

WHONET

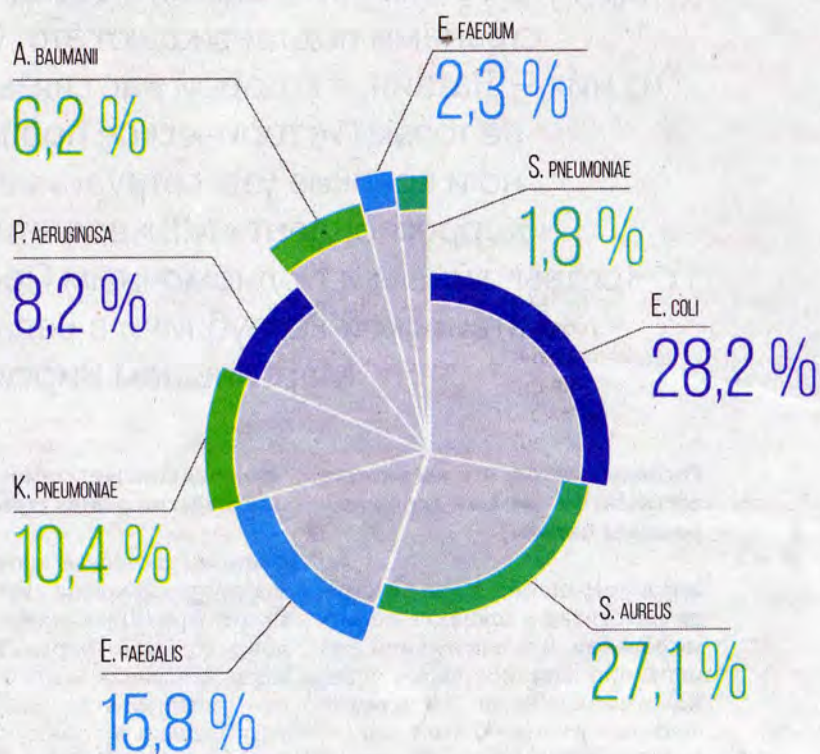
■ Микробиология

ВОЗГЛАВИТ СОПРОТИВЛЕНИЕ



Рисунок 1. Внедрение программы WHONET в учреждениях здравоохранения.

Рисунок 2. Структура клинически значимых микроорганизмов в базе WHONET (2016 год)



Если не предпринимать решительные шаги сегодня, завтра нечем будет лечить пациентов. Таков лейтмотив Европейского стратегического плана действий по проблеме устойчивости к антибиотикам и резолюции 68-й ассамблеи ВОЗ 2015 года. К общим усилиям по предотвращению перехода ситуации с антимикробной резистентностью в неуправляемое русло подключилась Беларусь. Микробиологи при поддержке государства внедряют систему мониторинга в лечебных учреждениях и разрабатывают эффективные предупредительные меры.

О том, что делается и какие результаты достигнуты, корреспонденту «МВ» рассказал заведующий лабораторией клинической и экспериментальной микробиологии РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, член-корреспондент НАН Беларуси, доктор мед. наук, профессор Леонид Титов. Возглавляемое им подразделение определено референс-центром мониторинга резистентности бактерий, поэтому здесь не только проводится большая научная работа, но и концентрируется и анализируется информация, поступающая из баклабораторий практического здравоохранения и исследовательских организаций страны.

— Проблема, которую мы пытаемся решить, относительно новая для медицины, — поясняет Леонид Титов. — Известно, что весьма широкий спектр адаптивных бактерий вызывает заболевания, ассоциированные с оказанием медицинской помощи. За последние 40 лет список препаратов (дезинфектанты, антисептики, антибиотики, противотуберкулезные средства) значительно расширился, а их действие стало более адресным, избирательно направленным на разные мишени бактериальной клетки, например на синтез клеточной стенки, синтез белка, саму ДНК, что заставляет

микроорганизмы в ответ на воздействие усиливать защитную реакцию. Есть много работ, которые показывают, что применение антибиотиков либо культивирование бактерий на средах с антибиотиками ведет к повреждению ДНК и трансформации последовательностей нуклеотидов определенных генов бактерий. Это приводит к изменению формообразования, скорости роста и деления, вирулентности, приобретению резистентности и т. д. Кроме того, бактерии посредством горизонтального переноса обмениваются генами резистентности, контролирующими разнообразные семейства ферментов, разрушающих антибиотики, — бета-лактамазы, карбапенемазы и др. Результаты секвенирования геномов таких бактерий свидетельствуют, что мы еще очень мало знаем о генах и белках, которые они кодируют, их функциях и возможностях регуляции.

Сложилась тревожная ситуация: потребление антибиотиков неуклонно растет, эффективные антибактериальные препараты появляются не так быстро, и к немногочисленным новинкам фармакологии мир микробов легко подбирает ключи. Повышенная резистентность теперь характерна не только для опасных, вызывающих эпидемии инфекционных агентов, но и для микроорганизмов, являющихся представителями нормальной микрофлоры человека, относящихся к условно патогенным или к тем, которые распространены во внешней среде (воде, почве).

В ИССЛЕДОВАНИИ УЧЕНЫЕ-МИКРОБИОЛОГИ обратились к госпитальной среде: разнообразные микроорганизмы поступают сюда извне и учатся противостоять лекарственным средствам. В стационар может поступить носитель бактерий, резистентных к широкому спектру антибиотиков, и стать угрозой вспышки инфекции в отделении. Априори известно, что в каждом лечебном учреждении свой «микробный профиль», и это обстоятельство существенно осложняет аналитическую работу, так как возникает бесчисленное множество резистентных вариантов.

Более того, обстановка (это касается и микроорганизмов, выделяемых из биологического материала пациентов, и из внешней среды) очень быстро меняется, и уже недостаточно использовать классические методы посева с результатом спустя 3–4 суток. Только комплексы ускоренных молекулярно-генетических методов диагностики дают возможность быстро получить представление о ситуации: идентифицировать микроорганизмы, установить спектр их резистентности к антибактериальным препаратам, дать возможность клиницисту отреагировать адекватной терапией.

Бактериологам удалось собрать и обобщить информацию о спектре выделенных бактерий и их резистентности в масштабах страны. Важно, чтобы клиницисты смогли извлечь из этого пользу в ежедневной практике, а не только ориентировались на протоколы

антибиотикотерапии, утвержденные в прежние годы.

— Для проведения локального мониторинга баклаборатории крупных клиник Минска и областных центров оснащены неплохо, выполняют большой объем исследований, оперативно, с хорошим качеством, — говорит Леонид Титов. — Методики позволяют из крови, промывных вод бронхов, мочи, смывов кожи либо из внешней среды выделять и идентифицировать микрофлору, а также определять наличие генов резистентности к антибиотикам в течение нескольких часов. В каждом лечебном учреждении существует комиссия по инфекционному контролю, которая следит за соблюдением правил санитарно-противоэпидемического режима и работой бактериологической лаборатории, оценивает и накапливает информацию. С 2013 года этот процесс компьютеризировали: внедрили в клиниках автоматизированную систему — программу WHONET (инсталлируется в компьютере баклаборатории и/или эпидемиолога). Сотрудники вносят данные о каждом пациенте, выделенных микроорганизмах, уровнях резистентности. Антибиотикограммы пересылаются лечащим врачам в отделения. Каждые полгода результаты бактериологического анализа в обобщенном виде должны поступать для использования при назначении эмпирической терапии. Собранные сведения позволяют проводить ежегодную коррекцию списка закупаемых антибиотиков

Дмитрий Патыко, «МВ».

“Потребление антибиотиков в мире неуклонно растет, эффективные антибактериальные препараты появляются не так быстро, и к немногочисленным новинкам фармакологии мир микробов легко подбирает ключи.”

в соответствии с результатами их эффективности в отношении циркулирующих в лечебном учреждении микроорганизмов.

ВСЯ ИНФОРМАЦИЯ ПЕРЕДАЕТСЯ в лабораторию клинической и экспериментальной микробиологии РНПЦ, где анализируются изменения в характере резистентности основных возбудителей инвазивных бактериальных заболеваний на республиканском уровне. Подобный анализ осуществляют и в областных центрах гигиены и эпидемиологии.

Подготовлены квалифицированные специалисты, в стране создана сеть лабораторий мониторинга резистентности бактерий к антибиотикам, 9 из них успешно участвуют в соответствующей международной системе оценки (результат 82–100 % положительных ответов). Число лабораторий отличается в зависимости от региона (см. рис. 1).

Однако многие медицинские учреждения, располагающие собственными баклабораториями или пользующиеся услугами центров гигиены и эпидемиологии, до настоящего времени программе WHONET не внедрили. Тем не менее эксперты Евробюро ВОЗ, оценив национальную систему мониторинга резистентности к антибиотикам, отнесли Беларусь к группе стран категории В (хорошо организованная система надзора за резистентностью бактерий, высокий охват учреждений здравоохранения, типов отделений, большой объем исследованных проб; необходимость дальнейшего совершенствования лабораторных исследований, отбора пациентов, внедрения национального комплексного плана по противодействию распространению резистентных форм бактерий). В Беларуси отмечены относительно высокие уровни резистентности исследованных бактерий к антибиотикам основных классов, что указывает на их нерациональное применение в учреждениях здравоохранения.

ВНЕДРЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ WHONET — только часть мер, предусмотренных инструкцией по применению мониторинга резистентности клинически значимых бактерий к антибиотикам, подготовленной авторами проекта и утвержденной Минздравом. Документ позволяет выстроить систему бактериологического надзора в соответствии со стандартами EUCAST. Еще один важный момент: по сравнению со странами Запада в наших лечебных учреждениях проводится недостаточно посевов пациентов с признаками бактериемии и сепсиса.

В зарубежных клиниках процедура выполняется в приемном покое при поступлении, еще до назначения антибиотиков. А у нас пациента госпитализируют, назначают ему антибиотики и лишь затем при ухудшении состояния проводят посев крови. При этом частота обнаружения бактерий в крови снижается на 30–40 %, а исследуемые бактерии во многих случаях оказываются более резистентными. Ученые считают, что необходимо перейти на международные стандарты.

Все это позволит вывести практику микробиологического обслуживания пациентов в Беларуси на новый уровень и сделает более плодотворным участие в международных проектах. Ведь микроорганизмы не знают границ и, приобретая резистентность к антибиотикам в одной стране, могут осложнить ситуацию у соседей. Поэтому с 2012 года в базу данных странового референс-центра стекается информация от отечественных бактериологических лабораторий, внедривших в практику сбор и анализ данных резистентности основных видов клинически значимых микроорганизмов посредством программы WHONET (см. рис. 2). В 2016 году она содержала сведения о 101 187 микроорганизмах. Последняя характеристика резистентности изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* к антибиотикам основных классов, полученная микробиологами на местном материале, представлена в табл. 1.

Комментируя эти цифры, Леонид Титов подчеркнул, что изоляты кишечной палочки, выделенные из крови и спинномозговой жидкости, характеризуются значительно более высокой резистентностью: к аминопенициллинам — 71–82 %, аминогликозидам — 5,4–31,3 %, фторхинолонам — 30,6–46,2 %, цефалоспорином — 55,6–61,7 %, карбапенемам — 11,4–13,3 %. Таким образом, резистентность инвазивных изолятов кишечной палочки примерно в 1,5–2 раза выше средней резистентности микроорганизма по стране.

Чувствительность к антимикробным препаратам инвазивных изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* от пациентов учреждений здравоохранения республики отражена в табл. 2.

Леонид Титов отметил высокий уровень множественно резистентных *E. coli* среди инвазивных изолятов — 22 %, *K. pneumoniae* — 74 %.

Не менее интересной для специалистов будет информация по резистентности изолятов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* к антибиотикам основных классов (см. табл. 3).

Таблица 1. Чувствительность *E. coli* и *K. pneumoniae* к антимикробным препаратам

	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>			
	n	R, %	I, %	S, %	n	R, %	I, %	S, %
АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ								
Амоксициллин	3 862	50,4	5,2	36				
Ампициллин	11 601	58,5	7,7	33,8				
АМИНОГЛИКОЗИДЫ								
Амикацин	16 135	4,8	1,2	94	7 202	37,5	2,3	60,2
Гентамицин	14 226	9,9	1,2	88,9	6 903	50,6	1,5	47,9
Тобрамицин	5 555	16,9	2,5	80,6	3 032	65,6	2,4	32
ФТОРХИНОЛОНЫ								
Ципрофлоксацин	16 775	19,4	2,6	78	7 697	61,5	1,9	36,6
Офлоксацин	6 958	14,1	1,9	84	2 351	48,8	1,5	49,7
Левифлоксацин	2 304	21,9	3,1	75	2 706	72,4	3	24,6
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ								
Цефотаксим	12 226	25,2	7,3	67,5	4 340	63,3	3,8	32,9
Цефтриаксон	11 089	17,6	3,2	79,3	4 097	60,8	2,1	37
Цефтазидим	11 534	32	6,8	61,2	6 901	73,9	2,1	24,2
КАРБАПЕНЕМЫ								
Имипенем	10 979	2,9	2,6	94,5	7 145	38,3	4,6	57,1
Меропенем	6 767	6	2,9	91,1	4 975	56,2	4,5	39,3

Таблица 2. Чувствительность инвазивных изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* к антимикробным препаратам

	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>			
	n	R, %	I, %	S, %	n	R, %	I, %	S, %
АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ								
Амоксициллин	7	71	14,5	14,5				
Ампициллин	77	82	0	18				
АМИНОГЛИКОЗИДЫ								
Амикацин	111	5,4	0	94,6	461	62,3	1,5	36,2
Гентамицин	106	22,6	1,9	75,5	460	79,6	2,1	18,3
Тобрамицин	80	31,3	3,7	65	353	88,7	1,4	9,9
ФТОРХИНОЛОНЫ								
Ципрофлоксацин	106	46,2	1	52,8	416	85,3	0,8	13,9
Офлоксацин	36	30,6	5,6	63,9	132	90,9	0	9,1
Левифлоксацин	86	44,2	3,5	52,3	323	87,3	1,6	11,1
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ								
Цефотаксим	65	61,5	0	38,5	275	89,8	1,5	8,7
Цефтриаксон	63	55,6	4,7	39,7	221	92,8	0,9	6,3
Цефтазидим	115	61,7	2,6	35,7	488	90	0,2	9,8
КАРБАПЕНЕМЫ								
Имипенем	114	11,4	0	88,6	476	69,5	3,4	27,1
Меропенем	120	13,3	0	86,7	469	76,8	2,5	20,7

Таблица 3. Чувствительность *P. aeruginosa* и *A. baumannii* к антимикробным препаратам

	<i>P. aeruginosa</i>				<i>A. baumannii</i>			
	n	R, %	I, %	S, %	n	R, %	I, %	S, %
Пиперацillin	2 163	57,2	11,4	31,4				
Пиперацillin/тазобактам	3 234	40,5	13,1	46,4				
АМИНОГЛИКОЗИДЫ								
Гентамицин	4 087	59,7	3,9	36,4	4 202	60,9	5,8	33,3
Тобрамицин	2 049	60,4	4,2	35,4	2 411	44,4	15,5	40,1
ФТОРХИНОЛОНЫ								
Ципрофлоксацин	5 473	64,1	2,2	33,7	4 453	85,9	0,8	13,3
Левифлоксацин	2 460	71,2	2,8	26	2 561	73,6	15,3	11
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ								
Цефтазидим	6 392	65,5	6,3	28,2				
КАРБАПЕНЕМЫ								
Имипенем	6 386	51,9	4,2	43,9	5 226	77,2	1,6	21,2
Меропенем	4 966	65,4	3,1	31,5	4 056	83,2	2,4	14,4

R — резистентные; S — умеренно-резистентные; I — чувствительные.

“ В последние годы в республике отмечается существенный рост потребления цефалоспоринов последних поколений и карбапенемов как учреждениями здравоохранения, так и населением, что, естественно, сопровождается ростом уровня резистентности к ним бактерий. ”

с. 7

Микробиология

WHONET

ВОЗГЛАВИТ СОПРОТИВЛЕНИЕ

Таблица 4. Чувствительность инвазивных изолятов P. aeruginosa и A. baumannii к антибиотикам основных классов

	P. aeruginosa				A. baumannii			
	n	R, %	I, %	S, %	n	R, %	I, %	S, %
Пиперациллин	52	75	7,7	17,3				
Пиперациллин/тазобактам	47	74,5	6,4	19,1				
АМИНОГЛИКОЗИДЫ								
Гентамицин	51	82,4	3,9	13,7	315	65,4	7,9	26,7
Тобрамицин	44	72,7	9	18,3	288	23,6	27,1	40,3
ФТОРХИНОЛОНЫ								
Ципрофлоксацин	66	92,4	0	7,6	309	97	0	3
Левифлоксацин	56	82,1	5,4	12,5	277	85	9	6
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ								
Цефтазидим	79	81	7,6	11,4				
КАРБАПЕНЕМЫ								
Имипенем	76	77,6	0	22,4	369	84	1,5	14,5
Меропенем	83	86,8	1,2	12	319	84	1	15

Таблица 5. Чувствительность инвазивных изолятов S. aureus к антимикробным препаратам

	S. aureus			
	n	R, %	I, %	S, %
Рифампицин	381	16,5	0	83,5
Линезолид	361	0,3	0	99,7
ФТОРХИНОЛОНЫ				
Ципрофлоксацин	170	34,1	1,8	64,1
Офлоксацин	38	52,6	2,6	44,7
Норфлоксацин	9	44,4	0	55,6
Левифлоксацин	420	27,9	4,5	67,6
MRSA				
Цефокситин	31	61,3	0	38,7
Оксациллин	458	39,5	0	60,5

Таблица 6. Чувствительность S. pneumoniae к антимикробным препаратам

	n	R, %	I, %	S, %
Оксациллин	165	33,9	5,5	60,6
Линезолид	280	3,2	2,2	94,6
МАКРОЛИДЫ				
Эритромицин	700	64,4	0,9	34,7
Азитромицин	525	25,1	8,8	66,1
ФТОРХИНОЛОНЫ				
Моксифлоксацин	59	10,2	3,4	86,4
Левифлоксацин	948	3,1	1,2	95,7
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ				
Цефотаксим	513	8,2	6,4	85,4
Цефтриаксон	540	7,4	7	85,6

УРОВЕНЬ МНОЖЕСТВЕННО РЕЗИСТЕНТНЫХ P. aeruginosa среди инвазивных изолятов — 83 %, A. baumannii — 57 % (см. табл. 4).

Изоляты инвазивных S. aureus чаще оказываются резистентными к исследуемым препаратам — на 1,5–20 % (см. табл. 5). Особенно это заметно в отношении MRSA вариантов (39,5–61,3 %), что указывает на их широкое распространение в отделениях реанимации и предположительно госпитальное происхождение. Борьба с резистентными формами стафилококков требует усиления инфекционного контроля в лечебных учреждениях.

Характеристика резистентности пневмококка к применяемым на практике антимикробным препаратам представлена в табл. 6. Следует отметить, что в бактериологических лабораториях выделяется относительно небольшое количество этих бактерий. Это связано как с трудностями по выделению пневмококка и его культивированию, так и с квалификацией врачей и недостаточным оснащением ряда лабораторий.

— Хотелось бы напомнить специалистам о необходимости следить за точностью вводимых в программу WHONET данных, — отмечает Леонид Титов. — Нередки случаи, когда из регионов поступают неполные сведения по изолятам. Например, не указан пол пациента, тип отделения и т. д., что существенно снижает качество анализируемой информации. Кураторы международной базы также обращают внимание на высокий уровень резистентности S. aureus к ванкомицину и высокий уровень множественно резистентных форм бактерий, свидетельствующий о нарушении принципов адекватной антимикробной терапии, неиспользовании врачами-клиницистами данных локального мониторинга резистентности бактерий к антибиотикам

(по учреждению и отделению). Врачи при назначении антибактериальных препаратов руководствуются стандартными протоколами лечения, которые, по мнению экспертов ВОЗ, должны обновляться чаще. С введением системы мониторинга антибиотикорезистентности функция разработки протоколов для лечения и предоперационной профилактики ложится и на организации здравоохранения. К проведению инфекционного контроля более ответственно должны относиться руководители больниц и специалисты центров гигиены и эпидемиологии.

Контролировать нужно и врачей, чрезмерно увлекающихся антибиотиками при назначениях, для чего в практику здравоохранения следует ввести соответствующий аудит. Информация из регионов свидетельствует, что назначения антимикробных препаратов приходится в основном на амбулаторную практику. Лидируют респираторные инфекции (50–70 % назначений), а ведь в этиологии этих заболеваний доля бактериальных составляет не более 40 %. До 40 % случаев назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях неэффективно и неоправданно!

В сфере создания новых или модифицированных препаратов, использования антибиотиков-дженериков, по мнению Леонида Титова, необходимы национальные научные инновационные программы по поиску новых мишеней, разработке технологий и устройств, повышающих эффективность борьбы с резистентными формами бактерий и вирусов. Накопление научной информации, обмен ею на локальном и глобальном уровнях поможет найти наиболее перспективные направления и практические решения в области борьбы с лекарственной устойчивостью.

До 40 % случаев назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях неэффективно и неоправданно!