДУРАМИ ОБЪЕДИНЕНИЯ И АНАЛИЗА ДАННЫХ			
	Включение в исследование изолятов, выделенных повторно у одного и того же пациента	Сбор только первичных данных	
	Использование разных экспертных правил ( <i>например, разных правил установления устойчивости в каждой из лабораторий</i> )	Использование стандартизированных методов объединения и анализа данных	





**ГЛАВА**

**6**



# Данные по отдельным странам

## 6.1 Беларусь

### 6.1.1 Организация эпиднадзора

Все результаты планового ТЧА клинически значимых бактериологических культур в 10 (2012 г.) и 15 (2014 г.) клинических микробиологических лабораториях Беларуси, получают с помощью программного обеспечения WHONET и отправляют по электронной почте ежеквартально. Данные собирает команда из Национального референс-центра по УПП и Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии в Минске. Полученные по электронной почте данные обрабатывали, проверяли их качество и согласованность, выявляли недостатки, и затем отсылали обратно в лаборатории для дальнейшего улучшения их качества. В тех случаях, когда микроорганизмы демонстрируют сверхвысокую устойчивость или обнаруживаются неожиданные фенотипы, перед включением результатов в окончательный набор данных проводится подтверждающее тестирование. Однако получение результатов не всегда возможно из-за проблем, связанных с отбором изолятов и их передачей в Национальный референс-центр по УПП. В CAESAR была представлена подгруппа результатов ТЧА (за период с 1 января по 31 декабря 2012 г.), относившихся ко всем первым изолятам указанным в CAESAR микроорганизмов, выделенным из крови и СМЖ.

Десять лабораторий-участников (примерно из 30) обеспечивают диагностическую поддержку около 70% больниц, включая Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии. Лаборатории-участники географически рассредоточены, хотя некоторые городские центры и области Беларуси остаются недостаточно представленными из-за использования в лабораториях программного обеспечения, несовместимого с WHONET. Подавляющую часть данных (около 70%) предоставляет лаборатория Минского городского центра гигиены и эпидемиологии, обеспечивающая потребности в диагностике большинства больниц Минска (приблизительно 30% населения Беларуси).

Для исследования чувствительности к противомикробным препаратам в основном используются диско-диффузионный метод и автоматические анализаторы. Одна лаборатория имеет возможность использовать градиентные тесты, хотя только для определенных комбинаций "микроорганизм-противомикробный препарат" или для подтверждения результатов. При обнаружении высокоустойчивых микроорганизмов или необычных фенотипов для подтверждения результатов проводится повторное тестирование с использованием всех имеющихся методов. Во всех лабораториях используются системы управления качеством, и Государственный комитет по стандартизации Республики Беларусь проводит аудит на регулярной основе. Начиная с 2013 г., 8 лабораторий из всех регионов Беларуси участвуют в международной программе ВОК (CAESAR, UK NEQAS). Также, начиная с 2013 г., 4 национальных лаборатории (в том числе Национальный референс-центр по УПП), принимают участие в программе ВОК для Глобальной лабораторной сети ВОЗ по инвазивным бактериальным заболеваниям, предупреждаемым с помощью вакцинации (IBVPD), осуществление которой координирует Национальный институт по изучению инфекционных болезней и на глобальном уровне ВОЗ.

Лаборатории должны следовать национальным рекомендациям по бактериологическим методам, опубликованным в 2009 г. В качестве национального стандарта для методов и интерпретации результатов ТЧА Беларусь адаптировала методологию CLSI (2004 г.). В соответствии с национальными клиническими руководствами, гемокультуры должны быть получены у всех госпитализированных пациентов с подозрением на инфекцию кровотока (сепсис), а образцы СМЖ для получения культуры – у пациентов с подозрением на менингит. Число образцов гемокультур, особенно полученных у пациентов с пневмонией, все еще очень низкое. Бактериологические культуральные исследования и ТЧА финансируются из национального бюджета.

### 6.1.2 Результаты

В таблице 5 представлены характеристики пациентов, у которых в Беларуси в 2012 г. получено 386 изолятов (с разбивкой по отдельным патогенам). У представителей семейства *Enterobacteriaceae* устойчивость ко всем исследованным противомикробным препаратам, за исключением карбапенемов, превышала 50% (табл. 6). К карбапенему были чувствительны все изоляты *E.*

*coli* (нулевая устойчивость) и устойчивы 3% изолятов *K. pneumoniae*. Устойчивость *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. в целом также превышала 50% (табл. 7). Более 80% двух последних упомянутых изолятов были устойчивы к карбапенему; при этом устойчивость *P. aeruginosa* к цефтазидиму была ниже (59%). Важно отметить, что в наличии имелось только небольшое число изолятов *P. aeruginosa*, и долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью. Тридцать пять процентов изолятов *S. aureus* принадлежали к MSRA (табл. 8). Имелся только один изолят *S. pneumoniae*, поэтому устойчивость *S. pneumoniae* не рассчитывалась. Семьдесят шесть процентов изолятов *E. faecalis* были устойчивы к аминопенициллинам (табл. 9). Устойчивость *E. faecium* как к ванкомицину, так и к линезолиду, составляла 3%.

**Таблица 5. Характеристики пациентов, у которых в Беларуси в 2012 г. было выделено 386 изолятов, с разбивкой по отдельным патогенам**

Патоген	Общее число изолятов (N)	Источник изолята (%)		Пол (%)			Возрастная категория (годы) (%)					Отделение больницы (%)		
		Кровь	СМЖ	Мужчины	Женщины	Неизвестно	0–4	5–19	20–64	≥ 65	Неизвестно	ОРИТ	Не-ОРИТ	Неизвестно
<i>E. coli</i>	33	100	0	6	45	49	9	0	33	15	43	0	0	100
<i>K. pneumoniae</i>	77	95	5	36	29	35	4	0	39	21	36	1	0	99
<i>P. aeruginosa</i>	18	100	0	44	11	45	6	6	33	6	49	0	0	100
<i>Acinetobacter</i> spp.	128	95	5	45	37	18	13	5	51	19	12	0	1	99
<i>S. aureus</i>	38	100	0	37	37	26	0	5	55	24	16	0	3	97
<i>S. pneumoniae</i>	1	100	0	0	100	0	0	100	0	0	0	0	100	0
<i>E. faecalis</i>	51	100	0	53	18	29	4	4	45	27	20	0	0	100
<i>E. faecium</i>	40	100	0	25	30	45	13	5	33	15	34	0	0	100

**Таблица 6. Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Беларуси**

Класс антибиотиков	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминопенициллины (R) <sup>a</sup>	33	94	НД	НД
Цефалоспорины 3-го поколения (R) <sup>b</sup>	30	87	76	92
Цефалоспорины 3-го поколения (I+R) <sup>b</sup>	30	87	76	92
Аминогликозиды (R) <sup>c</sup>	33	58	74	89
Фторхинолоны (R) <sup>d</sup>	32	75	77	84
Фторхинолоны (I+R) <sup>d</sup>	32	75	77	87
Карбапенемы (R) <sup>e</sup>	25*	0*	65	3
Карбапенемы (I+R) <sup>e</sup>	25*	0*	65	3

НД: нет данных.

\* Исследовано небольшое число изолятов (N < 30); процентную долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

<sup>a</sup> В группу аминопенициллинов входят амоксициллин и ампициллин.

<sup>b</sup> В группу цефалоспоринов 3-го поколения входят цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим.

<sup>c</sup> В группу аминогликозидов входят амикацин, гентамицин и тобрамицин.

<sup>d</sup> В группу фторхинолонов входят цiproфлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин.

<sup>e</sup> В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем.

Таблица 7. Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Беларуси

Класс антибиотиков	<i>P. aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминогликозиды (R) <sup>a</sup>	15*	87*	105	55
Амикацин (R)	12*	75*	0*	-
Фторхинолоны (R) <sup>b</sup>	18*	89*	124	86
Пиперациллин/Пиперациллин-тазобактам (R)	18*	78*	NA	NA
Цефтазидим (R)	17*	59*	NA	NA
Карбапенемы (R) <sup>c</sup>	15*	87*	118	81
Карбапенемы (I+R) <sup>c</sup>	15*	87*	118	81

НД: нет данных; -: устойчивость не рассчитывалась.

\* Исследовано небольшое число изолятов (N < 30); процентную долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

<sup>a</sup> В группу аминогликозидов входят гентамицин и тобрамицин.

<sup>b</sup> В группу фторхинолонов входят цiproфлоксацин и левофлоксацин.

<sup>c</sup> В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем.

Таблица 8. Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Беларуси

Класс антибиотиков	<i>S. aureus</i>	
	N	Устойчивость (%)
MRSA <sup>a</sup>	34	35
Фторхинолоны (R) <sup>b</sup>	33	21
Рифампицин (R)	32	16
Линезолид (R)	30	0

<sup>a</sup> Штаммы учитывают, как MRSA, если они устойчивы к одному или нескольким из следующих антибиотиков: метициллин, оксациллин, флуоксациллин, клоксациллин, диклоксациллин или цефокситин.

<sup>b</sup> В группу фторхинолонов входят цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и норфлоксацин.

Таблица 9. Уровни устойчивости *E. faecium* и *E. faecalis*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Беларуси

Класс антибиотиков	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминопенициллины (I+R) <sup>a</sup>	50	76	38	95
Гентамицин, высокая концентрация (R)	5*	0*	9*	0*
Ванкомицин (R)	51	0	39	3
Тейкопланин (R)	7*	0*	6*	0*
Линезолид (I+R)	49	0	37	3

\* Исследовано небольшое число изолятов (N < 30); процентную долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

<sup>a</sup> В группу аминопенициллинов входят амоксициллин и ампициллин.

### 6.1.3 Обсуждение

В 2012 г. сеть эпиднадзора за УПП Беларуси представила результаты ТЧА 386 изолятов, выделенных из образцов крови и СМЖ. По сравнению с другими видами было выделено небольшое число изолятов *E. coli*. Комбинация таких факторов, как низкое число изолятов, асимметричное распределение патогенов и высокие уровни устойчивости, указывает на избирательный подход к формированию выборки пациентов, например, включение в выборку пациентов с тяжелым заболеванием и эпизодами госпитализации и лечения антибиотиками в анамнезе, пациентов из отделений с высоким селективным давлением противомикробных препаратов (например, из ОРИТ) или пациентов, которые не отвечали на эмпирическую антибактериальную терапию. Таким образом, представленные уровни устойчивости следует интерпретировать с осторожностью и учитывать, что полученные результаты не обязательно применимы ко всем пациентам с инфекцией кровотока в Беларуси.

Тем не менее данные показывают, что устойчивость к цефалоспорином 3-го поколения, вероятно, опосредованная ESBL, характерна для обследованных пациентов в целом. Полученный низкий процент устойчивости к карбапенему мог быть связан с использованием устаревших пограничных значений CLSI. Это снижало чувствительность метода при определении низкого уровня устойчивости к карбапенему. Высокий уровень устойчивости к аминопенициллину у *E. faecalis* может быть связан с проблемами видовой идентификации (ошибочное включение *E. faecium*, обычно устойчивого к аминопенициллинам). Уровень MRSA сходен с таковым в странах, расположенных рядом с Беларусью (5). Устойчивость *S. pneumoniae* невозможно оценить из-за отсутствия данных. Высокие уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. настораживают; возможно, они связаны с распространением устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения.

Предложения по улучшению репрезентативности данных эпиднадзора включают увеличение числа изолятов (за счет участия большего количества больниц и отделений различных типов из разных географических областей Беларуси), а также содействие включению в выборку всех пациентов с признаками инфекции кровотока до начала лечения. Кроме того, значительная доля пациентов с такими неизвестными характеристиками, как пол, возрастная категория и отделение больницы, указывает на необходимость уделять больше внимания заполнению регистрационных бланков для изолятов.

Авторы рассматривают данные, полученные из Беларуси, как **данные уровня В**. Имеются признаки того, что они не являются репрезентативными для целевой популяции, однако в целом результаты ТЧА кажутся надежными. Данные позволяют представить характер распределения устойчивости в медицинских учреждениях страны, но процентную долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

## 6.2 Бывшая югославская Республика Македония

### 6.2.1 Организация эпиднадзора

В бывшей югославской Республике Македонии все результаты планового ТЧА клинических бактериологических культур собирают на бумажных носителях ежемесячно в 6 микробиологических лабораториях. Сбор данных осуществляет национальная группа по сбору данных CAESAR независимо от национальной системы эпиднадзора за УПП, руководство которой осуществляет Институт общественного здравоохранения. После получения данных проводится проверка их качества и согласованности, данные с ошибками отправляются обратно в лаборатории и, если возможно, исправляются. Для микроорганизмов с высоким уровнем устойчивости перед включением результатов в окончательный набор данных требуется подтверждающее тестирование. Подгруппа результатов ТЧА, относящихся ко всем первым изолятам микроорганизмов, указанных в CAESAR и выделенных из крови и СМЖ за период с 1 января 2013 г. по 1 декабря 2013 г., была отправлена в CAESAR.

Из 23 лабораторий-участников (государственных и частных) 6 оказывают диагностическую поддержку примерно 70% больниц, включая академические, клинические и общего профиля. Шесть лабораторий географически располагаются в западной части страны. Восточная часть, где находится один большой клинический центр и несколько больниц общего профиля, не была охвачена исследованием.

Для определения чувствительности к противомикробным препаратам в основном используются автоматические анализаторы, хотя в своей повседневной работе лаборатории также используют диско-диффузионный метод. Одна лаборатория для определения МПК использует градиентный тест. При обнаружении микроорганизмов с высоким уровнем устойчивости

или необычных фенотипов для подтверждения результатов используют градиентный тест. Пока в стране нет лабораторий клинической микробиологии, аккредитованных национальным институтом по аккредитации, но все лаборатории участвовали в международных программах (UK NEQAS) внешнего контроля качества (в 2013 и 2014 г.).

Лаборатории обязаны придерживаться национальных рекомендаций по использованию бактериологических методов для определения устойчивости к конкретным препаратам. Лаборатории все еще придерживаются стандартов CLSI при выборе методов и интерпретации результатов ТЧА, но постепенно переходят на методологию EUCAST в качестве национального стандарта. Рекомендации EUCAST переведены и направлены во все лаборатории, проведены рабочие семинары по внедрению методологии EUCAST, и лаборатории находятся в процессе закупки дисков с противомикробными препаратами, соответствующих стандартам EUCAST. Следуя национальным клиническим рекомендациям, исследование гемокультуры производят у всех поступающих в стационар пациентов с подозрением на наличие инфекции кровотока (сепсиса); анализ СМЖ – у пациентов с подозрением на менингит. Затраты на бактериологические культуральные исследования возмещаются через Национальный фонд медицинского страхования. Число исследованных гемокультур незначительно из-за недостатка финансирования.

### 6.2.2 Результаты

В таблице 10 показаны характеристики пациентов (с разбивкой по отдельным патогенам), у которых в бывшей югославской Республике Македонии в 2013 г. было получено 189 изолятов. Устойчивость представителей семейства *Enterobacteriaceae* превышала 50% ко всем испытанным противомикробным препаратам. Исключением оказалась устойчивость *K. pneumoniae* к фторхинолонам (26%) и устойчивость обоих видов (*E. coli* и *K. pneumoniae*) к карбапенемам (0%) (табл. 11). В целом, устойчивость *Acinetobacter* spp. превышала 40% (табл. 12); в частности, устойчивость к карбапенемам составляла 71%. Сорок один процент изолятов *S. aureus* относились к MRSA (табл. 13). Важно отметить, что исследовали лишь незначительное число изолятов *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. pneumoniae* и *Enterococcus* spp., поэтому процентную долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью (табл. 14 и 15).

**Таблица 10. Характеристики пациентов, у которых в бывшей югославской Республике Македонии в 2013 г. получено 189 изолятов, в разбивке по отдельным патогенам**

Патоген	Общее число изолятов (N)	Источник изолятов (%)		Пол (%)			Возрастная категория (годы) (%)					Отделение больницы (%)		
		Кровь	СМЖ	Мужчины	Женщины	Неизвестно	0–4	5–19	20–64	≥ 65	Неизвестно	ОРИТ	Не-ОРИТ	Неизвестно
<i>E. coli</i>	50	98	2	52	42	6	12	4	50	16	18	14	40	46
<i>K. pneumoniae</i>	35	100	0	46	17	37	63	0	29	6	2	49	37	14
<i>P. aeruginosa</i>	5	100	0	60	40	0	20	0	80	0	0	20	60	20
<i>Acinetobacter</i> spp.	17	100	0	65	35	0	18	0	53	12	17	47	35	18
<i>S. aureus</i>	55	100	0	58	36	6	13	2	40	31	14	4	40	56
<i>S. pneumoniae</i>	5	60	40	60	40	0	20	20	60	0	0	0	60	40
<i>E. faecalis</i>	18	100	0	61	33	6	6	0	50	33	11	11	50	39
<i>E. faecium</i>	4	100	0	100	0	0	0	0	75	25	0	0	50	50

### 6.2.3 Обсуждение

В 2013 г. от сети эпиднадзора за УПП бывшей югославской Республики Македонии были получены результаты ТЧА для 189 изолятов, выделенных из крови или СМЖ. По сравнению с другими видами выделено небольшое число штаммов *E. coli*. Сочетание таких факторов, как низкое число изолятов, асимметричное распределение патогенов и высокие уровни устойчивости,

указывает на избирательный подход к формированию выборки пациентов, например, включение в выборку пациентов, страдающих серьезными заболеваниями, с эпизодами госпитализации и антибиотикотерапией в анамнезе, пациентов из отделений, в которых широко используются противомикробные препараты (селективное давление антибиотиков, например, в ОРИТ) или пациентов, “не отвечающих” на эмпирическую противомикробную терапию. Исходя из этого, сообщенные уровни устойчивости следует интерпретировать с осторожностью и учитывать, что результаты не обязательно применимы ко всем пациентам с инфекцией кровотока в бывшей югославской Республике Македонии.

**Таблица 11. Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в бывшей югославской Республике Македонии**

Класс антибиотиков	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминопенициллины (R) <sup>a</sup>	10*	70*	НД	НД
Цефалоспорины 3-го поколения (R) <sup>b</sup>	49	59	35	89
Цефалоспорины 3-го поколения (I+R) <sup>b</sup>	49	59	35	89
Аминогликозиды (R) <sup>c</sup>	50	50	35	83
Фторхинолоны (R) <sup>d</sup>	50	52	35	26
Фторхинолоны (I+R) <sup>d</sup>	50	52	35	26
Карбапенемы (R) <sup>e</sup>	48	0	35	0
Карбапенемы (I+R) <sup>e</sup>	48	0	35	0

НД: нет данных.

\* Исследовано небольшое число изолятов (N < 30); процентную долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

<sup>a</sup> В группу аминопенициллинов входят амоксициллин и ампициллин.

<sup>b</sup> В группу цефалоспоринов 3-го поколения входят цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим.

<sup>c</sup> В группу аминогликозидов входят амикацин, гентамицин и тобрамицин.

<sup>d</sup> В группу фторхинолонов входят цiproфлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин.

<sup>e</sup> В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем.

**Таблица 12. Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в бывшей югославской Республике Македонии**

Класс антибиотиков	<i>P. aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминогликозиды (R) <sup>a</sup>	4*	25*	17*	41*
Амикацин (R)	5*	0*	0	–
Фторхинолоны (R) <sup>b</sup>	5*	20*	17*	88*
Пиперацillin/Пиперацillin-тазобактам (R)	5*	20*	НД	НД
Цефтазидим (R)	3*	0*	НД	НД
Карбапенемы (R) <sup>c</sup>	5*	20*	17*	71*
Карбапенемы (I+R) <sup>c</sup>	5*	40*	17*	71*

НД: нет данных; –: доля устойчивости не рассчитывалась.

\* Исследовано небольшое число изолятов (N < 30); процентную долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

<sup>a</sup> В группу аминогликозидов входят гентамицин и тобрамицин.

<sup>b</sup> В группу фторхинолонов входят цiproфлоксацин и левофлоксацин.

<sup>c</sup> В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем.



**Таблица 13. Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в бывшей югославской Республике Македонии**

Класс антибиотиков	<i>S. aureus</i>	
	N	Устойчивость (%)
MRSA (R) <sup>a</sup>	54	41
Фторхинолоны (R) <sup>b</sup>	53	9
Рифампицин (R)	47	11
Линезолид (R)	53	0

<sup>a</sup> Штаммы учитывают, как MRSA, если они устойчивы к одному или нескольким из следующих антибиотиков: метициллин, оксациллин, флуоклоксациллин, клоксациллин, диклоксациллин или цефокситин.

<sup>b</sup> В группу фторхинолонов входят ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и норфлоксацин.

**Таблица 14. Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в бывшей югославской Республике Македонии**

Класс антибиотиков	<i>S. pneumoniae</i>	
	N	Устойчивость (%)
Пенициллины (R) <sup>a</sup>	5*	40*
Пенициллины (I+R) <sup>a</sup>	5*	40*
Макролиды (R) <sup>b</sup>	5*	60*
Макролиды (I+R) <sup>b</sup>	5*	60*
Цефалоспорины 3-го поколения (R) <sup>c</sup>	5*	0*
Цефалоспорины 3-го поколения (I+R) <sup>c</sup>	5*	20*
Фторхинолоны (R) <sup>d</sup>	4*	0*
Моксифлоксацин (R)	4*	0*

\* Исследовано небольшое число изолятов (N < 30); процентную долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

<sup>a</sup> В группу пенициллинов входят пенициллин и оксациллин, клинически значимые пограничные значения неизвестны.

<sup>b</sup> В группу макролидов входят эритромицин, кларитромицин и азитромицин.

<sup>c</sup> В группу цефалоспоринов 3-го поколения входят цефотаксим и цефтриаксон.

<sup>d</sup> В группу фторхинолонов входят ципрофлоксацин, офлоксацин и норфлоксацин.

**Таблица 15. Уровни устойчивости *E. faecium* и *E. faecalis*, выделенных из образцов крови и СМЖ в бывшей югославской Республике Македонии**

Класс антибиотиков	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминопенициллины (I+R) <sup>a</sup>	15*	33*	4*	100*
Гентамицин, высокая концентрация (R)	16*	69*	4*	100*
Ванкомицин (R)	18*	0*	4*	75*
Тейкопланин (R)	15*	0*	4*	50*
Линезолид (I+R)	17*	0*	4*	25*

\* Исследовано небольшое число изолятов (N < 30); процентную долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

<sup>a</sup> В группу аминопенициллинов входят амоксициллин и ампициллин.

Получено неожиданно низкое число изолятов *S. pneumoniae*. Это связано с тем, что при пневмонии чаще берут не образец крови или СМЖ, а образец другого материала (например, мокроты). Устойчивые к карбапенему изоляты *K. pneumoniae* были выделены из обычно стерильных участков. В бывшей югославской Республике Македонии устойчивые к карбапенему штаммы *K. pneumoniae* обнаружены в других образцах (например, в моче), но пока еще не в образцах крови или СМЖ (д-р Golubinka Bosevska, Институт общественного здравоохранения, персональное сообщение, 26 ноября 2014 г.). Хотя было исследовано небольшое число изолятов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., уровни устойчивости этих внутрибольничных патогенов вызывают беспокойство и могут отражать их распространение в медицинских учреждениях.

Предложения по улучшению репрезентативности данных эпиднадзора включают увеличение числа участвующих в исследовании типов больниц и отделений из различных географических регионов, а также содействие включению в выборку всех пациентов с признаками инфекции кровотока до начала лечения. Кроме того, с целью уменьшения доли пациентов с неизвестными характеристиками, такими как пол, возрастная категория и отделение больницы, следует уделять больше внимания заполнению регистрационных форм для изолятов.

Авторы считают, что полученные из бывшей югославской Республики Македонии данные следует отнести к **данным уровня В**. Имеются признаки того, что они не являются репрезентативными для целевой популяции, но в целом результаты ТЧА, по-видимому, являются надежными. Данные позволяют определить профили устойчивости микроорганизмов в медицинских учреждениях страны, однако долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

## 6.3 Сербия

### 6.3.1 Организация эпиднадзора

Сеть Сербии, в которую входят 14 микробиологических лабораторий, дважды в год (за 6-месячные периоды – с 1 января по 30 июня и с 1 июля по 31 декабря) собирает все результаты планового ТЧА первых образцов крови и СМЖ, из которых выделены микроорганизмы, указанные в CAESAR.

Данные поступают в Национальную референс-лабораторию по УПП (Центр микробиологии Воеводинского института общественного здравоохранения) в Нови-Саде (Сербия). После получения данных проверяют их качество и согласованность, при обнаружении ошибок данные направляют обратно в лаборатории, где они, если возможно, исправляются. Затем данные загружают в национальную базу данных WHONET.

Диагностическую поддержку больницам общего профиля, академическим и высокоспециализированным больницам, в том числе крупнейшим клиническим центрам страны, предоставляют 14 лабораторий-участников. Они географически рассеяны и охватывают около 50% населения.

Для исследования чувствительности к противомикробным препаратам в основном используется диско-диффузионный метод; в некоторых лабораториях вместе с диско-диффузионным методом используют автоматические анализаторы и, при необходимости, градиентный тест в соответствии со стандартами CLSI. Переход на стандарты EUCAST планируется осуществить до конца 2015 г.

Несколько лабораторий аккредитованы в соответствии со стандартом Международной организации по стандартизации (ISO)/Международной электротехнической комиссии 17025, и некоторые – в соответствии со стандартами ISO 9001 и ISO 14001. Все 14 лабораторий имеют системы внутрилабораторного контроля качества и принимали участие в национальной и международной (UK NEQAS) BOK. Регулярной национальной программы по BOK нет. Референс-лаборатории номинируются Министерством здравоохранения, но финансирования недостаточно, нет возможности выделить дополнительный персонал и отправка отчетов и бактериальных штаммов в референс-лаборатории не регламентирована, а происходит на добровольной основе. Отсутствуют опубликованные национальные рекомендации по использованию бактериологических методов для ТЧА.

Гемокультуры получают у всех пациентов с подозрением на инфекцию кровотока (сепсис), а образцы СМЖ – у пациентов с подозрением на менингит. Затраты на бактериологические культуральные исследования возмещаются через Национальный фонд медицинского страхования.

### 6.3.2 Результаты

В таблице 16 представлены характеристики пациентов, у которых в Сербии в 2013 г. было получено 1465 изолятов (с разбивкой по отдельным патогенам). У *E. coli* устойчивость превышала 25% для всех исследованных противомикробных препаратов кроме карбапенемов (3%, табл. 17). Устойчивость *K. pneumoniae* варьировала от 36% к карбапенемам до 88% к цефалоспорином 3-го

**Таблица 16. Характеристики пациентов, у которых в Сербии в 2013 г. было выделено 1465 изолятов, с разбивкой по отдельным патогенам**

Патоген	Общее число изолятов (N)	Источник изолятов (%)		Пол (%)			Возрастная категория (годы) (%)				Отделение больницы (%)		
		Кровь	СМЖ	Мужчины	Женщины	Неизвестно	0–4	5–19	20–64	≥ 65	ОРИТ	Не-ОРИТ	Неизвестно
<i>E. coli</i>	199	98	2	45	54	1	12	11	47	30	9	86	5
<i>K. pneumoniae</i>	307	97	3	60	34	6	17	8	47	28	31	65	4
<i>P. aeruginosa</i>	109	95	5	57	40	3	9	4	53	34	27	70	3
<i>Acinetobacter</i> spp.	392	91	9	61	37	2	14	4	57	25	38	60	2
<i>S. aureus</i>	270	100	0	59	38	3	17	8	50	25	14	79	7
<i>S. pneumoniae</i>	42	55	45	50	48	2	10	2	69	19	50	45	5
<i>E. faecalis</i>	78	100	0	67	27	6	13	3	53	32	24	73	3
<i>E. faecium</i>	68	100	0	79	19	2	18	6	44	32	21	78	1

**Таблица 17. Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Сербии**

Класс антибиотика	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминопенициллины (R) <sup>a</sup>	191	69	НД	НД
Цефалоспорины 3-го поколения (R) <sup>b</sup>	195	32	304	88
Цефалоспорины 3-го поколения (I+R) <sup>b</sup>	195	33	304	88
Аминогликозиды (R) <sup>c</sup>	198	30	307	78
Фторхинолоны (R) <sup>d</sup>	190	27	293	67
Фторхинолоны (I+R) <sup>d</sup>	190	29	293	73
Карбапенемы (R) <sup>e</sup>	199	3	306	36
Карбапенемы (I+R) <sup>e</sup>	199	3	306	38

НД: нет данных.

<sup>a</sup> В группу аминопенициллинов входят амоксициллин и ампициллин.

<sup>b</sup> В группу цефалоспоринов 3-го поколения входят цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидин.

<sup>c</sup> В группу аминогликозидов входят амикацин, гентамицин и тобрамицин.

<sup>d</sup> В группу фторхинолонов входят ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин.

<sup>e</sup> В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем.

**Таблица 18. Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Сербии**

Класс антибиотиков	<i>P. aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминогликозиды (R) <sup>a</sup>	99	51	369	91
Амикацин (R)	109	40	0	–
Фторхинолоны (R) <sup>b</sup>	106	47	386	91
Пиперациллин/Пиперациллин-тазобактам (R)	106	19	НД	НД
Цефтазидим (R)	108	44	НД	НД
Карбапенемы (R) <sup>c</sup>	109	47	392	93
Карбапенемы (I+R) <sup>c</sup>	109	48	392	93

НД: нет данных; –: устойчивость не рассчитывалась.

<sup>a</sup> В группу аминогликозидов входят гентамицин и тобрамицин.

<sup>b</sup> В группу фторхинолонов входят цiproфлоксацин и левофлоксацин.

<sup>c</sup> В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем.

**Таблица 19. Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Сербии**

Класс антибиотиков	<i>S. aureus</i>	
	N	Устойчивость (%)
MRSA (R) <sup>a</sup>	270	42
Фторхинолоны (R) <sup>b</sup>	249	33
Рифампицин (R)	213	10
Линезолид (R)	161	0

<sup>a</sup> Штаммы учитывают, как MRSA, если они устойчивы к одному или нескольким из следующих антибиотиков: метициллин, оксациллин, флуоксациллин, клксациллин, диклоксациллин или цефокситин.

<sup>b</sup> В группу фторхинолонов входят цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и норфлоксацин.

поколения. У *P. aeruginosa* обнаружены уровни устойчивости в пределах 19–51%, а устойчивость *Acinetobacter* spp. в целом превышала 90% (табл. 18). Сорок два процента изолятов *S. aureus* принадлежали к MRSA (табл. 19). Девятнадцать процентов изолятов *S. pneumoniae* были устойчивы к пенициллинам (табл. 20). Сорок один процент изолятов *E. faecalis* был устойчив к аминопенициллину (табл. 21). Устойчивость к ванкомицину составляла 9% для *E. faecalis* и 75% для *E. faecium*. У 2% изолятов *E. faecium* обнаружена устойчивость к линезолиду.

### 6.3.3 Обсуждение

В 2013 г. сеть эпиднадзора за УПП Сербии представила результаты ТЧА 1465 изолятов, выделенных из крови и СМЖ. По сравнению с другими видами было выделено небольшое число изолятов *E. coli*. В целом обнаружены высокие уровни устойчивости. Комбинация таких факторов, как относительно низкое число изолятов, асимметричное распределение патогенов и высокие уровни устойчивости указывает на избирательный подход к формированию выборки пациентов (например, включение в выборку пациентов с более тяжелой формой заболевания или пациентов, которые не отвечали на антибактериальную терапию). Таким образом, представленные уровни устойчивости нужно интерпретировать с осторожностью и учитывать, что полученные результаты не обязательно распространяются на всех пациентов с инфекцией кровотока в Сербии.

Таблица 20. Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Сербии

Класс антибиотиков	<i>S. pneumoniae</i>	
	N	Устойчивость (%)
Пенициллины (R) <sup>a</sup>	42	19
Пенициллины (I+R) <sup>a</sup>	42	21
Макролиды (R) <sup>b</sup>	41	29
Макролиды (I+R) <sup>b</sup>	41	29
Цефалоспорины 3-го поколения (R) <sup>c</sup>	33	0
Цефалоспорины 3-го поколения (I+R) <sup>c</sup>	33	0
Фторхинолоны (R) <sup>d</sup>	11*	0*
Моксифлоксацин (R)	0	–

–: устойчивость не рассчитывалась.

\* Исследовано небольшое число изолятов (N < 30); процентную долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

<sup>a</sup> В группу пенициллинов входят пенициллин и оксациллин; клинически значимые пограничные значения МПК неизвестны.

<sup>b</sup> В группу макролидов входят эритромицин, кларитромицин и азитромицин.

<sup>c</sup> В группу цефалоспоринов 3-го поколения входят цефотаксим и цефтриаксон.

<sup>d</sup> В группу фторхинолонов входят ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и норфлоксацин.

Таблица 21. Уровни устойчивости *E. faecium* и *E. faecalis*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Сербии

Класс антибиотиков	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминопенициллины (I+R) <sup>a</sup>	78	41	66	94
Гентамицин, высокая концентрация (R)	77	68	66	95
Ванкомицин (R)	78	9	68	75
Тейкопланин (R)	54	7	62	79
Линезолид (I+R)	67	0	61	2

<sup>a</sup> В группу аминопенициллинов входят амоксициллин и ампициллин.

Тем не менее в конкретной выборке пациентов обнаружен высокий уровень устойчивости к карбапенему у *K. pneumoniae* и очень высокий – к цефалоспорины 3-го поколения у *K. pneumoniae* и *E. coli*. Кроме того, наблюдалась высокая устойчивость к множеству антибиотиков у изолятов *Pseudomonas*, полученных у этих пациентов. Доли изолятов *Acinetobacter*, устойчивых ко всем исследованным группам антибиотиков, превышала 90%. У *E. faecalis* определялась высокая устойчивость к аминопенициллину. Этот результат может быть отражением проблем, связанных, скорее, с идентификацией видов (включение изолятов *E. faecium*, которые обычно устойчивы к аминопенициллинам), чем с действительно высокой устойчивостью *E. faecalis*. Частое выявление высокого уровня устойчивости к гентамицину в высокой концентрации стало неожиданностью; возможно, это связано с активностью дисков, которые использовались для тестирования устойчивости. Кроме того, устойчивых к линезолиду штаммов *E. faecium* было больше, чем ожидалось – 2%. Эти результаты могут отражать лабораторные ошибки и использование неподтвержденных результатов тестирования. Высокие уровни устойчивости госпитальных патогенных штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. вызывают озабоченность и могут свидетельствовать об их распространении в медицинских учреждениях.

Репрезентативность данных эпиднадзора в Сербии может быть повышена путем увеличения разнообразия участвующих в исследовании больниц и отделений, находящихся в разных регионах, а также за счет отказа от избирательного подхода к формированию выборки и содействия включению в выборку всех пациентов с признаками инфекции кровотока до начала лечения.

Авторы рассматривают данные, полученные из Сербии, как **данные уровня В**. Имеются признаки того, что они не являются репрезентативными для целевой популяции, однако в целом результаты ТЧА кажутся надежными. Данные позволяют представить характер распределения устойчивости в медицинских учреждениях страны, но процентную долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

## 6.4 Турция

### 6.4.1 Организация эпиднадзора

Национальная система эпиднадзора за УПП была создана в Турции в 2011 г. Данные собирает национальная референс-лаборатория по УПП, находящаяся в ведении Института общественного здравоохранения при Министерстве здравоохранения Турции. Результаты ТЧА изолятов, выделенных из культур крови и СМЖ, поступают от лабораторий-участников в стандартную базу данных с 6-месячными интервалами. После поступления данных проводится проверка их качества и согласованности, ошибочные данные направляются обратно в лаборатории и, по возможности, исправляются. После этих действий данные преобразуются в формат данных CAESAR с использованием утилиты BacLink в WHONET. Подгруппа результатов ТЧА с результатами исследования всех первичных образцов крови и СМЖ, из которых за период с 1 января по 31 декабря 2013 г. выделены указанные в CAESAR микроорганизмы, была отправлена в CAESAR.

Лаборатории-участники отбирались из разных географических регионов страны, чтобы отразить распределение населения. Из всех 77 лабораторий 35 являлись клиническими микробиологическими лабораториями при университетских больницах и 42 – клиническими микробиологическими лабораториями при государственных больницах.

Для определения чувствительности к противомикробным препаратам используют в основном автоматические анализаторы (57 лабораторий); 20 лабораторий используют диско-диффузионный метод и градиентный тест. При необходимости некоторые лаборатории используют комбинацию автоматических систем с диско-диффузионным методом или с градиентным тестом в соответствии со стандартами CLSI.

Во всех лабораториях внедрен внутрилабораторный контроль качества. Начиная с 2011 г., национальную программу ВОК осуществляет в лабораториях-участниках Институт общественного здравоохранения Турции (один раз в год). Лаборатории, входящие в сеть CAESAR, также принимают участие в международной ВОК (UK NEQAS). Турция опубликовала национальные рекомендации по бактериологическим методам тестирования чувствительности к противомикробным препаратам, которые были обновлены в 2014 г. Методология, используемая системой эпиднадзора за УПП, совместима с методологией CAESAR. В настоящее время лаборатории используют стандарты CLSI, однако к концу 2015 г. будут внедрены новые стандарты, основанные на рекомендациях EUCAST. В 2014 г. документация EUCAST была переведена на турецкий язык.

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями, гемокультуры получают от всех поступающих в стационар пациентов с подозрением на инфекцию кровотока; культуры СМЖ получают у пациентов с подозрением на менингит. При выявлении необычной устойчивости изоляты должны направляться в референс-центр для подтверждения. Расходы на бактериологические культуральные исследования возмещаются через Национальный фонд медицинского страхования.

### 6.4.2 Результаты

В таблице 22 показаны характеристики пациентов (с разбивкой по определенным патогенам), у которых в 2013 г. в Турции было получено 10 377 изолятов. Данные по *Acinetobacter* spp. начали собирать в рамках национальной системы эпиднадзора за УПП только в 2014 г., поэтому пока эти данные в отношении *Acinetobacter* spp. недоступны. Устойчивость *E. coli* превышала 20% ко всем исследованным противомикробным препаратам, за исключением карбапенемов (4%; табл. 23). Устойчивость *K. pneumoniae* к карбапенему составляла 11% при уровне устойчивости к другим противомикробным препаратам 30% или

выше. Устойчивость *P. aeruginosa* к карбапенемам равнялась 33% (табл. 24). Из всех исследованных изолятов *S. aureus* 26% принадлежали к MRSA, и сообщалось, что 2% были устойчивы к линезолиду (табл. 25). У 54% изолятов *S. pneumoniae* выявлена устойчивость к пенициллину (табл. 26). Устойчивость к ванкомицину составила 1% у *E. faecalis* и 23% у *E. faecium* (табл. 27). Сообщалось, что уровни устойчивости этих микроорганизмов к линезолиду составили 2% и 4% соответственно.

**Таблица 22. Характеристики пациентов, у которых в Турции в 2013 г. выделено 10 377 изолятов, с разбивкой по отдельным патогенам**

Патоген	Общее число изолятов (N)	Источник изолятов (%)		Пол (%)		Возрастная категория (годы) (%)					Отделение больницы (%)		
		Кровь	СМЖ	Мужчины	Женщины	0–4	5–19	20–64	≥ 65	Неизвестно	ОРИТ	Не-ОРИТ	Неизвестно
<i>E. coli</i>	3 286	99	1	51	49	7	7	38	34	14	19	77	4
<i>K. pneumoniae</i>	1 635	98	2	58	42	13	4	35	32	16	42	54	4
<i>P. aeruginosa</i>	1 123	97	3	59	41	8	7	33	36	16	45	53	2
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>S. aureus</i>	2 133	100	0	66	34	7	5	37	35	16	29	67	4
<i>S. pneumoniae</i>	147	94	6	65	35	6	7	36	25	26	18	76	6
<i>E. faecalis</i>	1 136	100	0	56	44	6	3	27	43	21	49	47	4
<i>E. faecium</i>	917	100	0	52	48	7	4	26	40	23	47	49	4

**Таблица 23. Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Турции**

Класс антибиотиков	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминопенициллины (R) <sup>a</sup>	1 424	67	НД	НД
Цефалоспорины 3-го поколения (R) <sup>b</sup>	2 223	44	1 168	56
Цефалоспорины 3-го поколения (I+R) <sup>b</sup>	2 223	45	1 168	59
Аминогликозиды (R) <sup>c</sup>	2 401	22	1 280	30
Фторхинолоны (R) <sup>d</sup>	2 020	41	1 171	34
Фторхинолоны (I+R) <sup>d</sup>	2 020	42	1 171	39
Карбапенемы (R) <sup>e</sup>	2 046	4	1 083	11
Карбапенемы (I+R) <sup>e</sup>	2 046	5	1 083	15

НД: нет данных.

<sup>a</sup> В группу аминопенициллинов входят амоксициллин и ампициллин.

<sup>b</sup> В группу цефалоспоринов 3-го поколения входят цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим.

<sup>c</sup> В группу аминогликозидов входят амикацин, гентамицин и тобрамицин.

<sup>d</sup> В группу фторхинолонов входят ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин.

<sup>e</sup> В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем.

### 6.4.3 Обсуждение

В 2013 г. результаты ТЧА 10 377 изолятов, полученных из крови или СМЖ, были предоставлены национальной системой эпиднадзора за УПП Турции. Неожиданным оказалось низкое число изолятов *S. pneumoniae*. Это может указывать на то, что посев крови у пациентов с тяжелой пневмонией не является рутинной процедурой и производится не слишком часто, и выборочное получение образцов может быть частично ответственным за высокие уровни устойчивости, обнаруженные у этого микроорганизма. В отношении других патогенов признаков избирательного подхода к формированию выборки пациентов не было выявлено. Вероятно, в Турции указанные уровни устойчивости являются репрезентативными для пациентов с инфекциями кровотока.

Высокие уровни устойчивости к карбапенемам, обнаруженные в Турции у *E. coli*, являются результатом крупной вспышки и последующего распространения штаммов ОХА-48 в стране (8). Высокий уровень устойчивости к карбапенемам также наблюдался у *P. aeruginosa* (9). Множественная лекарственная устойчивость *P. aeruginosa* – известная проблема, наблюдаемая в Турции. Устойчивость к линезолиду у *S. aureus* и энтерококков – редкое явление во всем мире. Таким образом, наблюдаемые уровни устойчивости, вероятно, отражают лабораторные ошибки и учет неподтвержденных результатов тестов.

**Таблица 24. Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Турции**

Класс антибиотиков	<i>P. aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминогликозиды (R) <sup>a</sup>	771	19	0	–
Амикацин (R)	656	11	0	–
Фторхинолоны (R) <sup>b</sup>	845	22	0	–
Пиперациллин/ Пиперациллин-тазобактам (R)	795	27	НД	НД
Цефтазидим (R)	785	26	НД	НД
Карбапенемы (R) <sup>c</sup>	821	33	0	–
Карбапенемы (I+R) <sup>c</sup>	821	36	0	–

НД: нет данных; –: устойчивость не рассчитывалась.

<sup>a</sup> В группу аминогликозидов входят гентамицин и тобрамицин.

<sup>b</sup> В группу фторхинолонов входят цiproфлоксацин и левофлоксацин.

<sup>c</sup> В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем.

**Таблица 25. Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Турции**

Класс антибиотиков	<i>S. aureus</i>	
	N	Устойчивость (%)
MRSA (R) <sup>a</sup>	1 136	26
Фторхинолоны (R) <sup>b</sup>	1 059	22
Рифампицин (R)	809	17
Линезолид (R)	1 125	2

<sup>a</sup> Штаммы учитывают, как MRSA, если они устойчивы к одному или нескольким из следующих антибиотиков: метициллин, оксациллин, флуоксациллин, клоксациллин, диклоксациллин или цефокситин.

<sup>b</sup> В группу фторхинолонов входят цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и норфлоксацин.



Таблица 26. Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Турции

Класс антибиотиков	<i>S. pneumoniae</i>	
	N	Устойчивость (%)
Пенициллины (R) <sup>a</sup>	82	54
Пенициллины (I+R) <sup>a</sup>	82	55
Макролиды (R) <sup>b</sup>	106	42
Макролиды (I+R) <sup>b</sup>	106	42
Цефалоспорины 3-го поколения (R) <sup>c</sup>	58	5
Цефалоспорины 3-го поколения (I+R) <sup>c</sup>	58	19
Фторхинолоны (R) <sup>d</sup>	79	0
Моксифлоксацин (R)	0	–

–: устойчивость не рассчитывалась.

<sup>a</sup> В группу пенициллинов входят пенициллин и оксациллин; для изолятов, выделенных у пациентов с менингитом, использовалось пограничное значение ( $R > 0,06$ ).

<sup>b</sup> В группу макролидов входят эритромицин, кларитромицин и азитромицин.

<sup>c</sup> В группу цефалоспоринов 3-го поколения входят цефотаксим и цефтриаксон.

<sup>d</sup> В группу фторхинолонов входят ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и норфлоксацин.

Таблица 27. Уровни устойчивости *E. faecium* и *E. faecalis*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Турции

Класс антибиотиков	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминопенициллины (I+R) <sup>a</sup>	788	5	638	99
Гентамицин, высокая концентрация (R)	561	25	434	49
Ванкомицин (R)	829	1	636	23
Тейкопланин (R)	538	0	411	18
Линезолид (I+R)	709	2	568	4

<sup>a</sup> В группу аминопенициллинов входят амоксициллин и ампициллин.

Для уменьшения доли пациентов с такими неизвестными характеристиками, как возрастная категория или отделение больницы, следует уделять больше внимания заполнению регистрационных бланков для изолятов.

Авторы рассматривают данные, поступившие из Турции, как **данные уровня А**. Они оцениваются как репрезентативные для целевой популяции, а результаты ТЧА, по-видимому, являются надежными. Данные позволяют дать адекватную оценку масштабов и тенденций в отношении УПП в стране.

## 6.5 Швейцария

### 6.5.1 Организация эпиднадзора

Швейцарский центр по изучению антибиотикоустойчивости был создан в 2004 г. в рамках национальной исследовательской программы. Он находится в ведении Института инфекционных болезней Бернского университета, и его работа финансируется Федеральным бюро общественного здравоохранения Швейцарии, швейцарской Конференцией кантональных министров общественного здравоохранения и Бернским университетом.

Двадцать лабораторий регулярно (еженедельно или ежемесячно) посылают в центральную базу данных все результаты планового ТЧА всех клинических бактериологических культур. Систематическое подтверждение полученных результатов не проводится. В CAESAR была представлена подгруппа результатов ТЧА (период с 1 января по 31 декабря 2013 г.), относящихся ко всем первым изолятам указанных в CAESAR микроорганизмов, полученным из культур крови и СМЖ.

Двадцать лабораторий-участников обеспечивают диагностику заболеваний у примерно 70% всех госпитализированных пациентов, а также обслуживают одну треть всех амбулаторных врачей. Лаборатории географически рассредоточены по всем регионам Швейцарии и включают университетские лаборатории, лаборатории больниц общего профиля и частные лаборатории.

Национальных рекомендаций по методам ТЧА нет. Большинство швейцарских лабораторий перешли с рекомендаций CLSI на рекомендации EUCAST (в период с 2011 по 2013 г.). В большинстве лабораторий используются автоматические анализаторы; необычные результаты ТЧА подтверждаются на местах; инвазивные изоляты *S. pneumoniae* отсылаются в национальный референс-центр для проведения ТЧА и серотипирования. Все лаборатории участвуют по крайней мере в одной национальной или международной программе ВОК. Исходя из этого, Швейцария приняла решение не участвовать в исследовании ВОК, которое проводится в рамках CAESAR. Гемокультуры получали у всех госпитализированных пациентов с подозрением на инфекцию кровотока; культуры СМЖ получали у пациентов с подозрением на менингит. Расходы на бактериологические культуральные исследования возмещаются через систему всеобщего медицинского страхования.

### 6.5.2 Результаты

В таблице 28 показаны характеристики пациентов (с разбивкой по отдельным патогенам), у которых в 2013 г. в Швейцарии было получено 7945 изолятов. Из бактерий семейства *Enterobacteriaceae* 7% были устойчивы к цефалоспорином 3-го поколения;

**Таблица 28. Характеристики пациентов, у которых в Швейцарии в 2013 г. было выделено 7945 изолятов, с разбивкой по отдельным патогенам**

Патоген	Общее число изолятов (N)	Источник изолятов (%)		Пол (%)		Возрастная категория (годы) (%)				Отделение больницы (%)	
		Кровь	СМЖ	Мужчины	Женщины	0–4	5–19	20–64	≥ 65	ОРИТ	Не-ОРИТ
<i>E. coli</i>	3 994	100	0	47	53	2	1	30	67	4	96
<i>K. pneumoniae</i>	708	99	1	60	40	3	1	33	63	7	93
<i>P. aeruginosa</i>	375	100	0	69	31	4	1	34	61	11	89
<i>Acinetobacter</i> spp.	54	98	2	59	41	7	0	37	56	11	89
<i>S. aureus</i>	1 413	100	0	65	35	3	3	33	61	8	92
<i>S. pneumoniae</i>	615	97	3	53	47	3	4	37	56	4	96
<i>E. faecalis</i>	462	100	0	67	33	5	1	23	71	9	91
<i>E. faecium</i>	324	100	0	62	38	2	1	38	59	15	85

Таблица 29. Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Швейцарии

Класс антибиотиков	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминопенициллины (R) <sup>a</sup>	3 687	49	НД	НД
Цефалоспорины 3-го поколения (R) <sup>b</sup>	3 983	7	707	7
Цефалоспорины 3-го поколения (I+R) <sup>b</sup>	3 983	8	707	8
Аминогликозиды (R) <sup>c</sup>	3 991	8	705	5
Фторхинолоны (R) <sup>d</sup>	3 992	16	706	6
Фторхинолоны (I+R) <sup>d</sup>	3 992	17	706	7
Карбапенемы (R) <sup>e</sup>	3 990	0	706	1
Карбапенемы (I+R) <sup>e</sup>	3 990	0	706	1

НД: нет данных.

<sup>a</sup> В группу аминопенициллинов входят амоксициллин и ампициллин.

<sup>b</sup> В группу цефалоспоринов 3-го поколения входят цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим.

<sup>c</sup> В группу аминогликозидов входят амикацин, гентамицин и тобрамицин.

<sup>d</sup> В группу фторхинолонов входят ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин.

<sup>e</sup> В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем.

Таблица 30. Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Швейцарии

Класс антибиотиков	<i>P. aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминогликозиды (R) <sup>a</sup>	375	5	52	10
Амикацин (R)	352	1	0	–
Фторхинолоны (R) <sup>b</sup>	374	10	53	11
Пиперациллин/Пиперациллин-тазобактам (R)	366	7	НД	НД
Цефтазидим (R)	357	6	НД	НД
Карбапенемы (R) <sup>c</sup>	372	9	53	11
Карбапенемы (I+R) <sup>c</sup>	372	10	53	11

НД: нет данных; –: устойчивость не рассчитывалась.

<sup>a</sup> В группу аминогликозидов входят гентамицин и тобрамицин.

<sup>b</sup> В группу фторхинолонов входят ципрофлоксацин и левофлоксацин.

<sup>c</sup> В группу карбапенемов входят имипенем и меропенем.

к карбапенемам устойчивость составляла 0% (*E. coli*) и 1% (*K. pneumoniae*) (табл. 29). Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. находились в диапазоне от 1% (амикацин для *P. aeruginosa*) до 11% (карбапенемы для *Acinetobacter* spp.; табл. 30). Пять процентов изолятов *S. aureus* относились к MRSA (табл. 31). Два процента изолятов *S. pneumoniae* были устойчивы к пенициллинам (табл. 32). Устойчивость *E. faecium* к аминопенициллинам составляла 81% (табл. 33). Устойчивость к ванкомицину была нулевой у обоих видов.

Таблица 31. Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Швейцарии

Класс антибиотиков	<i>S. aureus</i>	
	N	Устойчивость (%)
MRSA (R) <sup>a</sup>	1 408	5
Фторхинолоны (R) <sup>b</sup>	1 412	8
Рифампицин (R)	1 398	0
Линезолид (R)	731	0

<sup>a</sup> Штаммы учитывают, как MRSA, если они устойчивы к одному или нескольким из следующих антибиотиков: метициллин, оксациллин, флуоксациллин, клотаксациллин, диклоксациллин или цефокситин.

<sup>b</sup> В группу фторхинолонов входят ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и норфлоксацин.

Таблица 32. Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Швейцарии

Класс антибиотиков	<i>S. pneumoniae</i>	
	N	Устойчивость (%)
Пенициллины (R) <sup>a</sup>	545	2
Пенициллины (I+R) <sup>a</sup>	545	5
Макролиды (R) <sup>b</sup>	529	11
Макролиды (I+R) <sup>b</sup>	529	11
Цефалоспорины 3-го поколения (R) <sup>c</sup>	400	0
Цефалоспорины 3-го поколения (I+R) <sup>c</sup>	400	2
Фторхинолоны (R) <sup>d</sup>	458	3
Моксифлоксацин (R)	0	–

–: устойчивость не рассчитывалась.

<sup>a</sup> В группу пенициллинов входят пенициллин и оксациллин; для изолятов, выделенных у пациентов с менингитом, использовали пограничное значение ( $R > 0,06$ ).

<sup>b</sup> В группу макролидов входят эритромицин, кларитромицин и азитромицин.

<sup>c</sup> В группу цефалоспоринов 3-го поколения входят цефотаксим и цефтриаксон.

<sup>d</sup> В группу фторхинолонов входят ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и норфлоксацин.

Таблица 33. Уровни устойчивости *E. faecium* и *E. faecalis*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Швейцарии

Класс антибиотиков	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>	
	N	Устойчивость (%)	N	Устойчивость (%)
Аминопенициллины (I+R) <sup>a</sup>	410	1	282	81
Гентамицин, высокая концентрация (R)	141	13	108	37
Ванкомицин (R)	431	0	290	0
Тейкопланин (R)	0	–	0	–
Линезолид (I+R)	308	1	217	0

–: устойчивость не рассчитывалась.

<sup>a</sup> В группу аминопенициллинов входят амоксициллин и ампициллин.

### 6.5.3 Обсуждение

В 2013 г. результаты ТЧА 7945 изолятов, выделенных из крови и СМЖ, были предоставлены Швейцарской сетью эпиднадзора за устойчивостью к УПП. Не наблюдалось признаков избирательного подхода к формированию выборок пациентов. Исходя из этого, представленные уровни устойчивости, по-видимому, являются репрезентативными для пациентов с инфекцией кровотока в Швейцарии.

Уровни устойчивости у всех патогенов были сходными в Швейцарии и близко расположенных странах (5). В частности, наблюдался низкий процент устойчивых штаммов среди грамотрицательных бактерий. Определение чувствительности всех изолятов *S. pneumoniae* к цефалоспорином 3-го поколения проведено не было. Однако, поскольку уровни устойчивости низкие, не ожидается, что это намного сместило бы результаты. Устойчивость *Acinetobacter* spp. к карбапенемам была относительно высокой, что, вероятно, указывает на распространение штаммов, продуцирующих карбапенемазу, в медицинских учреждениях.

Авторы рассматривают данные, полученные из Швейцарии, как **данные уровня А**. Представленные данные оцениваются как репрезентативные для целевой популяции, и результаты ТЧА, по-видимому, являются надежными. Данные позволяют дать адекватную оценку масштаба и тенденций УПП в стране.

**ГЛАВА**

**7**



# Внешняя оценка качества (ВОК) данных CAESAR

## 7.1 Введение

Подготовлена панель из 6 лиофилизированных изолятов, и при контроле качества, который проведен UK NEQAS, обнаружено полное соответствие результатов, которые подтверждены в двух референс-лабораториях. В панель входили бактерии группы *A. baumannii*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. В общей сложности панели для ВОК были отправлены 4 ноября 2013 г. 131 участвующей в испытании лаборатории в 8 из 10 стран или областей, входящих в сеть CAESAR. Участникам было предложено вернуть результаты в течение 5 недель.

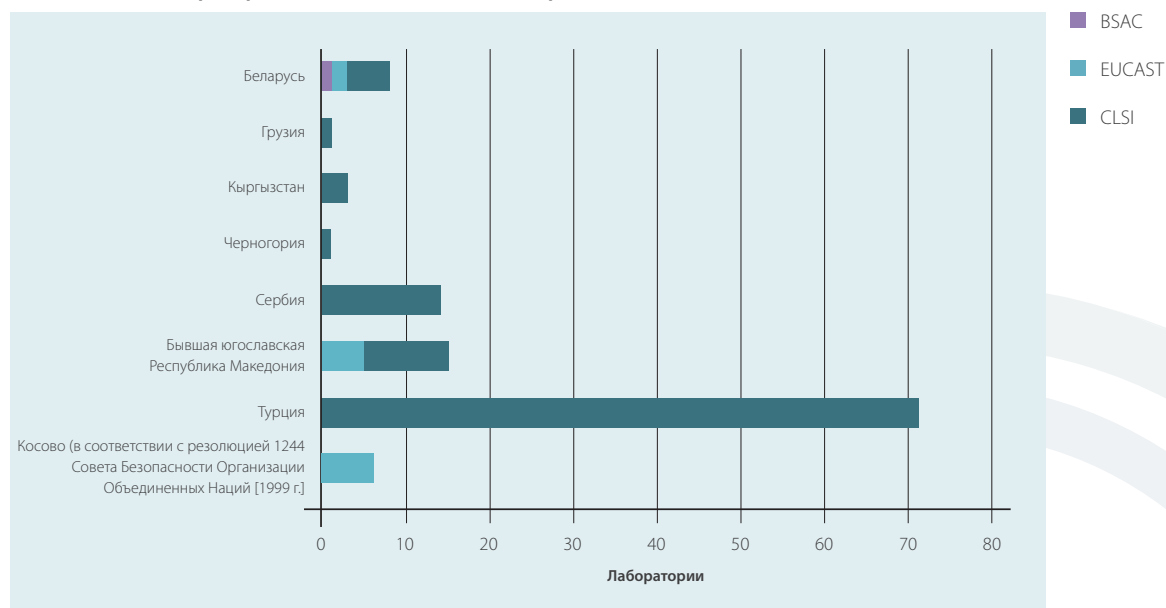
Результаты вернули 120 из 131 (92%) участника из 8 стран/областей: сеть лабораторий в Беларуси – 8/8; Грузия – 1/1; сеть лабораторий в Косово<sup>1</sup> – 6/7; сеть лабораторий в Кыргызстане – 3/3; Черногория – 1/1; сеть лабораторий в Сербии – 14/14; сеть лабораторий в бывшей югославской Республике Македонии – 15/16; сеть лабораторий в Турции – 72/78. Это те национальные сети эпиднадзора, которые отправили свои данные в международную сеть.

## 7.2 Результаты

### 7.2.1 Используемые методы и рекомендации

Распределение методов и рекомендаций, использованных участниками, исследовавшими образцы в рамках ВОК, представлено на рис. 2. Все участники следовали международным рекомендациям: CLSI (88%) и EUCAST или соответствующим EUCAST (14%). Используемые методы распределялись следующим образом: 49% лабораторий использовали автоматические анализаторы, 47% – диско-диффузионный метод; из остальных участников 2 лаборатории определяли МПК, одна использовала градиентный тест и 2 лаборатории не уточнили, какой метод они использовали.

Рис. 2. Число лабораторий и типы использованных рекомендаций



BSAC: Британское общество по антимикробной терапии

<sup>1</sup> В соответствии с Резолюцией 1244 (1999 г.) Совета Безопасности Организации Объединенных Наций.

## 7.2.2 Результаты определения чувствительности к противомикробным препаратам

Результаты, полученные участниками, были проверены, проанализированы и представлены в отчетах по отдельным лабораториям, которые впоследствии были загружены на защищенный веб-сайт UK NEQAS (10). В этих отчетах отражены данные каждой из лабораторий, а также общий объем данных, представленных всеми участниками, что позволяет лабораториям проводить соответствующие сравнения. Участники имеют возможность получить доступ к своим отчетам в любое время, а также скачать печатную копию. В целом, работа оценивалась как очень хорошая и соответствовала результатам, полученным в предыдущих обследованиях, проведенных с целью ВОК среди стран-участников, входящих в ЕС. Там, где наблюдались проблемы, они были связаны с пограничной чувствительностью. ВОК представляет собой ценный инструмент обеспечения качества ТЧА; он позволяет определить достоверность сравнения данных, полученных в разных лабораториях при проведении эпидемиологических исследований устойчивости. Отдельные изоляты описаны более подробно на следующих страницах; результаты в разбивке по странам даны в таблицах 34–39.

Чувствительность патогенов к исследованным противомикробным препаратам интерпретировалась следующим образом: умеренная устойчивость (I), устойчивость (R) или чувствительность (S).

Образец 1950 был представлен *A. baumannii* с чувствительностью ко всем исследованным референс-препаратам (табл. 34).

**Таблица 34. Группа *A. baumannii* (образец 1950): МПК, ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильные результаты, в разбивке по странам, территориям или областям**

Агент	Диапазон значений МПК (мг/л) референс-лаборатории		Ожидаемая интерпретация	Лаборатории, представившие правильные результаты (%)								
	От	До		EUCAST/CLSI	Беларусь	Грузия	Кыргызстан	МКД	Сербия	Турция	Черногория	Косово*
Амикацин	2	2	S/S	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Гентамицин	0,5	0,5	S/S	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Дорипенем	0,12	0,12	S/-	67	НД	НД	0	100	75	НД	НД	НД
Имипенем	0,12	0,25	S/S	100	0	100	93	100	100	100	100	83
Колистин	0,25	0,5	S/S	100	100	НД	100	100	100	НД	НД	100
Меропенем	0,25	0,25	S/S	100	0	100	100	100	99	100	100	100
Тобрамицин	1	1	S/S	100	НД	100	100	100	100	НД	НД	100
Ципрофлоксацин	0,25	0,5	S/S	100	100	100	93	100	99	100	100	100

МКД: бывшая югославская Республика Македония. МКД – сокращение по спецификации ISO.

НД: нет данных.

\*в соответствии с Резолюцией 1244 (1999 г.) Совета Безопасности Организации Объединенных Наций



Образец 1951 был представлен *E. coli* с устойчивостью к ампициллину/амоксциллину. Чувствительность к амоксициллину-клавулановой кислоте (ко-амоксиклав) была на грани (МПК 8 мг/л) в соответствии с пограничными значениями EUCAST и CLSI (табл. 35).

**Таблица 35. *E. coli* (образец 1951): МПК, ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильные результаты, в разбивке по странам, территориям или областям**

Агент	Диапазон значений МПК (мг/л) референс-лаборатории		Ожидаемая интерпретация	Лаборатории, представившие правильные результаты (%)							
	От	До		EUCAST/CLSI	Беларусь	Грузия	Кыргызстан	MKD	Сербия	Турция	Черногория
Амикацин	1	1	S/S	100	100	100	93	100	100	100	100
Амоксициллин	≥ 128	≥ 128	R/R	100	НД	100	100	100	91	НД	100
Амоксициллин-клавулановая кислота	8	8	S/S	100	100	100	100	100	97	100	100
Ампициллин	≥ 128	≥ 128	R/R	63	0	67	93	75	89	100	20
Гентамицин	≤ 0,06	0,5	S/S	100	100	100	93	100	100	100	100
Дорипенем	0,015	0,12	S/S	100	НД	НД	НД	100	93	НД	НД
Имипенем	0,12	0,12	S/S	100	100	100	100	100	100	100	83
Левифлоксацин	–	–	S*	100	100	100	100	100	100	НД	100
Меропенем	0,015	0,015	S/S	100	100	100	100	100	100	100	100
Офлоксацин	–	–	S*	100	НД	100	100	100	100	100	100
Пиперацillin-тазобактам	1	1	S/S	88	100	100	85	93	97	100	100
Тобрамицин	1	1	S/S	100	НД	100	93	100	91	НД	100
Цефотаксим	0,015	0,06	S/S	100	100	100	92	100	97	100	100
Цефтазидим	0,06	0,12	S/S	88	100	100	80	100	94	100	83
Цефтриаксон	0,06	0,06	S/S	100	100	100	100	100	97	100	83
Ципрофлоксацин	0,015	0,015	S/S	100	100	100	100	100	99	100	83
Эртапенем	≤ 0,004	0,008	S/S	100	100	НД	50	100	100	100	100
Потверждение наличия ESBL	–	–	Результат отрицательный	100	НД	НД	90	100	98	100	100

MKD: бывшая югославская Республика Македония. MKD – аббревиатура по спецификации ISO.

НД: нет данных.

\* Результаты основаны на консенсусе участников, поскольку не было получено результатов из референс-лабораторий.

<sup>†</sup> в соответствии с Резолюцией 1244 (1999 г.) Совета Безопасности Организации Объединенных Наций.

Образец 1952 был представлен *K. pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазу OXA-48. Изоляты, продуцирующие ферменты типа OXA-48, часто демонстрируют пограничную устойчивость к карбапенемам и все могут оказаться чувствительными к цефалоспорином. В референс-тестах на МПК этот изолят был устойчив к эртапенему при пограничных значениях, рекомендованных как EUCAST, так и CLSI (МПК эртапенема 8–64 мг/л), демонстрировал промежуточную устойчивость как к имипенему, так и к меропенему (согласно пограничным значениям EUCAST), но был устойчив к обоим агентам (согласно пограничным значениям CLSI) (МПК имипенема и меропенема 4 мг/л). МПК в референс-тестах для дорипенема составляла 1–4 мг/л, что охватывает зону чувствительности/умеренной устойчивости согласно пограничным значениям EUCAST и находится в диапазоне от чувствительности до устойчивости согласно пограничным значениям CLSI (табл. 36).

**Таблица 36. *K. pneumoniae* (образец 1952): МПК, ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильные результаты, в разбивке по странам, территориям или областям**

Агент	Диапазон значений МПК (мг/л) референс-лаборатории		Ожидаемая интерпретация	Лаборатории, представившие правильные результаты (%)								
	От	До		EUCAST/CLSI	Беларусь	Грузия	Кыргызстан	MKD	Сербия	Турция	Черногория	Косово <sup>†</sup>
Амикацин	0,5	2	S/S	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Амоксициллин	≥ 128	≥ 128	R/R	100	НД	100	100	100	100	100	НД	100
Амоксициллин-клавулановая кислота	≥ 128	≥ 128	R/R	100	100	100	100	100	95	100	100	100
Ампициллин	≥ 128	≥ 128	R/R	100	100	67	100	100	100	100	100	100
Гентамицин	0,25	0,5	S/S	100	100	100	100	100	100	100	100	83
Дорипенем	–	–	S/I, S/R*	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Имипенем	4	4	I/R	38	0	0	33	7	21	0	0	40
Левифлоксацин	–	–	S*	100	100	100	100	100	100	100	NA	100
Меропенем	4	4	I/R	0	0	0	17	15	21	0	0	50
Офлоксацин	–	–	S*	100	НД	100	100	100	100	100	100	100
Пиперациллин-тазобактам	≥ 128	≥ 128	R/R	100	100	100	92	100	96	100	100	100
Тобрамицин	0,25	0,25	S/S	100	НД	100	100	100	97	НД	НД	75
Цефотаксим	2	2	I/I	38	0	33	23	36	22	100	100	17
Цефтазидим	1	1	S/S	75	100	100	80	100	96	100	100	40
Цефтриаксон	1	1	S/S	71	100	100	83	69	94	0	0	67
Ципрофлоксацин	0,03	0,03	S/S	100	100	100	100	93	97	100	100	100
Эртапенем	8	64	R/R	100	100	НД	50	92	96	100	100	100
Подтверждение наличия ESBL	–	–	Результат отрицательный	80	NA	НД	100	100	92	100	100	33

MKD: Бывшая югославская Республика Македония. MKD – аббревиатура по спецификации ISO.

НД: нет данных.

\* Результаты основаны на консенсусе участников, поскольку не было получено результатов из референс-лабораторий.

† в соответствии с Резолюцией 1244 (1999 г.) Совета Безопасности Организации Объединенных Наций.

Образец 1953 был представлен MRSA.

**Таблица 37. *S. aureus* (образец 1953): МПК, ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильные результаты, в разбивке по странам, территориям или областям**

Агент	Диапазон значений МПК (мг/л) референс-лаборатории		Ожидаемая интерпретация	Лаборатории, представившие правильные результаты (%)							
	От	До		EUCAST/CLSI	Беларусь	Грузия	Кыргызстан	MKD	Сербия	Турция	Черногория
Ванкомицин	0,5	1	S/S	100	100	100	100	100	99	100	80
Гентамицин	0,25	0,5	S/S	100	100	100	100	93	97	100	83
Клиндамицин	≥ 128	≥ 128	R/R	88	100	100	100	86	87	100	100
Оксациллин	≥ 128	≥ 128	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100
Пенициллин	≥ 128	≥ 128	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100
Рифампин	≤ 0,004	0,008	S/S	100	100	НД	86	73	65	100	75
Тейкопланин	0,5	1	S/S	100	НД	НД	100	100	98	НД	50
Тетрациклин	0,25	0,5	S/S	100	100	100	100	100	100	100	83
Фузидиновая кислота	0,12	0,25	S/-	100	НД	НД	80	100	98	100	83
Цефикситин	≥ 128	≥ 128	R/R	100	100	100	93	100	98	100	50
Ципрофлоксацин	≥ 128	≥ 128	R/R	100	100	100	93	100	100	100	100
Эритромицин	≥ 128	≥ 128	R/R	100	НД	100	100	100	99	100	100

MKD: бывшая югославская Республика Македония. MKD – аббревиатура по спецификации ISO.

НД: нет данных.

# в соответствии с Резолюцией 1244 (1999 г.) Совета Безопасности Организации Объединенных Наций.

Образец 1954 был представлен *S. pneumoniae* с множественной устойчивостью. Микроорганизм продемонстрировал устойчивость ко всем исследованным референс-агентам, за исключением левофлоксацина и моксифлоксацина (табл. 38). Для *S. pneumoniae* с отсутствием механизма устойчивости к пенициллину МПК составляли  $\leq 0,06$  мг/л. Для изолятов с более высокими уровнями МПК интерпретация чувствительности к пенициллину зависит от локализации инфекции. Пациенты с пневмонией, вызванной штаммами с промежуточной чувствительностью (МПК 0,12–2 мг/л) отвечали на лечение пенициллином, ампициллином или амоксициллином в зависимости от дозы препарата. Следовательно, такие штаммы, если они выделены при пневмонии, могут считаться чувствительными. Маловероятно, что пациенты с менингитом, вызванным штаммами с МПК пенициллина  $> 0,06$  мг/л, будут отвечать на лечение, и в этой ситуации такие штаммы должны рассматриваться как устойчивые. В рекомендации как EUCAST, так и CLSI, включены варианты внесения в отчет данных о чувствительности в зависимости от локализации инфекции. Хотя в рекомендациях EUCAST пограничные значения для изолятов, не относящихся к тем, которые выделены при менингите, составляют  $S \leq 0,06$  мг/л и  $R > 2$  мг/л, в примечаниях указано, что изоляты с МПК выше 0,06 мг/л чувствительны к более высоким дозам, применяемым при лечении пневмонии, причем пограничные значения зависят от дозы препарата. При таком

**Таблица 38. *S. pneumoniae* (образец 1954): МПК, ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильные результаты, в разбивке по странам, территориям или областям**

Агент	Диапазон значений МПК (мг/л) референс-лаборатории		Ожидаемая интерпретация	Лаборатории, представившие правильные результаты (%)							
	От	До		EUCAST/CLSI	Беларусь	Грузия	Кыргызстан	MKD	Сербия	Турция	Черногория
Клиндамицин	> 256	> 256	R/–	88	100	100	100	100	98	100	100
Левофлоксацин	1	1	S	100	100	100	91	100	97	НД	НД
Моксифлоксацин	0,06	0,12	S	100	100	100	100	100	100	НД	100
Норфлоксацин	–	–	S/–*	100	НД	100	100	100	92	100	100
Оксациллин (скрининг на агаре)	–	–	R	100	100	100	100	100	98	100	100
Пенициллин	4	8	–	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Менингит			R/R	100	НД	НД	70	25	56	100	100
Пневмония			R/R	100	НД	НД	100	100	92	100	67
Цефотаксим	8	16		НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Менингит			R/R	100	НД	67	83	100	93	100	67
Пневмония			R/R	100	НД	67	83	67	84	100	67
Цефтриаксон	8	8		НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Менингит			R/R	88	НД	33	75	100	97	100	67
Пневмония			R/R	88	НД	33	75	62	82	100	100
Эритромицин	$\geq 128$	$\geq 128$	R	100	100	100	100	100	100	100	100

MKD: бывшая югославская Республика Македония. MKD – аббревиатура по спецификации ISO.

НД: нет данных.

\* Результаты основаны на консенсусе участников, поскольку не было получено результатов из референс-лабораторий.

# в соответствии с Резолюцией 1244 (1999 г.) Совета Безопасности Организации Объединенных Наций.

распределении используется наименьшая из высоких доз, установленная EUCAST для определения пограничных значений при лечении пневмонии ( $S \leq 0,5$  мг/л и  $R > 2$  мг/л). Однако, согласно пограничным значениям EUCAST, МПК пенициллина 4–8 мг/л для этого изолята свидетельствует об устойчивости изолята независимо от типа инфекции. В соответствии с рекомендациями CLSI, при таком значении МПК пенициллина изолят, выделенный при пневмонии, оценивается как умеренно устойчивый/устойчивый.

Образец 1956 был представлен *P. aeruginosa* с устойчивостью к карбапенему, типичной для изолятов с активным эффлюксом и потерей порина OprD. Кроме того, этот микроорганизм продуцирует VEB ESBL (вьетнамская бета-лактамаза расширенного спектра). Он продемонстрировал устойчивость ко всем исследованным референс-агентам, за исключением полимиксинов и пиперациллин-тазобактама. МПК пиперациллин-тазобактама (16 мг/л) соответствует пограничной чувствительности (табл. 39).

**Таблица 39. *P. aeruginosa* (образец 1956): МПК, ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильные результаты, в разбивке по странам, территориям или областям**

Агент	Диапазон значений МПК (мг/л) референс-лаборатории		Ожидаемая интерпретация	Лаборатории, представившие правильные результаты (%)							
	От	До		EUCAST/CLSI	Беларусь	Грузия	Кыргызстан	MKD	Сербия	Турция	Черногория
Амикацин	64	$\geq 128$	R/R	100	100	0	100	100	94	100	67
Гентамицин	$\geq 128$	$\geq 128$	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100
Дорипенем	$\geq 16$	$\geq 16$	–/– (R*)	100	НД	НД	НД	100	81	НД	НД
Имипенем	16	16	R/R	100	100	67	93	100	96	0	100
Левифлоксацин	–	–	R*	100	100	100	100	100	99	НД	100
Меропенем	16	32	R/R	100	100	33	100	93	97	100	83
Пиперациллин-тазобактам	16	16	S/S	71	100	100	77	71	57	100	100
Цефепим	–	–	R*	100	100	100	100	100	100	100	100
Цефтазидим	$\geq 128$	$\geq 128$	R/R	100	100	100	100	100	99	100	100
Ципрофлоксацин	32	32	–/– (R*)	100	100	100	100	100	100	100	100
Tobramycin	$\geq 128$	$\geq 128$	R/R	100	NA	100	100	100	100	NA	100

MKD: Бывшая югославская Республика Македония. MKD – аббревиатура по спецификации ISO.

НД: нет данных; –/–: не получено официального сообщения относительно ожидаемой интерпретации ни из одной референс-лаборатории.

\* Результаты основаны на консенсусе участников, поскольку не было получено результатов из референс-лабораторий.

# в соответствии с Резолюцией 1244 (1999 г.) Совета Безопасности Организации Объединенных Наций

**ГЛАВА**

**8**



# Заключительные комментарии

Цель этого доклада – не только представить первые данные, собранные через сеть CAESAR, но, кроме того, обеспечить страны руководством по созданию или укреплению их национальных систем эпиднадзора за УПП и стимулировать международный обмен данными. Это является центральным элементом глобального подхода к противодействию УПП, как это предусмотрено в проекте глобального плана действий по борьбе с УПП, выдвинутого для одобрения на Шестидесят восьмой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2015 г. (11).

При сравнении результатов CAESAR с результатами, представленными EARS-Net, можно заключить, что, в целом, уровни устойчивости, сообщенные странами, входящими в сеть CAESAR, находятся в том же диапазоне значений, о которых сообщали страны, расположенные на юге и востоке Европы. Уровни устойчивости, полученные в Швейцарии, сходны с показателями, которые сообщили окружающие Швейцарию страны. Национальная сеть эпиднадзора (Швейцарский центр по антибиотикостойчивости) представила репрезентативные данные о пациентах с инфекцией кровотока. Данные, полученные в Турции (за исключением данных об устойчивости *S. pneumoniae*), также можно считать репрезентативными. Высокий уровень устойчивости к карбапенему, обнаруженный в Турции у *E. coli*, является результатом крупной вспышки и последующего распространения в стране штаммов OXA-48. Из Беларуси, бывшей югославской Республики Македонии и Сербии получены данные, свидетельствующие об особо высокой доле устойчивых штаммов *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa*. Хотя это может отражать их распространение в медицинских учреждениях, следует интерпретировать эти данные с осторожностью, учитывая признаки того, что данные не были репрезентативными для целевой популяции в целом, как это описано в разделах, посвященных конкретным странам.

Даже при описанной в докладе озабоченности по поводу возможных лабораторных ошибок, которые в некоторых случаях могли повлиять на результаты, работа лабораторий, участвующих в ВОК, проведенной в рамках CAESAR, оценивалась в целом как очень хорошая; полученные результаты оценки соответствовали результатам, полученным в предыдущих обследованиях с целью ВОК, проведенных среди лабораторий в странах ЕС.

Одно из основных направлений работы по улучшению данных эпиднадзора – повышение их репрезентативности. Для получения возможности обобщения результатов, представленных системой эпиднадзора, следует обратить внимание на проблему отбора при формировании выборок, касающуюся как географического представительства, так и тяжести заболевания у отобранных пациентов. Это будет важным пунктом приложения неустанных усилий CAESAR по поддержке стран с целью улучшения национальных систем эпиднадзора и их присоединения к общей сети.

Даже с учетом того, что данные ряда стран, представленные в этом докладе, следует интерпретировать с осторожностью, выявленные уровни устойчивости подтверждают необходимость действий и подчеркивают важность надлежащей клинической практики в сдерживании дальнейшего развития УПП. Использование данных эпиднадзора для повышения осведомленности влиятельных политиков и общественности, а также для обеспечения врачей клиническими рекомендациями имеют принципиальное значение для борьбы с УПП.

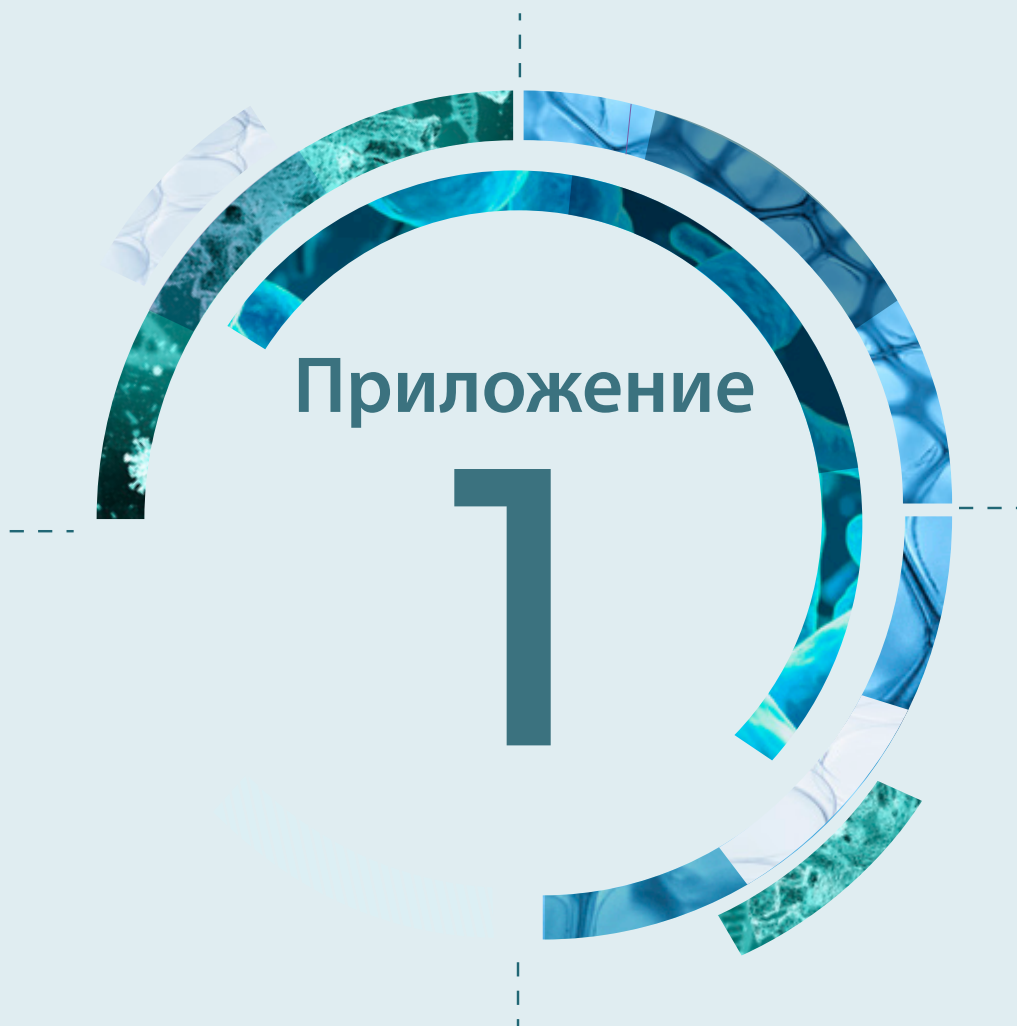
# Библиография<sup>3</sup>

1. Van de Sande-Bruinsma N, Lo Fo Wong D. WHO European strategic action plan on antibiotic resistance: how to preserve antibiotics. JPID. 2014;9(3):127–34. doi:10.3233/JPI-140426.
2. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2011 г. ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0011/147737/wd14R\\_AntibioticResistance\\_111383\\_lko.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/147737/wd14R_AntibioticResistance_111383_lko.pdf)).
3. Antimicrobial resistance (AMR) reporting protocol 2015. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015 (<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2015-EARS-Net-reporting-protocol.pdf>).
4. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>).
5. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2014 ([http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205)).
6. Grundmann H, Schouls LM, Aanensen DM, Pluister GN, Tami A, Chlebowicz M, et al. The dynamic changes of dominant clones of *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections in the European region: results of a second structured survey. Euro Surveill. 2014;19(49):20987. (<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V19N49/art20987.pdf>).
7. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates Lancet. 2009;374(9693):893–902.
8. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Emerg Infect Dis. 2011; 17(10):1791–8.
9. Erdem H, Inan A, Altindis S, Carevic B, Askarian M, Cottle L et al. Surveillance, control and management of infections in intensive care units in Southern Europe, Turkey and Iran – a prospective multicentre point prevalence study. J Infect. 2014;68(2):131–40.
10. United Kingdom National External Quality Assessment Service [website]. Sheffield: United Kingdom National External Quality Assessment Service; 2015 (<http://www.ukneqas.org.uk/content/Pageserver.asp>).
11. Устойчивость к противомикробным препаратам. Проект глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Доклад Секретариата. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 г. (A68/20; [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA68/A68\\_20-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-ru.pdf)).

3 Адреса веб-сайтов по состоянию на 26 сентября 2015 г.







Приложение

1

# Источники случайных и систематических ошибок в данных эпиднадзора за УПП

При интерпретации результатов эпиднадзора или любого другого вида исследования следует всегда оценивать, отражают ли эти результаты действительность. Каждое измерение реального явления сопровождается риском отклонения от истинного значения за счёт случайной или систематической ошибки. Случайное отклонение обусловлено случайной вариацией, имеющей место при составлении выборки (отборе) или при измерении. Систематическое отклонение – результат систематических ошибок при сборе, обработке и анализе данных. Систематическое отклонение называют также смещением. В частности, систематическое отклонение может произойти при отборе, производимом для формирования выборки пациентов (смещение, связанное с отбором), при обработке образцов в лаборатории (ошибка измерения) или при объединении данных для анализа (например, при исследовании дублирующихся образцов изолятов).

Случайная ошибка – неизбежный элемент, величина которого может быть снижена исследователями лишь до некоторой степени. В то же время исследователи способны значительно уменьшить систематическую ошибку, обращая внимание на детали и совершенствуя процесс формирования данных.

## Случайная ошибка

### Вариация формирования выборки

Случайная ошибка может происходить в результате случайности, имеющей место при каждом отборе части индивидуумов из популяции (формирование выборки). Например, если подсчитывать число пациентов с признаками инфекции кровотока, от которых еженедельно на протяжении 4 последовательных недель выделяют гемокультуру, то будут получены разные показатели для 1-, 2-, 3- и 4-й недели соответственно (например, 9, 13, 10 и 11). При этом истинное среднее составляет 11 гемокультур в неделю, но наблюдаемое еженедельное количество гемокультур изменяется случайным образом. Случайная вариация может приводить как к завышенной, так и к заниженной оценке доли устойчивости. Ожидаемая величина отклонения результата от истинного значения за счет случайной ошибки, или статистическая точность измерения, является функцией размера выборки. Чем меньше размер выборки, тем больше возможное отклонение от истинного значения; и напротив, чем больше размер выборки, тем меньше возможная вариация.

### Вариация измерения

Любое проведение измерений сопровождается случайными ошибками, возникающими из-за небольших различий в способе применения методик измерения в каждом опыте. Например, концентрация инокулюма, используемого для посева, будет каждый раз меняться. Случайная вариация приведёт либо к завышенной, либо к заниженной оценке доли устойчивости. В целом, при объединении результатов будет получена “смесь” отклонений как в одну, так и в другую сторону, которые будут взаимно “гасить” друг друга. Кроме того, достаточно большой размер выборки будет нивелировать влияние случайных завышенных и заниженных значений. При использовании автоматических анализаторов величина ошибки обычно мала и находится в допустимых пределах. Если исследования проводятся вручную, то величина ошибки зависит от опыта исполнителя и тщательности проведения измерений. Стандартизация методов, подготовка лабораторного персонала и обеспечение качества помогают минимизировать случайную вариацию измерения.

## Систематическая ошибка

### Смещение, связанное с методами формирования выборки

#### *Отбор учреждений-участников*

Для получения репрезентативных для данной страны результатов оценки УПП следует отбирать для участия в национальном эпиднадзоре больничные лаборатории из городских и сельских районов, расположенных в разных географических и климатических регионах. Необходимо составлять выборки из разных популяций пациентов, находящихся на лечении в различных типах больниц/отделений. Отбор лишь определенных популяций позволит обобщать результаты только для данной конкретной популяции, что не обязательно будет соответствовать характеристикам общей популяции пациентов.

#### *Отбор пациентов*

Следует с особой осторожностью интерпретировать данные эпиднадзора, основанного на использовании рутинных методов диагностики. Это касается и результатов, представленных в данном докладе. В связи с тем, что основная цель сбора данных при пассивном эпиднадзоре – это не сам надзор, а выбор лечения, эти данные изначально смещены в сторону пациентов с более серьезными заболеваниями, проблемами, связанными с лечением, или пациентов, у которых с высокой степенью вероятности подозревают наличие инфекций, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к противомикробным препаратам. Это означает, что решение, проводить тестирование на УПП или нет, принимается с учетом клинических прогнозов. В то же время в процессе активного эпиднадзора для включения пациентов в выборку обычно используют точные описания случаев, то есть предпринимаются специальные усилия для получения репрезентативной выборки целевой популяции.

Для того чтобы получить результаты, репрезентативные для целевой популяции, необходимо убедиться, что в выборку входят все пациенты, соответствующие определению случая; для CAESAR должны быть отобраны все пациенты с признаками инфекции кровотока (признаками синдрома системной воспалительной реакции). Включение в выборку только пациентов определенных категорий (например, только тех, кто госпитализирован в ОРИТ или высокоспециализированные лечебные учреждения), или пациентов с хроническими/рецидивирующими инфекциями, рецидивами заболевания или после неэффективного лечения приведет к завышенной оценке доли устойчивости из-за испытанного этими пациентами селективного давления противомикробных препаратов. Применение микробиологических методов диагностики сопровождается финансовыми и логистическими ограничениями, не контролируемые системой эпиднадзора. Например, при оказании стандартной медицинской помощи, возможно, удастся получить лишь небольшое количество гемокультур, если стоимость бактериологических исследований не возмещается медицинской страховкой, или если врачи не привыкли брать образцы у каждого пациента из-за недостаточной мощности лаборатории. Кроме того, забор образцов часто может происходить уже после начала противомикробной терапии или после неудачного самолечения при узаконенной безрецептурной продаже противомикробных препаратов.

Время забора образцов также может влиять на выявленные доли устойчивости. Любую сезонную вариацию можно нивелировать, собирая образцы в течение всего года. Специально организованный или удобный для исследователя сбор образцов на протяжении ограниченного периода времени, в частности, во время вспышек, приводит к систематическим ошибкам.

### Смещение, связанное с лабораторными методами

#### *Ошибка измерения*

Как уже упоминалось, вариация наблюдается при любом проведении измерений. Кроме случайной вариации возможны систематические ошибки измерений, приводящие к получению ложноотрицательных или ложноположительных результатов. Результатом систематических ошибок обычно становится завышенная или заниженная оценка общей доли устойчивости. Систематическая ошибка измерения имеет место при неправильном применении лабораторных методов (например, внесении слишком большого объема инокулята), использовании не отвечающих требованиям лабораторных материалов (например, ростовой среды плохого качества или дисков для определения чувствительности к противомикробным препаратам с истекшим сроком годности), а также при повреждении или ненадлежащей калибровке автоматических анализаторов.

Правильная идентификация видов может играть важную роль при интерпретации уровней устойчивости, так как между видами существуют различия по их клинической значимости, способности приобретать устойчивость или наличию природной устойчивости. Иногда налицо явные признаки наличия проблем с видовой идентификацией. Например,

большая доля (> 5%) изолятов *E. faecalis*, устойчивых к ампициллину, позволяет предположить, что *E. faecium* был ошибочно классифицирован как *E. faecalis*.

Наличие лабораторной системы управления качеством и регулярное использование внутривлабораторных процедур обеспечения качества позволяют своевременно выявлять и исправлять систематические ошибки лабораторных исследований. Применение национальных схем аудита и аккредитации в сочетании с программами внешнего обеспечения качества гарантирует соответствие лабораторий национальным стандартам качества.

Важно отметить, что выявление определенных микроорганизмов с высокой лекарственной устойчивостью или необычных фенотипов бактерий с УПП (например, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивых к карбапенемам) может потребовать проведения дополнительных подтверждающих тестов; это необходимо для оценки, являются ли полученные результаты истинными, или могут быть следствием лабораторной ошибки. Необходимость такой двойной проверки результатов обусловлена тем, что обнаружение этих типов микроорганизмов может иметь серьезные последствия для применения эмпирической противомикробной терапии, а также для политики в области профилактики и контроля инфекций.

#### **Лабораторные стандарты**

Для получения надежных результатов (вставка 1) важно проводить ТЧА в соответствии с хорошо разработанными и научно обоснованными стандартами. Как Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), так и Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) предлагают подробные методологические стандарты для проведения обычного ТЧА и подтверждающих тестов, а также для интерпретации их результатов. Различные стандарты могут отличаться друг от друга по используемым лабораторным методам и критериям интерпретации (клинически значимым пограничным значениям), а также меняться со временем. Это может вести к получению несопоставимых результатов при оценке тенденций и затруднять сравнение результатов, представленных лабораториями или странами, использующими различные стандарты.

Важно, чтобы каждый включенный в эпиднадзор изолят проверялся на чувствительность ко всем указанным противомикробным препаратам. Различающийся или последовательный порядок тестирования (например, определение устойчивости к карбапенемам только в тех случаях, когда имеется устойчивость к цефалоспорином 3-го поколения) приводит к завышенной оценке долей устойчивости.

## **Смещение, связанное с методами объединения и анализа данных**

Часто в ходе заболевания у отдельных пациентов производят повторные заборы крови. Это делается с целью диагностики или для оценки ответа на лечение. Более вероятно повторное получение гемокультур именно от пациентов с инфекциями, вызванными устойчивыми микроорганизмами. Если при подсчете доли лекарственной устойчивости будут учтены повторные изоляты, полученные от одного и того же пациента, это приведет к завышенной оценке за счет преобладания устойчивых изолятов. Для того чтобы этого избежать, при проведении CAESAR в течение года отбирается для анализа только первый изолят каждого микроорганизма от каждого участника исследования, как это обычно принято при осуществлении эпиднадзора.

На практике, при интерпретации результатов ТЧА для передачи их клиницистам часто используются экспертные правила. Например, если обнаружено, что *S. aureus* устойчив к цефоспину, сообщается о его устойчивости ко всем бета-лактамам антибиотикам. Разные лаборатории или национальные системы эпиднадзора могут использовать различные экспертные правила, что затрудняет сравнительный анализ данных, полученных в разных лабораториях или странах. Чтобы избежать систематических ошибок, связанных с различиями в практике, то есть стандартизировать интерпретацию результатов, данные о чувствительности, умеренной (промежуточной) устойчивости или устойчивости собирают для всех исследованных комбинаций "бактерия-противомикробный препарат". Выводы о лекарственной устойчивости делаются на основе анализа этих данных.

## Вставка 1. Определения

**Активный эпиднадзор** – эпиднадзор в основе которого лежит активное выявление случаев, тестирование и учет результатов. Предпринимаются специальные усилия, направленные на идентификацию всех случаев заболевания.

**Надежность** (или воспроизводимость) – вероятность того, что при повторном измерении будут получены те же самые результаты.

**Пассивный эпиднадзор** – эпиднадзор, основанный на сборе легко доступных данных или использующий уведомления о случаях заболевания, поступающие от медицинских работников. Специальные усилия, направленные на идентификацию всех случаев заболевания, не предпринимаются.

**Процесс формирования данных** – методы и способы, используемые для составления базы данных. Процесс включает все этапы: формирование выборки пациентов, лабораторные исследования и, наконец, накопление результатов и их отбор для анализа.

**Репрезентативность** (или обобщаемость) – степень, в которой результаты эпиднадзора применимы к исследуемой популяции.

**Систематическая ошибка** (смещение) – систематическое отклонение результатов от истинного значения.

**Смещение, связанное с отбором** – систематическая ошибка, связанная с методами или процедурами, используемыми для формирования выборки или отбора участников исследования, анализируемых образцов или групп данных, а также с наличием систематических различий между лицами, участвующими и не участвующими в исследовании.

**Целевая популяция** – группа, для которой предназначены выводы исследования; для CAESAR это пациенты с проявлениями инфекции кровотока.

## Рекомендованная литература

Rempel OR, Laupland KB. Surveillance for antimicrobial resistant organisms: potential sources and magnitude of bias. *Epidemiol Infect.* 2009;137(12):1665–73.

Hindler JF, Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):867–73.

Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(4):349–83.



## Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

### Государства-члены

Австрия  
Азербайджан  
Албания  
Андорра  
Армения  
Беларусь  
Бельгия  
Болгария  
Босния и Герцеговина  
Бывшая югославская Республика Македония  
Венгрия  
Германия  
Греция  
Грузия  
Дания  
Израиль  
Ирландия  
Исландия  
Испания  
Италия  
Казахстан  
Кипр  
Кыргызстан  
Латвия  
Литва  
Люксембург  
Мальта  
Монако  
Нидерланды  
Норвегия  
Польша  
Португалия  
Республика Молдова  
Российская Федерация  
Румыния  
Сан-Марино  
Сербия  
Словакия  
Словения  
Соединенное Королевство  
Таджикистан  
Туркменистан  
Турция  
Узбекистан  
Украина  
Финляндия  
Франция  
Хорватия  
Черногория  
Чешская Республика  
Швейцария  
Швеция  
Эстония

**Европейское региональное бюро**  
**Всемирной организации здравоохранения**  
UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark  
Тел.: +45 45 33 70 00; факс: +45 45 33 70 01  
Эл. почта: [contact@euro.who.int](mailto:contact@euro.who.int)  
Веб-сайт: [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)

