



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе

Ежегодный доклад
2019





Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе

Ежегодный доклад
2019

Резюме

В этом докладе представлены данные об устойчивости к противомикробным препаратам (УПП), собранные через сеть эпиднадзора за УПП в Центральной Азии и Европе (CAESAR) в 11 странах Европейского региона ВОЗ (Армения, Беларусь, Босния и Герцеговина, Грузия, Российская Федерация, Северная Македония, Сербия, Турция, Украина, Черногория, Швейцария) и Косово [(в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.)). В пятый доклад CAESAR впервые вошли данные из Армении. В нем также дан краткий обзор результатов 6 первых лет (2013–2018 гг.) внешней оценки качества CAESAR и представлен опыт Республики Молдова и Таджикистана по организации систем эпиднадзора за УПП и первому представлению данных в CAESAR. Кроме того, в доклад вошла справка для читателя с объяснением, как с осторожностью интерпретировать данные эпиднадзора, принимая во внимание условия, которые могут снижать их надежность и репрезентативность. Цель доклада – служить руководством и вдохновлять страны, которые создают или укрепляют свои системы эпиднадзора за УПП, а также стимулировать обмен информацией на международном уровне. ВОЗ и ее партнеры по-прежнему привержены своим обязательствам, поддерживая соответствующие усилия стран/территорий с помощью мероприятий в рамках сети CAESAR.

Ключевые слова

DRUG RESISTANCE, MICROBIAL
ANTI-INFECTIVE AGENTS
INFECTION CONTROL
POPULATION SURVEILLANCE
DATA COLLECTION

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, 2020

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

Выражение признательности	v
Авторы	vi
Сокращения	vii
Краткое содержание	ix
1. Введение	1
2. Карты распространенности УПП в Европейском регионе ВОЗ	5
2.1 Введение	5
2.2 Описание карт	5
3. CAESAR – достигнутый прогресс	19
3.1 CAESAR – индикаторы прогресса	19
3.2 Выводы	29
4. Сбор и анализ данных	33
4.1 Методики сбора данных	33
4.2 Анализ	34
5. Справка для читателя	37
5.1 Достоверность данных	37
5.2 Уровни доказательности	37
5.3 Интерпретация результатов определения УПП	40
6. Данные по УПП, представленные отдельными странами	43
6.1 Армения	43
6.2 Беларусь	49
6.3 Босния и Герцеговина	55
6.4 Грузия	61
6.5 Российская Федерация	67
6.6 Северная Македония	73
6.7 Сербия	79
6.8 Турция	85
6.9 Украина	91

6.10 Черногория	97
6.11 Швейцария	103
7. Данные по УПП, относящиеся к территории	111
7.1 Косово [(в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.))	111
8. Организация эпиднадзора за УПП	119
8.1 Республика Молдова	119
8.2 Таджикистан	121
9. ВОК CAESAR	127
9.1 Введение	127
9.2 ВОК CAESAR, 2018 г.	128
9.3 Краткий обзор ВОК CAESAR за первые 6 лет (2013–2018 гг.)	138
10. Заключительные комментарии	143
Библиография	144
Приложение 1. Патогены, подлежащие эпиднадзору в рамках CAESAR	149
Приложение 2. Источники случайных и систематических ошибок в данных эпиднадзора за УПП	155

Выражение признательности

Европейское региональное бюро ВОЗ и его партнеры – Национальный институт общественного здравоохранения и окружающей среды Нидерландов и Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней – благодарят команды национальных координаторов по вопросам устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) в странах и в Косове [в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.)] за предоставление данных по УПП, координацию программы внешней оценки качества, сообщение о прогрессе мероприятий, направленных на борьбу с УПП, а также за вклад в создание этого доклада, и надеются на продолжение сотрудничества.

Члены команд координаторов по УПП: Назифа Мурсалова (Азербайджан), Albana Fico (Албания), Lindita Molla (Албания), Кристина Гюрджян (Армения), Нуне Коцинян (Армения), Ромелла Абовян (Армения), Леонид Титов (Беларусь), Анна Н. Хархаль (Беларусь), Валентин В. Пугач (Беларусь), Юлия Шишпоренок (Беларусь), Amela Dedeic-Ljubovic (Босния и Герцеговина), Pava Dimitrijevic (Босния и Герцеговина; Республика Сербска), Maja Travar (Босния и Герцеговина; Республика Сербска), Paata Imnadze (Грузия), Lile Malania (Грузия), David Tsereteli (Грузия), Бактыгуль Исмаилова (Кыргызстан), Ольга Бурдюнок (Республика Молдова), Екатерина Бусуйок (Республика Молдова), Вадим Рацэ (Республика Молдова), Роман С. Козлов (Российская Федерация), Марина Сухорукова (Российская Федерация), Golubinka Bosevska (Северная Македония), Biljana Kakaraskoska Voceska (Северная Македония), Zaklina Sekovska (Северная Македония), Ana Kaftandzieva (Северная Македония), Nikola Panovski (Северная Македония), Deana Medic (Сербия), Махмадали Табаров (Таджикистан), Гурбангуль Овлиякулова (Туркменистан), Husniye Simsek (Турция), Serap Suzuk Yıldız (Турция), Baki Can Metin (Турция), Can Hüseyin Hekimoğlu (Турция), Гульнора Абдухалилова (Узбекистан), Наргиза Оттамуратова (Узбекистан), Ильдар Ахмедов (Узбекистан), Iryna Ganzha (Украина), Natalia Piven (Украина), Tatiana Glushkevych (Украина), Valentina Yanovskaaya (Украина), Milena Lopicic (Черногория), Gordana Mijovic (Черногория), Andreas Kronenberg (Швейцария), Lul Raka [Косово (в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.)], Arsim Kurti [Косово (в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.)].

Европейское региональное бюро ВОЗ также хотело бы поблагодарить Европейский центр профилактики и контроля заболеваний за тесное и плодотворное сотрудничество и выразить благодарность всем странам, входящим в Европейскую сеть эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам, за предоставление данных для карт распространенности УПП в Европейском регионе.

Мы также выражаем признательность сотрудничающим центрам ВОЗ, занимающимся проблемой УПП. Это сотрудничающий центр ВОЗ по эпидемиологии и эпиднадзору за УПП (Нидерланды); сотрудничающий центр ВОЗ по развитию потенциала в области проведения исследований и эпиднадзора за УПП (Российская Федерация); сотрудничающий центр ВОЗ по сдерживанию УПП (Швеция); и сотрудничающий центр ВОЗ по справочной информации и исследованиям в области УПП и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (Соединенное Королевство).

Наконец, особая благодарность многочисленным консультантам и экспертам, обеспечивающим необходимую экспертную поддержку странам и территориям в укреплении их систем эпиднадзора за УПП.



Авторы

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

Susan van den Hof, руководитель центра по эпидемиологии и эпиднадзору за инфекционными болезнями, координатор CAESAR

Sjoukje Woudt, эпидемиолог

Jos Monen, администратор международной базы данных CAESAR

Katherine Kooij, врач-эпидемиолог

Inge Wagenaar, эпидемиолог



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

Европейское региональное бюро ВОЗ

Danilo Lo Fo Wong, руководитель программы по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам

Saskia Nahrgang, специалист по техническим вопросам, программа по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, координатор CAESAR

Marcello Gelormini, специалист по техническим вопросам, программа по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро

Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней

Onur Karatuna, доцент, лаборатория по разработке EUCAST, Векшё, Швеция; медицинская школа при университете Аджибадем, Стамбул, Турция

Arjana Tambic, профессор кафедры клинической микробиологии, университетская инфекционная больница, Загреб, Хорватия



ESCMID

MANAGING INFECTIONS
PROMOTING SCIENCE

Финансовая поддержка

Деятельность CAESAR финансируется Национальным институтом общественного здравоохранения и окружающей среды Нидерландов; Министерством здравоохранения, социального обеспечения и спорта Нидерландов; Федеральным министерством здравоохранения Германии; Норвежским агентством по сотрудничеству в целях развития; Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID), включая его исследовательскую группу по эпиднадзору за УПП; и Европейским региональным бюро ВОЗ.

Сокращения

ВОК	внешняя оценка качества
ЕС	Европейский союз
ЕЭЗ	Европейская экономическая зона
МПК	минимальная подавляющая концентрация
Проект PoP	проект, подтверждающий важность практического применения стандартных методов диагностики для эпиднадзора за УПП (Proof-of-principle project)
СМЖ	спинномозговая жидкость
ТЧА	тестирование чувствительности к антибиотикам
УПП	устойчивость к противомикробным препаратам
Чувствительность	восприимчивость патогена к противомикробному препарату S чувствительный при стандартном режиме дозирования I чувствительный при увеличенной экспозиции R устойчивый
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
CAESAR	Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе
CLSI	Институт клинических и лабораторных стандартов
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>E. gallinarum</i>	<i>Enterococcus gallinarum</i>
EARS-Net	Европейская сеть эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам
ECDC	Европейский центр профилактики и контроля заболеваний
ESBL	бета-лактамазы расширенного спектра действия
EUCAST	Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам
GLASS	Глобальная система эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам
IACG	Специальная межучрежденческая координационная группа
ISO	Международная организация по стандартизации

<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
MRSA	устойчивый к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>S. mitis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. salivarius</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
spp.	виды (для определенного рода бактерий)
TrACSS	Трехсторонний опрос по УПП на основе самооценки стран
UK NEQAS	Национальная служба Соединенного Королевства по внешней оценке качества микробиологических исследований
WHONET	Программное обеспечение базы данных микробиологической лаборатории, разработанное ВОЗ

Краткое содержание

В 2019 г. сеть эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе сменила свое название. Теперь она называется сеть эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance – CAESAR). Сеть CAESAR организована по инициативе Европейского регионального бюро ВОЗ, Национального института общественного здравоохранения и окружающей среды Нидерландов и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней. Сеть CAESAR поддерживает входящих в нее членов в организации и укреплении эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (УПП), уделяя основное внимание данным по тестированию чувствительности к этим препаратам выделенных из образцов крови и спинномозговой жидкости изолятов 9 бактериальных патогенов, важных для общественного здравоохранения и имеющих клиническое значение. К ним относятся: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* species (spp.), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. В настоящее время в сеть входят: Азербайджан, Албания, Армения, Беларусь, Босния и Герцеговина, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Республика Молдова, Российская Федерация, Северная Македония, Сербия, Таджикистан, Туркменистан, Турция, Узбекистан, Украина, Черногория, Швейцария и Косово¹. Одиннадцать стран (Армения, Беларусь, Босния и Герцеговина, Грузия, Российская Федерация, Северная Македония, Сербия, Турция, Украина, Черногория, Швейцария) и Косово¹ предоставили данные УПП изолятов, полученные в 2018 г., в базу данных CAESAR.

Глава 2 содержит 10 выбранных карт с данными о распространенности УПП в Европейском регионе ВОЗ, собранными сетью CAESAR и Европейской сетью эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). В главах 6 и 7 представлены специфические для каждой страны и территории доли устойчивости 9 патогенных микроорганизмов, в отношении которых в 2018 г. проводился эпиднадзор. В приложении 1 даны всесторонние характеристики патогенов, подлежащих эпиднадзору в рамках CAESAR, и основных инфекций, вызванных каждым из этих патогенов.

Данные CAESAR однозначно указывают на широкое распространение устойчивости к антибиотикам в Европейском регионе. Хотя во многих странах точная оценка масштаба распространенности УПП все еще остается трудной задачей, полученные данные показывают профили устойчивости в лечебных учреждениях, охваченных эпиднадзором. Выявление в некоторых странах высокого уровня устойчивости *K. pneumoniae* к карбапенемам и высокого процента *Acinetobacter* spp. с множественной устойчивостью подтверждает распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения. Эти данные подчеркивают необходимость согласованных действий, направленных на борьбу с УПП в Европейском регионе ВОЗ.

Условия, не контролируемые напрямую системами эпиднадзора за УПП, могут снижать надежность и репрезентативность данных, влияя на отбор пациентов, соответствующих критериям получения гемокультур, или на качество проведенного тестирования чувствительности к противомикробным препаратам. С учетом этого обстоятельства в доклад включена справка для читателя, где описаны некоторые источники случайных и систематических ошибок в данных эпиднадзора за УПП (глава 5, приложение 2). Для дополнительной помощи в интерпретации данных этого доклада авторы и национальные координаторы по УПП оценили уровень доказательности данных, представленных соответствующей страной или территорией, используя набор заранее установленных критериев (главы 6 и 7). Помимо указаний по интерпретации разработана оценка уровня доказательности, позволяющая вносить конкретный вклад в совершенствование национального эпиднадзора за УПП в рамках сетей (глава 5). Например, в 2016 г. Босния и Герцеговина, а также Сербия перешли от данных уровня В к данным уровня А, расширив свои сети эпиднадзора для охвата всех типов больниц и начав использовать в качестве национального

¹ Все ссылки на Косово следует понимать как ссылки на Косово в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

стандарта методологию Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST).

В то время как одни страны и территория в настоящее время уже сообщают данные по УПП в CAESAR, другие страны заняты подготовкой и созданием необходимого потенциала для эпиднадзора за УПП, что позволит им в ближайшем будущем передавать данные по УПП в региональные и глобальные сети. Глава 3 описывает разного рода усилия и прогресс, достигнутый членами сети CAESAR. Многие страны предпринимают необходимые шаги для создания или укрепления своей системы эпиднадзора за УПП, что дает им возможность лучше понять ситуацию с УПП. Однако необходимы дополнительные инвестиции в сети, лаборатории и стандартизацию, а также в надлежащим образом оснащенные референс-лаборатории. Недавно Республика Молдова и Таджикистан впервые достигли важной вехи в своих усилиях по созданию национальной сети эпиднадзора за УПП и обмену данными. В главе 8 описывается их опыт, проблемы и процесс создания национальной системы эпиднадзора за УПП.

Для дальнейшего продвижения вперед необходима сильная политическая поддержка. Одной из проблем, с которой сталкиваются многие страны, является ограниченный объем рутинного тестирования чувствительности к противомикробным препаратам, обусловленный недостаточным использованием микробиологической диагностики в клинической практике. Для решения этой проблемы был разработан PoP-проект, задача которого состояла в подтверждении важности стандартной диагностики для эпиднадзора за УПП. Цель проекта – стимулировать сбор образцов крови у пациентов с подозрением на инфекцию кровотока. Выполнение подтверждающего проекта может дать первую оценку чувствительности к антибиотикам основных возбудителей внебольничных и внутрибольничных инфекций кровотока. Данные, полученные в рамках этого проекта в Армении в период с 1 января 2018 г. по 31 октября 2018 г., включены в главу 6. В настоящее время PoP-проекты осуществляются в Таджикистане и Узбекистане.

В главе 9 описаны результаты внешней оценки качества (ВОК), проведенной в рамках CAESAR в 2018 г. В целом достигнутые результаты были хорошими, а число участвовавших в ВОК увеличилось (со 120 лабораторий в 8 странах/территориях в 2013 г. до 257 лабораторий в 17 странах/территориях в 2018 г.). На протяжении этих лет результаты тестирования чувствительности бактериальных изолятов к антибиотикам позволили выявить сходные проблемы: определение пограничной чувствительности, интерпретация результатов конкретных тестов и применение ненадлежащих методов из-за недостаточно строгого выполнения рекомендаций по тестированию чувствительности. Когда возникают подобные проблемы, они не должны обескураживать. Скорее, они должны служить мотивацией для реализации необходимых мер по улучшению. Соответственно, существенный прогресс был достигнут после широкого внедрения современных методологических рекомендаций. Доля лабораторий-участников, использующих рекомендации по тестированию Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), увеличилась с 14% в 2013 г. до 90% в 2018 г. В целом такое повышение свидетельствует о хорошей работе по выявлению новых механизмов устойчивости.

Данные этого доклада следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они могут не полностью отражать существующее положение в странах или территориях, где пока не внедрена полноценная система эпиднадзора. Однако высокие процентные доли и профили устойчивости, представленные в этом докладе, убедительно подтверждают необходимость глобального призыва к действию и подчеркивают важность надлежащей клинической практики для замедления дальнейшего развития УПП. Использование данных эпиднадзора для инициирования и мониторинга усилий по контролю УПП в медицинских учреждениях, а также повышение осведомленности политиков и общественности играют важную роль в борьбе с УПП.



Глава

1

Введение

Многие инфекции становятся все более устойчивыми к противомикробным препаратам, традиционно используемым для их лечения. Это создает фундаментальную угрозу здоровью людей и животных, а также достижению Целей в области устойчивого развития. Глобальное признание опасности развития устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) выросло за последнее десятилетие, а эпиднадзор и данные, содержащие информацию о масштабах проблемы, рассматриваются как основа для повышения осведомленности и определения эффективных ответных мер.

Правительствам необходимо срочно скоординировать действия по борьбе с УПП. В Европейском регионе ВОЗ первые шаги в направлении более скоординированных ответных мер были документально закреплены в сентябре 2011 г., когда все 53 государства-члена приняли Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам (2011–2020 гг.) (1), а через несколько лет – Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (2) и представленный Европейской комиссией План действий ЕС по УПП на основе подхода “Единое здоровье”, начавший действовать в 2017 г. (3). Все эти планы являются общей основой комплексного реагирования на УПП в Европейском регионе ВОЗ, и, следуя этим планам, многие правительства разработали национальные планы действий.

Сеть эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе (CAESAR) – ранее известная как Сеть эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе – образована в 2012 г. в результате совместных усилий Европейского регионального бюро ВОЗ, Национального института общественного здравоохранения и окружающей среды Нидерландов и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID). Два или три эксперта от этих организаций входят в координационную группу CAESAR, обеспечивая их непосредственное участие в работе сети. Цель деятельности сети CAESAR – предоставление помощи странам и территориям Европейского региона ВОЗ в организации или укреплении национального эпиднадзора за УПП. В практическом пособии для CAESAR дается описание целей, методов и мероприятий по организации сети эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам для Центральной Азии и Европы (CAESAR) (4). В нем подробно описаны шаги, предпринять которые необходимо стране или территории, стремящейся к участию в сети CAESAR, а также задачи, связанные с рутинным сбором данных для эпиднадзора за УПП. Сеть дополняет текущую работу Европейской сети эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (EARS-Net).

В настоящее время 19 стран – Азербайджан, Албания, Армения, Беларусь, Босния и Герцеговина, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Республика Молдова, Российская Федерация, Северная Македония, Сербия, Таджикистан, Туркменистан, Турция, Узбекистан, Украина, Черногория и Швейцария – и Косово¹ участвуют в работе сети CAESAR, причем более 50% этих стран и одна территория предоставляют данные.

Сеть CAESAR стремится постоянно поддерживать создание сетей эпиднадзора за УПП и помогает улучшать выполнение лабораторных тестов для получения качественных результатов, управлять данными, а также анализировать и сообщать данные существующих систем эпиднадзора. Предоставляемая техническая помощь соответствует этапу разработки и конкретным потребностям каждой системы эпиднадзора. В странах/территориях с официально учрежденными системами эпиднадзора основное внимание уделяется гармонизации лабораторных методов и оптимизации управления данными. В странах/территориях, где тестирование чувствительности к антибиотикам обычно проводится в медицинских учреждениях, но агрегированные данные еще не собираются, акцент делается на создании сети эпиднадзора и стандартизации сбора данных параллельно с гармонизацией лабораторных методов. Наконец, в странах/территориях, где недостаточно используется бактериологическая лабораторная диагностика, основное внимание уделяется наращиванию лабораторного потенциала, а также управлению диагностикой путем реализации PoP-проектов.

¹ Все ссылки на Косово следует понимать в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

Благодаря этим усилиям CAESAR также поддерживает укрепление Глобальной системы ВОЗ по эпиднадзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS) и предоставляет последние сводные данные по УПП от имени стран и территорий, зарегистрированных в GLASS.

Этот пятый по счету ежегодный доклад CAESAR впервые содержит данные из Армении, полученные в результате реализации PoP-проекта. В этом отчетном году Республика Молдова и Таджикистан начали передавать данные по УПП в сеть, и по этой причине в доклад включена глава, посвященная их конкретному опыту по созданию потенциала для эпиднадзора. Этот доклад знаменует собой веху в пятилетней истории ежегодных докладов CAESAR. Начиная с 2020 г., данные эпиднадзора из сети CAESAR будут публиковаться вместе с данными EARS-Net в подготовленном совместно с Европейским центром профилактики и контроля заболеваний (ECDC) докладе, что должно обеспечить всестороннее обновление данных о ситуации с УПП в Европейском регионе ВОЗ.



Глава
2

Карты распространенности УПП в Европейском регионе ВОЗ

2.1 Введение

Эта глава, в которой дан обзор распространенности УПП в Европейском регионе ВОЗ в 2018 г., подготовлена совместно с ECDC. В 2018 г. 11 стран и Косово¹ сообщили данные в CAESAR; в то же время 30 стран, включая все страны Европейского союза (ЕС) и 2 страны Европейской экономической зоны (ЕЭЗ) (Исландия и Норвегия), сообщили данные в EARS-Net. Сноски под рисунками показывают, какие сети направляют данные в EARS-Net или в CAESAR. Данные EARS-Net также доступны онлайн на веб-сайте ECDC (Атлас эпиднадзора за инфекционными болезнями, на англ. языке) [1].

Как CAESAR, так и EARS-Net, принадлежат к сетям эпиднадзора за УПП. Хотя обе сети используют сопоставимые методы, данные, представленные в этой главе, получены из отдельных национальных систем эпиднадзора, в которых данные собирают в процессе обычной диагностики. Таким образом, на данных изначально сказываются как решения, принятые каждой системой эпиднадзора, так и национальная (и даже местная) практика формирования выборки пациентов. В результате данные из отдельных стран отличаются по репрезентативности относительно основного населения и требуют осторожного подхода при сравнении профилей устойчивости в странах/территориях. Например, во многих странах/территориях, входящих в CAESAR, клиницисты используют ограничительный подход к отбору пациентов, отдавая предпочтение пациентам с рецидивирующими инфекциями или неудачей лечения в центрах третичной медицинской помощи либо в отделениях интенсивной терапии. Возможно, это было одной из причин высоких долей устойчивости в некоторых странах и территориях сети CAESAR.

Чтобы помочь читателю интерпретировать данные каждой страны или территории, сеть CAESAR присваивает уровни доказательности, исходя из качества и репрезентативности данных; в настоящее время EARS-Net этого не делает. Странам/территориям с данными уровня В следует интерпретировать выявленную у них долю устойчивости с осторожностью, поскольку необходимы улучшения для получения более достоверной оценки уровня распространенности УПП в стране/территории. В этой главе для обозначения стран/территорий с данными уровня В используется сноска в тексте и штриховка на рисунках. Страны с данными уровня А изображены без штриховки; это указывает на адекватную оценку масштаба УПП в стране. В главе 5 представлена дополнительная информация о различных уровнях доказательности и их определении по каждой из стран/территорий, входящих в сеть CAESAR.

2.2 Описание карт

2.2.1 *Escherichia coli*

E. coli – самая распространенная причина внебольничных инфекций кровотока и инфекций мочевыводящих путей. В 2018 г. устойчивость к фторхинолонам была в целом ниже в северных и западных частях Европейского региона ВОЗ и выше в южных и восточных (рис. 2.1). Во всех странах, входящих в EARS-Net, диапазон долей устойчивости составлял от 10% до 50%. Доли устойчивости, превышающие 50%, выявлены в Грузии², Российской Федерации², Северной Македонии², Турции и Черногории². Данные

1 Все ссылки на Косово следует понимать в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

2 Страны, входящие в сеть CAESAR, с данными уровня В.

EARS-Net указывают на значительное повышение за последние годы устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения в странах ЕС и ЕЭЗ (1). В 2018 г. доли устойчивости к этим антибиотикам в большинстве стран, входящих в EARS-Net, составляли 10–25% (рис. 2.2). Доли устойчивости от 25% до 50% выявлены в Болгарии, Италии, на Кипре и в Словакии. Среди стран, входящих в сеть CAESAR, доли устойчивости, превышающие 50%, обнаружены в Армении², Беларуси², Грузии², Российской Федерации², Северной Македонии², Турции и Черногории², тогда как в Боснии и Герцеговине и Швейцарии доли устойчивости были в большей степени сходны с таковыми в соседних с ними странах, входящих в EARS-Net (10–25%). Недавнее появление штаммов *E. coli*, устойчивых к карбапенемам, вызывает серьезные опасения, но в целом доли устойчивости низкие; только в 3 странах EARS-Net (Болгария, Греция и Кипр) и 4 странах CAESAR (Беларусь², Грузия², Северная Македония² и Турция) доли устойчивых штаммов составляли 1% или выше (рис. 2.3).

2.2.2 *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae (как и *E. coli*) является распространенной причиной инфекций кровотока, а также мочевыводящих и дыхательных путей. Этот микроорганизм с легкостью передается между пациентами, вызывая внутрибольничные вспышки. Множественная лекарственная устойчивость *K. pneumoniae* довольно широко распространилась в Европейском регионе ВОЗ. В целом, страны, расположенные на севере Европы, сообщают о более низких процентных долях устойчивости, а страны южной и восточной частей Региона – о значительно более высоких. В таких странах, как Беларусь², Босния и Герцеговина, Греция, Польша, Российская Федерация², Северная Македония², Сербия, Украина² и Черногория², эти показатели достигают 50% и выше (рис. 2.4). У *K. pneumoniae* чаще, чем у *E. coli*, выявляется устойчивость к карбапенемам. Хотя в большинстве стран доли устойчивости низкие, Грузия², Италия, Российская Федерация², Румыния, Сербия, Турция и Украина² сообщили о долях устойчивости от 25% до 50%, а Беларусь² и Греция – свыше 50% (рис. 2.5). Выявление таких высоких долей множественной лекарственной устойчивости и устойчивости к карбапенемам вызывает озабоченность и может не только отражать распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения, но и указывать на существующие в этих странах серьезные ограничения при выборе вариантов лечения пациентов с инфекциями, вызванными *K. pneumoniae*, в том числе с инвазивными формами.

2.2.3 *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa – распространенная причина инфекций (в том числе внутрибольничной пневмонии, инфекций кровотока и мочевыводящих путей) у госпитализированных пациентов, особенно у пациентов с нарушениями иммунитета. Микроорганизм обладает природной устойчивостью ко многим противомикробным агентам, и борьба с ним в учреждениях здравоохранения затруднена. В 2018 г. множественная устойчивость *P. aeruginosa* в целом была ниже в странах Северной Европы и выше в южных и восточных частях Региона (рис. 2.6). Процентные доли ниже 5% наблюдались в скандинавских странах, Ирландии, Люксембурге, на Мальте, в Нидерландах и в Соединенном Королевстве, тогда как соответствующие показатели превышали 50% в Беларуси², Сербии и Черногории².

2.2.4 *Acinetobacter* spp.

Acinetobacter spp. являются в основном причиной таких инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, как пневмония (в частности, вентилятор-ассоциированная), инфекции кровотока (в том числе при наличии центрального венозного катетера) и послеоперационные раневые инфекции. *Acinetobacter* spp., обладающие множественной устойчивостью, часто вызывают внутрибольничные вспышки, если не проводятся соответствующие мероприятия по профилактике и контролю инфекций. *Acinetobacter* spp. могут сохраняться в больничной среде, и их трудно искоренить после обнаружения. В Европейском регионе ВОЗ распространенность *Acinetobacter* spp. с множественной лекарственной устойчивостью колеблется в широких пределах – от менее 1% в странах Северной Европы до уровней, превышающих 50%, во многих странах на юге и востоке Европы (рис. 2.7). Выявление таких высоких процентных долей множественной лекарственной устойчивости *Acinetobacter* spp. вызывает беспокойство и может не

только отражать распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения, но и указывать на существующие в этих странах серьезные ограничения в выборе вариантов лечения пациентов с инфекциями, вызванными *Acinetobacter* spp., в том числе с инвазивными формами.

2.2.5 *Staphylococcus aureus*

Во всем мире устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA) – одна из самых распространенных, не поддающихся лечению антибиотиками инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Кроме того, из многих регионов мира, включая Европу, поступают сообщения о повышении уровня внебольничных инфекций, связанных с MRSA. В основном *S. aureus* вызывает инфекции кожи, мягких тканей и костей, а также инфекции кровотока. Этот микроорганизм – самая частая причина послеоперационных раневых инфекций. В скандинавских странах, а также в Нидерландах, Украине², Швейцарии и Эстонии процентные доли инвазивных инфекций, вызванных MRSA, самые низкие (менее 5%) (рис. 2.8). Уровень устойчивости более 25% обнаружен во многих странах, расположенных на юге и востоке Европейского региона ВОЗ.

2.2.6 *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae – причина широкого спектра инфекций, от таких нетяжелых самоограничивающихся инфекций, как средний отит, до более серьезных инфекций, как, например, внебольничная пневмония и менингит с высоким уровнем смертности в уязвимых группах пациентов. В странах Европейского региона ВОЗ наблюдаются большие различия в процентных долях устойчивости к пенициллину у штаммов недикого типа (рис. 2.9). По сообщениям из Бельгии, Нидерландов и Эстонии процентные доли устойчивости составили меньше 5%, в то время как в Боснии и Герцеговине, Румынии, Сербии, Турции и Франции они превышали 25%.

2.2.7 *Enterococcus faecium*

E. faecium входит в состав нормальной бактериальной микробиоты желудочно-кишечного тракта человека. Обычно этот микроорганизм обладает низкой патогенностью, но при определенных обстоятельствах может вызывать такие серьезные заболевания, как инфекции кровотока, эндокардит и перитонит. В разных странах Европейского региона ВОЗ устойчивость *E. faecium* к ванкомицину значительно отличается. О долях ниже 1% сообщили Исландия, Люксембург, Словения и Франция, а доли, превышающие 50%, наблюдались на Кипре, в Северной Македонии² и Сербии (рис. 2.10).

Рис. 2.1 Процентная доля инвазивных изолятов *E. coli*, устойчивых к фторхинолонам, в Европейском регионе (EARS-Net и CAESAR); в разбивке по странам и территориям, 2018 г.

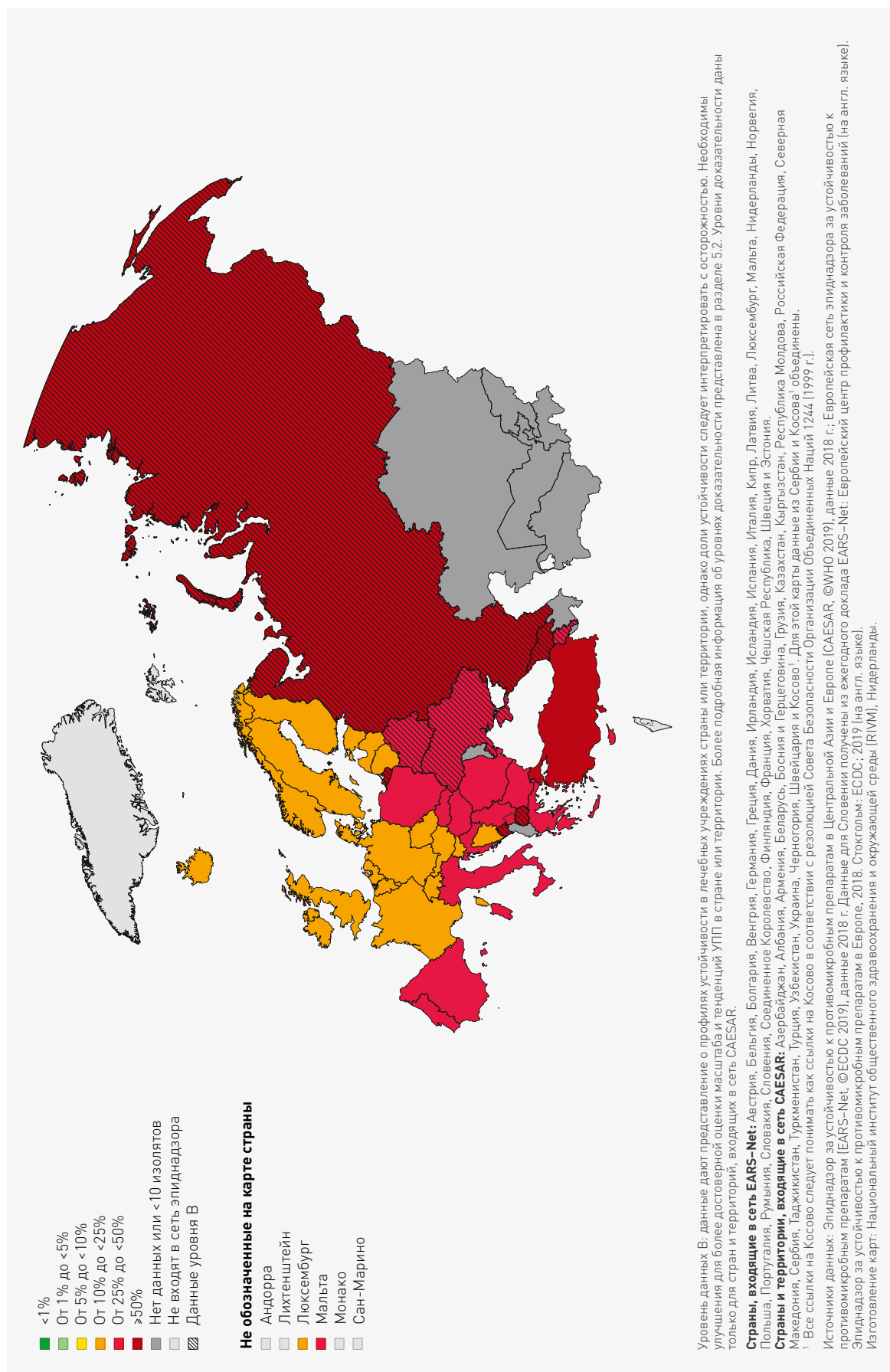


Рис. 2.2 Процентная доля инвазивных изолятов *E. coli*, устойчивых к цефалоспорином 3-го поколения, в Европейском регионе (EARS-Net и CAESAR); в разбивке по странам и территориям, 2018 г.

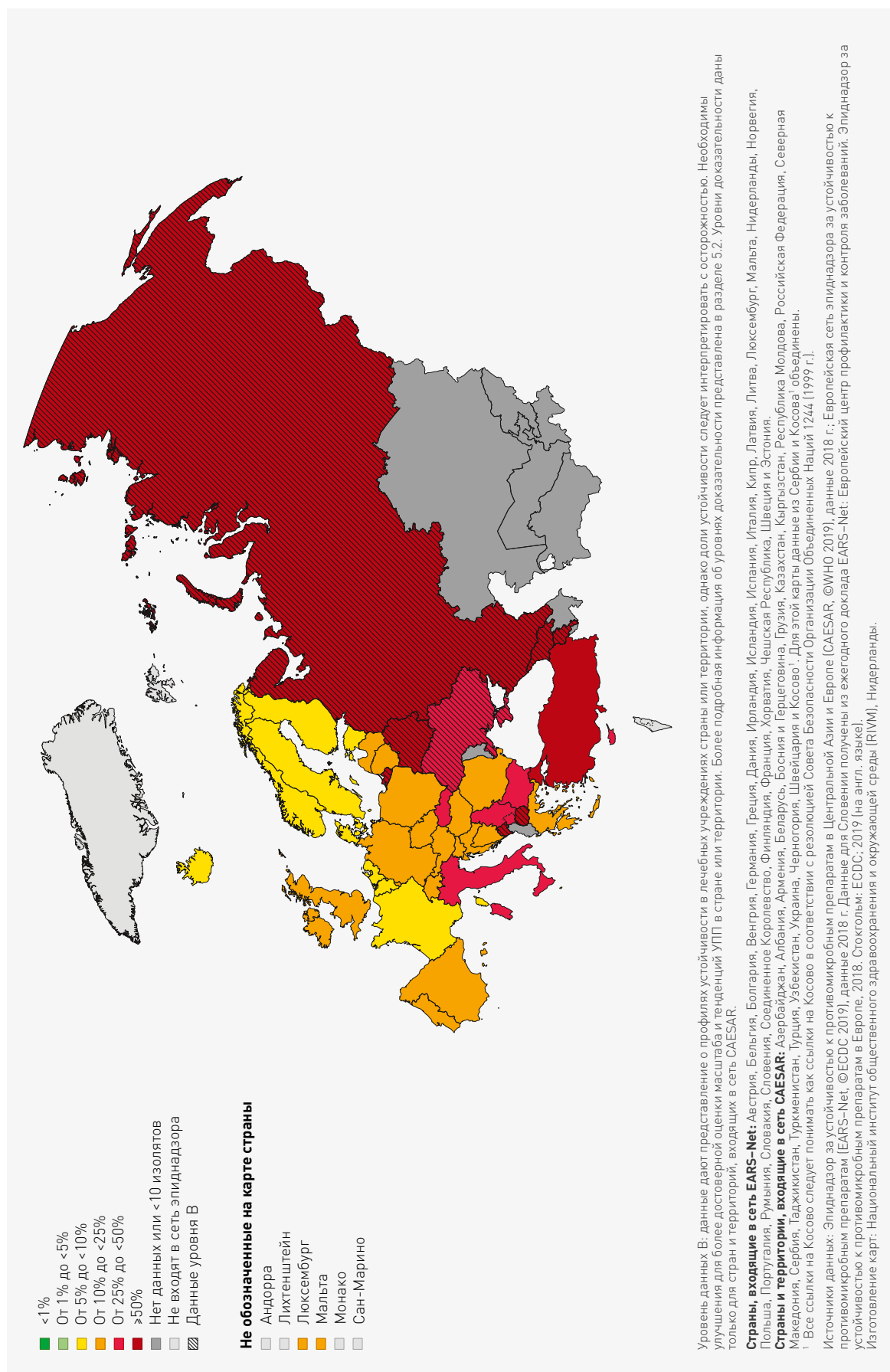


Рис. 2.3 Процентная доля инвазивных изолятов *E. coli*, устойчивых к карбапенемам, в Европейском регионе (EARS-Net и CAESAR); в разбивке по странам и территориям, 2018 г.

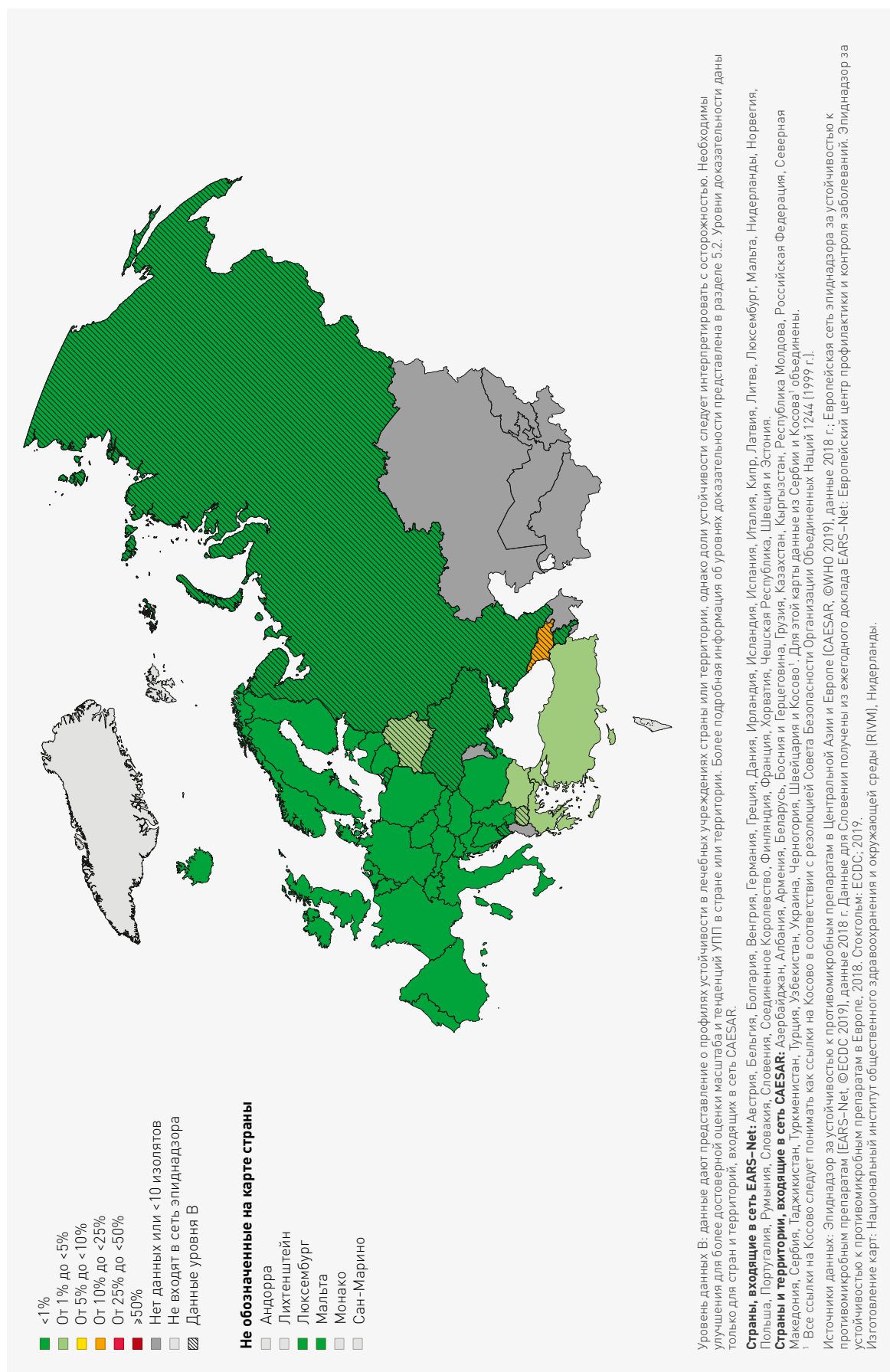


Рис. 2.4 Процентная доля инвазивных изолятов *K. pneumoniae* с множественной устойчивостью в Европейском регионе (EARS-Net и CAESAR); в разбивке по странам и территориям, 2018 г.

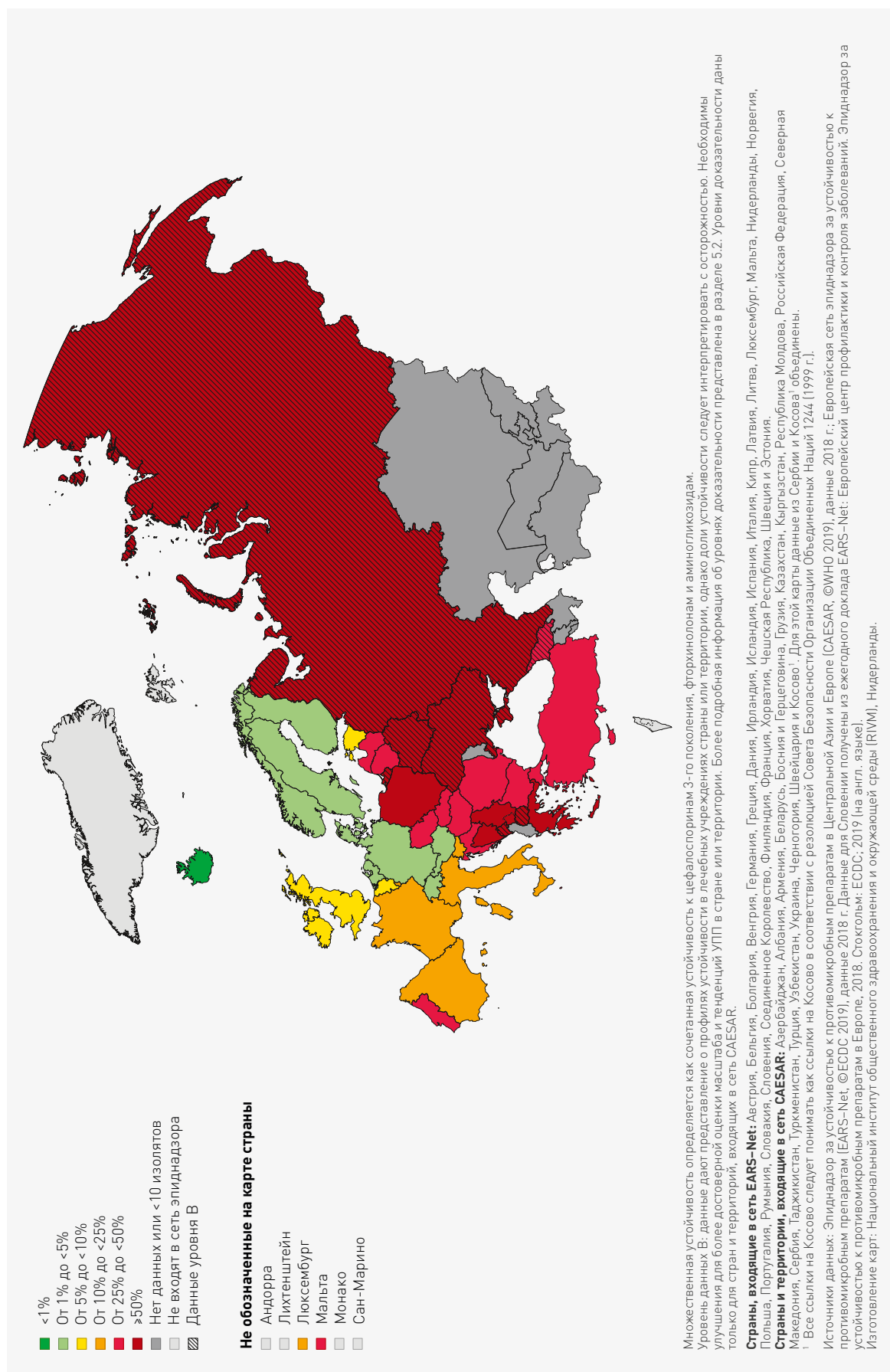


Рис. 2.5 Процентная доля инвазивных изолятов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, в Европейском регионе (EARS-Net и CAESAR); в разбивке по странам и территориям, 2018 г.

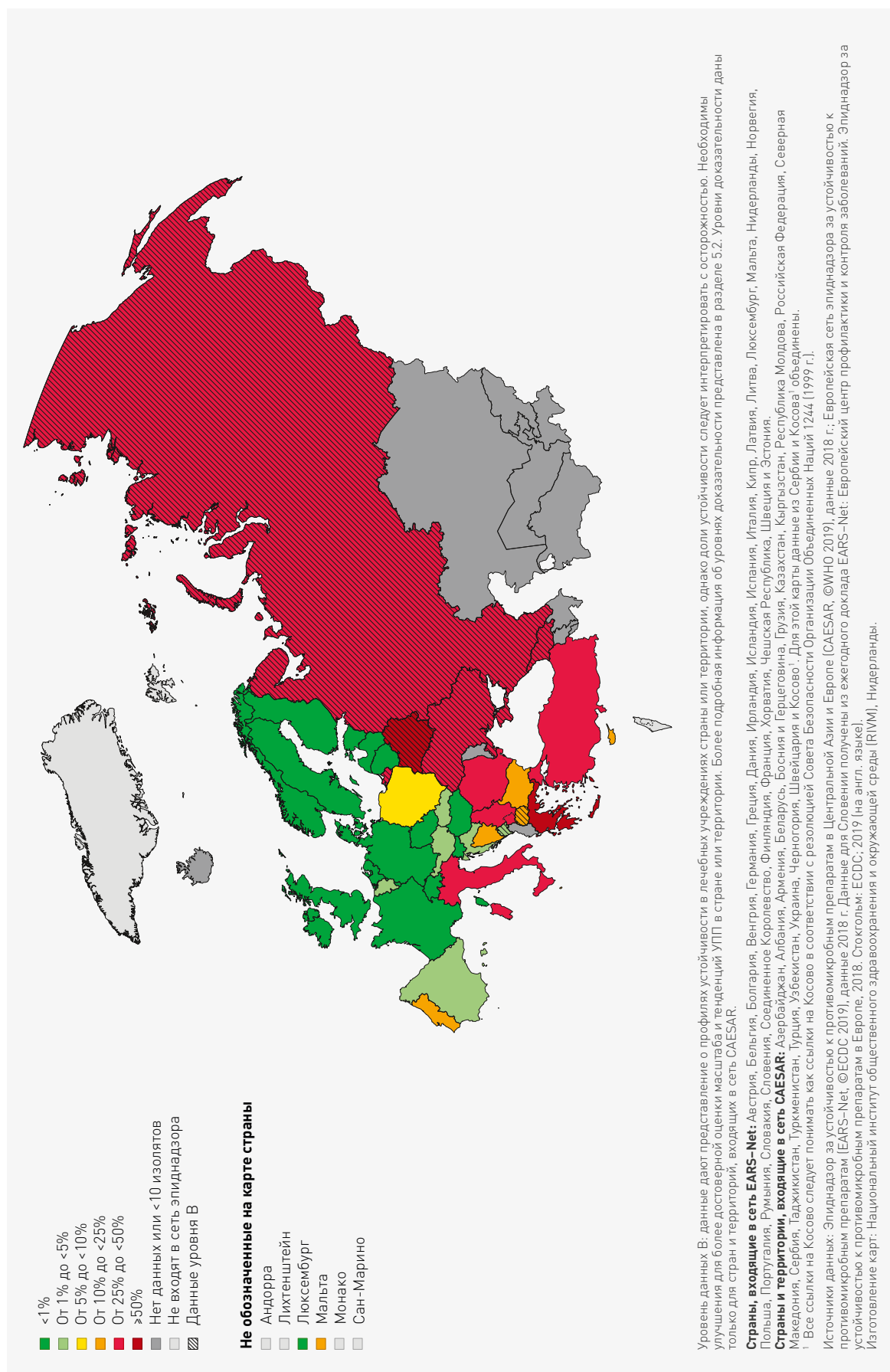


Рис. 2.6 Процентная доля инвазивных изолятов *P. aeruginosa* с множественной устойчивостью в Европейском регионе (EARS-Net и CAESAR); в разбивке по странам и территориям, 2018 г.

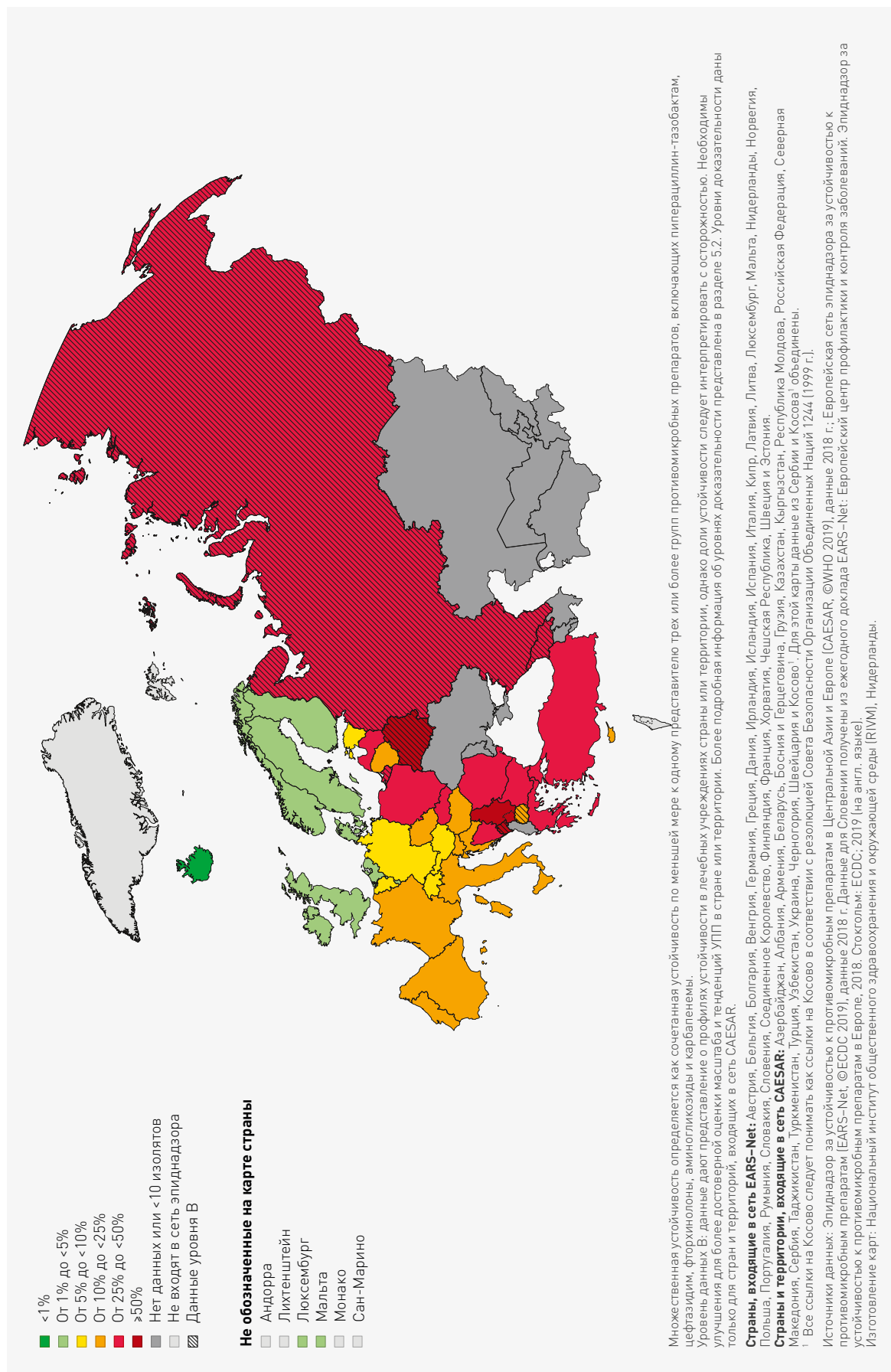


Рис. 2.7 Процентная доля инвазивных изолятов *Acinetobacter* spp. с множественной устойчивостью в Европейском регионе (EARS-Net и CAESAR); в разбивке по странам и территориям, 2018 г.

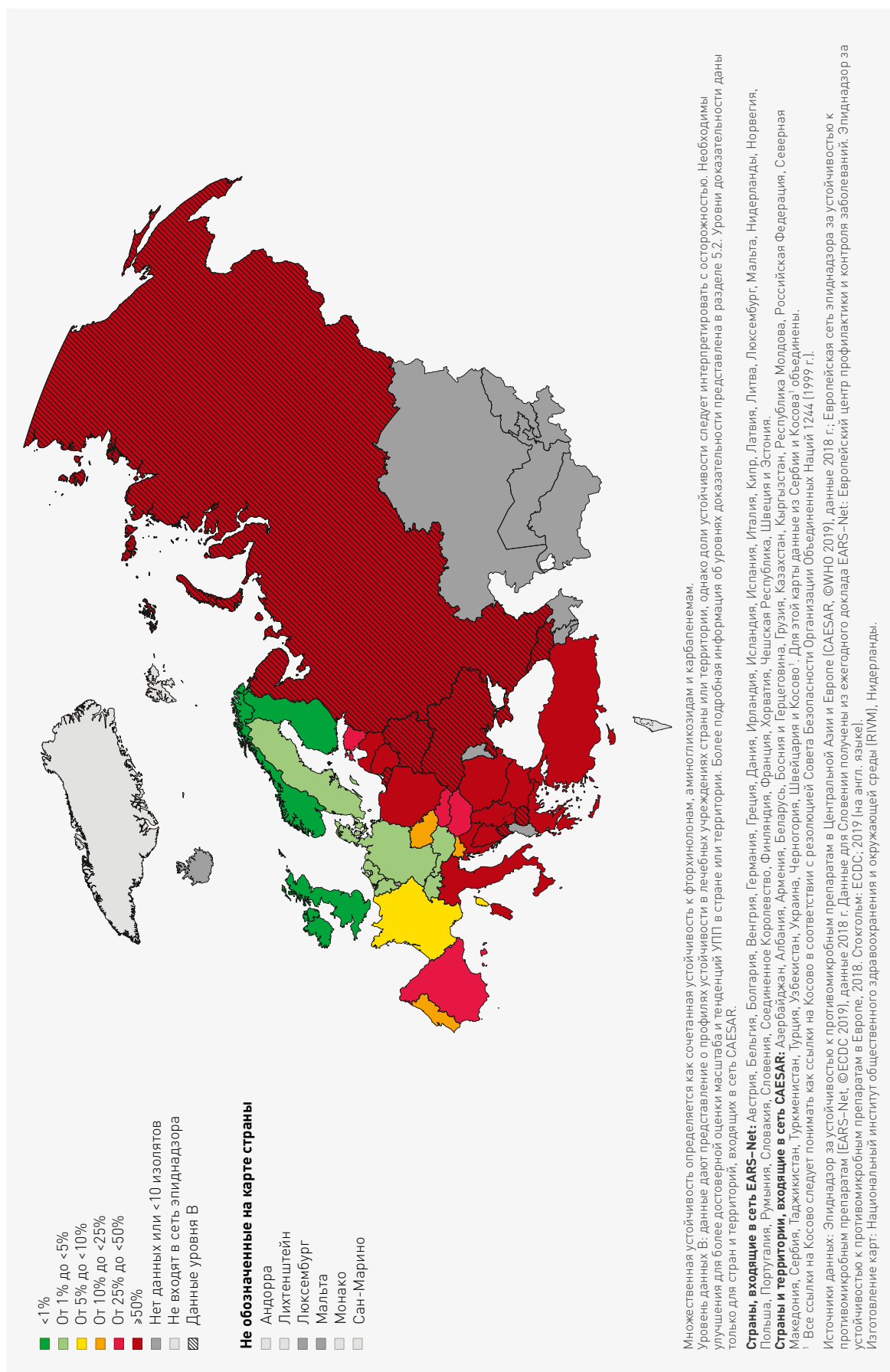


Рис. 2.8 Процентная доля инвазивных изолятов *S. aureus*, устойчивых к метициллину (MRSA), в Европейском регионе (EARS-Net и CAESAR); в разбивке по странам и территориям, 2018 г.

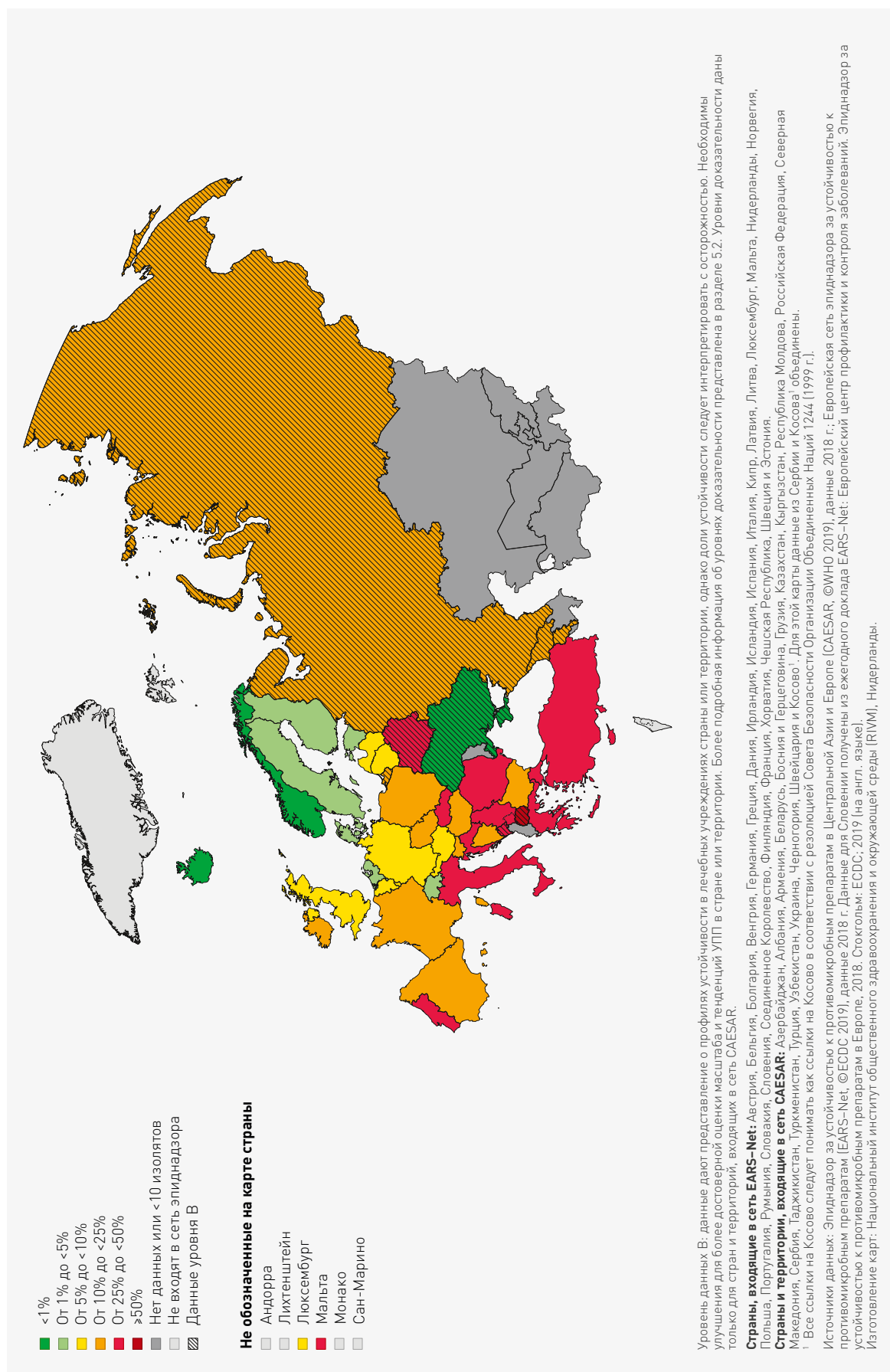


Рис. 2.9 Процентная доля инвазивных изолятов *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивых к пенициллину, в Европейском регионе (EARS-Net и CAESAR); в разбивке по странам и территориям, 2018 г.

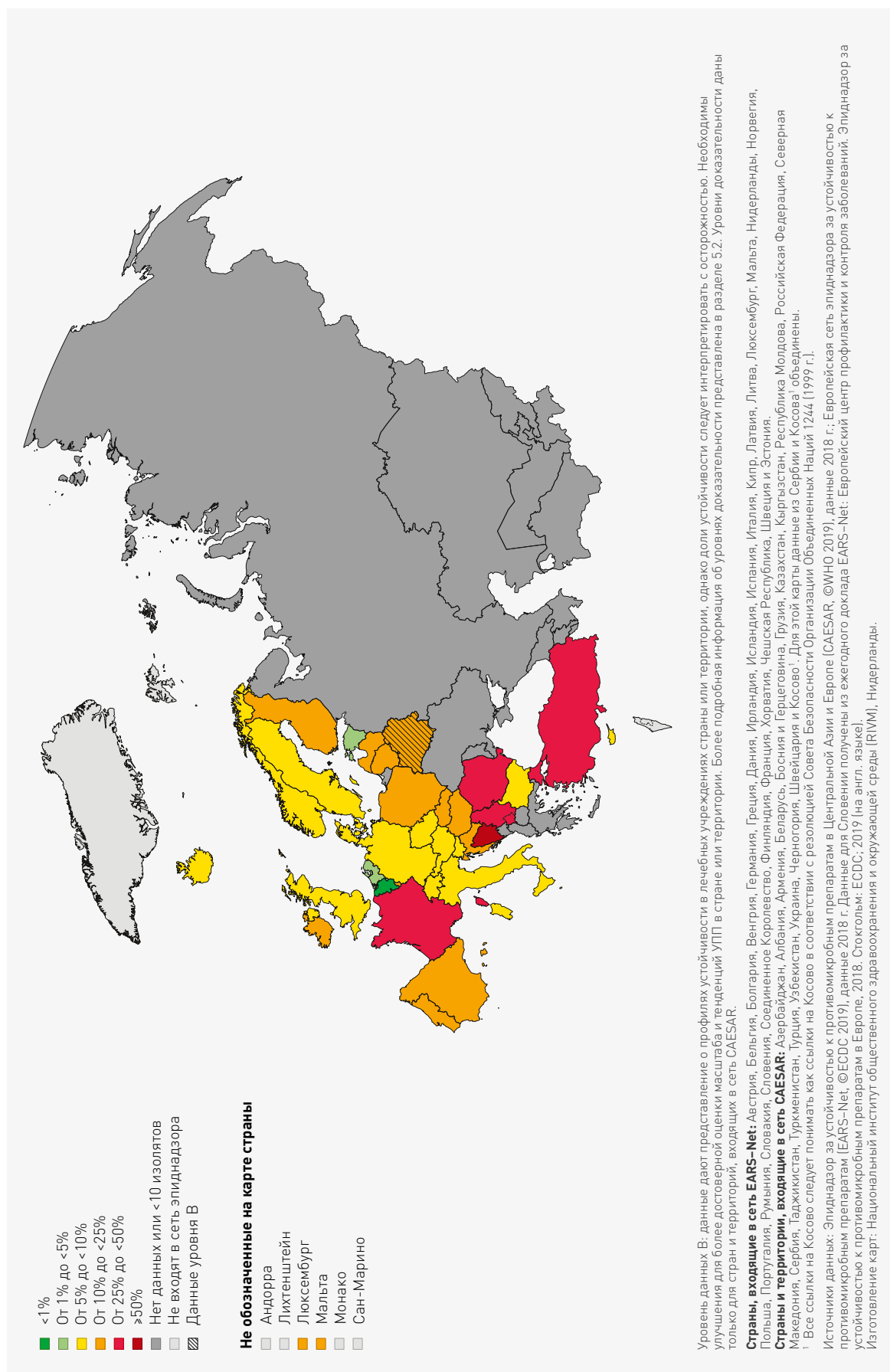
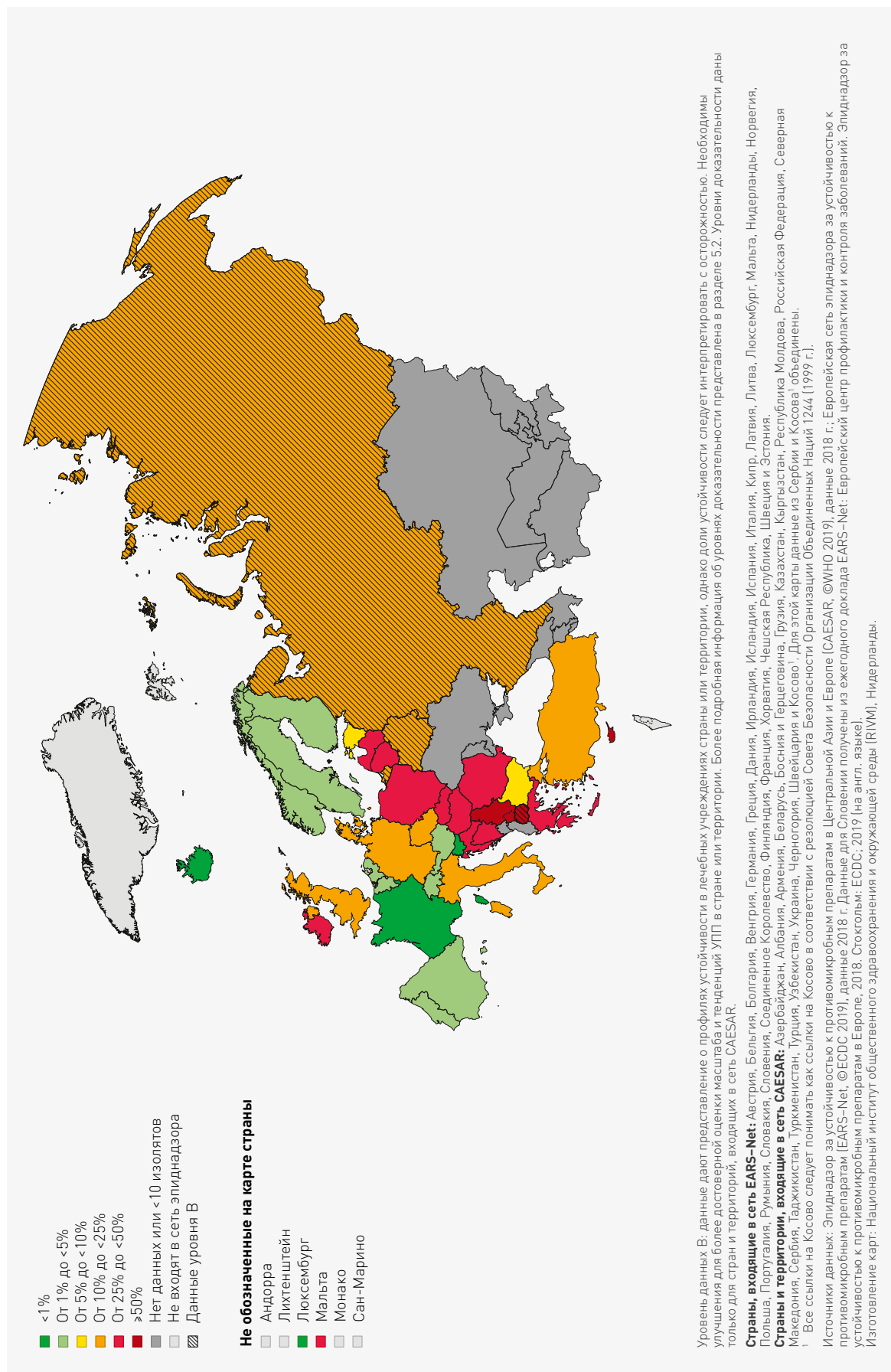


Рис. 2.10 Процентная доля инвазивных изолятов *Enterococcus faecium*, устойчивых к ванкомицину, в Европейском регионе (EARS-Net и CAESAR); в разбивке по странам и территориям, 2018 г.





Глава

3

Сеть CAESAR – достигнутый прогресс

На сегодняшний день в сеть CAESAR входят Косово¹ и 19 стран: Азербайджан, Албания, Армения, Беларусь, Босния и Герцеговина, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Республика Молдова, Российская Федерация, Северная Македония, Сербия, Таджикистан, Туркменистан, Турция, Узбекистан, Украина, Черногория и Швейцария.

Из этих стран 11 (Армения², Беларусь, Босния и Герцеговина, Грузия, Российская Федерация, Северная Македония, Сербия, Турция, Украина, Черногория и Швейцария) и одна территория (Косово¹) посылают данные по УПП в базу данных CAESAR. Кроме того, в доклад дополнительно вошел отчет о деятельности еще двух стран (Республика Молдова и Таджикистан), которые в результате их усилий по организации и укреплению национальных систем эпиднадзора получили возможность впервые представить данные по устойчивости в сеть CAESAR.

Страны и территории, входящие в сеть CAESAR, находятся на разных стадиях формирования своей системы эпиднадзора. Все они, даже страны уже сообщающие данные на международный уровень, предпринимают активные действия по созданию или укреплению потенциала, необходимого для проведения эпиднадзора за УПП. Для продвижения вперед CAESAR призывает страны и территории, которые все еще продолжают развивать свои возможности по проведению эпиднадзора, начинать обмениваться данными, как только их система эпиднадзора достигнет приемлемого уровня развития. В докладе CAESAR дана оценка ключевых индикаторов по каждой системе эпиднадзора за УПП, чтобы помочь читателю понять, как интерпретировать данные в соответствии с их достоверностью и репрезентативностью (глава 5).

Методы CAESAR совместимы с методами, которые через сеть EARS-Net использует ECDC. Это позволяет провести сравнение между странами/территориями, используя данные обеих сетей, и дать обзор ситуации с УПП на основе всех доступных для Европейского региона данных (глава 2). Получение достоверных и сопоставимых данных напрямую связано с разработкой обоснованной политики и принятием решений и может быть использовано для измерения эффективности вмешательств по противодействию УПП.

3.1 CAESAR – индикаторы прогресса

Для отслеживания прогресса был выбран особый набор индикаторов (табл. 3.1). Эти индикаторы относятся к 4 основным компонентам, определяющим меры по противодействию УПП: (i) общая координация; (ii) сеть эпиднадзора и референс-лаборатория по УПП; (iii) контроль качества; (iv) рекомендации по определению чувствительности к антибиотикам (ТЧА). Во избежание дополнительного бремени двойной отчетности информация по общей координации была заимствована из трехстороннего опроса по УПП на основе самооценки стран (TrACSS) – глобального исследования по мониторингу прогресса стран в области борьбы с УПП (1). Босния и Герцеговина предоставила ответы на вопросник TrACSS не на национальном уровне, а от отдельных организаций. Не противоречащие друг другу ответы, полученные от двух субъектов (Федерация Боснии и Герцеговины и Республика Сербская), сообщаются соответствующим образом; в противном случае сообщается об отсутствии или недоступности результатов. Координатор по УПП из Косова¹ заполнил вопросник, аналогичный тому, который использовался при проведении TrACSS. По остальным трем компонентам координаторам по УПП из каждой страны/территории было предложено заполнить небольшую специальную анкету. В этой главе описываются результаты опроса 2019 г., окончательно утвержденные координаторами по УПП.

1 Все ссылки на Косово следует понимать, как ссылки на Косово в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

2 Для этого доклада Армения предоставила данные, полученные в PoP-проекте по использованию стандартных методов диагностики для эпиднадзора за УПП.

Таблица 3.1 Описание индикаторов

Область применения	Индикаторы	Описание
Общая координация действий по борьбе с УПП	Координатор по УПП	Координатор по УПП утвержден министерством здравоохранения
	Межсекторальное сотрудничество/ координация на основе подхода "Единое здоровье"	На основе подхода "Единое здоровье" создан межсекторальный координационный механизм по сдерживанию УПП
	План действий по УПП	План действий по УПП разработан
	Источники финансирования плана действий по УПП	Средства, выделенные для реализации плана действий по УПП, доступны
	Реализация плана действий по УПП	План действий по УПП активно реализуется
	Мониторинг и оценка реализации плана действий по УПП	План действий по УПП осуществляется соответствующими секторами; действует определенный механизм мониторинга и оценки
Сеть эпиднадзора и референс-лаборатория по УПП	Координация эпиднадзора за УПП	Назначена организация для координации действий сети эпиднадзора за УПП
	Команда по эпиднадзору за УПП	Команда по эпиднадзору за УПП сформирована
	Назначение референс-лаборатории по УПП	Референс-лаборатория по УПП назначена
	Действующая референс-лаборатория по УПП	Референс-лаборатория по УПП взяла на себя функции в соответствии с установленным кругом ведения
	Эпиднадзор за УПП	Эпиднадзор за УПП организован
	Периодическая публикация доклада по эпиднадзору	Доклад по эпиднадзору за УПП периодически публикуется
	Совещания участников сети эпиднадзора за УПП	Периодические совещания участников сети эпиднадзора за УПП проводятся
	Сообщение в CAESAR	Данные по УПП сообщаются в CAESAR
	Глобальная система GLASS	Участие в GLASS
Контроль качества	ВОК CAESAR	Участие в ВОК CAESAR
	Лабораторная система обеспечения качества	Имеется лабораторная система обеспечения качества
Рекомендации по ТЧА	Современные рекомендации по ТЧА	Большинство лабораторий в стране/территории используют современные версии рекомендаций по ТЧА (EUCAST/CLSI/другие)
	Использование пограничных значений EUCAST	Процент лабораторий, использующих пограничные значения EUCAST
	Использование диско-диффузионного метода EUCAST	Процент лабораторий, использующих диско-диффузионный метод EUCAST
	Комитет по ТЧА	Комитет по ТЧА сформирован

CLSI: Институт клинических и лабораторных стандартов; ВОК: внешняя оценка качества; EUCAST: Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам.

3.1.1 Прогресс, достигнутый в общей координации борьбы с УПП

Борьба с угрозой УПП требует политической приверженности. Министерство здравоохранения играет важную роль в предоставлении полномочий учреждению, которому поручено создать систему эпиднадзора. Для создания системы эпиднадзора необходима поддержка со стороны правительства по правовым, техническим и финансовым аспектам. Благодаря принятию Глобального плана действий по борьбе с УПП (2) все страны взяли на себя обязательство разработать национальные планы действий по УПП, включив в них мероприятия по эпиднадзору. Реализация этих планов требует наращивания потенциала за счет долгосрочных инвестиций, например, в проведение оперативных исследований, создание лабораторных мощностей, охрану здоровья человека и животных, компетентное правовое регулирование, а также в профессиональную подготовку и обучение персонала в секторах, отвечающих за здоровье человека и животных. В таблице 3.2 показано положение дел в области общей координации действий, направленных на борьбу с УПП.

Координаторы по УПП

Необходимое условие для участия в CAESAR – назначение координатора по УПП. Координатор по УПП представляет учреждение, назначенное министерством здравоохранения для выполнения ведущей роли в формировании межсекторального координационного механизма по сдерживанию УПП. Из 20 членов CAESAR 18 стран и Косово¹ назначили координатора по УПП (таблица 3.3), и одна страна находится в процессе его назначения.

Межсекторальный механизм координации и сотрудничества на основе подхода “Единое здоровье”

В соответствии с Европейским стратегическим планом действий по проблеме устойчивости к антибиотикам (3) и Глобальным планом действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (2) государствам-членам предлагается создать рассчитанный на долгосрочную перспективу, многосекторальный, междисциплинарный, охватывающий все направления работы национальный комитет. Перед комитетом стоят следующие задачи: отслеживание связанных с УПП рисков для общественного здоровья и воздействия УПП на все сектора; предоставление рекомендаций по различным вариантам политики; обеспечение общей приверженности национальным стратегиям сдерживания УПП; техническое руководство по проведению анализа, разработке стандартов, рекомендаций, нормативно-правовых актов, обучению и повышению информированности на национальном уровне; а также обеспечение необходимой координации.

Помимо представителей соответствующих правительственных секторов в комитет должны входить представители национальных профессиональных ассоциаций, органов власти и ведущих научных учреждений. Комитет имеет исключительное значение для общей координации, а также для разработки и последующей реализации всестороннего национального плана действий по борьбе с УПП. Его работа может быть расширена, охватывая кроме устойчивости к антибиотикам всю область УПП, включая устойчивость к противовирусным, противопаразитарным и противогрибковым препаратам (3).

На сегодняшний день 18 стран и Косово¹ указали, что они сформировали межсекторальный механизм координации/сотрудничества в соответствии с подходом “Единое здоровье” по сравнению с 12 странами и Косово¹ в 2017 г. (4). Кроме того, 6 стран сообщили, что в 2017 г. они находились в процессе создания подобного механизма (4).

Национальный план действий

В соответствии с Глобальным планом действий по борьбе с УПП государства-члены призваны разработать национальные планы действий к маю 2017 г. (2). Постоянный эпиднадзор за УПП имеет решающее значение для оценки основных, вызывающих беспокойство показателей устойчивости к антибиотикам, выбора адекватных действий для их контроля и определения результатов этих действий. Следовательно, эпиднадзор должен занимать видное место в национальном плане действий по борьбе с УПП. Кроме того, достоверные данные эпиднадзора могут служить основой для рекомендаций по эмпирическому лечению на местном и национальном уровнях.

Таблица 3.2 Общая координация действий по сдерживанию УПП^а

Страна или территория ^б	Координатор по УПП утверждён министерством здравоохранения	Межсекторальное сотрудничество/координация на основе подхода "Единое здоровье"	План действий по УПП разработан	Выделенные средства для выполнения плана действий по УПП доступны	План действий по УПП активно реализуется	Мониторинг и оценка реализации плана действий по УПП проводится
ALB	✓	✓	⚙️	✗	✗	✗
ARM	✓	✓	✓	✗	✗	✗
AZE	✓	✓	⚙️	✗	✗	✗
BLR	✓	✓	✓	✗	✗	✗
BIH	✓	HO	HO	HO	HO	HO
GEO	✓	✓	✓	✓	✓	✓
KAZ	⚙️	✓	✓	✗	✗	✗
KGZ	✓	✓	⚙️	✗	✗	✗
MNE	✓	✓	✓	✗	✗	✗
MKD	✓	✓	✓	✗	✗	✗
MDA	✓	✓	✓	✗	✗	✗
RUS	✓	✓	✓	✗	✗	✗
SRB	✓	✓	✓	✗	✗	✗
SWI	✓	✓	✓	✓	✓	✓
TJK	✓	✓	✓	✗	✗	✗
TUR	✓	✓	✓	✗	✗	✗
TKM	✓	✓	✓	✗	✗	✗
UKR	✓	✓	✓	✗	✗	✗
UZB	✓	✓	✓	✗	✗	✗
KOS ^с	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Нет	0	0	0	17	17	17
В процессе	1	0	3	0	0	0
Да	19	19	16	2	2	2

✓ : да; ✗ : нет; ⚙️ : в процессе; HO: нет ответа.

^а Самостоятельная отчетность и использование данных из TrACSS может привести к расхождению между данными этого доклада и данными предыдущих лет.

^б Сокращения названий страны и территории взяты из стандарта ISO 3166-1 альфа-3.

^с В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

Таблица 3.3 Координаторы по УПП сети CAESAR

Страна или территория	Координатор по УПП
Азербайджан	Назифа Мурсалова (сектор санитарно-эпидемиологического надзора, Министерство здравоохранения)
Албания	Albana Fico (директор Института общественного здравоохранения)
Армения	Кристина Гюрджян (руководитель отдела общественного здравоохранения, Министерство здравоохранения)
Беларусь	Леонид Титов (руководитель лаборатории клинической и экспериментальной микробиологии, Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии)
Босния и Герцеговина	Amela Dedeic-Ljubovic (руководитель отдела клинической микробиологии, клинический центр Сараевского университета) Pava Dimitrijevic (руководитель отдела микробиологии, Институт общественного здравоохранения Республики Сербской)
Грузия	Raata Imnadze (заместитель директора по науке, Национальный центр по контролю заболеваний и общественного здоровья)
Казахстан	Кандидатура национального координатора по УПП рассматривается, Национальный центр развития общественного здравоохранения, Министерство здравоохранения
Кыргызстан	Бактыгуль Исмаилова (главный специалист отдела общественного здравоохранения, Министерство здравоохранения)
Республика Молдова	Ольга Бурдунюк (руководитель референс-лаборатории по УПП, Национальное агентство общественного здоровья, Министерство здравоохранения, труда и социальной защиты)
Российская Федерация	Роман С. Козлов (директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии, Смоленский государственный медицинский университет)
Северная Македония	Golubinka Bosevska (руководитель лаборатории вирусологии и молекулярной диагностики, Институт общественного здравоохранения)
Сербия	Deana Medic (руководитель отдела пиогенных, респираторных и урогенитальных инфекций и национальной референс-лаборатории по УПП; Институт общественного здравоохранения Воеводины, Микробиологический центр, Нови Сад)
Таджикистан	Махмадали Табаров (заместитель руководителя службы государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Министерство здравоохранения и социальной защиты населения)
Туркменистан	Гурбангуль Овлякулова (руководитель отдела по борьбе с особо опасными инфекциями, Государственная санитарно-эпидемиологическая служба, Министерство здравоохранения и медицинской промышленности)
Турция	Husniye Simsek (Главное управление по общественному здоровью, отдел микробиологических референс-лабораторий, Институт общественного здравоохранения)
Узбекистан	Гульнора Абдухалилова (руководитель референс-центра, НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней)
Украина	Irina Ganzha (ведущий специалист, отдел по вопросам координации с органами центральной исполнительной власти и министерствами, управление общественного здоровья, Министерство здравоохранения)
Черногория	Milena Lopicic (отдел бактериологии, Институт общественного здравоохранения)
Швейцария	Andreas Kronenberg (Швейцарский центр по изучению устойчивости к антибиотикам, Институт инфекционных болезней, Бернский университет)
Косово ^a	Lul Raka (отдел медицинской микробиологии, Институт общественного здравоохранения Косова ^a)

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

По результатам Глобального мониторинга прогресса стран в борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, проведенного в 2018–2019 гг., 39 стран Европейского региона ВОЗ разработали межсекторальные национальные планы действий (5). В то же время ВОЗ и партнеры продолжают поддерживать завершение разработки и реализацию этих планов в остальных странах.

Из участвующих в CAESAR стран 15 стран и Косово¹ указали, что они разработали план действий по борьбе с УПП. Кроме того, 3 страны сообщили, что они находятся в процессе разработки национального плана действий. И наконец, 2 страны указали, что определены источники финансирования для осуществления национального плана действий, реализация плана продолжается и проводится его мониторинг и оценка.

3.1.2 Прогресс в работе сетей эпиднадзора за УПП и референс-лабораторий по УПП

Сеть эпиднадзора за УПП

Наличие сетей эпиднадзора за УПП позволяет странам (i) судить о местной ситуации с антибиотикоустойчивостью; (ii) выбрать приоритеты при проведении мероприятий по профилактике и контролю инфекций; (iii) разработать рекомендации по антибиотикотерапии. Сбор и анализ данных по УПП в соответствии с международными стандартами и обмен ими с международным сообществом помогают установить профили устойчивости в странах, субрегионах и регионах и оценить их изменение с течением времени. Учитывая тот факт, что УПП не признает границ, каждая страна/территория вправе чувствовать, что разделяет общую ответственность, предоставляя данные, позволяющие дать обзор ситуации с УПП в Европейском регионе. Важную роль в создании системы эпиднадзора за УПП играет сотрудничество между микробиологическими лабораториями и межлабораторная стандартизация. Участие лабораторий в сети эпиднадзора не только способствует сбору данных об устойчивости, но также значительно повышает качество планового ТЧА, поскольку предполагает участие в мероприятиях ВОК, регулярно проводимых курсах обучения, часто организуемых обсуждениях внутри лабораторной сети и на совещаниях, а также сотрудничество с международными сетями.

Семнадцать стран и Косово¹ указали, что учреждение для координации работы сети эпиднадзора за УПП было назначено официально, а 14 стран и Косово¹ сообщили о том, что сформирована команда по координации эпиднадзора за УПП (табл. 3.4). Координаторы по УПП сообщили, что команды по эпиднадзору за УПП обычно включают в среднем 4–10 человек. В состав такой команды входят микробиологи, эпидемиологи и лечащие врачи. В некоторые команды также включены администраторы данных, клинические фармакологи, лаборанты, молекулярные биологи и координаторы/администраторы.

Референс-лаборатория по УПП

Учреждение, предназначенное для координации работы сети эпиднадзора за УПП, часто выполняет эту функцию, являясь одновременно референс-лабораторией по УПП. В некоторых случаях на эту важную роль назначается отдельная лаборатория. Полноценно функционирующая референс-лаборатория по УПП – важнейший элемент сети эпиднадзора. Эта лаборатория берет на себя роль лидера по внедрению и поддержанию стандартов ТЧА и обладает соответствующим потенциалом, а сотрудники – знаниями для проведения подтверждающих и специальных тестов. Референс-лаборатории по УПП действуют в полном объеме в 12 странах и Косово¹, а еще в 2 странах находятся в процессе подготовки к выполнению всех необходимых функций.

Эпиднадзор за УПП и сообщение результатов

Обмен информацией является одним из наиболее важных аспектов работы сети эпиднадзора за УПП и ключевым моментом контроля устойчивости, помогая принимать всеми заинтересованными сторонами обоснованные решения и осуществлять совместные действия. Необходимо, чтобы результаты определения УПП широко распространялись среди соответствующих специалистов (например, руководителей больниц, глав комитетов по использованию антибиотиков и других лекарственных препаратов, а также комитетов по инфекционному контролю). Это будет стимулировать использование полученных данных в повседневной практике (например, для назначения определенных схем лечения, осуществления программ профилактики и контроля инфекций и организации закупок препаратов), а также при проведении информированной политики и мониторинга хода мероприятий по борьбе с УПП.

Таблица 3.4 Эпиднадзор за УПП^а

Страна или территория ^б	Назначено учреждение для координации работы сети эпиднадзора за УПП	Сформирована команда по эпиднадзору за УПП	Назначена референс-лаборатория по УПП	Референс-лаборатория по УПП функционирует	Осуществляется эпиднадзор за УПП	Доклад по эпиднадзору за УПП публикуется периодически	Периодические совещания сети по эпиднадзору за УПП проводятся	Данные по УПП сообщаются в CAESAR	Участие в GLASS
ALB	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗
ARM	✓	✓	✓	⚙	⚙	✗	⚙	✓	✗
AZE	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✗
BLR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Н0	✓	⚙
BIH	✗	✗	✗	✗	⚙	✗	✓	✓	✓
GEO	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
KAZ	✓	✓	✓	✓	⚙	✗	⚙	✗	✗
KGZ	✗	✓	✗	✗	⚙	✗	✓	✗	✗
MNE	✓	✓	✓	⚙	✓	✗	✓	✓	✗
MKD	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓
MDA	✓	✓	✓	✓	✓	⚙	✓	⚙	✗
RUS	✓	⚙	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SRB	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
SWI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
TJK	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	⚙	✗
TUR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	⚙
TKM	✓	⚙	✓	✓	✓	✗	⚙	✗	✗
UKR	✓	✓	⚙	✓	✓	✓	✓	✓	✗
UZB	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✗
KOS ^с	✓	✓	⚙	✓	✓	✓	✓	✓	⚙
Нет	2	3	5	5	1	10	1	6	12
В процессе	0	2	2	2	4	1	3	2	3
Да	18	15	13	13	15	9	15	12	5

✓ : да; ✗ : нет; ⚙ : в процессе; Н0: нет ответа.

^а Самостоятельная отчетность и использование данных TrACSS может привести к расхождению между данными этого доклада и данными предыдущих лет.

^б Трехбуквенные сокращения названий страны и территории взяты из стандарта ISO 3166-1 альфа-3.

^с В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

Таблица 3.5 Контроль качества

Страна/территория	Участие в BOK CAESAR	Действует система оценки качества лабораторных исследований
Азербайджан	✓	✓
Албания	✓	✗
Армения	✓	⚙️
Беларусь	✓	✓
Босния и Герцеговина	✓	✓
Грузия	✓	⚙️
Казахстан	⚙️	✓
Кыргызстан	✓	✓
Республика Молдова	✓	✓
Российская Федерация	✓	✓
Северная Македония	✓	Н0
Сербия	✓	✓
Таджикистан	✓	✓
Туркменистан	✓	⚙️
Турция	✓	✓
Узбекистан	✓	✓
Украина	✓	✓
Черногория	✓	✓
Швейцария	✗	✓
Косово ^а	✓	✓
Нет	1	1
В процессе	1	3
Да	18	15

✓ : да; ✗ : нет; ⚙️ : в процессе; Н0: нет ответа.

^а В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

Система эпиднадзора за УПП действует в 14 странах и Косово¹. Четыре страны сообщили, что разрабатывают свои системы эпиднадзора за УПП. Так же, как в 2017 г., 8 стран и Косово¹ периодически публикуют доклад по эпиднадзору за УПП (4). Четырнадцать стран и Косово¹ ежегодно проводят совещания в рамках сети эпиднадзора за УПП. На сегодняшний день только 5 стран входят в GLASS (табл. 3.4).

3.1.3 Прогресс в области контроля качества

Система обеспечения качества позволяет получать надежные и воспроизводимые лабораторные данные. Внутренний контроль качества должен стать обычной процедурой, осуществляемой лабораториями-участниками для гарантии качества тестирования, и охватывать все диагностические тесты и методы (получение изолятов, идентификация и ТЧА). Также необходимо, чтобы внутренний контроль качества распространялся на процесс производства питательных сред и техническое обслуживание оборудования. Пятнадцать стран и Косово¹ сообщили, что они имеют систему оценки качества лабораторных исследований (табл. 3.5); в 2017 г. таких стран было 12 (4). Три страны указали, что они находятся в процессе создания национальной системы обеспечения качества лабораторных исследований.

Для оценки качества и надежности данных, поступающих в систему эпиднадзора, чрезвычайно важен не только внутренний контроль качества данных, но также регулярный внешний мониторинг работы лабораторий сети эпиднадзора за УПП. Кроме того, обсуждение результатов ВОК помогает лабораториям исправлять ошибки и стремиться к постоянному совершенствованию. Для содействия в налаживании системы ВОК в стране/территории CAESAR предлагает ежегодно использовать схему ВОК, разработанную Национальной службой Соединенного Королевства по внешней оценке качества микробиологических исследований (UK NEQAS). Лабораториям-участникам рекомендуют сохранять изоляты, протестированные в рамках ВОК, которые можно впоследствии использовать для создания собственных внутренних систем контроля качества. В 2018 г. 17 стран и Косово¹ участвовали в ВОК CAESAR, хотя результаты прислали только 16 стран и Косово¹. В главе 9 дается краткое описание ВОК.

3.1.4 Прогресс в реализации рекомендаций по ТЧА

Все лаборатории, входящие в сеть эпиднадзора за УПП, должны следовать стандартным операционным процедурам для обработки образцов, идентификации видов и определения чувствительности. Перед координатором сети по эпиднадзору за УПП и референс-лабораторией по УПП стоит важная задача – обеспечить адекватное внедрение этих процедур и регулярно проводить учебные курсы, чтобы участники сети были ознакомлены с самыми последними процедурами и разработками.

В последние годы многие страны, входящие в сеть CAESAR, работают над обновлением и гармонизацией национальных руководств по ТЧА. CAESAR рекомендует использовать стандарты EUCAST или CLSI. Поскольку рекомендации EUCAST особенно широко используются в Европейском регионе, все документы EUCAST, переведенные на разные языки, можно загрузить из интернета бесплатно (6). Кроме того, в рамках CAESAR проводится обучение методам EUCAST. В соответствии с рекомендацией EUCAST, CAESAR также предлагает группе экспертов сети эпиднадзора за УПП сформировать национальный комитет по ТЧА (или аналогичную рабочую группу), который мог бы заниматься вопросами методологии ТЧА и обеспечивать распространение ежегодно обновляемых международных стандартов и соблюдение этих стандартов всеми участниками сети эпиднадзора за УПП (7).

Восемнадцать стран и Косово¹ указали, что используют рекомендации EUCAST (версии 2016–2019 гг.) (табл. 3.6). Из них 13 стран опираются на рекомендации EUCAST в сочетании с рекомендациями CLSI или другими (национальными) рекомендациями. В 5 странах и Косове¹ используют только рекомендации EUCAST, и ни одна из стран не руководствуется только рекомендациями CLSI. Восемь стран и Косово¹ сообщили, что сформировали национальный комитет по ТЧА, а 6 стран – что они находятся в процессе формирования такого комитета.

3.1.5 Качество как критерий закупок

Качество данных по УПП зависит не только от навыков лабораторного персонала и высокого уровня управления качеством в лабораториях, но и от качества используемых питательных сред и дисков с антибиотиками. К сожалению, не все производители выпускают лабораторные расходные материалы достаточно высокого качества для получения надежных результатов тестирования. Это может приводить к ошибкам при назначении лечения, неудачам терапии и неверным представлениям о ситуации с УПП в стране или территории.

Таблица 3.6 Использование рекомендаций по ТЧА

Страна/ территория ^а	EUCAST		CLSI		Другие			Комитет по ТЧА сформи- рован
	Доля лабора- торий (%)	Год или версия	Доля лабора- торий (%)	Год или версия	Тип	Доля лабора- торий (%)	Год или версия	
ALB	>50	2018	<10	2017	-	-	-	✘
ARM	10–50	2019	10–50	3.0	-	-	-	✘
AZE	<10	HO	>50	HO	-	-	-	✘
BLR	10–50	2019	>50	HO	-	-	-	⚙️
BIH	>50	2019	10–50	2017	-	-	-	⚙️
GEO	>50	2019	10–50	2016	-	-	-	✔️
KAZ	<10	2018	-	-	-	-	-	⚙️
KGZ	>50	2018	-	-	-	-	-	✘
MNE	>50	2019	10–50	2016	-	-	-	✔️
MKD	>50	2019	-	-	-	-	-	✔️
MDA	>50	2019	10–50	2019	-	-	-	✔️
RUS	>50	2018/2016	<10	HO	Старые наци- ональные рекомен- дации	10–50	2004	✔️
SRB	>50	2018	-	-	-	-	-	✔️
SWI	>50	HO	<10	HO	-	-	-	✔️
TJK	<10	2017	-	-	Нацио- нальные рекомен- дации	>50	2004	⚙️
TUR	>50	2019	<10	HO	-	-	-	✔️
TKM	-	-	<10	HO	HO	10–50	HO	⚙️
UKR	10–50	2019	-	-	Нацио- нальные рекомен- дации, приказ МЗ № 167	10–50	HO	⚙️
UZB	10–50	2019	-	-	-	-	-	✘
KOS ^б	>50	HO	-	-	-	-	-	✔️

✔️: да; ✘: нет; ⚙️: в процессе; HO: нет ответа.

^а Трехбуквенные сокращения названий страны и территории взяты из стандарта ISO 3166-1 альфа-3.

^б В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

EUCAST проведена неоднократная оценка качества дисков для ТЧА с наиболее значимыми антибиотиками (продукция 9 международных производителей). Результаты этой оценки, опубликованные на веб-сайте EUCAST (8) и изложенные в научной статье (9), показали, что качество дисков отличается как у разных производителей, так и у одного и того же производителя. Оказалось, что только несколько фирм стабильно выпускают диски высокого качества, в то время как остальным не удается этого добиться. Работа, проводимая EUCAST, обеспечивает важную информацию для закупки качественных лабораторных расходных материалов для ТЧА и делает очевидным тот факт, что качество должно быть одним из критериев при проведении тендеров на закупку расходных материалов для лаборатории в целом и особенно для выявления УПП.

3.2 Выводы

В настоящее время 11 стран и Косово¹ могут сообщать данные в CAESAR по сравнению лишь с 5 странами в 2012 г. (10). Многие страны активно осуществляют необходимые шаги для создания или укрепления своих систем эпиднадзора, что позволит им получить более полное представление о факторах, способствующих появлению и распространению УПП в их стране, и на основе этой информации принять соответствующие меры. В этой главе показано, что прогресс наблюдается во многих странах, входящих в сеть CAESAR. Но при этом некоторые страны сталкиваются с рядом проблем, а их решение – сложная задача, требующая и ресурсов и времени. Часто наблюдаются следующие проблемы:

- ограниченные кадровые и финансовые ресурсы;
- необходимость постоянного обучения персонала лабораторий и больниц и стимулирования более эффективного сотрудничества между клиницистами и микробиологами;
- необходимость в улучшении практики отбора образцов и использования микробиологических методов медицинской диагностики в больницах;
- необходимость применения стандартных операционных процедур и контроля качества в лабораторной практике;
- необходимость использования критериев качества при проведении закупок с целью обеспечения высокого качества расходных материалов;
- необходимость внедрения обновленных рекомендаций по стандартизации ТЧА, лабораторных методов идентификации видов и культивирования образцов крови;
- необходимость совершенствования управления лабораторными данными и создания инфраструктуры для централизованного сбора данных национальной референс-лабораторией.

Для ответа на эти вызовы и дальнейшего продвижения вперед необходимы сильные политическая воля и приверженность.

3.2.1 Оказание поддержки странам

При поддержке Европейского регионального бюро ВОЗ, ESCMID и Национального института общественного здравоохранения и окружающей среды (Нидерланды) в большинстве стран и территорий, входящих в сеть, проведен ситуационный анализ. Цель состояла в том, чтобы оценить, как страны и территории противостоят УПП, используя эпиднадзор, разумно применяя противомикробные препараты и проводя мероприятия по профилактике и контролю инфекций. Особое внимание уделялось стимулированию национальной координации и укреплению эпиднадзора за применением противомикробных препаратов и развитием устойчивости. Последующая поддержка осуществляется путем проведения субрегиональных и национальных семинаров и консультаций по УПП с особым вниманием к различным техническим аспектам, к которым относятся:

- координация, встречи заинтересованных сторон и разработка национальных планов действий;
- методы, сбор данных, в том числе с использованием программного обеспечения для базы данных микробиологической лаборатории, разработанного ВОЗ (WHONET), и анализ данных для CAESAR;
- контроль качества, стандартные операционные процедуры, рекомендации EUCAST и интерпретация данных ТЧА;
- задачи референс-лаборатории по УПП с позиции координации работы лабораторной сети, обеспечения качества, обучения и получения подтверждающих результатов;
- осуществление PoP-проектов для продвижения улучшенных методов получения образцов, рутинного исследования чувствительности и рационального использования антибиотиков.

Дальнейшая поддержка стран и сотрудничество стран и партнеров с сетью CAESAR имеют основополагающее значение для продолжения процесса создания сети национальных систем эпиднадзора за УПП во всех странах Европейского региона.



Глава
4

Сбор и анализ данных

4.1 Методики сбора данных

На основании запроса о предоставлении данных, направленного национальному координатору по УПП каждой участвующей страны или территории, сеть CAESAR собирает из сетей эпиднадзора за УПП этих стран или территорий результаты тестирования чувствительности к противомикробным препаратам изолятов, полученных из образцов крови и спинномозговой жидкости (СМЖ), а также базовую информацию о пациентах. Данные предварительно обрабатываются национальным администратором данных и в электронном виде направляются в Национальный институт общественного здравоохранения и окружающей среды Нидерландов международному администратору данных CAESAR. Национальный координатор по УПП и национальный администратор данных отвечают за сбор и проверку данных, полученных из лабораторий сети эпиднадзора каждой страны или территории. Лаборатории сети должны предоставить информацию об изоляте и пациенте, относящуюся к предварительно заданному перечню бактериальных видов и противомикробных препаратов. Данные собирают и экспортируют в формате данных CAESAR [(как описано в практическом пособии CAESAR (1)), совместимом с форматом EARS-Net (2)].

В настоящее время CAESAR собирает данные ТЧА 9 важных для общественного здравоохранения и клинически значимых бактериальных патогенов:

- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- *Salmonella* spp.
- *P. aeruginosa*
- *Acinetobacter* spp.
- *S. aureus*
- *S. pneumoniae*
- *E. faecalis*
- *E. faecium*.

В приложении 1 описаны патогены, подлежащие эпиднадзору в рамках CAESAR, и основные инфекции, вызванные каждым из этих патогенов. В практическом пособии CAESAR (1) представлена минимальная панель противомикробных препаратов, рекомендованных EUCAST и исследовательской группой по эпиднадзору за чувствительностью к противомикробным препаратам ESCMID для определения механизмов развития устойчивости. Кроме тех видов бактерий, которые перечислены в практическом пособии CAESAR, странам/территориям рекомендуется включать в их систему эпиднадзора не подлежащие анализу в CAESAR комбинации патоген–антибиотик, вызывающие озабоченность или актуальные на национальном уровне.

После поступления данных в базу CAESAR проводится их анализ, и полученные результаты в виде стандартизированного отчета направляются обратно национальным координаторам по УПП. В отчет входят данные о процентной доле устойчивости к исследованным противомикробным препаратам, а также информация о патогенах, обладающих значимым или необычным характером устойчивости,

распределении характеристик пациентов и полноте данных. Затем национальных координаторов по УПП просят проверить результаты и, если необходимо, обновить данные. Одобрённые данные добавляются в базу данных CAESAR.

К национальному координатору по УПП и администратору данных каждой страны или территории обращаются с просьбой предоставить не только данные об УПП, но и информацию об организации системы эпиднадзора и лабораторной методологии. Эта информация используется, чтобы помочь читателю в интерпретации данных из разных стран/территорий. Более подробная информация об этом содержится в главе 5 и приложении 2.

4.2 Анализ

Перед проведением анализа, если необходимо, удаляются дубликаты данных, то есть в анализ включают только первый, полученный от каждого пациента изолят каждого микроорганизма. Результаты тестирования восприимчивости к противомикробным препаратам представляют как процентную долю изолятов конкретного микроорганизма, (a) устойчивых (R) или (b) чувствительных при увеличенной экспозиции либо устойчивых (I+R) к конкретному противомикробному агенту: например, число изолятов *E. coli*, устойчивых к цефтазидиму, делится на общее число изолятов *E. coli*, у которых исследовали восприимчивость к этому антибиотику. Результат (в процентах) округляется до ближайшего целого числа.

В некоторых случаях доли устойчивости рассчитываются путем объединения результатов для агентов, которые представляют группу или класс антибиотиков. В основе окончательного результата лежит категория наибольшей устойчивости. Например, имипенем и меропенем представляют класс карбапенемов и поэтому анализируются как группа. Если восприимчивость *E. coli* к имипенему – I, а к меропенему – R, то восприимчивость к имипенему/меропенему – R.

В противоположность этому, при определении множественной лекарственной устойчивости она рассчитывается как R по меньшей мере к одному антибиотику из каждой группы (за исключением *S. pneumoniae*, когда множественная устойчивость рассчитывается как комбинированная устойчивость I+R к пенициллину и как R к макролидам). В примечаниях к таблицам в главах по отдельным странам/территориям указано, какие комбинации антибиотиков используются для анализа множественной устойчивости. Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким необходимым группам антибиотиков из анализа множественной устойчивости исключаются.

Интерпретация результатов (I и R) основана на клинических пограничных значениях, которые используют лаборатории на местах. CAESAR рекомендует участникам внедрять общие для всей сети эпиднадзора стандарты ТЧА и стремиться использовать одобренные на международном уровне рекомендации (EUCAST или CLSI). Если для определенной комбинации патоген–антибиотик представлено менее 30 результатов ТЧА, соответствующие процентные доли I и R помечают звездочкой, показывая, что эти данные следует интерпретировать с осторожностью. Дополнительную информацию относительно анализа данных в CAESAR можно найти в практическом пособии CAESAR (1).

При определении восприимчивости *S. pneumoniae* к пенициллину процентные доли изолятов I и R обозначаются как комбинированная категория “(I+R) (%)”. Это связано с тем, что некоторые лаборатории сообщают только результаты скрининга на устойчивость к оксациллину с диском, содержащим 1 мкг этого агента. При диаметре зоны подавления роста оксациллином ≥ 20 мм можно с уверенностью сказать, что изолят чувствителен ко всем бета-лактамам антибиотикам, включая пенициллины, независимо от клинических проявлений (в том числе при менингите). Если диаметр зоны составляет < 20 мм, пенициллин нельзя использовать для лечения пациентов с менингитом. Когда клиническим показанием является менингит, для пенициллина следует сообщать R. Однако для других показаний (не для менингита) при диаметре зоны < 20 мм необходимо, чтобы минимальная подавляющая концентрация (МПК) пенициллина определялась и интерпретировалась в соответствии с клиническими пограничными значениями, установленными для всех других инфекций, кроме менингита. Когда сообщается, что для оксациллина R, но в представленных данных отсутствует МПК пенициллина, правильная категоризация не может быть достигнута, и при наличии других симптомов (не менингита) изолят может быть I или R.

Следовательно, для *S. pneumoniae* доли изолятов I и R не приводятся отдельно ни для пенициллина, ни для множественной лекарственной устойчивости (определение которой также включает пенициллин). Это означает, что указанная процентная доля I+R должна интерпретироваться как доля устойчивости в случае менингита. Для показаний, не связанных с менингитом, процентную долю изолятов I+R следует интерпретировать как процентную долю устойчивости изолятов недикого типа. В данном докладе термин “изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину” относится к изолятам *S. pneumoniae*, которым местные лаборатории присвоили категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. В лабораториях, использующих рекомендации EUCAST, такой подход позволяет правильно определить все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для случаев, не относящихся к менингиту, составляет ≤ 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая процентная доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше сообщаемой.



Глава
5

Справка для читателя

5.1 Достоверность данных

В этом докладе представлены данные эпиднадзора за УПП, собранные и проанализированные для получения достоверного описания чувствительности распространенных бактериальных патогенов, вызывающих инвазивные инфекции, к основным группам противомикробных препаратов, назначаемых для лечения этих инфекций. Другими словами, представлен усредненный профиль чувствительности бактерий, выделенных в стране/территории от пациентов с инфекциями кровотока или центральной нервной системы (целевая популяция). Выборка для включения в систему эпиднадзора должна состоять из различных типов пациентов (например, дети, пациенты ОРИТ или пациенты отделений нейрохирургии) с различными видами инфекций (например, внебольничная и связанная с оказанием медицинской помощи инфекция кровотока), которые представлены в соотношениях, характерных для общей популяции.

Достоверность данных может снижаться на разных этапах процесса их формирования, таких как выбор участвующих в программе эпиднадзора больничных лабораторий; отбор пациентов для получения гемокультур; транспортировка и обработка образцов в лаборатории; применение различных методик ТЧА; и, наконец, объединение и анализ данных. В некоторых странах/территориях могут существовать неблагоприятные условия, не контролируемые напрямую системой эпиднадзора за УПП. Это снижает достоверность представленных усредненных профилей устойчивости, влияя на отбор пациентов для культурального исследования крови и СМЖ или на качество выполнения ТЧА. На разных этапах формирования и анализа данных задействовано множество различных медицинских работников и специалистов в области здравоохранения; для обеспечения высокого качества данных требуется ответственный подход и хорошая профессиональная подготовка на каждом из уровней. Некоторые источники случайных и систематических ошибок в данных эпиднадзора за УПП представлены в таблице 5.1 и подробно обсуждаются в приложении 2.

5.2 Уровни доказательности

Для создания ориентиров в интерпретации данных доклада его авторы совместно с координаторами по УПП предложили качественную оценку уровня доказательности данных, представленных в каждой главе для отдельной страны/территории.

- Уровень А** Данные позволяют адекватно оценивать масштаб и тенденции УПП в стране/территории.
- Уровень В** Данные дают представление об основных профилях устойчивости в лечебных учреждениях страны/территории, но долю устойчивости следует интерпретировать с осторожностью. Необходимо улучшить работу для достижения более достоверной оценки масштаба и тенденций УПП в стране/территории.
- Уровень С** Данные не позволяют адекватно оценивать масштаб и тенденции УПП в стране/территории. Имеющаяся основа для сбора данных нуждается в целенаправленных усовершенствованиях, которые позволили бы достоверно оценивать ситуацию с УПП.

Оценка уровня доказательности входит в конкретные задачи региональной сети эпиднадзора, каковой является CAESAR. Цель этой сети – обеспечить прозрачность в отношении качества и репрезентативности собранных и представленных данных. Странам/территориям, пока еще только наращивающим потенциал эпиднадзора, рекомендуется начать представлять свои данные после того, как соответствующие системы достигнут приемлемого уровня зрелости.

Таблица 5.1 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	Способ применения лабораторных методик меняется от теста к тесту	Увеличение размера выборки Стандартизация методов Постоянное обучение персонала лаборатории Внедрение лабораторных систем обеспечения качества
Систематическая ошибка	Смещение, связанное с методиками отбора		
	Выбор участвующих учреждений	Отбор только особых популяций пациентов, например, пациентов специализированных больниц, ОРИТ и городских медицинских центров	Выбор комбинации больниц разных типов и отделений из разных географических регионов
	Выбор пациентов	Отбор только тяжелых случаев или случаев неудачного лечения	Совершенствование выявления случаев: содействие отбору всех пациентов с признаками инфекции кровотока до начала лечения (активное выявление случаев)
	Смещение, связанное с лабораторными методами		
	Лабораторные стандарты	Применение неунифицированных методов ТЧА, например, использование пограничных значений из листов-вкладышей и устаревших стандартов	Использование национальных или территориальных стандартов, основанных на международных стандартах методологии ТЧА (например, EUCAST)
		Последовательное тестирование, например, определение чувствительности к карбапенемам только после выявления устойчивости изолята к цефалоспорином 3-го поколения	Тестирование чувствительности всех микроорганизмов ко всем индикаторным противомикробным препаратам (использование стандартной тестовой панели)
	Ошибка измерения	Неправильное применение лабораторных методов, например, использование нестандартного инокулята Некачественные лабораторные материалы, например, противомикробные диски с истекшим сроком годности или не прошедшие контроль качества Поврежденное, плохо откалиброванное оборудование, например, устаревшее программное обеспечение для автоматических анализаторов	Обучение персонала лаборатории Внедрение лабораторных систем обеспечения качества Подтверждающее тестирование высокоустойчивых микроорганизмов Приобретение высококачественных и прошедших контроль качества материалов
	Смещение, связанное с методами объединения и анализа данных		
		Включение в исследование изолятов, полученных повторно от одних и тех же пациентов Использование разных экспертных правил, например, различных правил установления устойчивости в каждой из лабораторий	Сбор только первичных данных Использование стандартизированных методов объединения и анализа данных

Для создания ориентиров в интерпретации данных, представленных в докладе, проводится ежегодная оценка сообщений, поступающих в CAESAR от каждой страны/территории. Для определения уровня доказательности некоторые характеристики системы эпиднадзора за УПП, которые могут отрицательно влиять на достоверность данных, оцениваются по ряду критериев.

1. Система эпиднадзора:

- a. географический охват (Все ли основные географические регионы представлены?)
- b. выбор учреждений-участников (Все ли основные типы больниц представлены?)

2. Процедуры формирования выборки:

- a. выбор пациентов (Все ли основные группы пациентов с подозрением на инвазивные инфекции представлены в выборке?)
- b. размер выборки (Проанализировано ли по меньшей мере 30 изолятов каждого патогена?)

3. Лабораторные методы:

- a. методы ТЧА (Все ли изоляты протестированы на чувствительность к антибиотикам каждой соответствующей группы с использованием современных методологических стандартов? Действует ли в сети общая система обеспечения качества?)
- b. пограничные значения, используемые при ТЧА (Применяется ли гармонизированная и обновленная система пограничных значений?)

В таблице 5.2 приведены обзор уровней доказательности и базовая оценка данных, представленных каждой страной/территорией в 2018 г.

Таблица 5.2 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (для CAESAR, 2018 г.)

		Армения	Беларусь	Босния и Герцеговина	Грузия	Российская Федерация	Северная Македония	Сербия	Турция	Украина	Черногория	Швейцария	Косово ^a
Уровень доказательности		В	В	А	В	В	В	А	А	В	В	А	В
Система эпиднадзора	Географический охват	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+	+/-
	Типы больниц	+/-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	-	-	+/-	-	-	-	+/-	+/-	-	-	+	-
	Размер выборки	-	+	+	-	+/-	-	+	+	-	-	+	-
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+	+/-	+	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+
	Пограничные значения ТЧА	+	+/-	+	+/-	+	+	+	+	+	+	+	+

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

5.3 Интерпретация результатов определения УПП

Данные уровня А позволяют дать достоверную и воспроизводимую оценку тенденций УПП в стране/территории. Эти данные могут использоваться для повышения осведомленности относительно УПП и для поддержки принятия стратегий борьбы с УПП. Однако нужно учитывать, что в общую выборку входят пациенты разных типов (как с внебольничными инфекциями, так и с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи). Поэтому доли устойчивости, представленные в докладе CAESAR, не должны использоваться как единственный источник информации при выборе эмпирической терапии. Для управления эмпирическим лечением необходимо, чтобы местная система эпиднадзора за УПП собирала более подробные данные, содержащие всесторонние клинические характеристики. Это позволит охарактеризовать профили устойчивости в конкретных популяциях пациентов (например, дети или пациенты ОРИТ), при инфекциях определенного типа (например, при сравнении внебольничных инфекций и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; уросепсиса и катетер-ассоциированной инфекции кровотока или тяжелой пневмонии), а также в зависимости от наличия или отсутствия терапии (до и после эмпирического лечения антибиотиками).

Данные уровня В не обязательно неверны, но менее репрезентативны для целевой популяции из-за систематических ошибок (или смещений), допускаемых в процессе формирования данных. Однако предоставление данных уровня В позволяет критически оценить источники случайных и систематических ошибок, что должно служить отправной точкой для дальнейшего улучшения и развития системы эпиднадзора. Масштаб устойчивости, представленный на основе таких данных, искажен и, следовательно, не позволяет использовать их в качестве руководства при выборе эмпирического лечения антибиотиками. В то же время эти данные указывают на присутствие в лечебных учреждениях страны/территории микроорганизмов, представляющих угрозу для общественного здравоохранения и характеризующихся множественной лекарственной устойчивостью или необычными фенотипами устойчивости к противомикробным препаратам (например, представители семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивые к карбапенемам). Для оценки истинных масштабов проблемы УПП и распространения этих микроорганизмов в системе здравоохранения требуются дополнительные исследования. Тем не менее полученные данные указывают на то, что для борьбы с УПП необходимо принятие срочных мер по профилактике и контролю инфекций.

Данные уровня С не следует использовать как источник информации при выборе эмпирического лечения антибиотиками или стратегии борьбы с УПП. Эти данные не позволяют адекватно оценить ситуацию с УПП в стране/территории из-за существенных ошибок при проведении ТЧА. Однако их получение показывает, что система эпиднадзора обладает потенциалом для сбора рутинных данных ТЧА в сети лабораторий. Имеющиеся в настоящее время условия для сбора данных нуждаются в целенаправленных улучшениях, что позволит достоверно оценивать ситуацию с УПП. Данные уровня С не представлены в ежегодном докладе. Страна или территория, представляющая данные уровня С, получает рекомендации и указания по совершенствованию системы эпиднадзора с тем, чтобы данные могли оцениваться уровнем В.



Глава

6

Данные по УПП, представленные отдельными странами

6.1 Армения

Представленные данные за период с 1 января по 31 октября 2018 г. получены из PoP-проекта, подтверждающего важность стандартной диагностики для эпиднадзора за УПП. В соответствии с дизайном проекта в нем участвовали 4 лаборатории, предоставляющие поддержку высокоспециализированным больницам.

6.1.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В таблице 6.1 представлены уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Армении в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 6.1 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (данные Армении для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: В			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+/-	<ul style="list-style-type: none"> В сеть эпиднадзора входят 11 лабораторий (21% от общего числа), из которых 4 предоставили данные. Большинство лабораторий расположены в столице и рядом с ней. Рассчитанный показатель охвата всего населения (2 979 000 человек)^a недоступен.
	Типы больниц	+/-	<ul style="list-style-type: none"> В сеть входят больницы, оказывающие третичную (80%) и вторичную (20%) медицинскую помощь.
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	-	<ul style="list-style-type: none"> Клинические рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора, имеются. Наблюдается недостаточное и выборочное применение диагностического культурального исследования крови и СМЖ, о чем свидетельствует: <ul style="list-style-type: none"> - небольшое число образцов: 1–3 (в среднем 2) на 1000 пациенто-дней в 4 больницах, предоставивших данные о знаменателе; - небольшое общее число изолятов; - большая доля изолятов, полученных в ОРИТ (45%). <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Армении получены изоляты, представлены на рис. 6.1.</i></p>
	Размер выборки	-	<ul style="list-style-type: none"> Общее число изолятов – 44. Для всех патогенов протестировано менее 30 изолятов.
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Национальный стандарт ТЧА – EUCAST. Основной метод определения ТЧА – диско-диффузионный (все лаборатории). Не все изоляты тестируются с каждым соответствующим антибиотиком. Подтверждающее тестирование всех изолятов (идентификация и ТЧА) проводится в референс-лаборатории. Во всех лабораториях регулярно осуществляется внутренний контроль качества. Все лаборатории участвовали в 2018 г. в ВОК CAESAR.
	Пограничные значения ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения EUCAST используются в 10 из 11 лабораторий (90%).

^a Оценочная численность населения на середину 2017 г., Организация Объединенных Наций (1).

6.1.2 Результаты

На рис. 6.1 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентов (в разбивке по патогенам), у которых в Армении в 2018 г. были получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в таблицах 6.2–6.6.

Рис. 6.1 Характеристики пациентов, у которых в Армении в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам

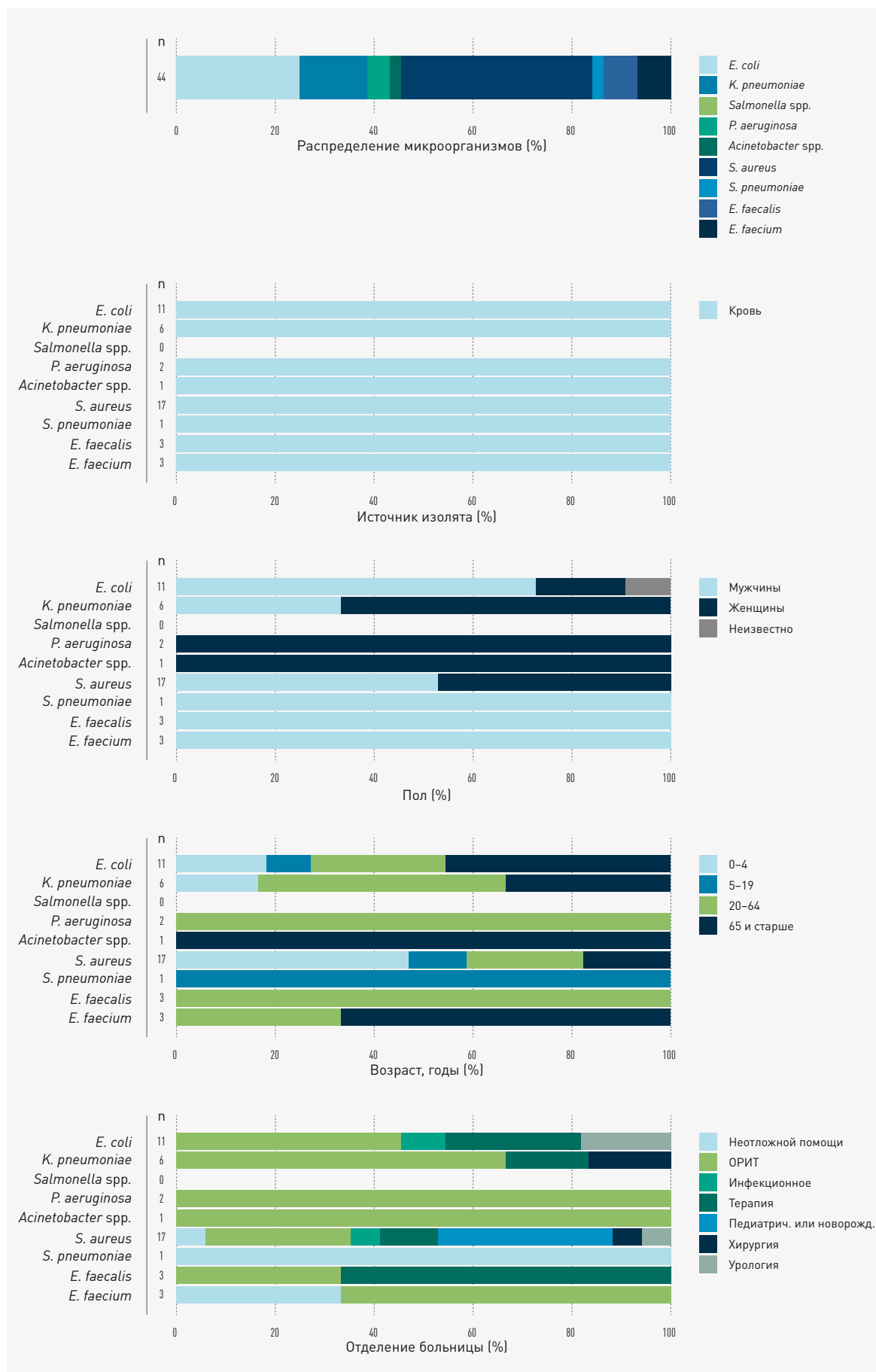


Таблица 6.2 Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Армении, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксициллин	11	91*	0*	НП	НП	НП
Амоксициллин-клавулановая кислота	11	73*	0*	6	100*	0*
Пиперациллин-тазобактам	11	9*	9*	6	50*	50*
Цефотаксим/цефтриаксон	11	55*	0*	6	100*	0*
Цефтазидим	11	45*	9*	6	100*	0*
Эртапенем	11	0*	0*	6	0*	17*
Имипенем/меропенем	11	0*	36*	6	0*	100*
Гентамицин/тобрамицин	11	36*	9*	6	67*	0*
Амикацин	11	0*	0*	6	0*	0*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	11	36*	0*	6	100*	0*
Множественная устойчивость ^а	11	27*	НП	6	67*	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.3 Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Армении, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	2	0*	0*	НП	НП	НП
Цефтазидим	2	0*	0*	НП	НП	НП
Цефепим	2	0*	0*	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	2	0*	0*	1	0*	0*
Гентамицин/тобрамицин	2	0*	0*	1	0*	0*
Амикацин	2	0*	0*	1	0*	0*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	2	0*	0*	1	100*	0*
Множественная устойчивость ^а	2	0*	НП	1	0*	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем).

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.4 Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Армении, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^а	17	24*	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	17	0*	0*
Ванкомицин	16	0*	0*
Рифампицин	17	0*	0*
Линезолид	17	0*	НП

НП = не применимо.

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

^а Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефокситину или, если данных по цефокситину нет, к оксациллину.

Таблица 6.5 Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Армении, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. pneumoniae</i>			
	N	R (%)	I (%)	(I+R) (%)
Пенициллин ^a	1	НП	НП	0*
Цефотаксим/цефтриаксон	0	–	–	НП
Левифлоксацин/моксифлоксацин	1	0*	0*	НП
Эритромицин/klarитромицин/азитромицин	1	0*	0*	НП
Множественная устойчивость ^b	1	НП	НП	0*

НП = не применимо.

– = нет доступных данных.

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

^a Суммарную долю изолятов, обладающих чувствительностью при увеличенной экспозиции или устойчивостью к пенициллину (I+R), определяют на основе чувствительности к пенициллину или, если данных по пенициллину нет, к оксациллину. При менингите долю I+R следует интерпретировать как долю R. При всех инфекциях (кроме менингита) долю I+R следует интерпретировать как долю устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа. В данном докладе термин "изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину" относится к изолятам *S. pneumoniae*, которым местными лабораториями присвоены категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. Анализ основан на качественном определении категорий восприимчивости S, I и R, поскольку информация о количественном определении чувствительности в большинстве данных отсутствует. Если лаборатории используют рекомендации EUCAST, такой подход позволяет корректно идентифицировать все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Однако если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для всех инфекций (кроме менингита) составляет < 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше, чем указано в приведенной таблице.

^b Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость изолятов недикого типа к пенициллину и устойчивость (R) к макролидам (эритромицин, klarитромицин и/или азитромицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.6 Уровни устойчивости изолятов *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Армении, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	3	0*	0*	3	67*	0*
Гентамицин, высокая концентрация	3	33*	0*	3	0*	0*
Ванкомицин	3	0*	0*	3	0*	0*
Линезолид	3	0*	0*	3	0*	0*

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

6.1.3 Вывод

Данные из Армении оцениваются как данные уровня В на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- результаты ТЧА надежные и сопоставимые, так как все они подтверждены в референс-лаборатории.

Ограничения:

- репрезентативность результатов ограничена из-за чрезмерной представленности изолятов, полученных в столичных высокоспециализированных больницах у тяжело больных пациентов и детей в возрасте до 1 года;
- из-за небольшого числа изолятов наблюдаемые доли устойчивости больше подвержены случайным вариациям (например, в результате внутрибольничных вспышек).

Учитывая недостаточно высокое качество данных, представленные доли устойчивости следует интерпретировать с осторожностью, и их не стоит распространять на любого пациента с инвазивной инфекцией в Армении, особенно на пациентов с внебольничными инфекциями.

Тем не менее, несмотря на небольшое число исследованных изолятов, в популяции отобранных пациентов обнаружены высокие уровни устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим/цефтриаксон и цефтазидим) у *E. coli* (табл. 6.2) и очень высокие – у *K. pneumoniae* (табл. 6.2). Доля MRSA была аналогична таковой в близлежащих странах (табл. 6.4, рис. 2.8). Получено слишком мало данных для интерпретации результатов ТЧА в отношении *K. pneumoniae* (таблица 6.2), *Salmonella* spp. (изоляты отсутствуют), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. (табл. 6.3), *S. pneumoniae* (табл. 6.5), *E. faecalis* и *E. faecium* (табл. 6.6).

6.2 Беларусь

6.2.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В таблице 6.7 представлены уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Беларуси в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 6.7 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (данные Беларуси для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: В			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть эпиднадзора входят 118 лабораторий (>90% больниц); из них 41 предоставила данные. Лаборатории географически распределены по всей Беларуси; некоторые области представлены недостаточно. Рассчитанный показатель охвата всего населения (9 498 000 человек)^a составляет более 90%.
	Типы больниц	+	В сеть входят больницы, оказывающие третичную (21%) и вторичную (79%) медицинскую помощь.
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	-	<ul style="list-style-type: none"> Имеются национальные клинические рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора. Наблюдается недостаточное и выборочное применение диагностического культурального исследования крови и СМЖ, о чем свидетельствует: <ul style="list-style-type: none"> небольшое число образцов на 1000 пациенто-дней, хотя точных данных нет; относительно большая доля (61%) изолятов, полученных в столичных больницах (20% населения); большая доля изолятов, полученных в ОРПТ (58%); большая доля внутрибольничных патогенов (<i>K. pneumoniae</i> – 32%, <i>Acinetobacter</i> spp. – 22%) и небольшая доля <i>E. coli</i> (8%); высокие доли устойчивости в целом. <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Беларуси получены изоляты, представлены на рис. 6.2.</i></p>
	Размер выборки	+	<ul style="list-style-type: none"> Общее число изолятов – 1848. Протестировано как минимум по 30 изолятов всех патогенов, за исключением <i>Salmonella</i> spp.
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+/-	<ul style="list-style-type: none"> Национальный стандарт ТЧА – рекомендации CLSI 2004 г., однако 25% лабораторий (>80% тестов) используют более поздние версии рекомендаций CLSI или EUCAST (2009–2014 гг.). Основные методики ТЧА: полуавтоматические системы (29 лабораторий) и диско-диффузионный метод (89 лабораторий). Не все изоляты тестируются с каждым соответствующим антибиотиком. Подтверждающее тестирование микроорганизмов с необычными фенотипами или высокой устойчивостью рекомендуется проводить в местной или в референс-лаборатории. Во всех лабораториях регулярно осуществляется внутренний контроль качества. Двенадцать лабораторий участвовали в 2018 г. в ВОК CAESAR.
	Пограничные значения ТЧА	+/-	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения CLSI 2004 г. используются в 75% лабораторий (<20% тестов). Пограничные значения из более поздних рекомендаций CLSI (2012–2014 гг.) или пограничные значения EUCAST используются в 25% лабораторий (>80% тестов).

^a Оценочная численность населения на середину 2017 г., Организация Объединенных Наций (1).

6.2.2 Результаты

На рис. 6.2 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентов (в разбивке по патогенам), у которых в Беларуси в 2018 г. получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в таблицах 6.8–6.13.

Рис. 6.2 Характеристики пациентов, у которых в Беларуси в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам



Таблица 6.8 Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Беларуси, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	39	69	3	НП	НП	НП
Амоксициллин-клавулановая кислота	29	21*	21*	92	78	0
Пиперациллин-тазобактам	51	24	6	156	72	3
Цефотаксим/цефтриаксон	120	52	3	448	86	1
Цефтазидим	53	43	9	189	81	3
Эртапенем	19	0*	0*	44	64	2
Имипенем/меропенем	136	3	4	563	76	2
Гентамицин/тобрамицин	56	30	2	184	74	3
Амикацин	50	10	4	233	63	1
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/ офлоксацин	140	45	1	568	85	2
Множественная устойчивость ^а	55	22	НП	168	72	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.9 Уровни устойчивости *Salmonella* spp., полученных из образцов крови и СМЖ в Беларуси, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>Salmonella</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)
Цефотаксим/цефтриаксон	4	25*	25*
Цефтазидим	1	100*	0*
Эртапенем	0	–	–
Имипенем/меропенем	3	0*	0*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	3	33*	0*

– = нет доступных данных.

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

Таблица 6.10 Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Беларуси, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	20	50*	0*	НП	НП	НП
Цефтазидим	49	65	6	НП	НП	НП
Цефепим	69	62	3	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	69	68	6	393	94	2
Гентамицин/тобрамицин	29	66*	3*	141	69	6
Амикацин	50	48	4	102	79	8
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	72	68	1	396	93	4
Множественная устойчивость ^а	14	50*	НП	130	68	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.11 Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Беларуси, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^а	331	37	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	353	29	3
Ванкомицин	292	0	0
Рифампицин	266	14	1
Линезолид	322	0	НП

НП = не применимо.

^а Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефокситину или, если данных по цефокситину нет, к оксациллину.

Таблица 6.12 Уровни устойчивости изолятов *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Беларуси, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. pneumoniae</i>			
	N	R (%)	I (%)	(I+R) (%)
Пенициллин ^a	23	НП	НП	17*
Цефотаксим/цефтриаксон	26	4*	15*	НП
Левифлоксацин/моксифлоксацин	36	0	0	НП
Эритромицин/klarитромицин/азитромицин	34	26	6	НП
Множественная устойчивость ^b	22	НП	НП	14*

НП = не применимо.

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

^a Суммарную долю изолятов, обладающих чувствительностью при увеличенной экспозиции или устойчивостью к пенициллину (I+R), определяют на основе чувствительности к пенициллину или, если данных по пенициллину нет, к оксациллину. При менингите долю I+R следует интерпретировать как долю R. При всех инфекциях (кроме менингита) долю I+R следует интерпретировать как долю устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа. В данном докладе термин "изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину" относится к изолятам *S. pneumoniae*, которые местными лабораториями присвоены категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. Анализ основан на качественном определении категорий восприимчивости S, I и R, поскольку информация о количественном определении чувствительности в большинстве данных отсутствует. Если лаборатории используют рекомендации EUCAST, такой подход позволяет корректно идентифицировать все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Однако если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для всех инфекций (кроме менингита) составляет ≤ 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше, чем указано в приведенной таблице.

^b Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость изолятов недикого типа к пенициллину и устойчивость (R) к макролидам (эритромицин, klarитромицин и/или азитромицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.13 Уровни устойчивости изолятов *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Беларуси, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	78	21	0	86	97	0
Гентамицин, высокая концентрация	73	66	0	74	76	0
Ванкомицин	111	4	0	110	17	0
Линезолид	102	3	1	98	2	0

6.2.3 Вывод

Данные из Беларуси оцениваются как данные уровня В на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- сеть характеризуется хорошим географическим охватом и охватом населения, а также включает разные типы больниц;
- большое число изолятов.

Ограничения:

- репрезентативность результатов ограничена из-за чрезмерной представленности тяжело больных пациентов с внутрибольничными инфекциями из столичных больниц;
- сопоставимость результатов ограничена из-за отсутствия согласованных рекомендаций по ТЧА и пограничных значений, а также различием в доле изолятов, протестированных с каждым соответствующим антибиотиком.

С учетом недостаточно высокого качества данных представленные доли устойчивости следует интерпретировать с осторожностью, и их не стоит распространять на любого пациента с инвазивной инфекцией в Беларуси, что особенно касается пациентов с внебольничными инфекциями.

Тем не менее в популяции отобранных пациентов обнаружены высокие уровни устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим/цефтриаксон и цефтазидим), аминогликозидам (гентамицин/тобрамицин) и фторхинолонам (ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин) у *E. coli* и очень высокие – у *K. pneumoniae* (табл. 6.8). Кроме того, у *K. pneumoniae* выявлены очень высокие уровни устойчивости к карбапенемам (имипенем/меропенем). Высокие уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* вызывают озабоченность и могут отражать распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения (табл.6.10). Доля MRSA была выше, чем в соседних странах (табл. 6.11, рис. 2.8). Умеренные уровни устойчивости обнаружены у *S. pneumoniae* (табл. 6.12). Устойчивость *E. faecium* к ванкомицину была умеренно высокой (табл. 6.13).

6.3 Босния и Герцеговина

6.3.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В Боснии и Герцеговине мероприятия по эпиднадзору за УПП осуществляют 2 сети: одна в Федерации Боснии и Герцеговины, другая в Республике Сербской. Округ Брчко не участвует в эпиднадзоре за УПП. В таблице 6.14 показаны уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Боснии и Герцеговины в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 6.14 Уровень доказательности данных и факторы, влияющие на их достоверность (данные Боснии и Герцеговины для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: А			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+	<ul style="list-style-type: none"> В Боснии и Герцеговине функционируют 2 сети эпиднадзора, в которые входят 12 лабораторий: <ul style="list-style-type: none"> - шесть лабораторий (50% от общего числа) в Федерации Боснии и Герцеговины, и все они предоставляют данные; - шесть лабораторий (86% от общего числа) в Республике Сербской, и все они предоставляют данные. Лаборатории географически распределены по всей Боснии и Герцеговине. Рассчитанный охват населения Федерации Боснии и Герцеговины – 75%, Республики Сербской – 85%.
	Типы больниц	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть Федерации Боснии и Герцеговины входят больницы, оказывающие третичную (17%), вторичную (50%) и смешанную (третичную и вторичную) (33%) медицинскую помощь. В сеть Республики Сербской входят больницы, оказывающие третичную (50%) и вторичную (50%) медицинскую помощь.
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	+/-	<ul style="list-style-type: none"> Национальные клинические рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора, имеются. Выборочное применение диагностического культурального исследования крови и СМЖ (особенно в региональных больницах), о чем свидетельствует: <ul style="list-style-type: none"> - небольшое число образцов на 1000 пациенто-дней: 3–16 (в среднем 7) в 7 больницах, предоставивших данные о знаменателе; - в Республике Сербской 83% данных получено из главного центра по оказанию третичной медицинской помощи в Бая-Луке (Университетский клинический центр). <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Боснии и Герцеговине получены изоляты, представлены на рис. 6.3.</i></p>
	Размер выборки	+	<ul style="list-style-type: none"> Общее число изолятов – 1092. Получено как минимум по 30 изолятов каждого патогена, кроме <i>Salmonella</i> spp.
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Национальный стандарт для ТЧА – EUCAST. Методики проведения ТЧА: <ul style="list-style-type: none"> - комбинация полуавтоматической системы и диско-диффузионного метода (3 лаборатории) и только диско-диффузионный метод (3 лаборатории) в Федерации Боснии и Герцеговины; - полуавтоматическая система (Университетский клинический центр) и диско-диффузионный метод (5 лабораторий) в Республике Сербской. Не все изоляты тестируются с каждым соответствующим антибиотиком. Подтверждающее тестирование микроорганизмов с необычными фенотипами или высокой устойчивостью проводится в экспертной (Федерация Боснии и Герцеговины) или местной (Республика Сербская) лаборатории. Системы управления качеством есть во всех лабораториях. Десять из 12 лабораторий участвовали в 2018 г. в ВОК CAESAR.
	Пограничные значения ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения EUCAST используются в 8 лабораториях из 12 (67%).

6.3.2 Результаты

На рис. 6.3 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентов (в разбивке по патогенам), у которых в Боснии и Герцеговине в 2018 г. получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в таблицах 6.15–6.20.

Рис. 6.3 Характеристики пациентов, у которых в Боснии и Герцеговине в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам

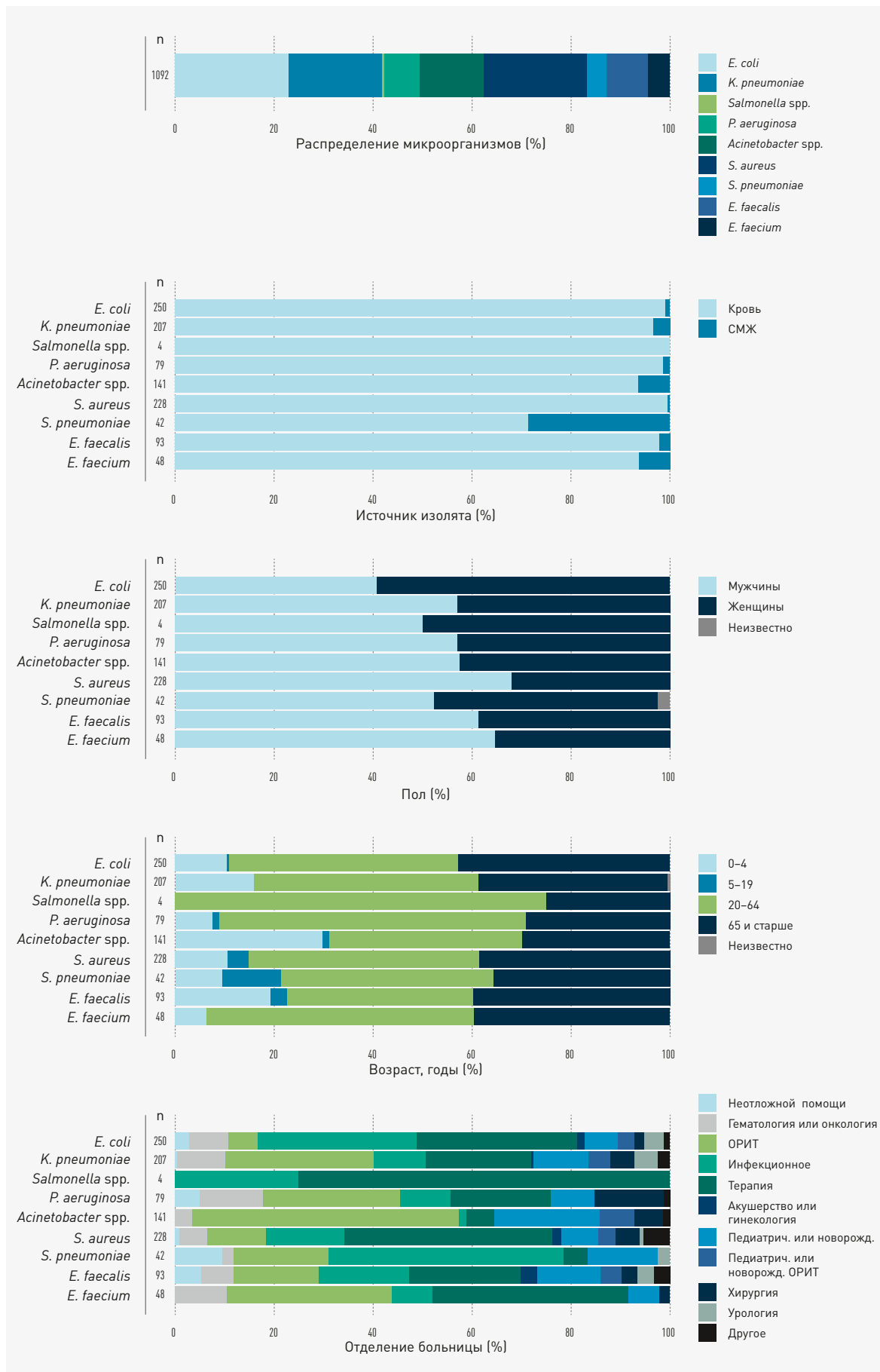


Таблица 6.15 Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Боснии и Герцеговине, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	250	69	0	НП	НП	НП
Амоксициллин-клавулановая кислота	250	28	1	207	83	0
Пиперациллин-тазобактам	247	6	0	206	46	1
Цефотаксим/цефтриаксон	250	20	0	207	71	0
Цефтазидим	250	17	2	207	69	0
Эртапенем	172	0	0	135	19	1
Имипенем/меропенем	249	0	0	207	18	3
Гентамицин/тобрамицин	250	17	2	207	69	0
Амикацин	249	6	0	207	12	5
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/ офлоксацин	248	24	0	207	59	0
Множественная устойчивость ^a	248	10	НП	207	55	НП

НП = не применимо.

^a Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.16 Уровни устойчивости *Salmonella* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Боснии и Герцеговине, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>Salmonella</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)
Цефотаксим/цефтриаксон	4	0*	0*
Цефтазидим	4	0*	0*
Эртапенем	3	0*	0*
Имипенем/меропенем	4	0*	0*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	4	0*	0*

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

Таблица 6.17 Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Боснии и Герцеговине, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	79	24	1	НП	НП	НП
Цефтазидим	79	30	1	НП	НП	НП
Цефепим	79	24	3	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	79	30	4	141	93	1
Гентамицин/тобрамицин	79	41	0	141	99	0
Амикацин	79	22	4	140	92	0
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	79	43	0	141	99	0
Множественная устойчивость ^a	79	33	НП	141	93	НП

НП = не применимо.

^a Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.18 Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Боснии и Герцеговине, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^a	228	16	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	228	9	0
Ванкомицин	223	0	0
Рифампицин	132	2	0
Линезолид	210	0	НП

НП = не применимо.

^a Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефокситину или, если данных по цефокситину нет, к оксациллину.

Таблица 6.19 Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Боснии и Герцеговине, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. pneumoniae</i>			
	N	R (%)	I (%)	(I+R) (%)
Пенициллин ^a	42	НП	НП	52
Цефотаксим/цефтриаксон	42	2	7	НП
Левифлоксацин/моксифлоксацин	42	0	0	НП
Эритромицин/klarитромицин/азитромицин	42	36	0	НП
Множественная устойчивость ^b	42	НП	НП	29

НП = не применимо.

^a Суммарную долю изолятов, обладающих чувствительностью при увеличенной экспозиции или устойчивостью к пенициллину (I+R), определяют на основе чувствительности к пенициллину или, если данных по пенициллину нет, к оксациллину. При менингите долю I+R следует интерпретировать как долю R. При всех инфекциях (кроме менингита) долю I+R следует интерпретировать как долю устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа. В данном докладе термин "изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину" относится к изолятам *S. pneumoniae*, которым в местных лабораториях присвоены категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. Анализ основан на качественном определении категорий восприимчивости S, I и R, поскольку информация о количественном определении чувствительности в большинстве данных отсутствует. Если лаборатории используют рекомендации EUCAST, такой подход позволяет корректно идентифицировать все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Однако если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для всех инфекций (кроме менингита) составляет ≤ 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше, чем указано в приведенной таблице.

^b Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость изолятов недикого типа к пенициллину и устойчивости (R) к макролидам (эритромицин, klarитромицин и/или азитромицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.20 Уровни устойчивости изолятов *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Боснии и Герцеговине, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	93	0	0	47	100	0
Гентамицин, высокая концентрация	92	37	0	48	96	0
Ванкомицин	92	0	0	48	38	0
Линезолид	87	0	0	45	0	0

6.3.3 Вывод

Данные из Боснии и Герцеговины оцениваются как данные уровня А на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- сеть характеризуется хорошим географическим охватом и охватом населения и включает больницы разных типов;
- данные отражают сочетание инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и внебольничных инфекций у пациентов из разных отделений больниц;
- результаты ТЧА представляются надежными и сопоставимыми.

Ограничения:

- репрезентативность результатов ограничена из-за недостаточной представленности пациентов из региональных больниц, особенно расположенных в восточной части страны.

Значительный объем высококачественных данных, полученных в ТЧА из географически репрезентативной сети, а также включение в выборку разных пациентов, позволяет адекватно оценивать тенденции УПП в стране, хотя масштаб устойчивости следует интерпретировать с осторожностью.

У *K. pneumoniae* (табл. 6.15) и *Acinetobacter* spp. (табл. 6.17) обнаружены очень высокие уровни устойчивости, в том числе множественной. Кроме того, наблюдался высокий уровень устойчивости к ванкомицину у *E. faecium* (табл. 6.20). Эти результаты свидетельствуют о распространении устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения. Кроме того, несмотря на относительно небольшое число изолятов, уровни устойчивости *S. pneumoniae* были довольно высокими и вызывали опасения (табл. 6.19). С другой стороны, уровни устойчивости *E. coli* (табл. 6.15), *P. aeruginosa* (табл. 6.17) и *S. aureus* (табл. 6.18) были лишь умеренно высокими.

6.4 Грузия

6.4.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В таблице 6.21 представлены уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Грузии в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 6.21 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (данные Грузии для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: В			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть эпиднадзора входят 17 лабораторий (50% больниц), из которых 13 предоставили данные. Большинство лабораторий находятся в столице или рядом. Рассчитанный охват всего населения (3 728 000 человек)^a составляет 60%.
	Типы больниц	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть входят больницы, оказывающие третичную (66%), вторичную (22%) и первичную (11%) медицинскую помощь.
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	-	<ul style="list-style-type: none"> Имеются национальные клинические рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора. Наблюдается недостаточное и выборочное применение диагностического культурального исследования крови и СМЖ (особенно в региональных больницах), о чем свидетельствует: <ul style="list-style-type: none"> небольшое число образцов на 1000 пациенто-дней: 4–66 (в среднем 11) в 9 больницах, предоставивших данные о знаменателе; большая доля изолятов из ОРИТ (65%). <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Грузии получены изоляты, представлены на рис. 6.4.</i></p>
	Размер выборки	-	<ul style="list-style-type: none"> Общее число изолятов – 292. Для некоторых патогенов протестировано менее 30 изолятов
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+/-	<ul style="list-style-type: none"> Национальный стандарт ТЧА отсутствует. Основные методики ТЧА: диско-диффузионный метод (большинство лабораторий) и сочетание полуавтоматической системы и диско-диффузионного метода. Не все изоляты тестируются с каждым соответствующим антибиотиком. Подтверждающее тестирование большинства микроорганизмов с необычными фенотипами или высокой устойчивостью проводится в референс-лаборатории. В 60% лабораторий регулярно осуществляется внутренний контроль качества. Все лаборатории участвовали в 2018 г. в ВОК CAESAR.
	Пограничные значения ТЧА	+/-	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения EUCAST используются в 12 из 17 лабораторий (70%).

^a Оценочная численность населения на середину 2017 г., Организация Объединенных Наций (1).

6.4.2 Результаты

На рис. 6.4 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентов (в разбивке по патогенам), у которых в Грузии в 2018 г. получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в таблицах 6.22–6.27.

Рис. 6.4 Характеристики пациентов, у которых в Грузии в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам

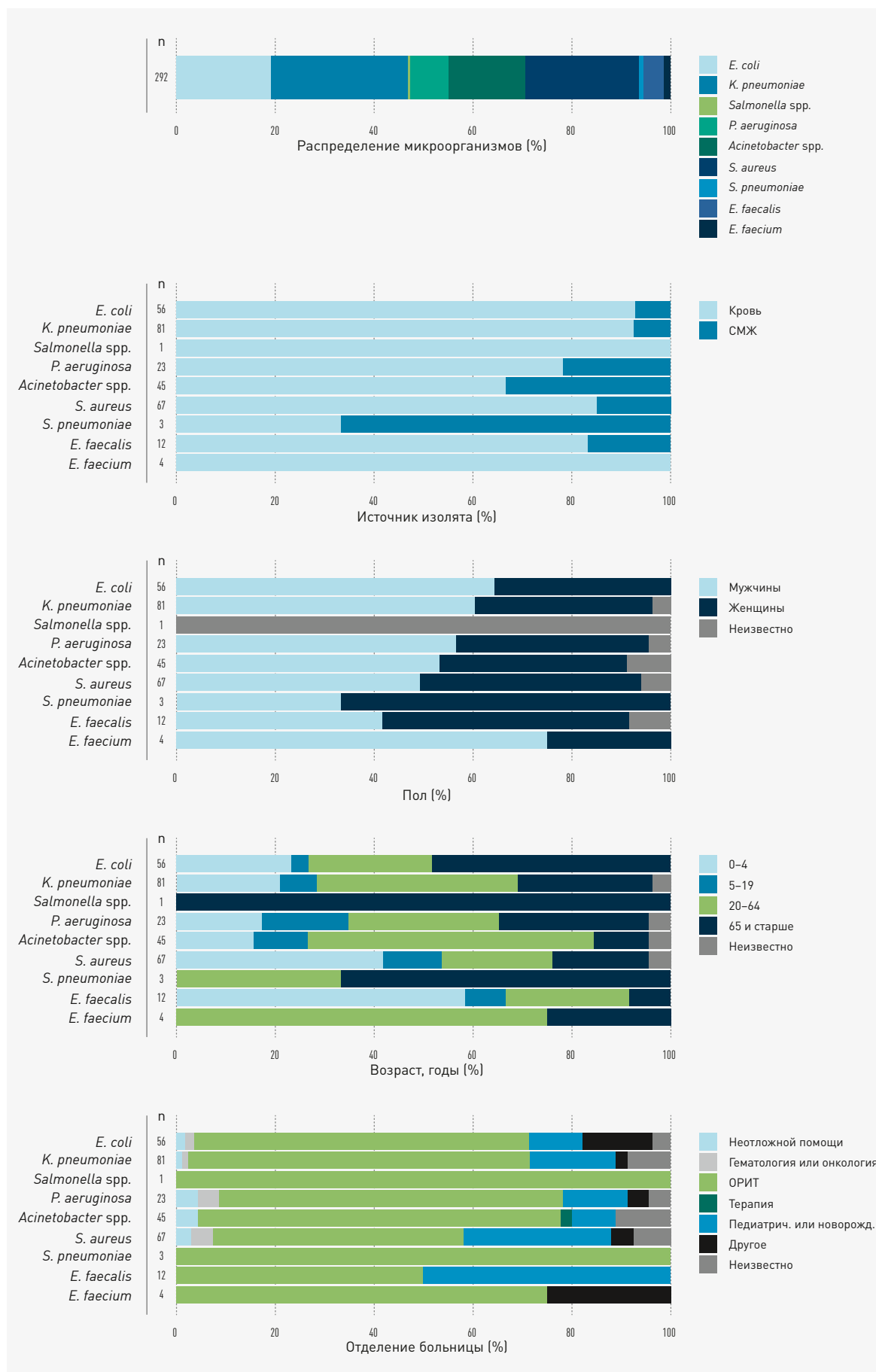


Таблица 6.22 Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Грузии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	18	83*	0*	НП	НП	НП
Амоксициллин-клавулановая кислота	46	52	2	66	83	3
Пиперациллин-тазобактам	45	22	7	75	51	9
Цефотаксим/цефтриаксон	56	55	2	81	88	1
Цефтазидим	54	50	4	77	78	4
Эртапенем	4	50*	0*	13	62*	0*
Имипенем/меропенем	56	11	2	81	28	5
Гентамицин/тобрамицин	24	46*	4*	74	49	11
Амикацин	22	27*	9*	74	39	11
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/ офлоксацин	55	51	2	81	56	2
Множественная устойчивость ^а	24	38*	НП	74	35	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.23 Уровни устойчивости изолятов *Salmonella* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Грузии, 2018 г

Антибиотик (группа)	<i>Salmonella</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)
Цефотаксим/цефтриаксон	1	0*	0*
Цефтазидим	1	0*	0*
Эртапенем	0	–	–
Имипенем/меропенем	1	0*	0*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	1	0*	0*

– = нет доступных данных.

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

Таблица 6.24 Уровни устойчивости изолятов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Грузии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	20	35*	5*	НП	НП	НП
Цефтазидим	23	70*	4*	НП	НП	НП
Цефепим	21	62*	14*	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	23	43*	4*	45	89	0
Гентамицин/тобрамицин	22	55*	9*	45	78	2
Амикацин	21	52*	5*	43	79	0
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	23	48*	4*	45	98	0
Множественная устойчивость ^а	20	45*	НП	45	71	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.25 Уровни устойчивости изолятов *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Грузии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^а	53	15	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	67	33	0
Ванкомицин	12	0*	0*
Рифампицин	37	14	14
Линезолид	39	3	НП

НП = не применимо.

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

^а Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефокситину или, если данных по цефокситину нет, к оксациллину.

Таблица 6.26 Уровни устойчивости изолятов *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Грузии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. pneumoniae</i>			
	N	R (%)	I (%)	(I+R) (%)
Пенициллин ^a	3	НП	НП	0*
Цефотаксим/цефтриаксон	0	–	–	НП
Левифлоксацин/моксифлоксацин	3	0*	0*	НП
Эритромицин/klarитромицин/азитромицин	3	0*	0*	НП
Множественная устойчивость ^b	3	НП	НП	0*

НП = не применимо.

– = нет доступных данных.

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

^a Суммарную долю изолятов, обладающих чувствительностью при увеличенной экспозиции или устойчивостью к пенициллину (I+R), определяют на основе чувствительности к пенициллину или, если данных по пенициллину нет, к оксациллину. При менингите долю I+R следует интерпретировать как долю R. При всех инфекциях (кроме менингита) долю I+R следует интерпретировать как долю устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа. В данном докладе термин "изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину" относится к изолятам *S. pneumoniae*, которым в местных лабораториях присвоены категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. Анализ основан на качественном определении категорий восприимчивости S, I и R, поскольку информация о количественном определении чувствительности в большинстве данных отсутствует. Если лаборатории используют рекомендации EUCAST, такой подход позволяет корректно идентифицировать все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Однако если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для всех инфекций (кроме менингита) составляет ≤ 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше, чем указано в приведенной таблице.

^b Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость изолятов недикого типа к пенициллину и устойчивость [R] к макролидам (эритромицин, klarитромицин и/или азитромицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.27 Уровни устойчивости *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Грузии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	10	50*	0*	4	75*	0*
Гентамицин, высокая концентрация	5	80*	0*	4	75*	0*
Ванкомицин	12	17*	0*	4	0*	0*
Линезолид	8	13*	0*	3	0*	0*

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

6.4.3 Вывод

Данные из Грузии оцениваются как данные уровня В на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- в сеть входят больницы разного типа;
- результаты ТЧА представляются достоверными.

Ограничения:

- репрезентативность результатов ограничена из-за чрезмерной представленности тяжело больных пациентов с внутрибольничными инфекциями из столичных больниц;
- из-за небольшого числа изолятов наблюдаемые доли устойчивости больше подвержены случайным вариациям (например, в результате внутрибольничных вспышек);
- сопоставимость результатов ограничена из-за отсутствия согласованных рекомендаций по ТЧА.

С учетом недостаточно высокого качества данных представленные доли устойчивости следует интерпретировать с осторожностью, и их не стоит распространять на любого пациента с инвазивной инфекцией в Грузии, особенно на пациентов с внебольничными инфекциями.

Тем не менее в популяции отобранных пациентов обнаружены высокие уровни устойчивости ко всем выбранным противомикробным препаратам у *E.coli*, *K. pneumoniae* (табл. 6.22), *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. (табл. 6.24). Эти высокие уровни устойчивости вызывают озабоченность и могут отражать распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения. С другой стороны, доля MRSA была умеренной и сходна с таковой в близлежащих к Грузии странах (табл. 6.25, рис. 2.8). Получено слишком мало данных для интерпретации результатов определения чувствительности к антибиотикам *Salmonella* spp. (табл. 6.23), *S. pneumoniae* (табл. 6.26), *E. faecalis* и *E. faecium* (табл. 6.27).

6.5 Российская Федерация

6.5.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В таблице 6.28 представлены уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Российской Федерации в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 6.28 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (данные Российской Федерации для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: В			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть эпиднадзора входят 46 лабораторий (1% от общего числа), из которых 30 предоставили данные. Лаборатории географически распределены в западной части Российской Федерации. Данные о рассчитанном охвате всего населения (143 507 000 человек)^a недоступны.
	Типы больниц	-	<ul style="list-style-type: none"> В сеть входят больницы по оказанию третичной (96%) и вторичной (4%) медицинской помощи.
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	-	<ul style="list-style-type: none"> Внедряются национальные клинические рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора. Наблюдается недостаточное и выборочное применение диагностического культурального исследования крови и СМЖ в ряде больниц, о чем свидетельствует: <ul style="list-style-type: none"> небольшое число образцов на 1000 пациенто-дней в некоторых больницах: 1–86 (в среднем 16) в 17 больницах, предоставивших данные о знаменателе; большая доля изолятов, полученных в ОРПТ (66%); относительно большая доля изолятов внутрибольничных патогенов (<i>Acinetobacter</i> spp. – 15%, <i>K. pneumoniae</i> – 32%), небольшая доля изолятов <i>E. coli</i> (15%) и отсутствие изолятов <i>S. pneumoniae</i>. <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Российской Федерации получены изоляты, представлены на рис. 6.5</i></p>
	Размер выборки	+/-	<ul style="list-style-type: none"> Общее число полученных изолятов – 536. Для некоторых патогенов получено менее 30 изолятов.
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Национальный стандарт ТЧА основан на методологии EUCAST. Идентификацию видов и ТЧА всех представленных изолятов проводили в национальной референс-лаборатории с использованием рекомендаций EUCAST. В референс-лаборатории для ТЧА используется метод микроразведений в бульоне. Подтверждающее тестирование микроорганизмов с необычными фенотипами и получение их дополнительных характеристик проводится в референс-лаборатории. Во всех лабораториях регулярно осуществляется внутренний контроль качества. В ВОК CAESAR в 2018 г. участвовали 33 лаборатории.
	Пограничные значения ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения EUCAST используются в референс-лаборатории. Пограничные значения EUCAST используются в большинстве лабораторий для диско-диффузионного метода и только частично при использовании для тестирования автоматической системы.

^a Оценочная численность населения на середину 2017 г., Организация Объединенных Наций [1].

6.5.2 Результаты

На рис. 6.5 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентов (в разбивке по патогенам), у которых в Российской Федерации в 2018 г. получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в табл. 6.29–6.32.

Рис. 6.5 Характеристики пациентов, у которых в Российской Федерации в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам

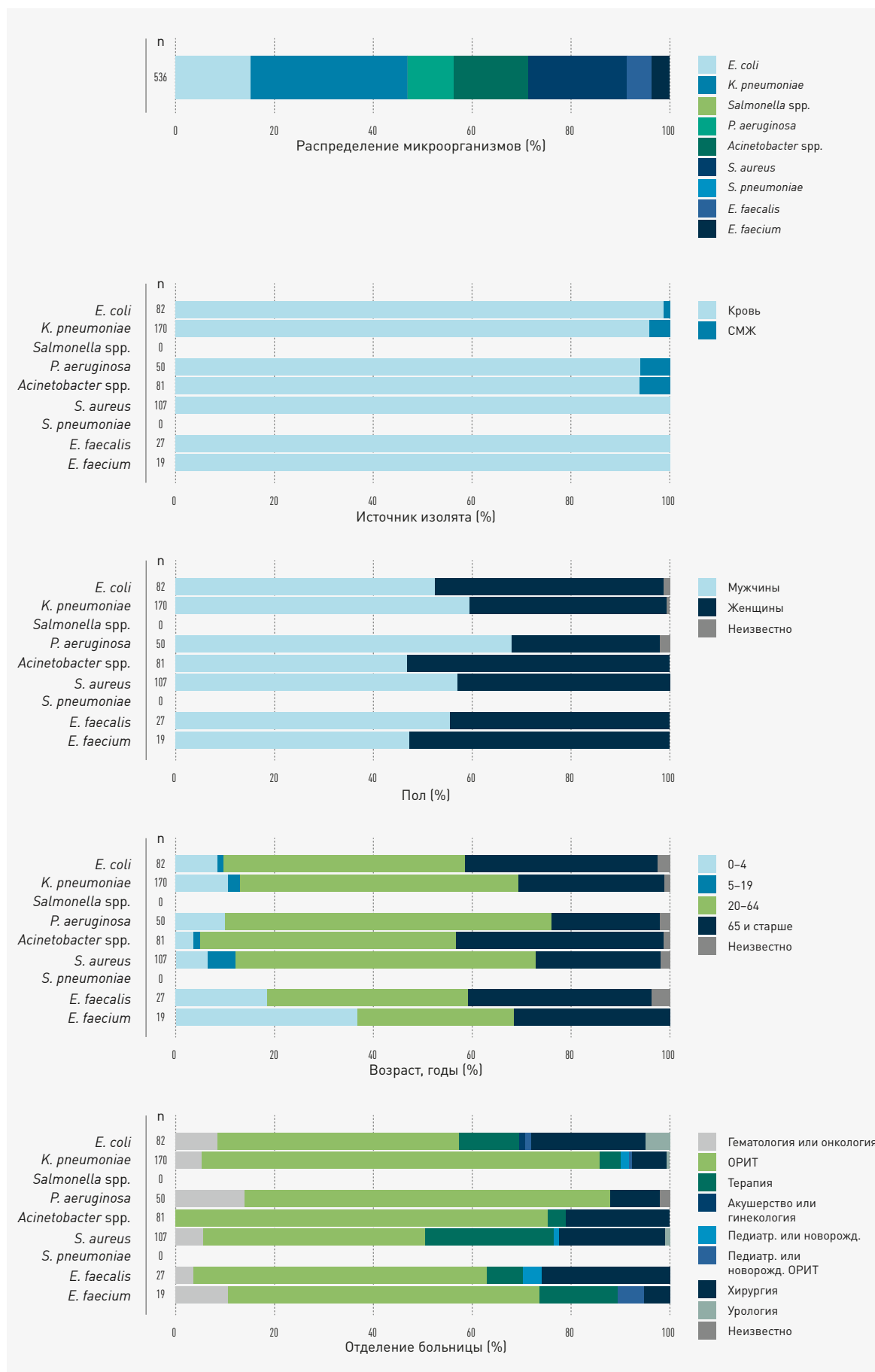


Таблица 6.29 Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Российской Федерации, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	82	88	0	НП	НП	НП
Амоксициллин-клавулановая кислота	82	73	0	170	91	0
Пиперациллин-тазобактам	82	16	2	170	79	4
Цефотаксим/цефтриаксон	82	66	0	170	84	4
Цефтазидим	82	39	23	170	79	3
Эртапенем	82	1	0	170	69	0
Имипенем/меропенем	82	0	0	170	31	25
Гентамицин/тобрамицин	82	32	1	170	84	1
Амикацин	82	0	2	170	54	4
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	82	62	2	170	87	1
Множественная устойчивость ^а	82	23	НП	170	75	НП

НП = не применимо.

^а Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.30 Уровни устойчивости изолятов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Российской Федерации, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	49	41	0	НП	НП	НП
Цефтазидим	49	39	0	НП	НП	НП
Цефепим	50	32	0	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	49	53	4	81	79	11
Гентамицин/тобрамицин	49	37	0	81	89	0
Амикацин	49	24	10	81	89	1
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	49	43	0	81	98	0
Множественная устойчивость ^а	49	41	НП	81	70	НП

НП = не применимо.

^а Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.31 Уровни устойчивости изолятов *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Российской Федерации, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^а	107	14	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	107	17	0
Ванкомицин	107	0	0
Рифампицин	107	2	0
Линезолид	107	0	НП

НП = не применимо.

^а Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефокситину или, если данных по цефокситину нет, к оксациллину.

Таблица 6.32 Уровни устойчивости изолятов *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Российской Федерации, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксициллин	27	0*	0*	19	100*	0*
Гентамицин, высокая концентрация	27	41*	0*	19	89*	0*
Ванкомицин	27	0*	0*	19	11*	0*
Линезолид	27	0*	0*	19	0*	0*

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

6.5.3 Вывод

Данные из Российской Федерации оцениваются как данные уровня В на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- сеть характеризуется хорошим географическим охватом в западной части страны;
- результаты ТЧА надежные и сопоставимые, так как все изоляты тестировали или повторно тестировали в референс-лаборатории.

Ограничения:

- репрезентативность результатов ограничена из-за чрезмерной представленности тяжело больных и ранее получавших лечение пациентов с внутрибольничными инфекциями в высокоспециализированных больницах;
- из-за небольшого числа изолятов наблюдаемые доли устойчивости больше подвержены случайным вариациям (например, в результате внутрибольничных вспышек).

С учетом недостаточно высокого качества данных представленные доли устойчивости следует интерпретировать с осторожностью, и их не стоит распространять на любого пациента с инвазивной инфекцией в Российской Федерации, особенно на пациентов с внебольничными инфекциями.

Тем не менее в популяции отобранных пациентов обнаружены высокие уровни устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим/цефтриаксон и цефтазидим), аминогликозидам (гентамицин/тобрамицин) и фторхинолонам (ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин) у *E. coli* и очень высокие – у *K. pneumoniae* (табл. 6.29). Также у *K. pneumoniae* наблюдались высокие уровни устойчивости к карбапенемам (имипенем/меропенем). Уровень устойчивости *P. aeruginosa* – от умеренного до высокого, особенно к карбапенемам (имипенем/меропенем) (табл. 6.30). Высокая доля устойчивости *Acinetobacter* spp. вызывает озабоченность и может отражать распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения (табл. 6.30). Доля MRSA была умеренной и сходной с таковой в соседних странах (табл. 6.31, рис. 2.8). Устойчивость *E. faecium* к ванкомицину была умеренно низкой (хотя получено небольшое число изолятов) (табл. 6.32). Не получено изолятов *Salmonella* spp. и *S. pneumoniae*.

6.6 Северная Македония

6.6.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В таблице 6.33 представлены уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Северной Македонии в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 6.33 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (данные Северной Македонии для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: В			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть эпиднадзора входят 18 (100%) лабораторий, осуществляющих культуральное диагностическое исследование крови и СМЖ, из которых 11 предоставили данные. Лаборатории распределены по всей Северной Македонии. Рассчитанный охват всего населения (2 075 000 человек)^a – 100%.
	Типы больниц	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть входят больницы, оказывающие третичную (55%) и вторичную (45%) медицинскую помощь.
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	-	<ul style="list-style-type: none"> Имеются национальные рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора. Наблюдается недостаточное и выборочное применение диагностического культурального исследования крови и СМЖ, о чем свидетельствует: <ul style="list-style-type: none"> небольшое число образцов на 1000 пациенто-дней: 0–40 (в среднем 9) в 32 больницах, предоставивших данные о знаменателе; относительно большая доля (60%) данных получена из главной столичной больницы по оказанию третичной помощи; в целом высокие доли устойчивости. <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Северной Македонии получены изоляты, представлены на рис. 6.6.</i></p>
	Размер выборки	-	<ul style="list-style-type: none"> Общее число изолятов – 264. Для некоторых патогенов протестировано меньше 30 изолятов.
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Национальный стандарт для ТЧА – EUCAST. Основная методика ТЧА: комбинация полуавтоматической системы и диско-диффузионного метода. Не все изоляты тестируются с каждым соответствующим антибиотиком. Подтверждающее и дополнительное тестирование некоторых изолятов проводится в 2 из 18 лабораторий (11%). В 44% лабораторий регулярно осуществляется внутренний контроль качества. Семнадцать из 18 лабораторий участвовали в 2018 г. в ВОК CAESAR.
	Пограничные значения ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения EUCAST используются в 17 лабораториях из 18 (94%).

^a Оценочная численность населения на середину 2017 г., Организация Объединенных Наций (1).

6.6.2 Результаты

На рис. 6.6 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентов (в разбивке по патогенам), у которых в Северной Македонии в 2018 г. получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в табл. 6.38–6.34.

Рис. 6.6 Характеристики пациентов, у которых в Северной Македонии в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам

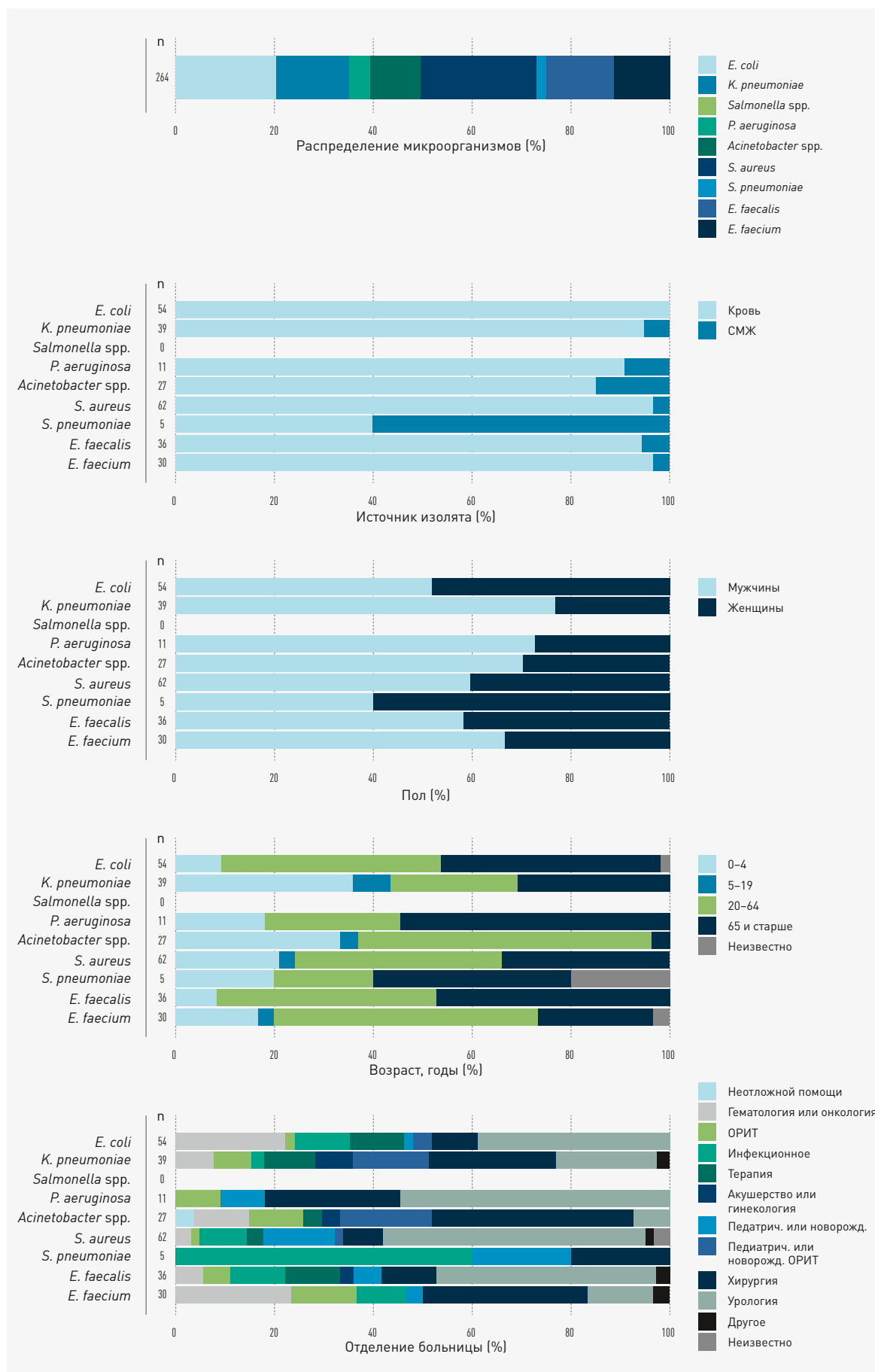


Таблица 6.34 Уровень устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Северной Македонии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	53	96	0	НП	НП	НП
Амоксициллин-клавулановая кислота	48	75	0	37	95	0
Пиперациллин-тазобактам	52	38	4	36	94	0
Цефотаксим/цефтриаксон	53	79	0	37	95	0
Цефтазидим	49	63	16	39	92	0
Эртапенем	31	3	0	23	30*	9*
Имипенем/меропенем	54	4	0	39	21	8
Гентамицин/тобрамицин	53	51	2	38	89	0
Амикацин	51	6	35	37	5	22
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/ офлоксацин	54	74	2	39	87	0
Множественная устойчивость ^а	52	40	НП	38	79	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.35 Уровень устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Северной Македонии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	10	0*	0*	НП	НП	НП
Цефтазидим	11	36*	0*	НП	НП	НП
Цефепим	7	29*	0*	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	11	9*	9*	27	78*	4*
Гентамицин/тобрамицин	11	36*	0*	27	89*	0*
Амикацин	11	0*	27*	25	68*	16*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	11	27*	0*	27	96*	0*
Множественная устойчивость ^а	10	20*	НП	27	74*	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.36 Уровень устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Северной Македонии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^а	61	54	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	62	16	0
Ванкомицин	56	0	0
Рифампицин	58	7	0
Линезолид	59	0	НП

НП = не применимо.

^а Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефокситину или, если данных по цефокситину нет, к оксациллину.

Таблица 6.37 Уровень устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Северной Македонии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. pneumoniae</i>			
	N	R (%)	I (%)	(I+R) (%)
Пенициллин ^a	5	НП	НП	60*
Цефотаксим/цефтриаксон	3	0*	67*	НП
Левифлоксацин/моксифлоксацин	4	0*	0*	НП
Эритромицин/klarитромицин/азитромицин	5	60*	0*	НП
Множественная устойчивость ^b	5	НП	НП	60*

НП = не применимо.

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

^a Суммарную долю изолятов, обладающих чувствительностью при увеличенной экспозиции или устойчивостью к пенициллину (I+R), определяют на основе чувствительности к пенициллину или, если данных по пенициллину нет, к оксациллину. При менингите долю I+R следует интерпретировать как долю R. При всех инфекциях (кроме менингита) долю I+R следует интерпретировать как долю устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа. В данном докладе термин "изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину" относится к изолятам *S. pneumoniae*, которым в местных лабораториях присвоены категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. Анализ основан на качественном определении категорий восприимчивости S, I и R, поскольку информация о количественном определении чувствительности в большинстве данных отсутствует. Если лаборатории используют рекомендации EUCAST, такой подход позволяет корректно идентифицировать все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Однако если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для всех инфекций (кроме менингита) составляет ≤ 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше, чем указано в приведенной таблице.

^b Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость изолятов недикого типа к пенициллину и устойчивость (R) к макролидам (эритромицин, klarитромицин и/или азитромицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.38 Уровень устойчивости *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Северной Македонии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	34	12	6	30	93	7
Гентамицин, высокая концентрация	30	77	0	27	67*	0*
Ванкомицин	36	3	0	30	57	0
Линезолид	32	0	0	30	0	0

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

6.6.3 Вывод

Данные из Северной Македонии оцениваются как данные уровня В на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- сеть характеризуется хорошим географическим охватом и охватом населения и включает больницы разных типов;
- данные отражают сочетание инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и внебольничных инфекций у пациентов из разных отделений больниц;
- результаты ТЧА представляются надежными и сопоставимыми.

Ограничения:

- репрезентативность результатов ограничена из-за чрезмерной представленности пациентов с неудачей лечения или рецидивирующей инфекцией;
- из-за небольшого числа изолятов наблюдаемые доли устойчивости больше подвержены случайным вариациям (например, в результате внутрибольничных вспышек).

С учетом недостаточно высокого качества данных представленные доли устойчивости следует интерпретировать с осторожностью, и их не стоит распространять на любого пациента с инвазивной инфекцией в Северной Македонии.

Тем не менее в популяции отобранных пациентов обнаружены очень высокие уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae* к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим/цефтриаксон и цефтазидим), аминогликозидам (гентамицин/тобрамицин) и фторхинолонам (ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин) (табл. 6.34). Несмотря на небольшое число исследованных изолятов, уровень устойчивости *P. aeruginosa* был относительно высоким (табл. 6.35). Доля MRSA вызывала опасения и была выше, чем в большинстве близлежащих к Северной Македонии стран (табл. 6.36, рис. 2.8). Высокие уровни устойчивости *Acinetobacter* spp. и *E. faecium* (табл. 6.38) вызывают озабоченность и могут отражать распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения. Получено слишком мало данных для интерпретации результатов определения чувствительности к антибиотикам *Salmonella* spp. (изоляты отсутствуют) и *S. pneumoniae* (табл. 6.37).

6.7 Сербия

6.7.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В таблице 6.39 представлены уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Сербии в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 6.39 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (данные Сербии для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: А			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть эпиднадзора входят 24 (78% от общего числа) лаборатории; все они предоставили данные. Лаборатории географически распределены по всей Сербии. Рассчитанный охват всего населения (7 021 000 человек)^а составляет 78%.
	Типы больниц	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть входят больницы, оказывающие третичную (37%) и вторичную (63%) медицинскую помощь.
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	+/-	<ul style="list-style-type: none"> Клинические рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора, отсутствуют. Наблюдается недостаточное и выборочное применение диагностического культурального исследования крови и СМЖ в некоторых больницах, о чем свидетельствует: <ul style="list-style-type: none"> небольшое число изолятов на 1000 пациенто-дней: 1–85 (в среднем 17) в 24 больницах, предоставивших данные о знаменателе; относительно большая доля выделенных внутрибольничных патогенов (<i>Acinetobacter</i> spp. – 19%, <i>K. pneumoniae</i> – 18%, <i>Enterococcus</i> spp. – 17%). <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Сербии получены изоляты, представлены на рис. 6.7.</i></p>
	Размер выборки	+	<ul style="list-style-type: none"> Общее число изолятов – 2764. Для всех патогенов, за исключением <i>Salmonella</i> spp., получено как минимум по 30 изолятов.
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Национальный стандарт для ТЧА – EUCAST. Основные методики ТЧА: диско-диффузионный метод (большинство лабораторий) и комбинация полуавтоматической системы и диско-диффузионного метода. Не все изоляты тестируются с каждым соответствующим антибиотиком. Тестирование микроорганизмов с высоким уровнем устойчивости проводится в референс-лаборатории на добровольной основе. Системы управления качеством имеются во всех лабораториях. Все лаборатории в 2018 г. участвовали в ВОК CAESAR.
	Пограничные значения ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения EUCAST используются во всех лабораториях.

^а Среднегодовая численность населения в 2017 г., полученная на основании переписи населения 2011 г., Организация Объединенных Наций (1).

6.7.2 Результаты

На рис. 6.7 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентов (в разбивке по патогенам), у которых в Сербии в 2018 г. получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в табл. 6.40–6.45.

Рис. 6.7 Характеристики пациентов, у которых в Сербии в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам

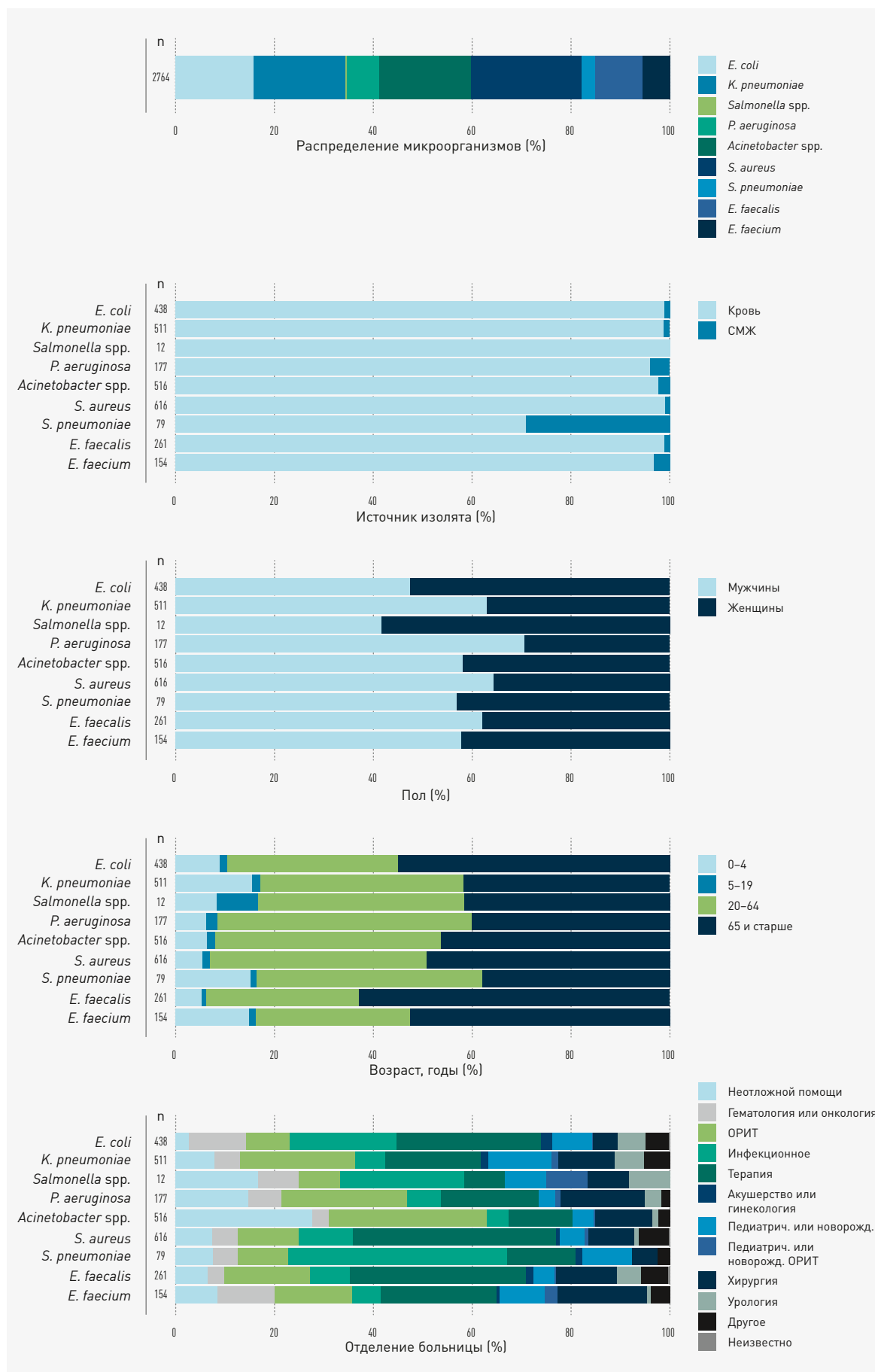


Таблица 6.40 Уровни устойчивости изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Сербии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	416	67	0	НП	НП	НП
Амоксициллин-клавулановая кислота	289	33	0	326	84	0
Пиперациллин-тазобактам	425	9	2	455	77	3
Цефотаксим/цефтриаксон	431	28	0	478	85	1
Цефтазидим	420	21	5	436	83	1
Эртапенем	404	2	0	399	53	0
Имипенем/меропенем	437	1	0	511	36	5
Гентамицин/тобрамицин	432	28	5	502	70	4
Амикацин	431	5	12	499	37	17
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/ офлоксацин	436	39	4	509	73	6
Множественная устойчивость ^a	429	17	НП	500	59	НП

НП = не применимо.

^a Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.41 Уровни устойчивости *Salmonella* spp, выделенных из образцов крови и СМЖ в Сербии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>Salmonella</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)
Цефотаксим/цефтриаксон	11	0*	0*
Цефтазидим	10	0*	0*
Эртапенем	11	0*	0*
Имипенем/меропенем	11	0*	0*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	12	0*	0*

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

Таблица 6.42 Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp, выделенных из образцов крови и СМЖ в Сербии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	176	52	0	НП	НП	НП
Цефтазидим	176	57	0	НП	НП	НП
Цефепим	169	55	0	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	177	56	2	516	96	0
Гентамицин/тобрамицин	177	59	0	516	93	0
Амикацин	177	40	12	443	91	2
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	177	59	0	515	97	2
Множественная устойчивость ^a	175	56	НП	515	92	НП

НП = не применимо.

^a Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.43 Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Сербии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^a	612	29	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	616	23	0
Ванкомицин	588	0	0
Рифампицин	530	15	2
Линезолид	594	0	НП

НП = не применимо.

^a Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефокситину или, если данных по цефокситину нет, к оксациллину.

Таблица 6.44 Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Сербии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. pneumoniae</i>			
	N	R (%)	I (%)	(I+R) (%)
Пенициллин ^a	77	НП	НП	32
Цефотаксим/цефтриаксон	76	0	14	НП
Левифлоксацин/моксифлоксацин	78	1	0	НП
Эритромицин/klarитромицин/азитромицин	74	27	0	НП
Множественная устойчивость ^b	72	НП	НП	22

НП = не применимо.

^a Суммарную долю изолятов, обладающих чувствительностью при увеличенной экспозиции или устойчивостью к пенициллину (I+R), определяют на основе чувствительности к пенициллину или, если данных по пенициллину нет, к оксациллину. При менингите долю I+R следует интерпретировать как долю R. При всех инфекциях (кроме менингита) долю I+R следует интерпретировать как долю устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа. В данном докладе термин "изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину" относится к изолятам *S. pneumoniae*, которым в местных лабораториях присвоены категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. Анализ основан на качественном определении категорий восприимчивости S, I и R, поскольку информация о количественном определении чувствительности в большинстве данных отсутствует. Если лаборатории используют рекомендации EUCAST, такой подход позволяет корректно идентифицировать все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Однако если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для всех инфекций (кроме менингита) составляет ≤ 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше, чем указано в приведенной таблице.

^b Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость изолятов недикого типа к пенициллину и устойчивости (R) к макролидам (эритромицин, klarитромицин и/или азитромицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.45 Уровни устойчивости *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Сербии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	261	5	0	154	90	1
Гентамицин, высокая концентрация	255	65	0	147	84	0
Ванкомицин	261	5	0	154	54	0
Линезолид	255	0	0	153	1	0

6.7.3 Вывод

Данные из Сербии оцениваются как данные уровня А на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- сеть характеризуется хорошим географическим охватом и охватом населения и включает больницы разных типов;
- большое число изолятов;
- результаты ТЧА представляются надежными и сопоставимыми.

Ограничения:

- репрезентативность результатов ограничена из-за чрезмерной представленности пациентов с внутрибольничными инфекциями.

Значительный объем высококачественных данных ТЧА, полученных из географически репрезентативной сети, а также включение в выборку пациентов разного типа позволяют адекватно оценить тенденции УПП в стране. Однако представленные доли устойчивости следует интерпретировать с осторожностью, так как данные свидетельствуют о непропорциональной представленности в выборке тяжело больных и ранее получавших лечение пациентов с внутрибольничными инфекциями.

Умеренно высокий уровень устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим/цефтриаксон и цефтазидим), аминогликозидам (гентамицин/тобрамицин) и фторхинолонам (ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин) обнаружен у *E. coli* (табл. 6.40). Высокие уровни устойчивости, в том числе к карбапенемам (имипенем/меропенем), выявлены у *K. pneumoniae* (табл. 6.40). Доля MRSA была сходной с таковой в близлежащих странах (табл. 6.43, рис. 2.8). У *S. pneumoniae* выявлены высокие уровни устойчивости к пенициллину и макролидам (эритромицин/klarитромицин/азитромицин) (табл. 6.44). Высокие доли устойчивости *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. (табл. 6.42) и *E. faecium* (табл. 6.45) вызывают озабоченность и могут отражать распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения).

6.8 Турция

6.8.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В табл. 6.46 показан уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Турции в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 6.46 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (данные Турции для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: А			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть эпиднадзора входят 120 лабораторий (15% лабораторий с возможностями проведения эпиднадзора), из которых 67 предоставили данные. Лаборатории географически распределены по всей Турции. Рассчитанный охват всего населения страны (80 313 000 человек)^а – 28%.
	Типы больниц	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть входят больницы, оказывающие третичную (76%) и вторичную (24%) медицинскую помощь.
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	+/-	<ul style="list-style-type: none"> Имеются национальные клинические рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора. Наблюдается недостаточное и выборочное применение диагностического культурального исследования крови и СМЖ в ряде больниц, о чем свидетельствует: <ul style="list-style-type: none"> – небольшое число образцов на 1000 пациенто-дней, полученных в ряде больниц: 4–110 (в среднем 36); – относительно большая доля выделенных внутрибольничных патогенов (<i>Acinetobacter</i> spp. – 13%, <i>K. pneumoniae</i> – 19%, <i>Enterococcus</i> spp. – 17%). <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Турции получены изоляты, представлены на рис. 6.8.</i></p>
	Размер выборки	+	<ul style="list-style-type: none"> Общее число изолятов – 20 660. Для всех патогенов, кроме <i>Salmonella</i> spp., протестировано как минимум по 30 изолятов.
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Национальный стандарт для ТЧА – EUCAST. Основные методики ТЧА: полуавтоматическая система (47 из 67 лабораторий, предоставивших данные), комбинация полуавтоматической системы и диско-диффузионного метода (12 лабораторий) и комбинация диско-диффузионного метода и градиентного метода тест-полосок (8 лабораторий). Не все изоляты тестируются с каждым соответствующим антибиотиком. Подтверждающее тестирование микроорганизмов с необычными фенотипами проводится в референс-лаборатории. Во всех лабораториях регулярно проводится внутренний контроль качества. Пятьдесят три лаборатории, предоставившие данные, участвовали в 2018 г. в ВОК CAESAR.
	Пограничные значения ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения EUCAST используются во всех лабораториях.

^а Оценочная численность населения на середину 2017 г., Организация Объединенных Наций [1].

6.8.2 Результаты

На рис. 6.8 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентов (в разбивке по патогенам), у которых в Турции в 2018 г. были получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в табл. 6.47–6.52.

Рис. 6.8 Характеристики пациентов, у которых в Турции в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам

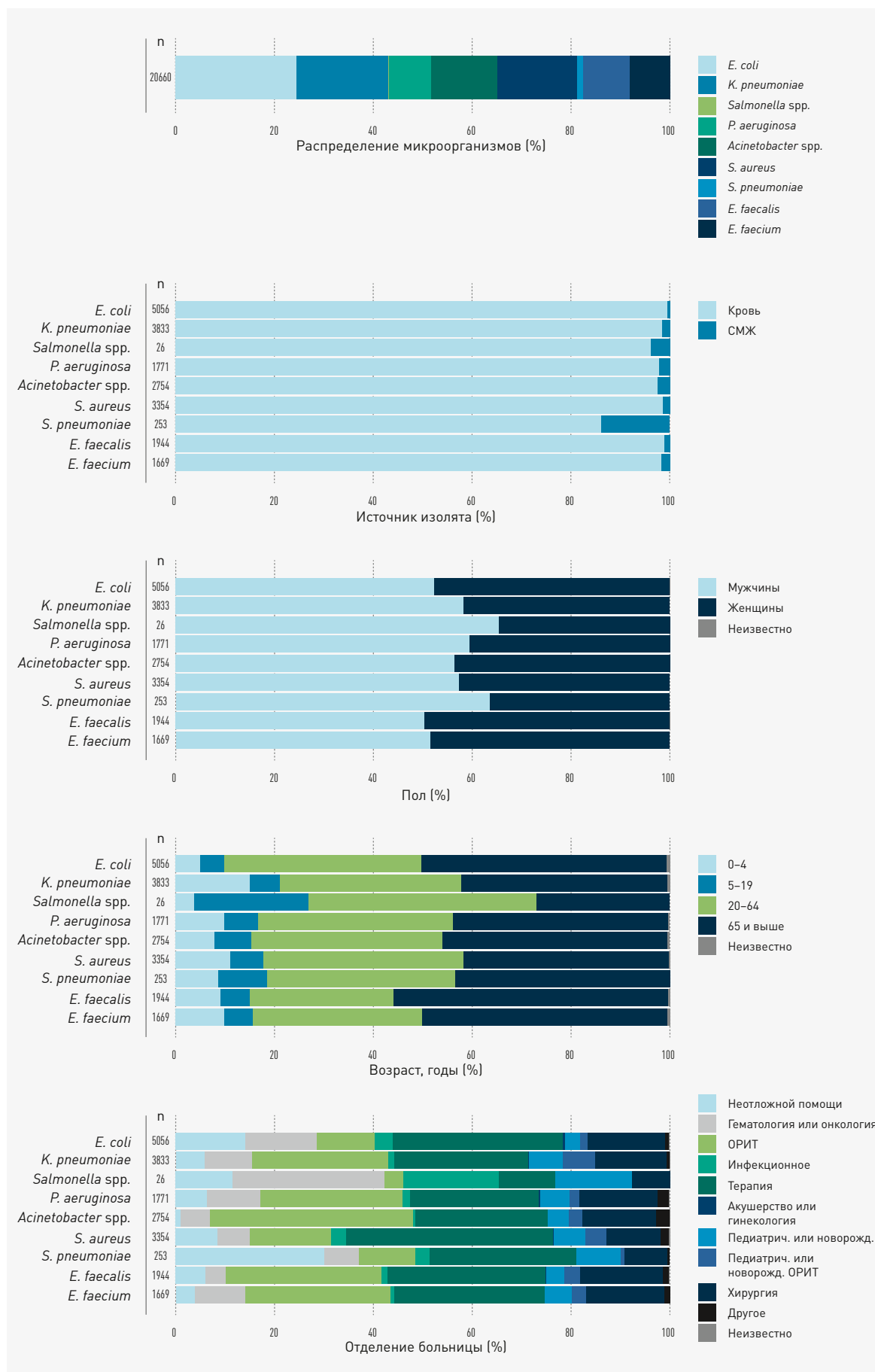


Таблица 6.47 Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Турции, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	4154	77	0	НП	НП	НП
Амоксициллин-клавулановая кислота	3973	62	0	2872	76	0
Пиперациллин-тазобактам	4564	21	4	3492	60	7
Цефотаксим/цефтриаксон	4721	52	1	3542	71	1
Цефтазидим	4474	43	8	3413	69	3
Эртапенем	4433	7	0	3329	50	0
Имипенем/меропенем	4759	3	2	3641	34	7
Гентамицин/тобрамицин	4785	24	2	3632	46	2
Амикацин	4795	2	5	3669	23	5
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/ офлоксацин	4606	52	7	3557	63	6
Множественная устойчивость ^a	4477	18	НП	3442	40	НП

НП = не применимо.

^a Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.48 Уровни устойчивости *Salmonella* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Турции, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>Salmonella</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)
Цефотаксим/цефтриаксон	23	0*	0*
Цефтазидим	19	0*	0*
Эртапенем	13	0*	0*
Имипенем/меропенем	17	0*	0*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	4	25*	0*

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

Таблица 6.49 Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Турции, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	1646	34	0	НП	НП	НП
Цефтазидим	1700	27	0	НП	НП	НП
Цефепим	1641	28	0	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	1682	38	3	2643	92	0
Гентамицин/тобрамицин	1730	19	0	2704	79	0
Амикацин	1690	12	5	2619	69	4
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	1674	33	0	2575	94	2
Множественная устойчивость ^a	1451	28	НП	2526	79	НП

НП = не применимо.

^a Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.50 Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Турции, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^a	3316	30	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	3005	14	0
Ванкомицин	3008	0	0
Рифампицин	296	24	5
Линезолид	3239	0	НП

НП = не применимо.

^a Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефокситину или, если данных по цефокситину нет, к оксациллину.

Таблица 6.51 Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Турции, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. pneumoniae</i>			
	N	R (%)	I (%)	(I+R) (%)
Пенициллин ^a	243	НП	НП	44
Цефотаксим/цефтриаксон	184	5	15	НП
Левифлоксацин/моксифлоксацин	229	7	0	НП
Эритромицин/klarитромицин/азитромицин	217	37	0	НП
Множественная устойчивость ^b	211	НП	НП	28

НП = не применимо.

^a Суммарную долю изолятов, обладающих чувствительностью при увеличенной экспозиции или устойчивостью к пенициллину (I+R), определяют на основе чувствительности к пенициллину или, если данных по пенициллину нет, к оксациллину. При менингите долю I+R следует интерпретировать как долю R. При всех инфекциях (кроме менингита) долю I+R следует интерпретировать как долю устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа. В данном докладе термин "изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину" относится к изолятам *S. pneumoniae*, которым в местных лабораториях присвоены категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. Анализ основан на качественном определении категорий восприимчивости S, I и R, поскольку информация о количественном определении чувствительности в большинстве данных отсутствует. Если лаборатории используют рекомендации EUCAST, такой подход позволяет корректно идентифицировать все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Однако если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для всех инфекций (кроме менингита) составляет ≤ 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше, чем указано в приведенной таблице.

^b Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость изолятов недикого типа к пенициллину и устойчивости (R) к макролидам (эритромицин, klarитромицин и/или азитромицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.52 Уровни устойчивости *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Турции, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	1866	4	1	1580	86	4
Гентамицин, высокая концентрация	1337	37	0	1208	55	0
Ванкомицин	1815	1	0	1570	14	0
Линезолид	1851	0	0	1598	0	0

6.8.3 Вывод

Данные из Турции оцениваются как данные уровня А на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- сеть характеризуется хорошим географическим охватом и включает больницы разного типа;
- данные отражают сочетание инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и внебольничных инфекций;
- большое число полученных изолятов;
- результаты ТЧА представляются достоверными и сопоставимыми.

Ограничения:

- репрезентативность результатов ограничена из-за чрезмерной представленности тяжело больных пациентов с внутрибольничными инфекциями из больниц, оказывающих третичную помощь.

Значительное количество высококачественных данных ТЧА, представленных географически репрезентативной сетью, в том числе полученных от пациентов разного типа, позволяет адекватно оценить тенденции УПП в стране. Однако уровень устойчивости следует интерпретировать с осторожностью, так как данные свидетельствуют о непропорциональной представленности в выборке тяжело больных и ранее получавших лечение пациентов с внутрибольничными инфекциями.

У *E. coli* и *K. pneumoniae* обнаружены высокие уровни устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим/цефтриаксон/цефтазидим) и фторхинолонам (ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин) (табл. 6.47). Кроме того, у *K. pneumoniae* выявлены высокие уровни устойчивости к карбапенемам (имипенем/меропенем). Высокие уровни устойчивости *Acinetobacter* spp. (табл. 6.49) вызывают озабоченность и могут отражать распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения. Доля MRSA была сходной с таковой в соседних странах (табл. 6.50, рис. 2.8). Высокие уровни устойчивости к пенициллину и макролидам (эритромицин/klarитромицин/азитромицин) выявлены у *S. pneumoniae* (табл. 6.51). Устойчивость *P. aeruginosa* была в целом умеренно высокой (табл. 6.49), так же, как устойчивость *E. faecium* к ванкомицину (табл. 6.52).

6.9 Украина

6.9.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В табл. 6.53 показан уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Украины в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 6.53 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (данные Украины для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: В			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+/-	<ul style="list-style-type: none"> В сеть эпиднадзора входят 5 (0,6% от общего числа) лабораторий, из которых 4 предоставили данные. Лаборатории находятся в 3 разных регионах Украины. Рассчитанный охват всего населения (42 316 000 человек)^а составил 0,45%.
	Типы больниц	-	<ul style="list-style-type: none"> В сеть входят больницы, оказывающие третичную медицинскую помощь.
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	-	<ul style="list-style-type: none"> Имеются национальные клинические рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора. Наблюдается недостаточное и выборочное применение диагностического культурального исследования крови и СМЖ (особенно в областных больницах), о чем свидетельствует: <ul style="list-style-type: none"> небольшое число изолятов на 1000 пациенто-дней: 3–12 (в среднем 8) в 3 больницах, предоставивших данные о знаменателе; большая доля изолятов, полученных в ОРИТ (41%); относительно большая доля выделенных внутрибольничных патогенов (<i>Acinetobacter</i> spp. – 19%, <i>K. pneumoniae</i> – 25%); в целом высокие доли устойчивости изолятов. <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Украине получены изоляты, представлены на рис. 6.9.</i></p>
	Размер выборки	-	<ul style="list-style-type: none"> Общее число изолятов – 155. Для всех патогенов, за исключением <i>K. pneumoniae</i>, протестировано менее 30 изолятов.
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Национальный стандарт для ТЧА – EUCAST. Основные методики ТЧА: комбинация полуавтоматической системы и диско-диффузионного метода (4 лаборатории) и только диско-диффузионный метод (одна лаборатория). Не все изоляты тестируются с каждым соответствующим антибиотиком. Подтверждающее тестирование микроорганизмов с необычными фенотипами или высокой устойчивостью проводится в некоторых лабораториях, а также в референс-лаборатории. Во всех лабораториях имеются системы управления качеством. Все лаборатории в 2018 г. участвовали в ВОК CAESAR.
	Пограничные значения ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения EUCAST используются во всех лабораториях.

^а Оценочная численность населения на середину 2017 г., Организация Объединенных Наций (1).

6.9.2 Результаты

На рисунке 6.9 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентам (в разбивке по патогенам), у которых в Украине в 2018 г. получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в табл. 6.54–6.58.

Рис. 6.9 Характеристики пациентов, у которых в Украине в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам



Таблица 6.54 Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Украине, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксициллин	12	58*	0*	НП	НП	НП
Амоксициллин-клавулановая кислота	13	54*	0*	31	87	0
Пиперациллин-тазобактам	11	36*	0*	30	67	10
Цефотаксим/цефтриаксон	15	33*	0*	35	77	3
Цефтазидим	16	44*	0*	32	87	0
Эртапенем	11	0*	0*	27	59*	0*
Имипенем/меропенем	18	0*	0*	37	43	3
Гентамицин/тобрамицин	18	22*	0*	35	66	6
Амикацин	17	18*	0*	37	51	11
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	18	44*	0*	38	79	0
Множественная устойчивость ^а	18	17*	НП	34	59	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.55 Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Украине, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	9	89*	0*	НП	НП	НП
Цефтазидим	10	70*	0*	НП	НП	НП
Цефепим	10	80*	0*	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	10	100*	0*	28	75*	11*
Гентамицин/тобрамицин	9	67*	0*	27	81*	0*
Амикацин	8	62*	0*	26	81*	8*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	9	67*	0*	29	86*	0*
Множественная устойчивость ^а	9	78*	НП	26	65*	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.56 Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Украине, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^а	20	0*	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	22	5*	0*
Ванкомицин	18	0*	0*
Рифампицин	15	0*	0*
Линезолид	20	0*	НП

НП = не применимо.

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

^а Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефокситину или, если данных по цефокситину нет, к оксациллину.

Таблица 6.57 Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Украине, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. pneumoniae</i>			
	N	R (%)	I (%)	(I+R) (%)
Пенициллин ^a	1	НП	НП	100*
Цефотаксим/цефтриаксон	1	100*	0*	НП
Левифлоксацин/моксифлоксацин	1	0*	0*	НП
Эритромицин/klarитромицин/азитромицин	1	100*	0*	НП
Множественная устойчивость ^b	1	НП	НП	100*

НП = не применимо.

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

^a Суммарную долю изолятов, обладающих чувствительностью при увеличенной экспозиции или устойчивостью к пенициллину (I+R), определяют на основе чувствительности к пенициллину или, если данных по пенициллину нет, к оксациллину. При менингите долю I+R следует интерпретировать как долю R. При всех инфекциях (кроме менингита) долю I+R следует интерпретировать как долю устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа. В данном докладе термин "изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину" относится к изолятам *S. pneumoniae*, которым в местных лабораториях присвоены категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. Анализ основан на качественном определении категорий восприимчивости S, I и R, поскольку информация о количественном определении чувствительности в большинстве данных отсутствует. Если лаборатории используют рекомендации EUCAST, такой подход позволяет корректно идентифицировать все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Однако если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для всех инфекций (кроме менингита) составляет ≤ 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше, чем указано в приведенной таблице.

^b Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость изолятов недикого типа к пенициллину и устойчивость (R) к макролидам (эритромицин, klarитромицин и/или азитромицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.58 Уровни устойчивости *E. faecalis* и *E. faecium* выделенных из образцов крови и СМЖ в Украине, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	22	14*	0*	8	100*	0*
Гентамицин, высокая концентрация	19	63*	0*	8	62*	0*
Ванкомицин	24	4*	0*	8	0*	0*
Линезолид	26	0*	4*	8	0*	0*

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

6.9.3 Вывод

Данные из Украины оцениваются как данные уровня В на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- сеть охватывает три разных региона страны;
- результаты ТЧА представляются достоверными и сопоставимыми.

Ограничения:

- репрезентативность результатов ограничена из-за чрезмерной представленности тяжело больных и ранее получавших лечение пациентов, сосредоточенных в высокоспециализированных больницах;
- из-за небольшого числа изолятов наблюдаемые доли устойчивости больше подвержены случайным вариациям (например, в результате внутрибольничных вспышек).

С учетом недостаточно высокого качества данных представленные доли устойчивости следует интерпретировать с осторожностью, и их не стоит распространять на любого пациента с инвазивной инфекцией в Украине, особенно на пациентов с внебольничными инфекциями.

Тем не менее в популяции отобранных пациентов обнаружены высокие уровни устойчивости ко всем выбранным препаратам у *K. pneumoniae* (табл. 6.54) и *Acinetobacter* spp. (табл. 6.55). Такие высокие уровни устойчивости вызывают озабоченность и могут отражать распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения. У *E. coli*, несмотря на небольшое число изолятов, выявлены умеренно высокие уровни устойчивости к большинству препаратов (табл. 6.54). В 2018 г. MRSA не обнаружены в образцах крови и СМЖ, хотя нельзя исключить ошибки в проведении ТЧА (табл. 6.56, рис. 2.8). Получено слишком мало данных для интерпретации результатов определения чувствительности к антибиотикам *Salmonella* spp. (изоляты отсутствуют), *P. aeruginosa* (табл. 6.55), *S. pneumoniae* (табл. 6.57) и *E. faecium* (табл. 6.58).

6.10 Черногория

6.10.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В таблице 6.59 представлены уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Черногории в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 6.59 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (данные Черногории для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: В			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть эпиднадзора входят 8 (100%) лабораторий, 5 из которых предоставили данные. Лаборатории географически распределены по всей Черногории. Рассчитанный охват всего населения (622 000 человек)^a составляет 100%.
	Типы больниц	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть входят больницы, оказывающие третичную (13%) и вторичную (87%) медицинскую помощь.
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	-	<ul style="list-style-type: none"> Национальные клинические рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора, имеются. Наблюдается недостаточное и выборочное применение диагностического культурального исследования крови и СМЖ (особенно в региональных больницах), о чем свидетельствует: <ul style="list-style-type: none"> небольшое число образцов на 1000 пациенто-дней: 1–16 (в среднем 9) в 8 больницах, предоставивших данные о знаменателе; большая доля (90%) данных, поступивших из главного столичного центра по оказанию третичной медицинской помощи; высокие доли устойчивости изолятов в целом. <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Черногории получены изоляты, представлены на рис. 6.10.</i></p>
	Размер выборки	-	<ul style="list-style-type: none"> Общее число изолятов – 136. Для всех патогенов, за исключением <i>S. aureus</i>, протестировано менее 30 изолятов.
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Национальный стандарт для ТЧА – EUCAST. Основные методики ТЧА: автоматическая система (референс-лаборатория) и диско-диффузионный метод (региональные лаборатории). Не все изоляты тестируются с каждым соответствующим антибиотиком. Подтверждающее тестирование всех штаммов с подозрением на наличие карбапенемазы проводится в референс-лаборатории с применением фенотипических методов. Во всех лабораториях регулярно осуществляется внутренний контроль качества. Все лаборатории в 2018 г. участвовали в BOK CAESAR.
	Пограничные значения ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения EUCAST используются в 6 из 8 лабораторий (75%).

^a Оценочная численность населения на середину 2017 г., Организация Объединенных Наций (1).

6.10.2 Результаты

На рис. 6.10 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентов (в разбивке по патогенам), у которых в Черногории в 2018 г. получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в табл. 6.60–6.65.

Рис. 6.10 Характеристики пациентов, у которых в Черногории в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам



Таблица 6.60 Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Черногории, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	29	83*	0*	НП	НП	НП
Амоксициллин-клавулановая кислота	29	55*	0*	22	91*	0*
Пиперациллин-тазобактам	25	8*	20*	20	55*	15*
Цефотаксим/цефтриаксон	29	62*	0*	22	95*	0*
Цефтазидим	26	58*	0*	22	91*	5*
Эртапенем	26	8*	0*	10	10*	10*
Имипенем/меропенем	29	0*	0*	22	5*	0*
Гентамицин/тобрамицин	29	52*	0*	22	91*	0*
Амикацин	28	4*	4*	22	5*	18*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/ офлоксацин	29	55*	3*	22	64*	0*
Множественная устойчивость ^а	29	38*	НП	22	59*	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.61 Уровни устойчивости *Salmonella* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Черногории, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>Salmonella</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)
Цефотаксим/цефтриаксон	1	0*	0*
Цефтазидим	0	–	–
Эртапенем	1	0*	0*
Имипенем/меропенем	1	0*	0*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	1	100*	0*

– = нет доступных данных.

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

Таблица 6.62 Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Черногории, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	11	73*	0*	НП	НП	НП
Цефтазидим	10	50*	0*	НП	НП	НП
Цефепим	10	60*	0*	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	11	64*	27*	14	86*	0*
Гентамицин/тобрамицин	11	82*	0*	14	86*	0*
Амикацин	11	36*	9*	14	86*	0*
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	11	91*	0*	14	86*	0*
Множественная устойчивость ^а	10	90*	НП	14	86*	НП

НП = не применимо.

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

^а Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.63 Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Черногории, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^а	41	29	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	41	17	0
Ванкомицин	37	0	0
Рифампицин	29	14*	83*
Линезолид	31	0	НП

НП = не применимо.

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

^а Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефокситину или, если данных по цефокситину нет, к оксациллину.

Таблица 6.64 Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Черногории, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. pneumoniae</i>			
	N	R (%)	I (%)	(I+R) (%)
Пенициллин ^a	6	НП	НП	50*
Цефотаксим/цефтриаксон	6	0*	0*	НП
Левифлоксацин/моксифлоксацин	7	0*	0*	НП
Эритромицин/klarитромицин/азитромицин	7	29*	0*	НП
Множественная устойчивость ^b	6	НП	НП	33*

НП = не применимо.

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

^a Суммарную долю изолятов, обладающих чувствительностью при увеличенной экспозиции или устойчивостью к пенициллину (I+R), определяют на основе чувствительности к пенициллину или, если данных по пенициллину нет, к оксациллину. При менингите долю I+R следует интерпретировать как долю R. При всех инфекциях (кроме менингита) долю I+R следует интерпретировать как долю устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа. В данном докладе термин "изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину" относится к изолятам *S. pneumoniae*, которым в местных лабораториях присвоены категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. Анализ основан на качественном определении категорий восприимчивости S, I и R, поскольку информация о количественном определении чувствительности в большинстве данных отсутствует. Если лаборатории используют рекомендации EUCAST, такой подход позволяет корректно идентифицировать все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Однако если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для всех инфекций (кроме менингита) составляет ≤ 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше, чем указано в приведенной таблице.

^b Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость изолятов недикого типа к пенициллину и устойчивость (R) к макролидам (эритромицин, klarитромицин и/или азитромицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.65 Уровни устойчивости *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Черногории, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	5	0*	0*	6	100*	0*
Гентамицин, высокая концентрация	5	60*	0*	6	67*	0*
Ванкомицин	5	0*	0*	6	50*	0*
Линезолид	5	0*	0*	6	0*	0*

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

6.10.3 Вывод

Данные из Черногории оцениваются как данные уровня В на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- сеть характеризуется хорошим географическим охватом и охватом населения и включает больницы разных типов;
- результаты ТЧА представляются надежными и сопоставимыми.

Ограничения:

- репрезентативность результатов ограничена из-за чрезмерной представленности пациентов одной высокоспециализированной столичной больницы с неудачей лечения или рецидивирующей инфекцией;
- из-за небольшого числа изолятов наблюдаемые доли устойчивости больше подвержены случайным вариациям (например, в результате внутрибольничных вспышек).

С учетом недостаточно высокого качества данных представленные доли устойчивости следует интерпретировать с осторожностью, и их не стоит распространять на любого пациента с инвазивной инфекцией в Черногории, особенно на пациентов с внебольничными инфекциями.

Тем не менее в популяции отобранных пациентов у *E.coli* и *K. pneumoniae* обнаружены высокие уровни устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим/цефтриаксон и цефтазидим), аминогликозидам (гентамицин/тобрамицин) и фторхинолонам (ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин) (табл. 6.60). Доля изолятов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам (имипенем/меропенем), была ниже, чем в соседних странах (рис. 2.5). Высокие уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. вызывают озабоченность (хотя было получено небольшое число изолятов) и могут отражать распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения (табл. 6.62). Доля MRSA была сходна с таковой в близлежащих к Черногории странах (табл. 6.63, рис. 2.8). Получено слишком мало данных для интерпретации результатов определения чувствительности к антибиотикам *Salmonella* spp. (табл. 6.61), *S. pneumoniae* (табл. 6.64), *E. faecalis* и *E. faecium* (табл. 6.65).

6.11 Швейцария

6.11.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В таблице 6.66 представлены уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Швейцарии в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 6.66 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (данные Швейцарии для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: А			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть эпиднадзора входит 29 лабораторий; все они предоставили данные. Лаборатории географически распределены по всей Швейцарии. Рассчитанный охват всего населения (8 420 000 человек)^а составляет 87% госпитализированных и >30% амбулаторных пациентов.
	Типы больниц	+	<ul style="list-style-type: none"> В сеть входят больницы, оказывающие третичную (5%), вторичную (12%) и первичную (83%) медицинскую помощь.
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	+	<ul style="list-style-type: none"> Клинические рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора, имеются. Нет признаков недостаточного и выборочного применения диагностического культурального исследования крови и СМЖ. <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Швейцарии получены изоляты, представлены на рис. 6.11.</i></p>
	Размер выборки	+	<ul style="list-style-type: none"> Общее число изолятов – 11 518. Для всех патогенов протестировано по меньшей мере по 30 изолятов.
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Национальный стандарт для проведения ТЧА отсутствует. Основная методика ТЧА: полуавтоматическая система (большинство лабораторий). Не все изоляты тестируются с каждым соответствующим антибиотиком. Подтверждающее тестирование микроорганизмов с необычными фенотипами проводится на местах или в экспертной лаборатории. Во всех лабораториях имеются системы управления качеством. Все лаборатории участвуют как минимум в одной национальной или международной программе ВОК (не в ВОК CAESAR).
	Пограничные значения ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения EUCAST используются в 28 из 29 лабораторий (97%).

^а Оценочная численность населения на 1 января 2017 г., Организация Объединенных Наций (1).

6.11.2 Результаты

На рис. 6.11 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентов (в разбивке по патогенам), у которых в Швейцарии в 2018 г. получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в табл. 6.67–6.72.

Рис. 6.11 Характеристики пациентов, у которых в Швейцарии в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам

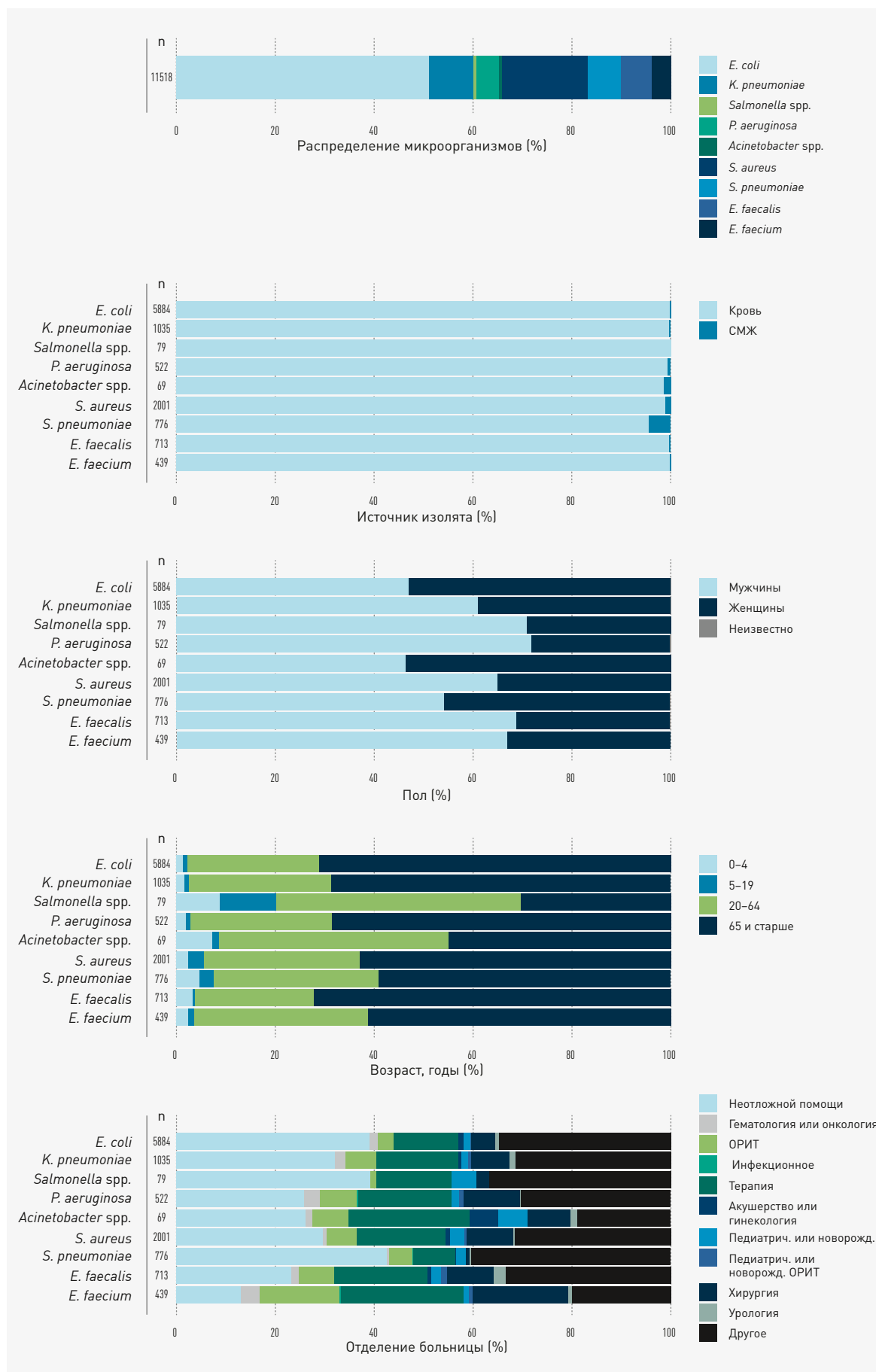


Таблица 6.67 Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Швейцарии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	5581	49	1	НП	НП	НП
Амоксициллин/клавулановая кислота	5869	24	5	1033	12	3
Пиперациллин-тазобактам	5648	5	3	986	7	6
Цефотаксим/цефтриаксон	5856	10	0	1031	9	0
Цефтазидим	5772	7	3	1021	8	1
Эртапенем	3993	0	0	709	2	0
Имипенем/меропенем	5860	0	0	1033	1	0
Гентамицин/тобрамицин	5851	9	0	1033	6	0
Амикацин	4289	2	1	760	1	1
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/ офлоксацин	5880	18	2	1033	11	2
Множественная устойчивость ^a	5848	3	НП	1030	4	НП

НП = не применимо.

^a Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.68 Уровни устойчивости *Salmonella* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Швейцарии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>Salmonella</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)
Цефотаксим/цефтриаксон	79	0	0
Цефтазидим	67	0	0
Эртапенем	46	0	0
Имипенем/меропенем	54	0	0
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	74	14	3

Таблица 6.69 Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Швейцарии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	510	12	0	НП	НП	НП
Цефтазидим	490	9	0	НП	НП	НП
Цефепим	501	9	1	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	522	9	3	69	3	1
Гентамицин/тобрамицин	522	4	0	65	5	0
Амикацин	486	2	2	60	5	2
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	519	11	0	69	3	0
Множественная устойчивость ^a	478	7	НП	65	3	НП

НП = не применимо.

^a Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.70 Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Швейцарии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^a	1689	5	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	1999	6	1
Ванкомицин	1776	0	0
Рифампицин	1937	1	0
Линезолид	842	0	НП

НП = не применимо.

^a Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефокситину или, если данных по цефокситину нет, к оксациллину.

Таблица 6.71 Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Швейцарии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. pneumoniae</i>			
	N	R (%)	I (%)	(I+R) (%)
Пенициллин ^a	732	НП	НП	6
Цефотаксим/цефтриаксон	511	0	1	НП
Левифлоксацин/моксифлоксацин	554	0	0	НП
Эритромицин/klarитромицин/азитромицин	628	10	0	НП
Множественная устойчивость ^b	588	НП	НП	4

НП = не применимо.

^a Суммарную долю изолятов, обладающих чувствительностью при увеличенной экспозиции или устойчивостью к пенициллину (I+R), определяют на основе чувствительности к пенициллину или, если данных по пенициллину нет, к оксациллину. При менингите долю I+R следует интерпретировать как долю R. При всех инфекциях (кроме менингита) долю I+R следует интерпретировать как долю устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа. В данном докладе термин "изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину" относится к изолятам *S. pneumoniae*, которым в местных лабораториях присвоены категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. Анализ основан на качественном определении категорий восприимчивости S, I и R, поскольку информация о количественном определении чувствительности в большинстве данных отсутствует. Если лаборатории используют рекомендации EUCAST, такой подход позволяет корректно идентифицировать все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Однако если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для всех инфекций (кроме менингита) составляет ≤ 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше, чем указано в приведенной таблице.

^b Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость изолятов недикого типа к пенициллину и устойчивости (R) к макролидам (эритромицин, klarитромицин и/или азитромицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 6.72 Уровни устойчивости *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Швейцарии, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	672	0	0	369	78	1
Гентамицин, высокая концентрация	276	5	0	179	33	0
Ванкомицин	709	0	0	438	3	0
Линезолид	456	1	0	254	0	0

6.11.3 Вывод

Данные из Швейцарии оцениваются как данные уровня А на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- сеть характеризуется хорошим географическим охватом и охватом населения и включает больницы разных типов;
- данные отражают сочетание инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и внебольничных инфекций у пациентов из разных больничных отделений; отсутствуют признаки выборочного отбора пациентов;
- большое число изолятов;
- результаты ТЧА представляются надежными и сопоставимыми.

Значительный объем высококачественных данных ТЧА, полученных из географически репрезентативной сети от пациентов разного типа, позволяют адекватно оценить тенденции и уровень УПП в стране.

Уровни устойчивости для большинства комбинаций патоген–антибиотик оценивались от низкого до умеренного и были сопоставимы с таковыми в близлежащих к Швейцарии странах (глава 2). Уровень устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae* к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим/цефтриаксон и цефтазидим) был умеренно низким, а к карбапенемам (имипенем/меропенем) – низким (табл. 6.67). MRSA обнаруживали реже, чем в соседних странах (табл. 6.70, рис. 2.8).



Глава
7

Данные по УПП, относящиеся к территории

7.1 Косово [в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.)]

7.1.1 Организация эпиднадзора и оценка качества данных

В таблице 7.1 представлены уровень доказательности данных, поступивших в CAESAR из Косова¹ в 2018 г., и оценка факторов, влияющих на их достоверность. Дополнительная информация относительно критериев оценки содержится в главе 5 и приложении 2.

Таблица 7.1 Уровень доказательности данных и оценка факторов, влияющих на их достоверность (данные Косова^a для CAESAR, 2018 г.)

Уровень доказательности: В			
Критерии оценки		Оценка	Факторы
Система эпиднадзора	Географический охват	+/-	<ul style="list-style-type: none"> В сеть эпиднадзора входят 7 лабораторий (90% больниц), одна из которых предоставила данные. Лаборатории географически распределены по всей территории Косова^a. Рассчитанный охват населения территории (1 800 000 человек)^b составляет 90%.
	Типы больниц	-	<ul style="list-style-type: none"> В сеть входят больницы, оказывающие третичную (14%) и вторичную (86%) медицинскую помощь (данные представлены только одной больницей, оказывающей третичную помощь).
Процедуры формирования выборки	Отбор пациентов	-	<ul style="list-style-type: none"> Клинические рекомендации по определению случаев, соответствующих критериям отбора, отсутствуют. Наблюдается недостаточное и выборочное применение диагностического культурального исследования крови и СМЖ [(в частности, у взрослых, у детей (кроме новорожденных) и в региональных больницах)], о чем свидетельствует: <ul style="list-style-type: none"> небольшое число образцов (5 на 1000 пациенто-дней); большая доля изолятов, полученных в ОРПТ для новорожденных/педиатрических ОРПТ (73%); большая доля выделенных внутрибольничных патогенов (<i>Acinetobacter</i> spp. – 34%, <i>K. pneumoniae</i> – 32%) и небольшая доля изолятов <i>E. coli</i> (6%); высокие доли устойчивости изолятов в целом. <p><i>Характеристики пациентов, у которых в Косове^a получены изоляты, представлены на рис. 7.1.</i></p>
	Размер выборки	-	<ul style="list-style-type: none"> Общее число изолятов – 207. Для большинства патогенов протестировано менее 30 изолятов.
Лабораторные методы	Методы ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Для проведения ТЧА в сети используется унифицированный стандарт EUCAST. Основные методики ТЧА: комбинация полуавтоматической системы и диско-диффузионного метода (одна лаборатория) и только диско-диффузионный метод (региональные лаборатории). Не все изоляты тестируются с каждым соответствующим антибиотиком. Подтверждающее тестирование микроорганизмов с необычными фенотипами или высокой устойчивостью проводится в экспертной лаборатории. Во всех лабораториях регулярно осуществляется внутренний контроль качества. Все лаборатории в 2018 г. участвовали в ВОК CAESAR.
	Пограничные значения ТЧА	+	<ul style="list-style-type: none"> Пограничные значения EUCAST используются во всех лабораториях.

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

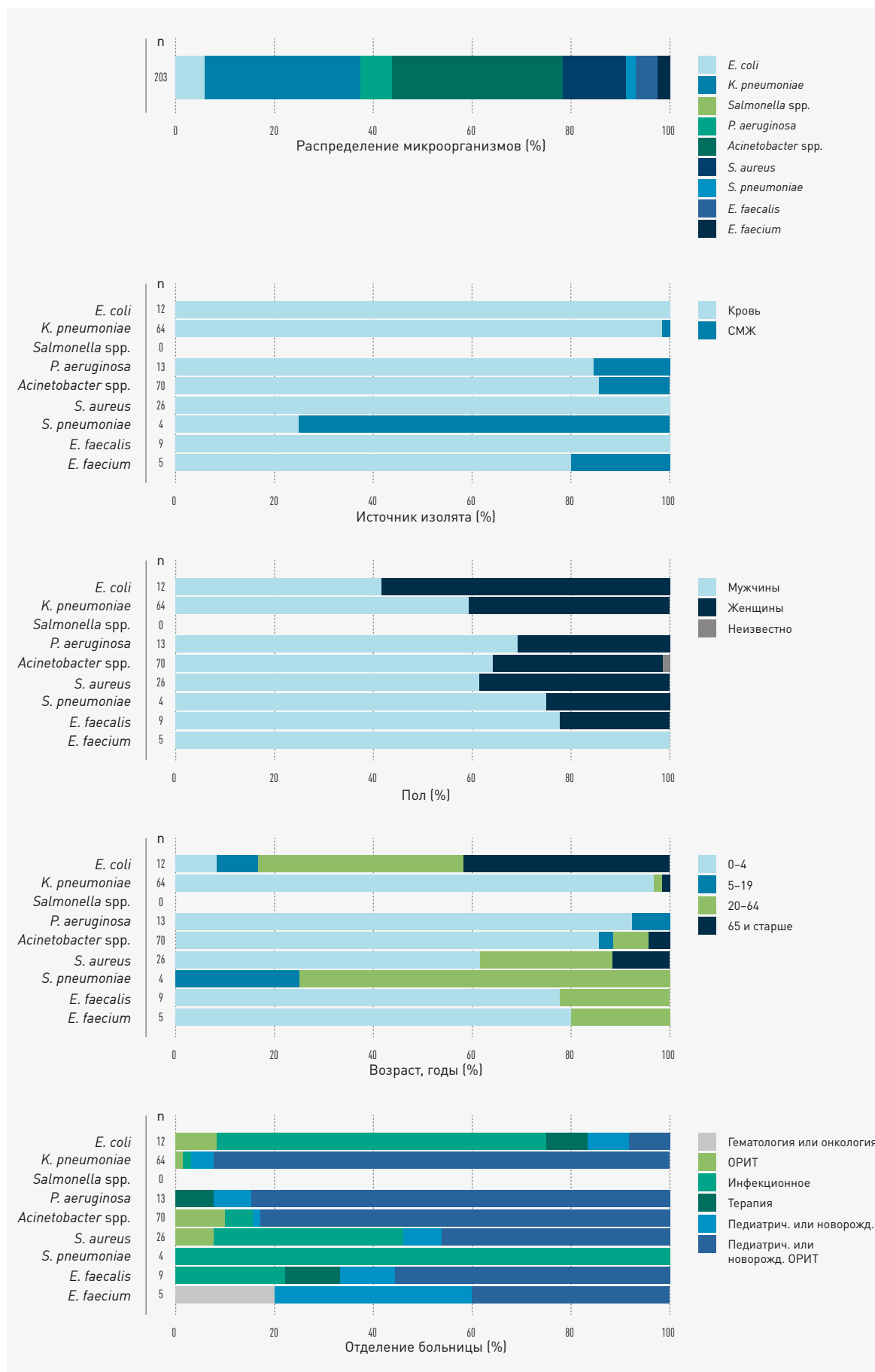
^b Sergy Koryak, страновой офис ВОЗ в Сербии, личное сообщение, 26 августа 2019 г.

7.1.2 Результаты

На рис. 7.1 показаны распределение указанных в CAESAR микроорганизмов и характеристики пациентов (в разбивке по патогенам), у которых в Косове¹ в 2018 г. получены изоляты из образцов крови и СМЖ. Доли устойчивости этих изолятов представлены в табл. 7.2–7.6.

¹ Все ссылки на Косово следует понимать как ссылки на Косово в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

Рис. 7.1 Характеристики пациентов, у которых в Косове^а в 2018 г. получены изоляты; в разбивке по патогенам



^а В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

Таблица 7.2 Уровни устойчивости *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Косове^а, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Ампициллин/амоксциллин	12	92*	0*	НП	НП	НП
Амоксициллин-клавулановая кислота	12	58*	0*	64	36	0
Пиперациллин-тазобактам	12	33*	0*	64	9	5
Цефотаксим-цефтриаксон	12	58*	0*	64	97	0
Цефтазидим	12	50*	0*	64	8	9
Эртапенем	12	0*	0*	64	2	0
Имипенем/меропенем	12	0*	0*	64	2	0
Гентамицин/тобрамицин	12	58*	0*	64	95	0
Амикацин	12	0*	42*	64	91	3
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	12	58*	17*	64	6	0
Множественная устойчивость ^б	12	58*	НП	64	6	НП

НП = не применимо.

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

^а В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

^б Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и/или офлоксацин), цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон и/или цефтазидим) и аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 7.3 Уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., выделенных из образцов крови и СМЖ в Косове^а, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	R (%)	I (%)	N	R (%)	I (%)
Пиперациллин-тазобактам	13	46*	0*	НП	НП	НП
Цефтазидим	13	23*	0*	НП	НП	НП
Цефепим	13	38*	0*	НП	НП	НП
Имипенем/меропенем	13	77*	0*	70	89	0
Гентамицин/тобрамицин	13	69*	0*	70	90	0
Амикацин	13	46*	23*	70	89	0
Ципрофлоксацин/левофлоксацин	13	54*	0*	70	87	0
Множественная устойчивость ^б	13	62*	НП	70	87	НП

НП = не применимо.

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

^а В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

^б Множественная устойчивость *P. aeruginosa* определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 или более групп противомикробных препаратов: пиперациллин-тазобактам, цефтазидим, фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Множественная устойчивость *Acinetobacter* spp. определяется как сочетанная устойчивость по меньшей мере к одному представителю из 3 групп противомикробных препаратов: фторхинолоны (ципрофлоксацин и/или левофлоксацин), аминогликозиды (гентамицин и/или тобрамицин) и карбапенемы (имипенем и/или меропенем). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 7.4 Уровни устойчивости *S. aureus*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Косове^а, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. aureus</i>		
	N	R (%)	I (%)
MRSA ^б	26	58*	НП
Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин	26	0*	0*
Ванкомицин	26	0*	0*
Рифампицин	26	0*	0*
Линезолид	26	0*	НП

НП = не применимо.

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

^а В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

^б Штаммы учитывают как MRSA, если они устойчивы к цефоспитуину или, если данных по цефоспитуину нет, к оксациллину.

Таблица 7.5 Уровни устойчивости *S. pneumoniae*, выделенных из образцов крови и СМЖ в Косове^a, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>S. pneumoniae</i>			
	N	R (%)	I (%)	I+R (%)
Пенициллин ^b	4	НП	НП	50*
Цефотаксим/цефтриаксон	4	0*	0*	НП
Левифлоксацин/моксифлоксацин	4	0*	0*	НП
Эритромицин/klarитромицин/азитромицин	4	50*	0*	НП
Множественная устойчивость ^c	4	НП	НП	50*

НП = не применимо.

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

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

^b Суммарную долю изолятов, обладающих чувствительностью при увеличенной экспозиции или устойчивостью к пенициллину (I+R), определяют на основе чувствительности к пенициллину или, если данных по пенициллину нет, к оксациллину. При менингите долю I+R следует интерпретировать как долю R. При всех инфекциях (кроме менингита) долю I+R следует интерпретировать как долю устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа. В данном докладе термин "изоляты недикого типа, устойчивые к пенициллину" относится к изолятам *S. pneumoniae*, которым в местных лабораториях присвоены категории I или R на том основании, что значения МПК пенициллина превышают 0,06 мг/л, то есть значение для изолятов дикого типа. Анализ основан на качественном определении категорий восприимчивости S, I и R, поскольку информация о количественном определении чувствительности в большинстве данных отсутствует. Если лаборатории используют рекомендации EUCAST, такой подход позволяет корректно идентифицировать все изоляты *S. pneumoniae* недикого типа, устойчивые к пенициллину (то есть I/R). Однако если лаборатории используют методологию CLSI, то изоляты, попадающие в категорию чувствительных (S) к бензилпенициллину, могут относиться к недикому типу, поскольку пограничное значение чувствительности к пенициллину для всех инфекций (кроме менингита) составляет ≤ 2 мг/л. Из-за этого ограничения фактическая доля устойчивости к пенициллину изолятов недикого типа *S. pneumoniae* может быть выше, чем указано в приведенной таблице.

^c Множественная устойчивость определяется как сочетанная устойчивость изолятов недикого типа к пенициллину и устойчивость [R] к макролидам (эритромицин, klarитромицин и/или азитромицин). Изоляты с отсутствующими данными по одной или нескольким группам антибиотиков исключаются из анализа множественной устойчивости.

Таблица 7.6 Уровни устойчивости *E. faecalis* и *E. faecium* выделенных из образцов крови и СМЖ в Косове^a, 2018 г.

Антибиотик (группа)	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	N	R (%)	I (I%)	N	R (%)	I (I%)
Ампициллин/амоксциллин	9	0*	0*	5	100*	0*
Гентамицин, высокая концентрация	9	67*	0*	5	100*	0*
Ванкомицин	9	0*	0*	5	80*	0*
Линезолид	9	0*	0*	5	0*	0*

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

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

7.1.3 Вывод

Данные из Косова¹ оцениваются как данные уровня В на основе следующих сильных сторон и ограничений, касающихся их качества и репрезентативности.

Сильные стороны:

- сеть характеризуется хорошим географическим охватом и охватом населения и включает больницы разных типов (хотя представлены данные только для одной больницы, оказывающей третичную медицинскую помощь);
- результаты ТЧА представляются надежными и сопоставимыми.

Ограничения:

- репрезентативность результатов ограничена из-за чрезмерной представленности тяжело больных и ранее получавших лечение пациентов, а также новорожденных, причем все эти категории сосредоточены в одной высокоспециализированной больнице в Приштине;
- из-за небольшого числа изолятов наблюдаемые доли устойчивости больше подвержены случайным вариациям (например, в результате внутрибольничных вспышек).

С учетом недостаточно высокого качества данных представленные доли устойчивости следует интерпретировать с осторожностью, и их не стоит распространять на любого пациента с инвазивной инфекцией в Косове¹, особенно на взрослых людей и пациентов с внебольничными инфекциями.

Тем не менее, несмотря на небольшое число исследованных изолятов, в популяции отобранных пациентов обнаружены высокие уровни устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим/цефтриаксон) и аминогликозидам (гентамицин/тобрамицин) у *E. coli* и очень высокие – у *K. pneumoniae* (табл. 7.2). В то же время доля изолятов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам (имипенем/меропенем), была ниже, чем в соседних странах (рис. 2.5). Высокие уровни устойчивости *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. вызывают озабоченность и могут отражать распространение устойчивых клонов в учреждениях здравоохранения (табл. 7.3). Доля MRSA вызывала опасения и была выше, чем в большинстве близлежащих к Косову¹ стран (табл. 7.4, рис. 2.8). Получено слишком мало данных для интерпретации результатов определения чувствительности к антибиотикам *Salmonella* spp. (изоляты отсутствуют), *S. pneumoniae* (табл. 7.5), *E. faecalis* и *E. faecium* (табл. 7.6).



Глава

8

Организация эпиднадзора за УПП

В этой главе описывается прогресс, достигнутый в Республике Молдова и Таджикистане при создании национальных систем эпиднадзора за УПП. Обе страны в 2019 г. впервые ответили на запрос на представление данных в CAESAR. Хотя полученные данные пока не соответствуют необходимым требованиям и не могут быть включены в этот доклад, страны сделали важный шаг на пути создания национальных сетей эпиднадзора за УПП. Эти достижения заслуживают внимания и признания. В этой главе кратко обсуждаются характеристики систем здравоохранения двух стран, которые могут сыграть роль в организации стандартной микробиологической диагностики и основанного на лабораторных исследованиях эпиднадзора, а также рассматриваются важные, уже сделанные шаги и трудности, с которыми пришлось столкнуться.

8.1 Республика Молдова

8.1.1 Состояние здравоохранение и здоровье населения

Республика Молдова несет двойное бремя болезней, поскольку в последние десятилетия наблюдается стабильный рост показателей как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. В 2017 г. основными причинами потери лет жизни из-за преждевременной смертности были ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и цирроз печени (1). Инфекционные болезни, борьба с которыми является критически важной в Республике Молдова, представлены туберкулезом и ВИЧ/СПИДом (2).

Расходы на здравоохранение выросли более чем в 3 раза по сравнению с 2000 г., когда они по оценкам составляли 123 долл. США на душу населения. Однако общие расходы на здравоохранение в абсолютном выражении (паритет покупательной способности долл. США) остаются очень низкими по сравнению с другими странами Европейского региона, и это значительно ограничивает объем пакета предоставляемых населению услуг и влияет на их качество. Доля государственных расходов в процентах от валового внутреннего продукта в Республике Молдова также значительно ниже, чем в других странах Европейского региона ВОЗ, в то время как доля частных расходов довольно высока. Такая ситуация особенно тяжела для самых бедных слоев населения, которые часто подвержены риску катастрофически высоких расходов на медицинскую помощь.

Отмечается нехватка врачей и среднего медицинского персонала. Это особенно касается врачей общей практики: в 2017 г. в Республике Молдова было 49 семейных врачей на 100 000 населения (3). Для сравнения, в 28 странах ЕС средний показатель составляет 92 на 100 000 населения (4). Дополнительная информация о стране приведена в таблице 8.1.

Все застрахованные жители Республики Молдова получают одинаковый пакет льгот по схеме микрострахования, и все они имеют доступ к одному и тому же пакету первичной медицинской помощи независимо от наличия страховки. Однако существует значительная несбалансированность страхового покрытия, что неизбежно приводит к неравенству в доступе к услугам. Пакеты льгот, как и во многих других частях Региона, не включают рутинное микробиологическое диагностическое тестирование. При этом стоимость такого тестирования часто превосходит затраты на схемы лечения теми антибиотиками, которые широко используются для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами, подлежащими эпиднадзору за УПП.

Таблица 8.1 Республика Молдова – выбранные индикаторы

Индикатор	Значение
Население ^a	2 681 734
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении (годы) ^b	72,3
Коэффициент смертности в возрасте до 5 лет (число смертей на 1000 живорождений) ^b	16
Общие расходы на здравоохранение в расчете на душу населения (паритет покупательной способности долл. США) ^b	514
Принадлежность к группе стран с определенным уровнем дохода по классификации Всемирного банка ^c	Доход ниже среднего уровня
Валовой национальный доход на душу населения (долл. США) ^b	2240
Доля физических лиц, использующих Интернет (%) ^d	76

^a National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova (5).

^b Европейское региональное бюро ВОЗ (6).

^c World Bank (7).

^d World Bank Open Data [online database]. Washington (DC): World Bank; 2019 (<https://data.worldbank.org/>, accessed 4 November 2019) (8).

8.1.2 Состояние эпиднадзора за УПП

Процесс создания национальной сети эпиднадзора за УПП в Республике Молдова включал некоторые важные шаги, первый из которых обеспечивал участие заинтересованных сторон, а второй – разработку административных процедур. При этом первый шаг играл важную роль, содействуя выполнению второго. Действительно, все соответствующие заинтересованные стороны приложили серьезные усилия для гармонизации лабораторных стандартов и методологии эпиднадзора, а также для отстаивания преимуществ участия в национальной сети эпиднадзора. Кроме того, на начальной стадии процесса был организован совместный семинар с участием различных заинтересованных экспертов – микробиологов, эпидемиологов, клиницистов и представителей регулирующих органов – при этом микробиологи приняли участие в специальном тренинге по методологии EUCAST. Одновременно с этими мероприятиями Министерство здравоохранения, труда и социальной защиты при участии координатора по проблеме УПП инициировало разработку национальной системы. В результате был выпущен министерский приказ и произошло официальное назначение ответственных лиц и организаций, в том числе, координатора по УПП и референс-лаборатории. Своевременное оформление управления сетью было ключевым фактором успеха в ее дальнейшем развитии. Одобрение правительством в 2019 г. проекта национальной программы по профилактике и борьбе с УПП будет создавать благоприятные условия для дальнейшего укрепления системы эпиднадзора и других инициатив по профилактике и контролю УПП.

В настоящее время в сеть входят 12 государственных лабораторий: 10 лабораторий общественного здравоохранения и 2 клинические лаборатории. Каждая из лабораторий общественного здравоохранения обслуживает несколько районных больниц первичной медицинской помощи. Это означает, что приходится транспортировать образцы из районов в одну из этих 10 лабораторий. Клинические лаборатории обслуживают 2 больницы, оказывающие вторичную и третичную медицинскую помощь. Участие в сети происходит на добровольной основе и, в принципе, открыто как для государственных, так и для частных лабораторий. За счет гибких расходов частные лаборатории нередко могут предоставлять государственным больницам услуги микробиологической диагностики по более конкурентной рыночной цене. Сейчас это способствует снижению доступности данных по УПП, полученных в отдельных лабораториях. В то же время отсутствует четкая система направлений между больницами разного уровня – местными, районными и национальными. Это затрудняет передачу образцов крови и проведение подтверждающего тестирования.

8.1.3 Проблемы

Основная проблема, знакомая многим странам Региона – это небольшое число получаемых гемокультур. В связи с этим Республика Молдова проявила интерес к участию в проекте, подтверждающем важность практического применения стандартных методов диагностики для эпиднадзора за УПП (PoP-проект) (9), чтобы пропагандировать полезность таких микробиологических методов диагностики, как культуральное исследование и ТЧА в диагностическом обследовании при подозрении на инфекцию кровотока. В конечном счете PoP-проект предназначен для содействия более частому и систематическому использованию гемокультур диагностическими службами и, соответственно, для повышения качества медицинской помощи пациентам и эпиднадзора за УПП. Управление данными и система отчетности на уровне национальной референс-лаборатории, по-видимому, организованы достаточно профессионально. Однако данные, получаемые из периферийных лабораторий сети, пока нуждаются в дальнейших усовершенствованиях. Кроме того, необходимо наращивание потенциала на всех уровнях управления данными. Лишь немногие лаборатории систематически используют лабораторное программное обеспечение для ввода и хранения результатов, при этом до сих пор широко применяется сбор данных на бумажных носителях.

Снабжение остается непростой задачей, что особенно касается закупок лабораторных расходных материалов. Несмотря на введение централизованного подхода к закупкам для всех государственных лабораторий общественного здравоохранения, в последние годы из-за бюджетных ограничений и отсутствия строгих критериев качества часто закупаются некачественные материалы, например, диски с противомикробными препаратами. Больничные лаборатории сами отвечают за закупку расходных и других материалов, но при этом сталкиваются со сходными проблемами качества закупаемых продуктов.

Наконец, серьезными препятствиями для комплексной реализации эпиднадзора за УПП остаются нехватка бюджетных средств и кадровых ресурсов. В этом смысле желательно иметь доступ к специальным государственным фондам для обеспечения надлежащего функционирования референс-лаборатории и сети эпиднадзора.

8.1.4 Следующие шаги

В настоящее время в состав национальной сети эпиднадзора за УПП входят только государственные лаборатории. В будущем планируется активно вовлекать в сеть эпиднадзора больше частных лабораторий. С этой целью предполагается приглашать заинтересованные стороны на совещания участников национальной сети, делиться с ними информацией и показывать преимущества вхождения в сеть (например, возможность участия в BOK).

Среди наиболее важных преимуществ участия в национальной сети эпиднадзора за УПП – обучение на рабочем месте в лаборатории и участие в BOK CAESAR. Национальное мероприятие BOK проводится дважды в год, но включает исследование лишь небольшого числа микроорганизмов. Для преодоления трудностей, связанных с нехваткой бюджетных средств и кадров, было бы желательно предложить лабораториям, планирующим войти в состав сети, начать брать на себя часть расходов на мероприятия и вносить свой вклад, используя собственные ресурсы.

8.2 Таджикистан

8.2.1 Состояние здравоохранения и здоровье населения

В Таджикистане бремя инфекционных заболеваний выше, чем в других странах Центральной Азии. В 2017 г. основные причины потери лет жизни из-за преждевременной смертности включали инфекции нижних дыхательных путей, неонатальные нарушения и ишемическую болезнь сердца (10). Из 25 наиболее важных причин бремени болезней, определенных в соответствии с показателем потерянных лет здоровой жизни (DALY), за период с 1990 г. по 2010 г. в наибольшей степени (на 75%) снизилась заболеваемость диареей. Дополнительная информация о стране представлена в таблице 8.2.

Table 8.2 Таджикистан – выбранные индикаторы

Индикатор	Значение
Население ^a	9 321 000
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении (годы) ^b	69,7
Коэффициент смертности в возрасте до 5 лет (число смертей на 1000 живорождений) ^b	45
Общие расходы на здравоохранение в расчете на душу населения (паритет покупательной способности долл. США) ^b	185
Принадлежность к группе стран с определенным уровнем дохода по классификации Всемирного банка ^c	Низкий уровень дохода
Валовой национальный доход на душу населения (долл. США) ^b	1280
Доля физических лиц, использующих Интернет (%) ^c	22

^a Population Division, United Nations Department of Economic and Social Affairs (12).

^b Европейское региональное бюро ВОЗ (6).

^c World Bank (7).

Хотя правительство Таджикистана поддерживает финансирование здравоохранения в целом на уровне областей, региональных административных подразделений и местных органов власти, самыми важными источниками этого финансирования являются официальные и неофициальные наличные платежи и внешние ресурсы.

Основная часть государственных затрат на здравоохранение по-прежнему приходится на стационарную медицинскую помощь, хотя в последние годы возрастала доля ресурсов, выделяемых на первичную медицинскую помощь (11). Расходы на душу населения в абсолютном выражении до сих пор остаются самыми низкими среди других стран Европейского региона ВОЗ. Процентная доля государственных расходов в общем объеме расходов на здравоохранение также одна из самых низких. Базовый пакет льгот был принят в 2007 г., но пока он применялся только в ограниченном числе пилотных районов.

Базовый пакет льгот (2014–2016 гг.) не включает использование гемокультур для диагностики бактериальных инфекций и определения чувствительности патогенов к противомикробным препаратам (11). Кроме того, не существует оценки затрат на использование на национальном уровне методологии EUCAST для ТЧА. Служба государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ЦГСЭН) Таджикистана отвечает за публикацию статистических данных здравоохранения по инфекционным болезням. Однако в настоящее время эта служба страдает от нехватки технических возможностей и ресурсов. Например, широкая сеть ЦГСЭН, включающая более 100 лабораторий, не полностью укомплектована персоналом и не может выполнять большую часть возложенных на нее обязанностей из-за отсутствия основного оборудования. Следует также отметить, что государственные службы здравоохранения разделены на несколько вертикальных структур и программ, каждая из которых практикует собственную систему сбора данных.

8.2.2 Состояние эпиднадзора за УПП

В 2018 г. в Таджикистане достигнута важная веха в создании национальной сети эпиднадзора за УПП – разработан и принят Национальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам на 2018–2022 гг. Одна из основных целей плана состоит в “укреплении знаний и доказательной базы с помощью эпиднадзора и исследований” (13). Центральным компонентом в достижении этой цели является развитие широкой национальной сети эпиднадзора за УПП.

В настоящее время в Таджикистане имеется 101 бактериологическая лаборатория, 63 из которых работают в структуре ЦГСЭН, а 38 входят в состав государственных больниц. После распада Советского Союза и последовавшей гражданской войны финансирование и снабжение национальной лабораторной системы серьезно пострадало от существенного сокращения государственных выплат, что непосредственно сказалось на мероприятиях в сфере эпиднадзора за УПП. И по сей день многие лаборатории еще не в состоянии проводить ТЧА, а сообщение результатов в сеть эпиднадзора происходит крайне нерегулярно. Большинство лабораторий ЦГСЭН в плохом состоянии, однако некоторые лаборатории, расположенные в больницах, смогли вложить средства в улучшение помещений, оборудования и материалов. Руководства и стандартные операционные процедуры для ТЧА и интерпретации результатов часто не обновлялись десятилетиями.

Только 6 из 101 бактериологической лаборатории Таджикистана в настоящее время внедряют стандарты и методологию EUCAST. Пять из этих лабораторий расположены в Душанбе, и одна – в Хороге. В целом, одна из основных проблем – использование многими лабораториями некачественных расходных материалов и не отвечающих стандартам методов.

В соответствии с национальным планом действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам в 2018 г. национальная референс-лаборатория была назначена ведущей референс-лабораторией, ответственной за создание при технической поддержке ВОЗ системы дозорного эпиднадзора за УПП. Роль общего координатора по всем вопросам УПП была возложена на Службу государственного надзора здравоохранения и социальной защиты населения.

После создания сети эпиднадзора началось ежегодное проведение совещаний с участием различных заинтересованных сторон, включая эпидемиологов, врачей-инфекционистов и сотрудников лабораторий. На совещаниях обсуждалось участие Таджикистана в сети CAESAR и все связанные с этим мероприятия в сфере эпиднадзора и лабораторного обучения. Эти встречи предоставили участникам важную возможность обмена данными по УПП и взаимодействия с коллегами из научного сообщества. В декабре 2017 г. 30 сотрудников лабораторий участвовали в первом лабораторном курсе по УПП, на котором их ознакомили с методами и руководствами EUCAST.

Кроме того, в 2018–2019 гг. при технической поддержке, предоставленной ВОЗ и международными партнерами, а также сотрудничающими центрами, проведено три цикла обучения. В задачи этих циклов входило внедрение стандартных методов микробиологической диагностики, создание в стране механизмов дозорного эпиднадзора за УПП и ознакомление со стандартами EUCAST и PoP-проектом. В состав участников 3 циклов обучения входили 12 лабораторных работников из национальной референс-лаборатории и 4 отобранных больниц, расположенных в Душанбе.

8.2.3 Проблемы

Таджикистан все еще сталкивается с рядом проблем при организации и укреплении сети эпиднадзора за УПП. Крайне важно заручиться более широкой и стабильной политической поддержкой, которая может способствовать расширению сети эпиднадзора и финансированию закупки качественных лабораторных материалов.

Главная проблема связана с нехваткой квалифицированного персонала, что ограничивает возможности сети по увеличению географического охвата и расширению спектра деятельности. В частности, малочисленность обученного персонала затрудняет увеличение числа входящих в сеть лабораторий и больниц и числа обрабатываемых клинических образцов. Предстоит еще немало сделать, чтобы обеспечить регулярное общение и твердое доверие между персоналом лабораторий и врачами по вопросам качества стандартной микробиологической диагностики.

Вышеупомянутая проблема с закупкой лабораторных материалов затрудняет проведение более систематического и широко распространенного тестирования. Эта проблема является не только финансовой (нехватка ресурсов), но и структурной (ограниченное число поставщиков из-за небольшого объема местного рынка и барьеров для иностранных производителей).

Наконец, на этой начальной стадии Таджикистан должен заняться пересмотром национальных нормативных документов, чтобы адаптировать протоколы, руководства и стандартные операционные процедуры для микробиологической диагностики в соответствии с последними рекомендациями.

8.2.4 Следующие шаги

План на ближайшие годы включает в себя ряд мер по укреплению имеющегося потенциала сети эпиднадзора с одновременным осуществлением соответствующих мероприятий, направленных на увеличение размера и расширения охвата сетью. В первую очередь необходимо создать национальный лабораторный комитет для координации функций сети эпиднадзора за УПП. Кроме того, крайне важно пересмотреть каналы закупок лабораторных материалов и финансовые механизмы. Принимая во внимание, что отсутствие унифицированного формата для сбора данных затрудняет обмен информацией в рамках национальной сети, один из следующих шагов должен также включать разработку и адаптацию единого формата для сбора данных. Наконец, обмен информацией с сетью может быть улучшен за счет создания системы регулярной отчетности на региональном уровне.

Для решения проблемы ограниченных возможностей проведения культуральных бактериологических исследований и ТЧА в Таджикистане запланировано проведение PoP-проекта. Основная цель проекта – продемонстрировать необходимость применения стандартной диагностики и ТЧА и, в целом, укрепить эпиднадзор за УПП. Кроме того, PoP-проект призван подчеркнуть значение тесных контактов и сотрудничества между клиницистами и микробиологами. Предварительная работа по реализации проекта в Таджикистане началась в мае 2019 г. Первым шагом стало проведение семинаров и тренингов для микробиологов, работающих в тех больницах, которые были выбраны для участия в PoP-проекте. Затем национальный комитет по биоэтике адаптировал и одобрил протокол проекта, и, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социальной защиты населения, была создана координационная группа. В заключение при технической поддержке ВОЗ была организована дополнительная специальная подготовка персонала, закуплены соответствующие материалы и переведены необходимые документы. В частности, протокол PoP-проекта был переведен на русский язык, рабочие документы распечатаны и разосланы персоналу учреждений здравоохранения. Были организованы различные учебные курсы, специально ориентированные на медицинских сестер (по правильной технике взятия образцов крови) и врачей (по критериям отбора пациентов в рамках PoP-проекта). Реализация проекта официально началась в июне 2019 г. В нем приняли участие 4 больницы г. Душанбе: детская, инфекционная и две больницы общего профиля. К настоящему времени в проект включено более 600 пациентов, у 159 из которых получены положительные результаты бактериологического исследования образцов крови.



Глава

9

ВОК CAESAR

9.1 Введение

Внешняя оценка качества (ВОК) – важный инструмент обеспечения качества ТЧА, который демонстрирует обоснованность сопоставления данных, полученных в различных лабораториях в ходе эпиднадзора за УПП.

Ежегодное проведение ВОК для лабораторий, входящих в сеть CAESAR, координируется UK NEQAS, образованной при Национальной инфекционной службе Общественного здравоохранения Англии (Колиндей, Лондон, Соединенное Королевство). ВОК CAESAR проводится одновременно с ВОК EARS-Net, ежегодно организуемой ECDC.

В сотрудничестве с национальными координаторами по УПП и координаторами ВОК UK NEQAS готовит образцы и проводит контроль их качества, а также организует работу логистической системы и отправку образцов в страны и территории. Затем все лаборатории-участники исследуют одни и те же хорошо охарактеризованные образцы и в определенные сроки сообщают полученные результаты. Оценка этих результатов проводится при условии, что данные, собранные лабораториями-участниками из всех стран/территорий, являются достоверными и могут быть объединены для общего анализа.

Все лаборатории-участники получают сообщения от UK NEQAS, в которых рассматривается выполнение задания каждой из лабораторий в сравнении со всеми другими лабораториями, участвовавшими в ВОК CAESAR, а также с лабораториями, входящими в национальную сеть эпиднадзора. Это позволяет провести независимую оценку работы лабораторий и выявить существующие проблемы.

Основные задачи ВОК CAESAR состоят в том, чтобы оценить:

- правильность результатов ТЧА, сообщенных лабораториями-участниками;
- способность лабораторий правильно идентифицировать исследуемые штаммы;
- сопоставимость точности результатов идентификации и ТЧА, полученных в разных лабораториях, а также в разных странах/территориях.

Многие страны и территории, в настоящее время представляющие данные в CAESAR, начинали с участия в ежегодных мероприятиях ВОК, что позволило сформировать основу сети, в которой референс-лаборатория по УПП обычно играет роль местного координатора, получая образцы от UK NEQAS и рассылая их лабораториям-участникам, входящим в местную сеть.

С другой стороны, для стран/территорий, уже представляющих данные в CAESAR, ежегодное проведение ВОК служит скорее целям обучения. В ходе этого мероприятия лаборатории получают тщательно отобранные тестовые штаммы, обычно обладающие недавно появившимися механизмами устойчивости, например, *S. aureus*, содержащий ген *mecC* (образец 3685, 2016 г.), или *E. coli* с геном *mcr-1* (образцы 4326, 2017 г. и 4928, 2018 г.). Как правило, лаборатории готовят из этих хорошо изученных штаммов маточные культуры и в дальнейшем используют их для контроля качества.

Кроме того, ВОК работает как инструмент самообучения, позволяя лабораториям провести самооценку, используя как общие данные, так и индивидуальные отчеты, подготовленные UK NEQAS для каждой лаборатории-участника. Критическая оценка отчета по ВОК должна стать существенным компонентом системы управления качеством. Для снижения числа ошибок или их полной ликвидации необходимо рассмотреть и всесторонне проанализировать каждый ошибочный результат, обнаруженный в отчете по ВОК. Следует выявить факторы, послужившие причиной возникновения ошибок и принять меры для исправления ситуации.

Странам, которые пока еще не представляют данные в CAESAR, участие в BOK CAESAR помогает укрепить лабораторный потенциал для формирования первоначального варианта национальной сети лабораторий, которая со временем будет преобразована в национальную сеть эпиднадзора за УПП.

В этой главе описываются результаты BOK CAESAR, полученные в 2018 г., и подводятся итоги первых шести лет проведения BOK CAESAR (2013–2018 гг.).

9.2 BOK CAESAR, 2018 г.

Подготовлена панель из 6 лиофилизированных изолятов. Контроль качества образцов, проведенный UK NEQAS, обнаружил полное совпадение результатов, подтвержденное в 2 экспертных референс-лабораториях. Панель включала следующие штаммы: *E. faecium* (образец 4926), *K. pneumoniae* (образец 4927), *E. coli* (образец 4928), *S. aureus* (образец 4929), *P. aeruginosa* (образец 4930), и *S. pneumoniae* (образец 4931). Панели для BOK были отправлены 10 сентября 2018 г. всем лабораториям-участникам в 18 странах или территориях, входящих в сеть CAESAR. Участников просили вернуть результаты в течение 4 недель. Результаты вернули 257 из 287 (90%) участников из 17 стран и территорий: Албания – 10 лабораторий из 10, Армения – 11 из 11, Беларусь – 12 из 13, Босния и Герцеговина – 10 из 10, Грузия – 17 из 17, Кыргызстан – 6 из 6, Республика Молдова – 14 из 14, Российская Федерация – 33 из 53, Северная Македония – 17 из 18, Сербия – 24 из 24, Таджикистан – 6 из 7, Туркменистан – 4 из 4, Турция – 67 из 71, Узбекистан – 6 из 6, Украина – 5 из 5, Черногория – 8 из 8 и Косово¹ – 7 из 7. Лаборатории из Азербайджана (n = 3) не смогли принять участие в программе BOK 2018 г. из-за задержки с доставкой образцов.

9.2.1 Используемые методы и рекомендации

На рисунке 9.1 показано распределение методов и рекомендаций, использованных лабораториями-участниками при исследовании образцов, присланных для BOK. Все участники следовали международным рекомендациям: CLSI (10%) и EUCAST (90%). Только один вид рекомендаций использовали 10 стран и территорий. Все лаборатории-участники из Албании, Кыргызстана, Республики Молдова, Северной Македонии, Сербии, Таджикистана, Узбекистана, Украины и Косово¹ применяли рекомендации EUCAST, а все лаборатории-участники из Туркменистана следовали рекомендациям CLSI.

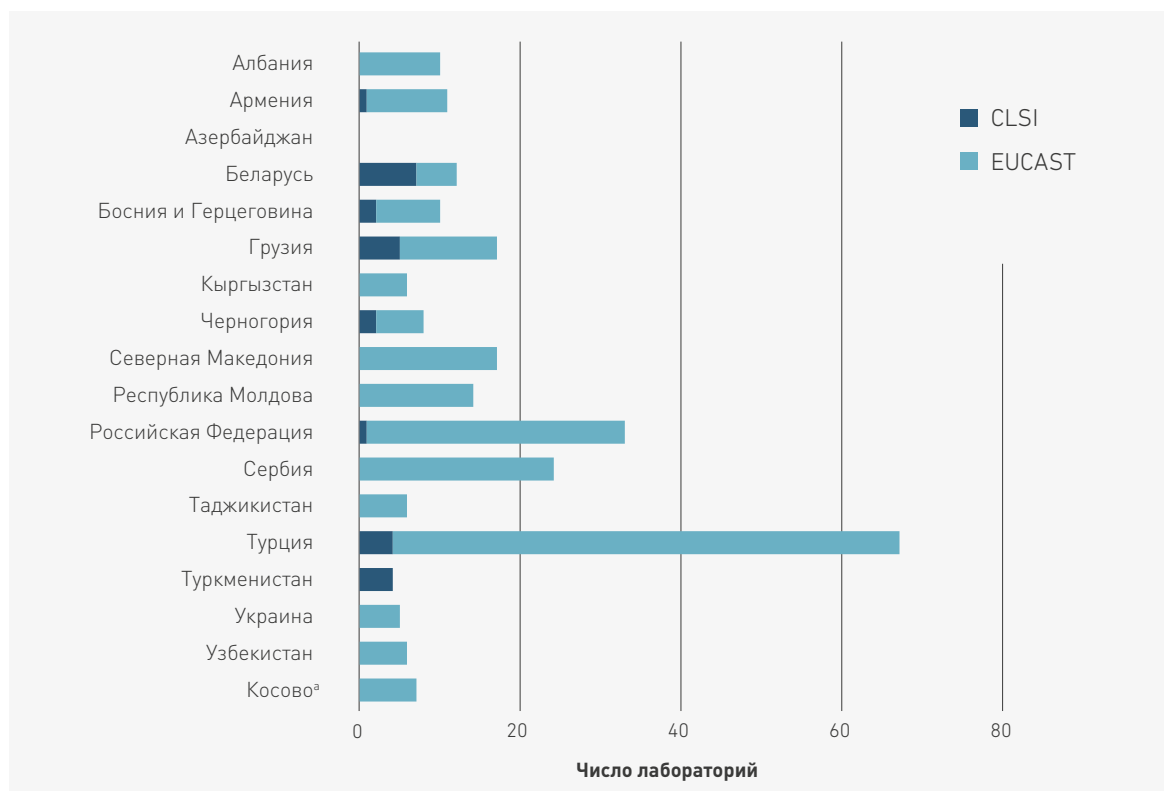
Среди 257 участников, указавших методы ТЧА, использованные при исследовании штаммов, 150 (58%) лабораторий использовали диско-диффузионный метод определения чувствительности, а 107 (42%) – полуавтоматические анализаторы (рис. 9.2).

9.2.2 Результаты тестирования чувствительности к противомикробным препаратам

Результаты, полученные лабораториями-участниками, сопоставляли, анализировали и представляли в виде индивидуальных лабораторных отчетов, которые были доступны на защищенном веб-сайте UK NEQAS. Отчеты содержат результаты, полученные каждой из лабораторий, а также результаты всех лабораторий, участвовавших в программе BOK. Таким образом, лаборатории имеют возможность сравнить соответствующие данные. Лаборатории могут в любое время получить доступ к своим отчетам, а также скачать и распечатать их копии. Из-за проблем с представлением результатов в электронном виде 5 лабораторий из Таджикистана не смогли представить свои данные онлайн с использованием платформы для ввода результатов UK NEQAS. Тем не менее данные поступили в координационную группу CAESAR, были проанализированы и включены в эту главу.

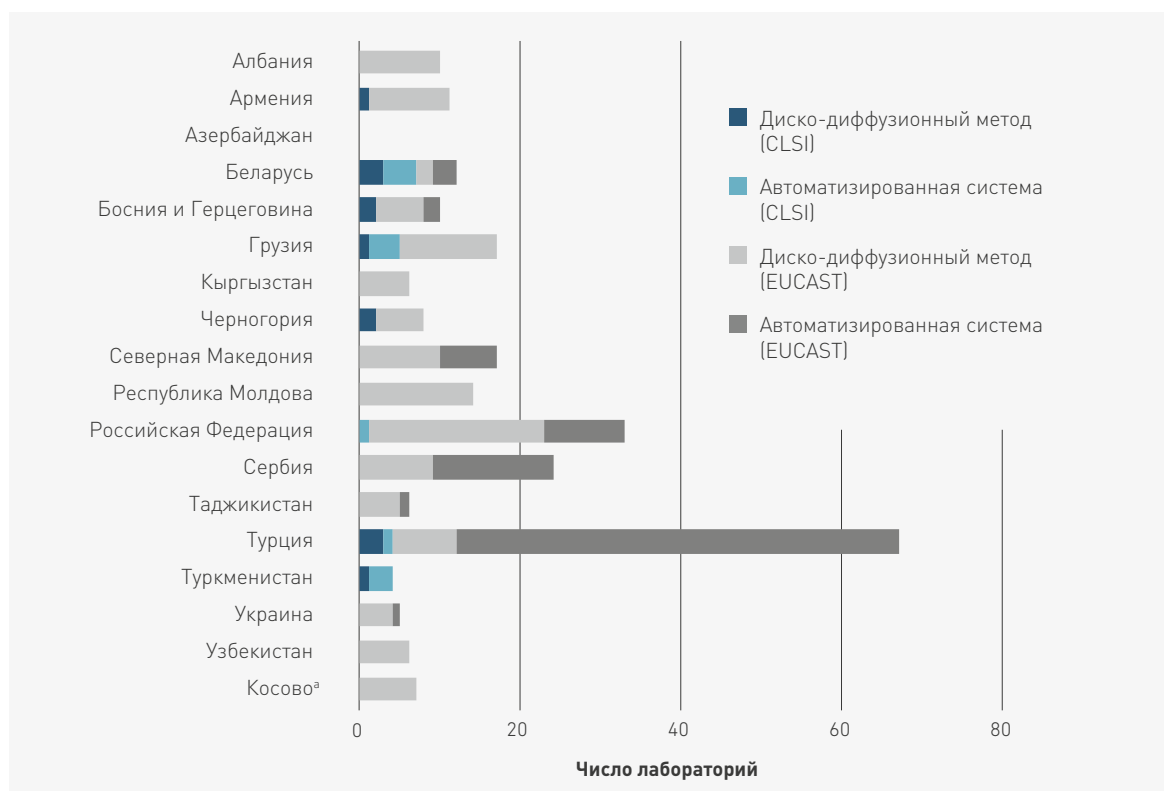
¹ Все ссылки на Косово следует понимать как ссылки на Косово в соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

Рис. 9.1 Число лабораторий и тип использованных рекомендаций; в разбивке по странам и территориям



^а В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

Рис. 9.2 Число лабораторий и метод тестирования чувствительности; в разбивке по странам и территориям



^а В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

В целом, работа лабораторий оценивалась как очень хорошая и соответствовала уровню, наблюдавшемуся в предыдущих исследованиях для ВОК среди участников из Европейского региона. Основные проблемы включали:

- определение пограничной чувствительности к цефалоспорином 3-го поколения и карбапенемам у *K. pneumoniae* (образец 4927) и к цефтазидиму у *P. aeruginosa* (образец 4930);
- определение чувствительности к бета-лактамам у *S. pneumoniae* (образец 4931);
- определение чувствительности к комбинированным препаратам, включавшим бета-лактамы антибиотики и ингибиторы бета-лактамаз [в частности, к амоксициллин-клавулановой кислоте у *E. coli* (образец 4928) и к пиперациллин-тазобактаму у *P. aeruginosa* (образец 4930)];
- определение устойчивости высокого уровня к аминогликозидам у *E. faecium* (образец 4926); и выявление новых механизмов устойчивости [например, устойчивость низкого уровня к колистину, опосредованная наличием гена *mec-1* у *E. coli* (образец 4928)].

В таблице 9.1 перечислены разосланные для проведения ВОК образцы и указаны их важные характеристики, касающиеся чувствительности к противомикробным препаратам. Отдельные изоляты описаны более подробно на следующих страницах; результаты в разбивке по странам или территориям приведены в таблицах 9.2–9.7. Восприимчивость изолятов к действию тестируемых противомикробных препаратов определялась как чувствительность при стандартном режиме дозирования (S), чувствительность при увеличенной экспозиции (I) или устойчивость (R).

Образец 4926 содержал штамм *E. faecium*, устойчивый к амоксициллину, ампициллину, тейкопланину и ванкомицину, но не демонстрировавший высокий уровень устойчивости к гентамицину.

Отмечалась очень хорошая согласованность результатов при тестировании чувствительности к амоксициллину, ампициллину, тейкопланину и ванкомицину, но не при определении высокого уровня устойчивости к гентамицину (МПК >512 мг/л). Даже несмотря на то, что МПК гентамицина для этого штамма составляла 32 мг/л, что свидетельствовало о чувствительности к высокой концентрации гентамицина, 89 (34,6%) лабораторий-участников сообщили, что штамм устойчив к высокой концентрации этого антибиотика. Правильный результат был представлен 120 лабораториями (46,7%). В то же время 48 лабораторий (18,7%) не смогли сообщить никакого результата определения чувствительности к этому препарату, что указывает на нехватку соответствующих лабораторных возможностей.

Правильную идентификацию штамма на уровне вида продемонстрировали 233 участника (91%), однако целый ряд лабораторий прислали неверные результаты идентификации (*E. faecalis*, $n = 10$; *E. gallinarum*, $n = 1$; *Streptococcus* spp., $n = 4$; и *S. epidermidis*, $n = 1$) или смогли идентифицировать изолят только на уровне рода (*Enterococcus* spp., $n = 6$). Ошибки скорее всего связаны с нехваткой лабораторных возможностей идентификации *Enterococcus* spp. на уровне вида, особенно при использовании стандартных методов идентификации. Две лаборатории не представили результат идентификации этого штамма или из-за отсутствия условий для выращивания штамма в лаборатории, или из-за невозможности достижения удовлетворительной видовой идентификации.

Образец 4927 содержал штамм *K. pneumoniae*, продуцирующий фермент OXA-48. Штамм обладал чувствительностью к аминогликозидам, фторхинолонам и колистину. Восприимчивость к цефалоспорином 3-го поколения характеризовалась как S/I, к карбапенемам – I/R и к амоксициллину, ампициллину и комбинациям бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз – R.

Значения МПК, близкие к пограничным, стали причиной плохой согласованности результатов для цефалоспоринов 3-го поколения (МПК = 2 мг/л), цефтриаксона (МПК = 1 мг/л) и цефтазидима (МПК = 1 мг/л), а также для таких карбапенемов, как имипенем (МПК = 4 мг/л) и меропенем (МПК = 4 мг/л).

Для этого штамма МПК как имипенема, так и меропенема, составляла 4 мг/л, что соответствовало категории I согласно стандартам EUCAST и категории R при использовании пограничных значений CLSI.

Таблица 9.1 Образцы, разосланные в 2018 г. для BOK CAESAR, оценка работы лабораторий по видовой идентификации и важные характеристики, касающиеся чувствительности штаммов к противомикробным препаратам

Номер образца	Микроорганизм	Доля (%) лабораторий-участников (n = 257), правильно идентифицировавших штамм		Ошибки идентификации на уровне вида	Важные характеристики штамма, касающиеся чувствительности к противомикробным препаратам
		%	n		
4926	<i>E. faecium</i>	91	233	<i>E. faecalis</i> (n = 10) <i>Enterococcus</i> spp. (n = 6) <i>E. gallinarum</i> (n = 1) <i>Streptococcus</i> spp. (n = 4) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (n = 1) Результат не представлен (n = 2)	Устойчивость к амоксициллину, ампициллину, тейкопланину и ванкомицину, но отсутствие высокого уровня устойчивости к гентамицину
4927	<i>K. pneumoniae</i>	96	247	<i>Klebsiella oxytoca</i> (n = 1) <i>Klebsiella</i> spp. (n = 4) <i>Enterobacteriales</i> spp. (n = 1) <i>P. aeruginosa</i> (n = 2) Результат не представлен (n = 2)	Штамм продуцирует карбапенемазу OXA-48
4928	<i>E. coli</i>	97	249	<i>Enterobacteriales</i> spp. (n = 1) <i>P. aeruginosa</i> (n = 1) <i>E. faecalis</i> (n = 1) <i>Enterococcus</i> spp. (n = 1) Результат не представлен (n = 4)	Наличие гена <i>mcr-1</i> (МПК колистина = 4 мг/л). МПК амоксициллин-клавулановой кислоты совпадает с пограничным значением чувствительности (8 мг/л)
4929	<i>S. aureus</i>	97	248	<i>S. epidermidis</i> (n = 2) Коагулазонегативные <i>Staphylococcus</i> spp. (n = 1) <i>Streptococcus</i> spp. (n = 2) Результат не представлен (n = 4)	Устойчивость к метициллину (MRSA)
4930	<i>P. aeruginosa</i>	95	244	<i>Pseudomonas</i> spp. (n = 6) <i>Acinetobacter baumannii</i> (n = 1) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n = 1) <i>Proteus</i> spp. (n = 2) Результат не представлен (n = 3)	Устойчивость к карбапенемам и фторхинолонам
4931	<i>S. pneumoniae</i>	94	241	<i>Streptococcus mitis</i> (n = 2) <i>Streptococcus salivarius</i> (n = 4) <i>Streptococcus</i> spp. (n = 1) <i>Streptococcus</i> группы <i>viridans</i> (n = 1) <i>S. epidermidis</i> (n = 2) <i>Klebsiella</i> spp. (n = 2) Результат не представлен (n = 4)	Сниженная чувствительность к цефотаксиму и цефтриаксону. Чувствительность к фторхинолонам и устойчивость к клиндамицину, эритромицину и пенициллину.

Из лабораторий, представивших результаты тестирования этих 2 агентов и использовавших клинические пограничные значения EUCAST и CLSI, 42,3% и 48% лабораторий соответственно сообщили верные данные для имипенема, а 39,2% и 31,8% лабораторий – для меропенема.

Правильную идентификацию на уровне вида продемонстрировали 247 (96%) лабораторий-участников, и только в нескольких случаях видовая идентификация была неверной (*K. oxytoca*, n = 1; и *P. aeruginosa*, n = 2). Кроме этого, 4 лаборатории ошибочно определили, что штамм относится к *Klebsiella* spp., 1 лаборатория – к *Enterobacteriales* spp., а 2 лаборатории не прислали данных по идентификации этого штамма. Это свидетельствует о нехватке лабораторных мощностей для проведения видовой идентификации, а также об ошибочном применении методов, приводящем к неверной идентификации.

Таблица 9.2 *E. faecium* (образец 4926): МПК и ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильный результат; в разбивке по странам и территориям

Агент	Диапазон МПК (мг/л), референс-лаборатория	Ожидаемая интерпретация	Лаборатории, представившие правильный результат (%)																	
			Албания (10)	Армения (11)	Беларусь (12)	Босния и Герцеговина (10)	Грузия (17)	Кыргызстан (6)	Республика Молдова (14)	Российская Федерация (33)	Северная Македония (17)	Сербия (24)	Таджикистан (6)	Туркменистан (4)	Турция (67)	Узбекистан (6)	Украина (5)	Черногория (8)	Косово ^a (7)	
Идентификация	–	–	60	100	100	90	94	67	100	94	100	100	100	17	100	97	100	100	88	43
Амоксициллин	–	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	–	100	–	100	100	100	100
Ампициллин	>8	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	100	100	100	100
Гентамицин (высокий уровень устойчивости микроорганизма)	32	Отрицат./Отрицат.	75	100	20	67	7	–	71	59	50	61	67	–	51	83	100	83	100	
Тейкопланин	>32	R/R	75	100	100	89	100	–	100	–	93	100	–	–	100	100	100	–	–	
Ванкомицин	>32	R/R	89	100	100	100	100	100	100	97	94	100	–	100	100	100	100	100	100	

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).
Результаты приведены только в тех случаях, если их представили ≥50% лабораторий страны или территории.

Образец 4928 содержал штамм *E. coli*, несущий ген *mcr-1* и демонстрирующий устойчивость к амоксициллину, ампициллину, фторхинолонам и колистину.

Ожидаемый результат: чувствительность к амоксициллин-клавулановой кислоте при использовании пограничных значений EUCAST и CLSI, но МПК (8 мг/л) совпадает с пограничным значением чувствительности. Этот ожидаемый результат для амоксициллин-клавулановой кислоты представили только 51,7% лабораторий.

Интересно, что 2 лаборатории, заявившие об использовании рекомендаций EUCAST, сообщили, что штамм относится к категории I по отношению к амоксициллин-клавулановой кислоте. Однако в таблицах клинических пограничных значений, выпущенных EUCAST в 2018 г., категория I в отношении амоксициллин-клавулановой кислоты отсутствует. Этим двум лабораториям, возможно, следует пересмотреть и обновить свою методологию.

Отмечалась плохая согласованность результатов в сообщениях о чувствительности к колистину. В этом случае ожидалось выявление устойчивости (референтное значение МПК для этого штамма = 4 мг/л, пограничное значение EUCAST >2 мг/л). Об устойчивости штамма сообщили 40,9% лабораторий. CLSI не приводит пограничных значений концентрации колистина для *E. coli*, а EUCAST рекомендует для тестирования чувствительности к колистину только определение МПК методом микроразведений в бульоне. Неверный результат определения чувствительности к колистину, полученный значительной долей лабораторий (105 из 229; 45,9%) при использовании методологии EUCAST, явно указывает на то, что тестирование чувствительности к колистину продолжает оставаться проблемой для обычных клинических микробиологических лабораторий. В то же время 15 из 124 лабораторий (12,1%), сообщивших о тестировании чувствительности к колистину с использованием методологии EUCAST, заявили, что в данном случае применяли диско-диффузионный метод.

Правильная идентификация на уровне вида была достигнута в 249 (97%) лабораториях. Наблюдалось лишь незначительное число ошибок: *P. aeruginosa*, *n* = 1; *E. faecalis*, *n* = 1; и *Enterococcus* spp., *n* = 1.

Таблица 9.3 *K. pneumoniae* (образец 4927): МПК и ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильный результат; в разбивке по странам и территориям

Агент	Диапазон МПК (мг/л), референс-лаборатория	Ожидаемая интерпретация EUCAST/ CLSI	Лаборатории, представившие правильный результат (%)																
			Албания (10)	Армения (11)	Беларусь (12)	Босния и Герцеговина (10)	Грузия (17)	Кыргызстан (6)	Республика Молдова (14)	Российская Федерация (33)	Северная Македония (17)	Сербия (24)	Таджикистан (6)	Туркменистан (4)	Турция (67)	Узбекистан (6)	Украина (5)	Черногория (8)	Косово* (7)
Идентификация	-	-	100	100	100	90	100	100	100	97	100	100	100	33	100	99	100	100	86
Амикацин	0,5–2	S/S	100	100	100	100	100	67	100	100	100	100	67	100	99	83	100	100	100
Амоксициллин	≥128	R/R	100	100	-	100	92	100	100	-	93	100	-	-	-	100	100	100	100
Амоксициллин-клавулановая кислота ^b	≥128	R/R	100	100	100	100	100	100	100	96	100	100	-	100	100	100	100	100	86
Ампициллин	≥128	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96	33	100	100	100	100	100	86
Цефотаксим	2	I/I	0	40	9	20	0	0	14	29	14	50	-	0	-	83	80	75	29
Цефтазидим	1	S/S	50	46	36	90	94	0	14	64	94	100	-	0	67	17	80	100	71
Цефтриаксон	1	S/S	50	82	27	56	94	50	50	33	79	91	83	0	61	33	20	50	100
Ципрофлоксацин	0,03	S/S	88	100	100	90	82	100	93	93	100	100	83	100	98	83	100	100	100
Колистин	≤0,25	S/-	-	71	100	100	-	-	-	-	92	95	-	-	98	83	100	-	-
Эртапенем	8–64	R/R	83	100	89	100	100	0	21	100	91	100	-	50	100	0	100	86	-
Гентамицин	0,25–0,5	S/S	100	100	100	100	100	67	100	90	100	100	83	100	99	100	100	100	100
Имипенем	4	I/R	25	9	73	40	12	50	29	38	59	57	-	33	52	33	40	50	43
Левифлоксацин ^c	-	S/S	100	100	100	100	100	100	100	92	100	100	-	100	97	100	100	100	100
Меропенем	4	I/R	38	9	55	30	6	33	14	24	29	61	-	50	54	0	80	57	40
Офлоксацин ^c	-	S/S	83	100	100	-	100	100	93	-	100	100	-	0	-	83	100	100	100
Пиперациллин-тазобактам	≥128	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	-	100	100	100	100	100
Тобрамицин	0,25	S/S	100	100	100	100	100	100	100	85	100	100	-	100	-	100	100	100	100

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

^b Референтные значения МПК для амоксициллин-клавулановой кислоты относятся к тестам с фиксированной концентрацией клавулановой кислоты 2 мг/л.

^c Результаты основаны на согласованных данных, полученных участниками, поскольку результаты референс-лаборатории были недоступны. Результаты приведены только в тех случаях, если их представили ≥ 50% лабораторий страны или территории.

Еще одна лаборатория отнесла этот штамм к *Enterobacteriales* spp., а 4 лаборатории не представили результатов идентификации.

Образец 4929 содержал штамм MRSA, устойчивый к бета-лактамам, эритромицину, клиндамицину, фторхинолонам, гентамицину и рифампицину.

Общая согласованность результатов при выявлении устойчивости к метициллину была очень высокой; 225 из 227 лабораторий (99,1%), представивших результаты тестирования цефокситина, правильно определили устойчивость штамма к этому препарату. Из 30 оставшихся лабораторий 17 сообщили

Таблица 9.4 *E. coli* (образец 4928): МПК и ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильный результат; в разбивке по странам и территориям

Агент	Диапазон МПК (мг/л), референс-лаборатория	Ожидаемая интерпретация EUCAST/ CLSI	Лаборатории, представившие правильный результат (%)																
			Албания (10)	Армения (11)	Беларусь (12)	Босния и Герцеговина (10)	Грузия (17)	Кыргызстан (6)	Республика Молдова (14)	Российская Федерация (33)	Северная Македония (17)	Сербия (24)	Таджикистан (6)	Туркменистан (4)	Турция (67)	Узбекистан (6)	Украина (5)	Черногория (8)	Косово* (7)
Идентификация	–	–	90	100	100	100	100	100	100	94	100	100	33	100	100	100	100	88	100
Амикацин	≤4	S/S	71	100	100	100	100	67	100	97	100	100	50	100	99	100	100	100	100
Амоксициллин	>32	R/R	100	100	–	100	–	100	100	–	100	100	–	100	–	100	100	100	100
Амоксициллин-клавулановая кислота ^b	8	S/S	50	0	83	80	71	50	14	79	75	73	–	0	37	0	0	50	86
Ампициллин	>32	R/R	100	91	92	100	100	100	100	100	100	100	75	100	100	100	100	100	100
Цефотаксим	≤0,5	S/S	100	100	75	90	100	100	100	86	100	100	–	–	–	67	100	100	100
Цефтазидим	≤0,5	S/S	75	91	80	90	100	33	86	93	100	100	–	100	97	67	100	88	100
Цефтриаксон	0,12	S/S	75	100	91	100	88	100	100	82	100	100	83	100	98	67	100	100	100
Ципрофлоксацин	>2	R/R	88	100	100	90	100	100	100	97	100	100	67	100	100	83	100	100	100
Колистин	4	R/–	–	100	14	33	–	–	–	–	50	32	–	–	43	0	50	–	–
Эртапенем	≤0,12	S/S	100	100	100	87	100	100	71	92	100	100	–	50	97	33	100	71	60
Гентамицин	≤0,5	S/S	71	100	92	90	88	67	100	87	100	100	83	100	99	100	100	100	100
Имипенем	≤0,5	S/S	75	55	100	100	94	50	79	97	100	100	–	0	100	33	80	100	100
Левифлоксацин ^c	–	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	–	100	94	67	100	88	–
Меропенем	≤0,12	S/S	88	100	100	100	100	83	43	97	100	100	–	100	100	67	100	100	60
Офлоксацин ^c	–	R/R	100	100	100	–	100	100	100	–	100	100	–	–	–	83	100	100	100
Пиперациллин-тазобактам	4	S/S	100	100	100	90	100	67	79	71	100	100	–	100	94	17	100	75	83
Тобрамицин	≤2	S/S	88	100	100	100	100	100	100	83	100	100	–	100	–	83	100	100	60

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

^b Референтные значения МПК для амоксициллин-клавулановой кислоты относятся к тестам с фиксированной концентрацией клавулановой кислоты 2 мг/л.

^c Результаты основаны на согласованных данных, полученных участниками, поскольку результаты референс-лаборатории были недоступны. Результаты приведены только в тех случаях, если их представили ≥ 50% лабораторий страны или территории.

результаты определения МПК оксациллина и сделали правильный вывод об устойчивости штамма к оксациллину. Не сообщили данных об устойчивости к метициллину (на основании определения чувствительности к цефокситину и/или оксациллину) 13 (5%) лабораторий.

Правильный ответ относительно устойчивости этого штамма к метициллину дали 257 лабораторий (приблизительно 94%). Это явное улучшение по сравнению с прошлогодними результатами выявления устойчивости к метициллину у другого штамма *S. aureus* (образец 4324), при исследовании которого 16% лабораторий-участников не смогли обнаружить устойчивость к цефокситину.

Среди лабораторий, сообщивших о чувствительности штамма к ванкомицину (n = 200), 2 лаборатории прислали результаты диско-диффузионного метода, хотя чувствительность *S. aureus* к ванкомицину

должна тестироваться только методом определения МПК. Лабораториям, использующим в качестве стандартного метода ТЧА диско-диффузионный метод, следует при определении чувствительности изолятов *S. aureus* к ванкомицину переходить на определение МПК, применяя, например, градиентные тест-полоски с ванкомицином.

Правильной идентификации штамма на уровне вида удалось добиться 248 лабораториям (97%). Наблюдалось лишь небольшое число случаев неверной идентификации: *S. epidermidis*, $n = 2$; коагулазонегативные виды *Staphylococcus*, $n = 1$; и *Streptococcus* spp., $n = 2$. Не представили результатов идентификации этого штамма 4 лаборатории.

Образец 4930 был штаммом *P. aeruginosa*, чувствительным к аминогликозидам, цефтазидиму, пиперациллин-тазобактаму и колистину. Штамм обладал устойчивостью к имипенему, меропенему, цiproфлоксацину и левофлоксацину.

Лаборатории-участники продемонстрировали отличную согласованность результатов для амикацина, имипенема, меропенема, цiproфлоксацина и левофлоксацина и удовлетворительную – для тобрамицина и гентамицина. Однако у лабораторий возникли проблемы с ТЧА при исследовании цефтазидима (МПК = 4 мг/л), пиперациллин-тазобактама (МПК = 16 мг/л) и колистина (МПК = 1 и 2 мг/л при независимом

Таблица 9.5 *S. aureus* (образец 4929): МПК и ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильный результат; в разбивке по странам и территориям

Агент	Диапазон МПК (мг/л), референс-лаборатория	Ожидаемая интерпретация EUCAST/ CLSI	Лаборатории, представившие правильный результат (%)																
			Албания (10)	Армения (11)	Беларусь (12)	Босния и Герцеговина (10)	Грузия (17)	Кыргызстан (6)	Республика Молдова (14)	Российская Федерация (33)	Северная Македония (17)	Сербия (24)	Таджикистан (6)	Туркменистан (4)	Турция (67)	Узбекистан (6)	Украина (5)	Черногория (8)	Косово ^a (7)
Идентификация	-	-	80	100	100	100	100	100	100	94	100	100	50	100	99	100	100	100	86
Цефокситин	>64	R/R	88	100	100	100	100	100	100	100	100	100	-	-	100	83	100	100	100
Цiproфлоксацин	≥128	R/R	100	100	100	100	100	100	100	94	100	100	50	100	99	67	100	100	100
Клиндамицин	≥128	R/R	100	100	91	100	100	100	100	100	100	100	-	100	100	67	100	100	100
Эритромицин	≥128	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	50	100	98	67	100	100	100
Фузидиевая кислота	0,06–0,12	S/-	-	86	100	100	-	-	100	-	100	100	-	-	100	83	100	100	100
Гентамицин	64	R/R	75	100	100	100	88	100	71	97	100	100	67	100	96	83	100	88	100
Линезолид	1–2	S/S	-	100	100	88	100	100	100	100	100	100	-	100	97	83	100	100	-
Оксациллин	-	R/R	-	100	100	100	-	-	-	-	100	100	-	100	100	80	100	100	100
Пенициллин	>64	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	-	100	98	83	100	100	100
Рифампицин	≥128	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	-	100	100	83	100	100	100
Тейкопланин	≤0,25–0,5	S/S	-	100	91	100	-	-	100	-	93	100	-	-	94	100	100	-	-
Тетрациклин	≤0,12–0,25	S/S	67	100	100	100	100	100	100	95	100	100	-	100	98	100	100	100	100
Ванкомицин	1	S/S	-	100	92	100	89	-	100	96	88	96	-	67	96	100	100	83	-

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).
Результаты приведены только в тех случаях, если их представили ≥ 50% лабораторий страны или территории.

определении двумя референс-лабораториями). Штамм попадает в категорию S в отношении этих препаратов по стандартам как EUCAST, так и CLSI.

Результаты определения чувствительности к цефтазидиму сообщили 244 лаборатории, из которых 138 (56,6%) верно определили категорию штамма как S. Данные о чувствительности к пиперациллин-тазобактаму представили 227 лабораторий, 108 (47,6%) из которых справедливо отнесли штамм к категории S. Цефтазидим и пиперациллин-тазобактам относятся к противомикробным препаратам первой линии, применяемым при лечении инфекций, вызванных *P. aeruginosa*. Ошибочное сообщение о нечувствительности штамма к этим основным препаратам может привести к использованию агентов, характеризующихся более широким спектром действия или повышенной токсичностью.

Результаты определения чувствительности к колистину характеризовались очень высокой согласованностью: 126 из 138 лабораторий (91,3%) сообщили правильные результаты о принадлежности штамма к категории S. В то же время 119 лабораторий (46,3%) не смогли представить результаты тестирования чувствительности к колистину.

Идентификация штамма была выполнена удовлетворительно; 244 лабораторий (95%) правильно определили, что это *P. aeruginosa*. Еще 6 лабораторий идентифицировали штамм как *Pseudomonas* spp. Неверная идентификация зафиксирована в 4 лабораториях: *A. baumannii*, *n* = 1; *S. maltophilia*, *n* = 1; и *Proteus* spp., *n* = 2. Не получены результаты идентификации этого штамма из 3 лабораторий.

Таблица 9.6 *P. aeruginosa* (образец 4930): МПК и ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильный результат; в разбивке по странам и территориям

Агент	Диапазон МПК (мг/л), референс-лаборатория	Ожидаемая интерпретация EUCAST/ CLSI	Лаборатории, представившие правильный результат (%)																
			Албания (10)	Армения (11)	Беларусь (12)	Босния и Герцеговина (10)	Грузия (17)	Кыргызстан (6)	Республика Молдова (14)	Российская Федерация (33)	Северная Македония (17)	Сербия (24)	Таджикистан (6)	Туркменистан (4)	Турция (67)	Узбекистан (6)	Украина (5)	Черногория (8)	Косово ^a (7)
Идентификация	–	–	90	100	100	100	100	100	100	94	94	96	67	100	97	100	100	88	86
Амикацин	4	S/S	71	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99	100	100	100	100
Цефтазидим	4	S/S	14	82	70	80	88	33	14	88	88	75	–	100	43	17	60	0	71
Ципрофлоксацин	8–16	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	67	100	100	100	100	100	100
Колистин	1–2	S/S	–	0	100	100	–	–	–	100	100	100	–	–	97	100	100	–	–
Гентамицин	2	S/S	86	100	83	90	100	100	100	94	94	100	83	100	97	67	100	100	86
Имипенем	16	R/R	75	100	100	100	100	100	93	100	100	100	–	100	99	100	100	88	100
Левифлоксацин ^b	–	R/R	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	–	100	100	100	100	100	100
Меропенем	16	R/R	88	100	100	100	100	100	100	100	100	100	–	100	100	100	100	100	100
Пиперациллин-тазобактам	16	S/S	38	64	67	50	100	50	7	35	35	42	–	–	39	0	25	57	71
Тобрамицин	1	S/S	88	100	100	100	100	100	100	94	94	100	–	100	96	67	100	86	100

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

^b Результаты основаны на согласованных данных, полученных участниками, поскольку результаты референс-лаборатории были недоступны. Результаты приведены только в тех случаях, если их представили > 50% лабораторий страны или территории.

Таблица 9.7 *S. pneumoniae* (образец 4931): МПК и ожидаемые результаты, сообщенные референс-лабораториями, и процентная доля лабораторий, представивших правильный результат; в разбивке по странам и территориям

Агент	Диапазон МПК (мг/л), референс-лаборатория	Ожидаемая интерпретация EUCAST/ CLSI	Лаборатории, представившие правильный результат (%)																
			Албания (10)	Армения (11)	Беларусь (12)	Босния и Герцеговина (10)	Грузия (17)	Кыргызстан (6)	Республика Молдова (14)	Российская Федерация (33)	Северная Македония (17)	Сербия (24)	Таджикистан (6)	Туркменистан (4)	Турция (67)	Узбекистан (6)	Украина (5)	Черногория (8)	Косово ^a (7)
Идентификация	-	-	90	100	100	100	100	100	100	85	100	100	33	100	91	100	100	100	100
Цефотаксим	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефотаксим (менингит)	-	I/I	-	-	50	13	0	0	-	-	-	13	-	-	26	20	60	-	0
Цефотаксим (пневмония)	-	I/S	-	-	40	22	44	-	-	-	33	24	-	-	29	40	60	-	0
Цефтриаксон	1-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цефтриаксон (менингит)	-	I/I-R	-	43	67	0	0	0	-	-	11	9	-	-	50	60	0	0	
Цефтриаксон (пневмония)	-	I/S-I	-	43	50	22	44	-	-	-	9	17	-	-	67	60	0	20	
Клиндамицин ^b	-	R/R	83	100	82	88	50	50	86	-	94	88	-	-	78	67	100	63	57
Эритромицин	≥128	R/R	87	100	83	100	88	100	86	88	100	100	-	100	92	100	100	88	83
Левифлоксацин	1	S/S	100	100	83	100	100	100	100	93	94	100	-	100	95	100	100	100	100
Моксифлоксацин	0,12	S/S	100	100	100	100	100	-	100	100	94	100	-	100	94	100	100	100	-
Норфлоксацин ^b	-	S/S	-	100	-	100	-	100	100	100	86	100	-	-	-	100	100	100	-
Пенициллин	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Пенициллин (менингит)	-	R/R	100	-	100	100	-	-	100	100	100	100	-	-	94	83	100	60	50
Пенициллин (пневмония)	-	R/I	-	83	22	10	-	-	8	-	22	4	-	-	26	0	67	0	0

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

^b Результаты основаны на согласованных данных, полученных участниками, поскольку результаты референс-лаборатории были недоступны. Результаты приведены только в тех случаях, если их представили ≥ 50% лабораторий страны или территории.

Образец 4931 содержал штамм *S. pneumoniae*, обладавший чувствительностью к левофлоксацину и моксифлоксацину, но демонстрировавший сниженную чувствительность к цефотаксиму (МПК = 1 мг/л) и цефтриаксону (МПК = 1 и 2 мг/л по независимым данным двух референс-лабораторий), а также устойчивость к эритромицину, клиндамицину и пенициллину (МПК = 4 мг/л).

Достигнута очень хорошая согласованность результатов при определении чувствительности к левофлоксацину и моксифлоксацину; правильные результаты для левофлоксацина представили 223 из 229 лабораторий (97,4%), а для моксифлоксацина – 187 из 192 лабораторий (97,4%). Как и в прошлые годы, при использовании категоризации EUCAST наблюдались трудности с определением чувствительности к бета-лактамам антибиотикам штамма *S. pneumoniae* с пониженной чувствительностью к цефотаксиму/цефтриаксону (МПК = 1–2 мг/л) и устойчивостью к пенициллину (МПК = 4 мг/л). Участники считали штамм более чувствительным к каждому из агентов, чем это было на самом деле.

При определении чувствительности к пенициллину для случаев менингита ожидаемым результатом было присвоение штамму категории R согласно клиническим пограничным значениям как EUCAST, так и CLSI. Из 176 лабораторий, приславших результаты, 166 (94,3%) дали правильный ответ. Результаты определения чувствительности к пенициллину при пневмонии (EUCAST – R и CLSI – I) прислали 163 лаборатории. Среди лабораторий, работающих по стандартам EUCAST, правильный результат (R) сообщили 32 из 144 лабораторий (22,2%). Среди лабораторий, использующих рекомендации CLSI, правильный результат (I) был получен от 2 из 19 лабораторий (10,5%), в то время как 9 из 19 лабораторий (47,4%) дали ответ S.

Сходные проблемы были обнаружены при определении чувствительности к цефотаксиму и цефтриаксону при менингите и пневмонии. В случаях менингита правильный результат для цефотаксима (I по стандартам как EUCAST, так и CLSI) был представлен 27 из 134 лабораторий (20,1%), в то время как 82 из 134 лабораторий (61,2%) дали ответ S. В случаях пневмонии правильные результаты для цефотаксима (EUCAST – I и CLSI – S) показали 38 из 133 лабораторий (28,6%). Наблюдаемая низкая согласованность была в первую очередь связана с вкладом лабораторий, использующих рекомендации EUCAST, среди которых 71,8% лабораторий (84 из 117) сообщили результат S. Для случаев менингита правильный ответ для цефтриаксона (EUCAST – I и CLSI – I или R) дали 28 из 144 лабораторий (19,4%). Для случаев пневмонии правильный результат для цефтриаксона (EUCAST – I и CLSI – S или I) представили 36 из 141 лаборатории (25,5%). При этом 96 из 126 лабораторий (76,2%), использующих методологию EUCAST, дали ответ S.

Правильная идентификация штамма на уровне вида была сделана в 241 (94%) лаборатории. При этом в ряде случаев отмечалась неправильная идентификация: *S. mitis*, $n = 2$; *S. salivarius*, $n = 4$; *S. epidermidis*, $n = 2$; и *Klebsiella* spp., $n = 2$. Кроме того, одна лаборатория определила штамм как *Streptococcus* spp., а другая – как штамм *Streptococcus* группы *viridans*. Результаты идентификации этого штамма не были представлены 4 лабораториями.

9.3 Краткий обзор BOK CAESAR за первые шесть лет (2013–2018 гг.)

Программа внешней оценки качества (BOK) проводится CAESAR совместно с UK NEQAS, начиная с 2013 г. При этом используется одна и та же методология, что позволяет оценить достигнутый с течением времени прогресс.

9.3.1 Расширение сети BOK CAESAR

В период 2013–2018 гг. число лабораторий, участвующих в BOK CAESAR, постоянно увеличивалось, и в настоящее время насчитывается 287 лабораторий-участников из 18 стран и территорий (табл. 9.8). Программа BOK CAESAR стартовала в 2013 г. при участии 128 лабораторий из 8 стран и территорий (Беларусь, Грузия, Кыргызстан, Северная Македония, Сербия, Турция, Черногория и Косово¹). В 2014 г. с присоединением 4 стран (Азербайджан, Албания, Босния и Герцеговина и Российская Федерация) число лабораторий-участников возросло до 184. В 2015 г. к сети присоединились Республика Молдова, Таджикистан и Туркменистан, а число лабораторий, участвующих в BOK CAESAR, достигло 252. В 2016 г. еще 3 страны (Армения, Узбекистан и Украина) были включены в программу BOK, а число участвующих лабораторий выросло до 272. Начиная с 2016 г., к программе BOK не присоединилась ни одна новая страна, а число участников в 2017 г. и 2018 г. составило соответственно 290 и 287.

9.3.2 Разосланные штаммы и работа лабораторий по их правильной идентификации

В целом, работу лабораторий-участников по идентификации образцов на уровне вида можно признать удовлетворительной. Менее 40% лабораторий используют стандартные методы идентификации, что в ряде случаев приводит к неудачам при идентификации на уровне вида (например, для *Acinetobacter* spp. и *Enterococcus* spp.). Учитывая важную роль этих патогенов в возникновении инфекционных болезней человека и различные профили природной восприимчивости к действию противомикробных

Table 9.8 Страны или территории, участвующие в ВОК CAESAR, 2013–2018 гг.

Страна или территория	Год (число присланных результатов/общее число лабораторий)					
	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Беларусь	8/8	6/8	8/8	9/9	13/13	12/13
Грузия	1/1	5/9	10/10	10/11	0/13 ^b	17/17
Кыргызстан	3/3	5/5	5/5	6/6	6/6	6/6
Черногория	1/1	6/7	8/9	9/10	7/8	8/8
Северная Македония	15/16	13/17	16/17	19/21	19/21	17/18
Сербия	14/14	14/14	14/14	21/22	22/22	24/24
Турция	72/78	68/77	98/106	81/90	81/87	67/71
Косово ^a	6/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7
Албания	–	2/2	6/7	7/9	10/11	10/10
Азербайджан	–	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3 ^b
Босния и Герцеговина	–	4/4	7/7	9/9	10/10	10/10
Российская Федерация	–	26/31	31/39	40/41	33/47	33/53
Республика Молдова	–	–	12/12	12/12	12/12	14/14
Таджикистан	–	–	1/5	4/5	0/5 ^b	6/7
Туркменистан	–	–	3/3	3/3	3/3	4/4
Армения	–	–	–	5/5	11/11	11/11
Украина	–	–	–	3/3	5/5	5/5
Узбекистан	–	–	–	6/6	6/6	6/6
Всего	120/128 [94%]	159/184 [86%]	229/252 [91%]	254/272 [93%]	248/290 [91%] ^c	257/287 [91%] ^c

^a В соответствии с резолюцией Совета Безопасности Организации Объединенных Наций 1244 (1999 г.).

^b Лаборатории Грузии (2017 г.), Таджикистана (2017 г.) и Азербайджана (2018 г.) не смогли принять участие в программе ВОК из-за задержки с доставкой образцов.

^c Процентная доля лабораторий, представивших результаты, была рассчитана только для лабораторий, получивших образцы для ВОК ($n = 272$ в 2017 г., $n = 284$ в 2018 г.).

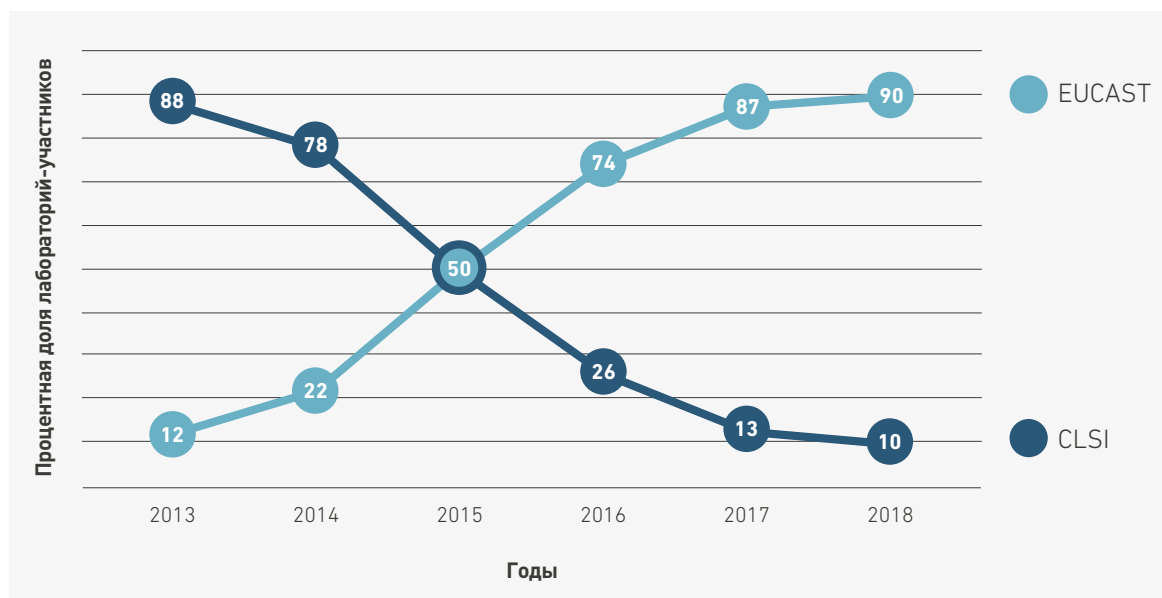
препаратов у разных видов рода, лабораториям следует уделять больше внимания правильной видовой идентификации. Штаммы, разосланные в рамках программы ВОК, и процентная доля лабораторий, получивших правильные результаты идентификации (в разбивке по годам), представлены в таблице 9.9. До сих пор в лаборатории отправляли только штаммы, результаты ТЧА которых собраны в базе данных CAESAR. Во всех 6 исследованиях, проведенных в рамках ВОК, участвовали штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *S. pneumoniae*.

Необходимо внимательнее относиться к процессу обработки изолятов, поскольку некоторые ошибки идентификации, очевидно, возникают за счет контаминации, а также из-за того, что присланные образцы могут быть перепутаны между собой или с другими образцами, имеющимися в лаборатории. Наличие таких нарушений указывает на то, что ошибки могут быть допущены и при анализе клинических образцов.

Таблица 9.9 Образцы, разосланные в ходе проведения ВОК CAESAR, и процентная доля лабораторий-участников, получивших правильный результат идентификации на уровне вида, 2013–2018 гг.

Микроорга- низм	Год											
	2013		2014		2015		2016		2017		2018	
	Номер образца	%	Номер образца	%	Номер образца	%	Номер образца	%	Номер образца	%	Номер образца	%
<i>E. coli</i>	1951	100	2496	100	3092	94	3682	99	4326	99	4928	97
<i>K. pneumoniae</i>	1952	97	2497	92	3089	99	3683	91	4327	98	4927	96
<i>P. aeruginosa</i>	1956	100	–	–	3093	99	3684	100	–	–	4930	95
Комплекс <i>A. baumannii</i>	1950	87	2501	98	–	–	3686	91	4328	96	–	–
<i>S. aureus</i>	1953	100	2498	99	3090	99	3685	98	4324	100	4929	97
<i>S. pneumoniae</i>	1954	99	2499	99	3091	100	3687	98	4323	99	4931	94
<i>E. faecium</i>	–	–	2500	87	–	–	–	–	4325	88	4926	91
<i>E. faecalis</i>	–	–	–	–	3088	98	–	–	–	–	–	–

Рис. 9.3 Тенденции в использовании рекомендаций по ТЧА лабораториями, участвующими в ВОК CAESAR, 2013–2018 гг.



9.3.3 Тенденции использования рекомендаций по ТЧА

С самого начала своего существования CAESAR ставил своей целью сбор надежных и сопоставимых данных эпиднадзора за УПП и содействовал строгому выполнению международных рекомендаций по ТЧА. При проведении первого мероприятия BOK CAESAR в 2013 г. 88% лабораторий-участников указали, что они используют рекомендации CLSI, и 12% – рекомендации EUCAST. Однако в дальнейшем произошел серьезный сдвиг в сторону методологии EUCAST, которую по данным на 2018 г. применяли 90% участвующих в BOK CAESAR лабораторий из 18 стран и территорий (рис. 9.3). Принятию методологии EUCAST в этих учреждениях могло способствовать то, что все документы EUCAST имеются в свободном доступе и переведены на ряд языков, например, на русский, сербский и турецкий.

9.3.4 Перспективы и необходимость усовершенствования

За период 2013–2018 гг. число лабораторий, участвующих в мероприятиях BOK CAESAR, значительно выросло и в настоящее время составляет 287 лабораторий из 18 стран. Следующим приоритетом при движении вперед должно стать укрепление действующих систем обеспечения качества.

Несмотря на большую пользу BOK, это мероприятие – лишь небольшой элемент всесторонней системы обеспечения качества. Большую роль в создании надежной системы обеспечения качества ТЧА играют такие компоненты, как клинически значимые стратегии тестирования, исследование контрольных штаммов для внутреннего (повседневного) контроля качества, обучение персонала, техническая компетентность, верификация результатов ТЧА микроорганизмов, проверка результатов руководителем, стандартизация и ведение документации.

Наиболее важные ограничения BOK CAESAR:

- небольшое число рассылаемых образцов (6 образцов в год);
- образцы не соответствуют изолятам, получаемым в реальных условиях;
- обработка образцов в лабораториях может отличаться от стандартных процедур.

Основное внимание следует уделить укреплению потенциала национальных референс-лабораторий по УПП с тем, чтобы они могли приобрести необходимые компетенции для организации более оперативных национальных мероприятий BOK, адаптированных к потребностям соответствующих систем.



Глава
10

Заключительные комментарии

Публикация пятого ежегодного доклада CAESAR (издание 2019 г.) совпадает с несколькими важными международными инициативами, направленными на поддержку глобальных усилий в борьбе с УПП. В частности, Специальная межучрежденческая координационная группа ООН по устойчивости к противомикробным препаратам (IACG) в 2019 г. выпустила итоговый доклад. IACG была образована в марте 2017 г. после принятия в 2016 г. Политической декларации заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам. Мандат IACG заключается в том, чтобы “обеспечивать практическое руководство подходами, необходимыми для принятия устойчивых и эффективных мер на глобальном уровне по решению проблемы устойчивости к противомикробным препаратам” (1). Рекомендации IACG были представлены Генеральному секретарю ООН, который огласил их на 71-й сессии Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций в сентябре 2019 г. В рекомендациях подчеркнута необходимость использования в борьбе с угрозой УПП подхода “Единое здоровье”, включающего функционирование на национальном уровне “комплексных систем мониторинга и эпиднадзора”. Результаты, достигнутые после создания в 2012 г. сети CAESAR, несомненно свидетельствуют о движении именно в этом направлении и указывают на то, что опыт Европейского региона ВОЗ может считаться наилучшей практикой регионального эпиднадзора за УПП.

Кроме того, за последние 12 месяцев в Европейском регионе ВОЗ произошло такое важное событие, как публикация значимого исследования (2), посвященного бремени инфекционных заболеваний, связанных с устойчивостью к антибиотикам, в странах Европейского союза/Европейской экономической зоны (ЕС/ЕЭЗ). Сравнивая данные 2015 г. с результатами, полученными за последний отчетный период и представленными в текущем ежегодном докладе CAESAR, авторы отметили несколько существенных достижений. Во-первых, все страны, входящие в сеть CAESAR, прилагают постоянные усилия для совершенствования мероприятий, связанных с эпиднадзором. Во-вторых, по сравнению с данными доклада 2018 г. еще одна страна, входящая в сеть, начала сообщать в CAESAR данные по УПП. В результате общее число таких стран/территорий выросло до 12. Еще 2 страны готовятся к тому, чтобы начать систематически представлять данные об устойчивости. В-третьих, число участников BOK CAESAR снова возросло и составило 257 лабораторий из 17 стран/территорий.

После создания сети CAESAR были получены выдающиеся результаты, связанные с реализацией проектов, подтверждающих важность практического применения стандартной диагностики для эпиднадзора за УПП (PoP-проекты). Задача этих проектов – решение проблемы недостаточного использования в клинической практике бактериологической диагностики, что позволяет преодолеть основное препятствие на пути расширения таких сетей эпиднадзора, опирающихся на лабораторные исследования, как CAESAR. Конечная цель проектов – повышение качества медицинской помощи пациентам, госпитализированным с подозрением на инфекцию кровотока. Реализация PoP-проектов в Грузии (2015–2016 гг.) и Армении (2017–2018 гг.) позволила получить первоначальное представление о профилях устойчивости в этих двух странах и в конечном итоге привела к тому, что данные эпиднадзора за УПП были включены в базу данных CAESAR. Интерес членов сети CAESAR к положительному влиянию PoP-проектов постоянно растет. В настоящее время проект впервые осуществляется в странах Центральной Азии (Таджикистане и Узбекистане). Предварительные результаты, полученные в этих двух странах, уже свидетельствуют об укреплении лабораторного потенциала, что, в частности, касается обработки гемокультур и проведения ТЧА. Такой региональный подход вызывает интерес и у стран, не входящих в Европейский регион ВОЗ. Например, возможности реализации аналогичных PoP-проектов рассматриваются в Иордании и Нигерии.

CAESAR – региональная сеть эпиднадзора, действующая в определенных географических рамках. В то же время среди ее членов широко распространено понимание, что создания и укрепления систем эпиднадзора за УПП в Европейском регионе можно достигнуть только путем совместных усилий на международном и глобальном уровнях. В этой связи Европейское региональное бюро ВОЗ и ECDC тесно взаимодействуют, объединяя свои системы отчетности, и планируют в следующем году выпустить совместный доклад по эпиднадзору за УПП в Европейском регионе. Кроме того, важно отметить, что опыт, накопленный сетью CAESAR, был с успехом использован в развитии Глобальной системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS), к которой присоединяется все больше стран, входящих в CAESAR.

Библиография

1. Введение

1. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2011 (EUR/RC61/14; http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/147737/wd14R_AntibioticResistance_111383_lko.pdf?ua=1, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
2. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf>, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
3. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Brussels: European Commission; 2017 (https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf, accessed 28 October 2019).
4. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе. CAESAR, практическое пособие, версия 3.0, 2019. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2019/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-caesar-manual-version-3>, 2019, по состоянию на 18 марта 2020).

2. Карты распространенности УПП в Европейском регионе ВОЗ

1. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [online tool]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019 (<https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>, accessed 28 October 2019).

3. CAESAR – достигнутый прогресс

1. Глобальный мониторинг прогресса, достигнутого странами в борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (УПП): вопросник для самооценки стран (версия 3). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/Tripartite-antimicrobial-resistance-country-self-assessment-questionnaire-2018-RU.pdf?ua=1>, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
2. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf>, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
3. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2011 (EUR/RC61/14; http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/147737/wd14R_AntibioticResistance_111383_lko.pdf?ua=1, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
4. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе. Ежегодный доклад, 2018. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2018 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2018/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-annual-report-2018-2018>, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
5. Global Database for Antimicrobial Resistance Country Self-Assessment [online database]. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/database/en/>, accessed 31 October 2019).

6. Переводы документов EUCAST. В: Европейский комитет по определению чувствительности к противомикробным препаратам [веб-сайт]. Вексьё: Европейский комитет по определению чувствительности к противомикробным препаратам (<http://www.antibiotic.ru/iacmac/ru/info/eucast.shtml>, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
7. National Antimicrobial Susceptibility Testing Committees (NACs). In: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [website]. Växjö: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2017 (<http://www.eucast.org/organization/nac/>, accessed 30 October 2019).
8. EUCAST warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures. In: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [website]. Växjö: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2017 (http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/, accessed 30 October 2019).
9. Åhman J, Matuschek E, Kahlmeter G. The quality of antimicrobial discs from nine manufacturers – EUCAST evaluations in 2014 and 2017. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(3), 346–52. doi:10.1016/j.cmi.2018.05.021.
10. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе. Ежегодный доклад 2014. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2015/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2014>, по состоянию на 18 марта 2020 г.).

4. Сбор и анализ данных

1. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе. CAESAR, практическое пособие, версия 3.0, 2019. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2019/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-caesar-manual-version-3,-2019>, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
2. Antimicrobial resistance (AMR) reporting protocol 2018. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2018 (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/ears-net-reporting-protocol-2018>, accessed 12 September 2019).

6. Данные по УПП, представленные отдельными странами

1. Table 5. Estimations of mid-year population: 2008–2017. In: United Nations Demographic Yearbook 2017. New York: United Nations; 2018 (<https://unstats.un.org/unsd/demographic-social/products/dyb/>, accessed 13 September 2019).

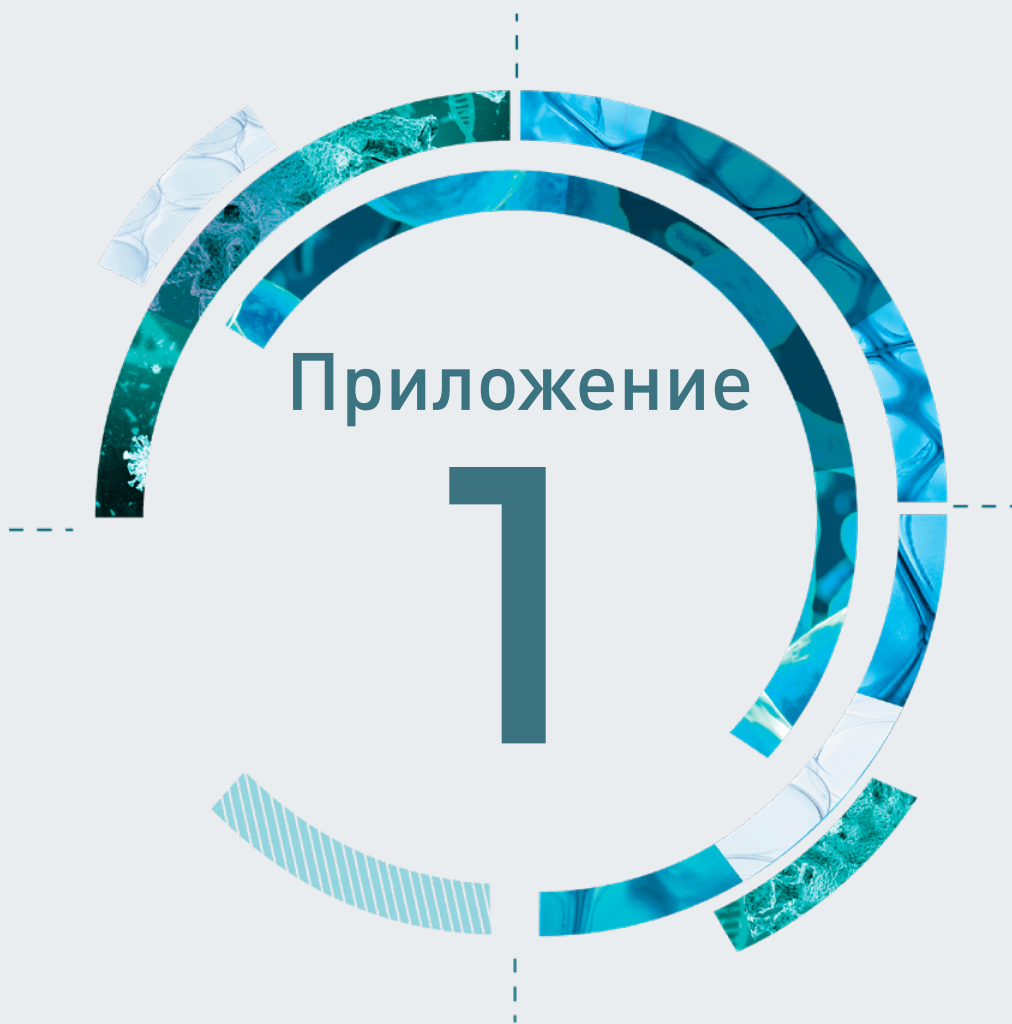
8. Организация эпиднадзора за УПП

1. Global Burden of Disease (GBD). Country profiles; Moldova [online database]. Seattle (WA): Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2018. (<http://www.healthdata.org/moldova>, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
2. Turcanu G, Domete S, Buga M, Richardson E. Republic of Moldova: health system review. *Health Systems in Transition*, 2012; 14(7):1–151.
3. Statistical Yearbook of the Republic of Moldova, 2017. Chisinau: National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova; 2017.
4. Healthcare personnel statistics – physicians. Luxembourg: Eurostat; 2018 (<https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdfscache/37382.pdf>, accessed 4 November 2019).
5. Переписи населения и жилищного фонда в Республике Молдова, 12–25 мая 2014 г. [онлайн-база данных]. Кишинев: Национальное статистическое бюро Республики Молдова; 2019 (<http://recensamant.statistica.md/ru>, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
6. European health for all database [online database]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018 (<https://gateway.euro.who.int/en/datasets/european-health-for-all-database/>, accessed 4 November 2019).

7. Atlas of Sustainable Development Goals 2018. In: World Development Indicators. World Bank Atlas. Washington (DC): World Bank; 2018 с World Bank (<https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/29788> License: CC BY 3.0 IGO, accessed 4 November 2019).
8. World Bank Open Data [online database]. Washington (DC): World Bank; 2019 (<https://data.worldbank.org/>, accessed 4 November 2019).
9. Проект, подтверждающий важность стандартной диагностики для эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (проект PoP) – Протокол, версия 2.0. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2018 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/362621/ProofOfPrinciple-ru.pdf, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
10. Global Burden of Disease (GBD). Country profiles; Tajikistan [online database]. Seattle (WA): Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2018. (<http://www.healthdata.org/tajikistan>, по состоянию на 18 марта 2020 г.).
11. Khodjamurodov G, Sodiqova D, Akkazieva B, Rechel B. Tajikistan: health system review. *Health Systems in Transition*, 2016; 18(1):1–114.
12. World Population Prospects 2019 [online database]. New York: Population Division, United Nations Department of Economic and Social Affairs; 2019 (<https://population.un.org/wpp/>, accessed 4 November 2019).
13. National Action Plan to Tackle Antimicrobial Resistance in the Republic of Tajikistan. Dushanbe: Ministry of Health and Social Protection of Population, Ministry of Agriculture, Committee on Food Security under the Government of the Republic of Tajikistan; 2018.

10. Заключительные комментарии

1. About the UN Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance. In: World Health Organization [website]. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/about/en/>, accessed 30 October 2019).
2. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:56–66 doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4.



Приложение

1

Патогены, подлежащие эпиднадзору в рамках CAESAR

Представленный ниже текст с описанием патогенных микроорганизмов, подлежащих эпиднадзору в рамках CAESAR, был заимствован из документа ВОЗ “Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный доклад по итогам эпиднадзора”, опубликованного в 2014 г. [1], и ежегодного доклада EARS-Net, опубликованного ECDC в 2015 г. [2].

E. coli

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

- самая распространенная причина внебольничных и внутрибольничных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- самая распространенная причина инфекций кровотока у людей всех возрастов;
- ассоциируется с такими инфекциями брюшной полости, как перитонит;
- может вызывать менингит у новорожденных;
- одна из ведущих причин пищевых инфекций в мире.

Обычно источником инфекции, вызванной *E. coli*, является сам заболевший человек (аутоинфекция), хотя штаммы с выраженной устойчивостью или болезнетворные штаммы могут также передаваться при непосредственном контакте с животными, при употреблении в пищу контаминированных продуктов или от человека к человеку).

K. pneumoniae

Как и *E. coli*, бактерии вида *K. pneumoniae* часто колонизируют кишечник человека (особенно у лиц с госпитализацией в анамнезе), а также других позвоночных. Инфекции, вызванные *K. pneumoniae*:

- особенно распространены в стационарах у таких уязвимых пациентов, как недоношенные новорожденные и пациенты с нарушениями функций иммунной системы, диабетом или расстройствами, связанными со злоупотреблением алкоголем, а также у тех, кто получает высокотехнологичную медицинскую помощь;
- обычно проявляются как инфекции мочевыводящих и дыхательных путей, а также как инфекции кровотока у новорожденных;
- распространенная причина инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями;
- могут легко передаваться между пациентами в лечебных учреждениях, вызывая внутрибольничные вспышки, которые часто наблюдаются в 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.

P. aeruginosa

P. aeruginosa:

- неферментирующая грамотрицательная бактерия, повсеместно встречающаяся в водной природной среде;
- является условным патогеном для растений, животных и человека, а также основной причиной инфекции у госпитализированных пациентов с нарушениями местного или системного иммунитета;
- распространенная причина внутрибольничной пневмонии (включая вентилятор-ассоциированную), инфекций кровотока и мочевыводящих путей;
- с трудом поддается контролю в больницах и других учреждениях из-за присущей этому микроорганизму повсеместной распространенности, невероятной приспособляемости и природной устойчивости ко многим моющим, дезинфицирующим и противомикробным препаратам;
- может вызывать хроническую колонизацию у людей с кистозным фиброзом, периодически приводящую к серьезным обострениям болезни, например, бронхолиту и острому респираторному дистресс-синдрому;
- бактерия распространена в ожоговых отделениях, где ее почти невозможно искоренить, используя классические меры инфекционного контроля.

Acinetobacter spp.

Род *Acinetobacter* включает множество видов, которые условно можно разделить на группу *Acinetobacter baumannii* (в нее входят такие виды, как *A. baumannii*, *A. pittii* и *A. nosocomialis*) и группу видов *Acinetobacter*, не относящихся к *baumannii* (включает большое число видов низкой патогенности, распространенных в окружающей среде). Виды, принадлежащие к группе *A. baumannii*:

- идентифицированы как возбудители внутрибольничной пневмонии (в частности, вентилятор-ассоциированной пневмонии), катетер-ассоциированных инфекций кровотока, инфекций мочевыводящих путей, инфекций в области хирургического вмешательства и других видов раневых инфекций;
- не имеют широкого распространения в природе, что контрастирует со множеством других видов рода *Acinetobacter*;
- отличаются низкой частотой носительства на коже и в фекалиях.

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

S. aureus

S. aureus:

- грамположительная бактерия, которая может входить в состав нормальной микробиоты кожи и носовой полости, но также относится к наиболее важным для человека патогенам;
- может вызывать инфекции различной локализации – в первую очередь кожи, мягких тканей, костей и кровотока – и, кроме того, является самой распространенной причиной послеоперационных раневых инфекций;
- некоторые штаммы продуцируют токсичные соединения, которые могут вызывать ряд специфических симптомов, в том числе связанных с синдромом токсического шока и пищевыми отравлениями.

Некоторые эволюционно “успешные” клоны *S. aureus* ответственны за подавляющее большинство случаев трансграничного распространения инфекции и вспышек в учреждениях здравоохранения и во внебольничных условиях. Проведенное недавно структурированное исследование показало, что в странах Европейского союза самыми распространенными среди клонов *S. aureus*, устойчивых к метициллину (MRSA), являются ST22 (EMRSA15), ST225 (New York/Japan), ST8 (US300), ST5 (New York/Japan) и ST8 (South German) [3]. Среди метициллин-чувствительных клонов *S. aureus* в основном распространены ST7, ST15, ST5, ST45 и ST8. Клональную структуру штаммов MRSA и чувствительных к метициллину штаммов *S. aureus* в странах, входящих в сеть CAESAR, еще предстоит определить.

S. pneumoniae

S. pneumoniae:

- ведущая причина внебольничной пневмонии во всем мире, а также одна из основных причин смерти в группе детей моложе 5 лет;
- вызывает другие распространенные нетяжелые, самоограничивающиеся инфекции, например, острый средний отит, но также является причиной таких инвазивных заболеваний, сопровождающихся высокой смертностью, как менингит;
- ассоциируется с самым высоким уровнем летальности среди причин бактериального менингита, причем у выживших после заболевания высока вероятность сохранения постоянных остаточных явлений.

Пневмококковая инфекция является причиной 826 000 случаев смерти [582 000–926 000] среди детей в возрасте 1–59 месяцев; у ВИЧ-отрицательных детей пневмококковая инфекция ответственна за 11% всех летальных случаев в этой возрастной группе; клиническое бремя пневмококковой инфекции сконцентрировано среди самых старых и среди самых молодых категорий населения [4];

Пневмококки обычно обнаруживают в носоглотке при бессимптомном носительстве с уровнем распространенности, зависящим от возраста и региона. Состояние бессимптомного носительства – основная причина распространения инфекции в популяциях, например, среди детей в детских садах.

E. faecium и *E. faecalis*

Enterococcus spp.:

- принадлежат к нормальной бактериальной микробиоте желудочно-кишечного тракта человека и животных; обычно обладают низкой патогенностью, но при некоторых обстоятельствах могут стать причиной инвазивного заболевания;
- могут вести себя не только как условно-патогенные комменсалы, но и как истинные патогены, и вызывать инфекции различной локализации, в том числе эндокардит, инфекции кровотока и мочевыводящих путей; ассоциируются с перитонитом и внутрибрюшными абсцессами;
- способствуют как повышению смертности, так и увеличению продолжительности пребывания пациентов в больнице;
- заявляют о себе как важные внутрибольничные патогены, что подтверждается эпидемиологическими данными, собранными в течение двух последних десятилетий, и проявляется экспансией основного госпитального поликлонального субкластера или клонального комплекса 17 (CC17) *E. faecium*, а также клональных комплексов CC2 и CC9 *E. faecalis*, причем последние выделены от сельскохозяйственных животных;
- очень стойкие и поэтому легко распространяются в больничных условиях, а инфекции, вызванные устойчивыми штаммами, с трудом поддаются лечению.

Причиной подавляющего большинства клинических случаев энтерококковых инфекций у человека являются *E. faecalis* и *E. faecium*. Появление специфических клонов и клональных комплексов *E. faecalis* и *E. faecium* сопровождалось ростом числа штаммов, устойчивых к гликопептидам, и штаммов, обладающих высоким уровнем устойчивости к аминогликозидам. При этом противомикробные препараты именно этих двух классов – одни из немногих лекарственных средств, до сих пор используемых для лечения инфекций человека, вызванных устойчивыми к пенициллину штаммами *E. faecium*.

Salmonella

Salmonella:

- основная причина заболеваний пищевого происхождения во всем мире;
- зоонозный патоген, поэтому его можно обнаружить в кишечнике многих сельскохозяйственных животных, например, домашней птицы и свиней; обычно заражение происходит при употреблении контаминированной воды или таких пищевых продуктов животного происхождения, как недостаточно термически обработанное мясо, домашняя птица, яйца и молоко;
- также может контаминировать поверхность фруктов и овощей после их контакта с фекалиями человека или животных; это может приводить к вспышкам инфекций пищевого происхождения;
- чаще всего вызывает гастроэнтерит, хотя некоторые штаммы, в частности, принадлежащие к серотипам *typhi* и *paratyphi* *Salmonella enterica*, обладают более выраженной инвазивностью и обычно являются причиной брюшного тифа и паратифа – более серьезных инфекций, лечение которых во многих частях мира затруднено из-за устойчивости штаммов к антибиотикам.

CAESAR делает упор на нетифоидные виды *Salmonella*, поскольку именно они являются основными патогенами, вызывающими диарею и передающимися через пищевую цепочку. По непонятным причинам в последние годы во многих странах заболеваемость инфекциями, вызванными нетифоидными сальмонеллами, значительно возросла. На основании одной из оценок высказано предположение, что ежегодная заболеваемость гастроэнтеритом, вызванным нетифоидными серотипами *Salmonella*,

составляет около 94 млн случаев, в результате чего в год погибает 155 000 человек. По результатам данного исследования, подавляющая часть бремени этой болезни приходится на два региона ВОЗ: Регион Юго-Восточной Азии и Регион Западной части Тихого океана [5].

Библиография

1. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en>, accessed 25 September 2018).
2. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015 (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>, accessed 25 September 2018).
3. Albrecht N, Jatzwauk, Slickers P, Ehricht R, Monecke S. Clonal replacement of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a German university hospital over a period of eleven years. PLoS One. 2011;6:e28189.
4. 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;374:893–902.
5. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. Clin Infect Dis. 2010;50(6):882–9. doi:10.1086/650733.



Приложение

2

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 сопровождается риском отклонения от истинного значения за счет случайной или систематической ошибки. Случайное отклонение обусловлено случайной вариацией, возникающей при составлении выборки (отборе) или при измерении. Систематическое отклонение – результат систематических ошибок при сборе, обработке и анализе данных. Систематическое отклонение также называют смещением. В частности, систематическое отклонение может происходить при отборе в ходе формирования выборки пациентов (смещение, связанное с отбором), при обработке образцов в лаборатории (например, ошибка измерения) или при объединении данных для анализа (например, включение в исследование дубликатов 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 пристальное внимание на конкретные детали процесса формирования данных.

Случайная ошибка

Вариация, обусловленная формированием выборки

Случайная ошибка может происходить в результате случайности при каждом отборе индивидуумов из популяции. Например, предположим, что в какой-то больнице еженедельно получают в среднем 11 гемокультур. При подсчете числа пациентов с признаками инфекции кровотока, от которых на протяжении 4 последовательных недель выделяют гемокультуры, можно получить разные показатели для 1-й, 2-й, 3-й и 4-й недель (например, 9, 13, 10 и 12 соответственно). При этом наблюдаемое еженедельное число гемокультур изменяется случайным образом. Случайная вариация может приводить как к завышению, так и к занижению доли устойчивости. Ожидаемая величина отклонения результата от истинного значения за счет случайной ошибки, или статистическая точность измерения, зависит от размера выборки. Чем меньше размер выборки, тем больше возможное отклонение от истинного значения; и напротив, чем больше размер выборки, тем меньше это отклонение.

Вариация измерения

Любое проведение измерений также сопровождается случайными ошибками, возникающими из-за небольших различий в способах применения методик измерения в конкретных опытах. Например, концентрация инокулята, используемого для посева при тестировании чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом, каждый раз изменяется. Случайная вариация концентрации инокулята приводит к увеличению или уменьшению диаметров зон подавления роста. В зависимости от конкретных пограничных значений это может влиять на то, будет ли изолят считаться чувствительным при стандартном режиме дозирования, чувствительным при увеличенной экспозиции или устойчивым. При объединении всех результатов доля устойчивости может оказаться завышенной или заниженной. В целом, это отклонение будет “смесью” отклонений как в одну, так и в другую сторону, которые будут взаимно “гасить” друг друга при объединении данных. Кроме того, эффект от случайно полученных завышенных и заниженных значений будет нивелироваться за счет увеличения размера выборки. При использовании для ТЧА автоматических анализаторов вариация измерения обычно невелика и находится в допустимых пределах. Если исследование проводится вручную, величина ошибки зависит от опыта и квалификации лабораторного работника и тщательности проведения измерений. Случайную вариацию измерения можно минимизировать с помощью стандартизации методик, обучения лабораторного персонала и обеспечения качества исследований.

Систематическая ошибка

Смещение, связанное с методами формирования выборки – отбор учреждений-участников

Для получения репрезентативной для данной страны или территории оценки УПП следует отбирать для участия в системе национального или территориального эпиднадзора лаборатории из городских и сельских районов, расположенных в различных географических и климатических зонах. Необходимо составлять выборки из разных популяций пациентов, находящихся на лечении в больницах/отделениях различного типа. Формирование выборок из особых популяций позволит обобщать результаты только для данной конкретной популяции, что не всегда даст возможность судить о характеристиках общей популяции пациентов.

Смещение, связанное с методами формирования выборки – отбор пациентов

Следует с особой осторожностью интерпретировать данные эпиднадзора, полученные при рутинном диагностическом тестировании. Это касается и результатов, представленных в данном докладе. Поскольку основная цель сбора данных при пассивном эпиднадзоре – это не сам надзор, а выбор лечения пациентов, эти данные по умолчанию смещены в сторону пациентов с более серьезными заболеваниями, пациентов, лечение которых затруднено, или пациентов, у которых с высокой степенью вероятности подозревают наличие инфекций, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к противомикробным препаратам. Это означает, что решение о том, нужно ли получать гемокультуру, принимается, исходя из клинических прогнозов. В то же время в процессе активного эпиднадзора при включении пациентов в выборку обычно используют четкие описания случаев и предпринимают специальные усилия для получения репрезентативной выборки целевой популяции.

Для получения результатов, репрезентативных для целевой выборки, необходимо убедиться, что в выборку включены все пациенты, соответствующие определению случая; для CAESAR должны быть отобраны все пациенты с признаками инфекции кровотока, сепсиса или менингита. Включение в выборку лишь пациентов определенных категорий (например, только пациенты ОРИТ или высокоспециализированных лечебных учреждений) или пациентов с хроническими/рецидивирующими инфекциями, обострениями заболеваний или после неудачного лечения приведет к завышенной оценке доли устойчивости. Это обусловлено тем, что лечение таких пациентов сопровождалось селективным давлением противомикробных агентов, что повышает вероятность развития инфекции, вызванной устойчивым патогеном. Применение микробиологических методов диагностики сопряжено с финансовыми и логистическими ограничениями, не контролируемые системой эпиднадзора. Например, количество гемокультур, которые могут быть получены при оказании стандартной медицинской помощи, будет невелико, если стоимость забора образцов для бактериологических исследований не возмещается медицинской страховкой, а также если врачи не привыкли брать образцы крови у каждого пациента из-за недостаточной мощности лаборатории, или если результаты лабораторных исследований сообщаются им с задержкой и не могут повлиять на принятие клинических решений. Кроме того, забор образцов может происходить уже после начала противомикробной терапии или после самолечения (в условиях широко распространенной безрецептурной продажи антибиотиков, приводящей к сокращению числа инфекций, которые можно успешно лечить антибиотиками первого ряда).

Время получения образцов также может влиять на выявленные доли устойчивости. Специально организованный или удобный для исследователя сбор образцов на протяжении ограниченного периода времени, особенно во время вспышек, приводит к систематическим ошибкам. Любое влияние вспышек заболеваний, вызванных антибиотикоустойчивыми бактериями, или сезонных вариаций можно нивелировать, собирая образцы в течение всего года.

Смещение, связанное с лабораторными методами – ошибка измерения

Как уже упоминалось, вариации показателей наблюдаются при любом проведении измерений. Помимо случайной вариации возможна систематическая ошибка измерения, приводящая к получению ложноотрицательных или ложноположительных результатов. Так происходит завышение или занижение общей доли устойчивости. Систематическая ошибка измерения имеет место при неправильном применении лабораторных методов, использовании некачественных лабораторных материалов, например, слишком старой ростовой среды или дисков для определения чувствительности к противомикробным препаратам с истекшим сроком годности, а также при повреждении или ненадлежащей калибровке автоматических анализаторов.

Важную роль при интерпретации долей устойчивости играет правильная видовая идентификация микроорганизмов. Виды бактерий различаются по клинической значимости, а также способности приобретать устойчивость или наличию природной устойчивости. Иногда налицо явные признаки проблем с идентификацией вида. Например, высокая доля устойчивости *E. faecalis* к ампициллину позволяет предположить, что *E. faecium* ошибочно классифицируется как *E. faecalis*.

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

Важно отметить, что выявление определенных микроорганизмов с высокой устойчивостью или необычных фенотипов устойчивости к противомикробным препаратам (например, представители семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивые к карбапенемам) может потребовать проведения дополнительных подтверждающих тестов. Это необходимо для того, чтобы оценить, являются ли полученные результаты истинными или могут быть следствием лабораторной ошибки. Такая двойная проверка результатов имеет большое значение, так как обнаружение этих типов микроорганизмов может оказать серьезное влияние на эмпирическую противомикробную терапию и политику в области профилактики и контроля инфекций.

Смещение, связанное с лабораторными методами – лабораторные стандарты

Для получения точных результатов тестирования чувствительности к антибиотикам должно проводиться в соответствии с хорошо разработанными и научно обоснованными стандартами. Как EUCAST, так и CLSI предоставляют подробные методологические стандарты для проведения обычного тестирования чувствительности к антибиотикам, подтверждающих тестов, а также интерпретации полученных результатов. Различные стандарты могут отличаться друг от друга по применяемым лабораторным методам и таким критериям интерпретации, как клинически значимые пограничные значения, а также могут изменяться со временем. Это может приводить к получению несопоставимых результатов при оценке тенденций и затруднять сравнение данных, представленных лабораториями или странами, использующими разные стандарты или разные версии стандартов.

Важно, чтобы каждый изолят, включенный в эпиднадзор, проверялся на чувствительность ко всем указанным противомикробным препаратам. Дифференцированный подход или последовательное тестирование (например, определение чувствительности к карбапенемам только в тех случаях, когда обнаружена устойчивость к цефалоспорином 3-го поколения) приводит к завышенной оценке долей устойчивости.

Смещение, связанное с методами объединения и анализа данных

Часто в ходе заболевания отдельных пациентов у них неоднократно берут образцы крови. Это делается с диагностической целью или для оценки ответа на лечение. Повторные гемокультуры с наибольшей вероятностью будут получены именно от пациентов с инфекциями, вызванными устойчивыми микроорганизмами, а не от тех, кто инфицирован патогенами, чувствительными к противомикробным препаратам. Подсчет доли устойчивости с учетом изолятов, полученных повторно от одного и того же пациента, приводит к завышению оценки за счет преобладания устойчивых изолятов. Во избежание этого в анализы CAESAR в течение года включаются только данные по первому изоляту каждого микроорганизма от каждого индивидуума, как это обычно принято при проведении эпиднадзора.

На практике при интерпретации результатов тестирования чувствительности к антибиотикам для сообщения их лечащим врачам часто используются экспертные правила. Например, если обнаружено, что *S. aureus* устойчив к цефокситину, сообщается о его устойчивости ко всем бета-лактамам противомикробным препаратам. Разные лаборатории или системы эпиднадзора могут использовать различные экспертные правила, что затрудняет сопоставление данных, полученных в разных лабораториях или странах. Чтобы избежать систематических ошибок, связанных с применением разных экспертных правил, и стандартизировать интерпретацию результатов, CAESAR собирает все результаты, полученные при тестировании чувствительности к каждому антибиотику.

Рекомендованная литература

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.

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.

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

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
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
Северная Македония
Сербия
Словакия
Словения
Соединенное Королевство
Таджикистан
Туркменистан
Турция
Узбекистан
Украина
Финляндия
Франция
Хорватия
Черногория
Чешская Республика
Швейцария
Швеция
Эстония

Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро

UN City, Marmorvej 51, DK-2100
Copenhagen Ø, Denmark

Тел.: +45 45 33 70 00 Факс: +45 45 33 70 01

Эл. адрес: eurocontact@who.int

Веб-сайт: www.euro.who.int