Практическое применение AMRmap – национальной системы мониторинга антибиотикорезистентности

А.Г. Виноградова, А.Ю. Кузьменков
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

В настоящее время проблема антибиотикорезистентности (АР) остается одной из ключевых для системы здравоохранения. Актуальность данной проблемы подчеркивается тем, что она затрагивает не только медицину, но и общество в целом [1]. В первую очередь, появление и широкое распространение резистентных микроорганизмов, например в стационарах, приводит к увеличению сроков госпитализации, экономическим потерям и повышению летальности [2]. Кроме того, распространение резистентных штаммов наблюдается и во внебольничной среде, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности терапии инфекций, которые ранее были восприимчивы к лечению, и необходимости применения более дорогостоящих препаратов [3]. Для контроля над динамикой чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП) особое значение приобретает мониторинг как в отношении приоритетных возбудителей инфекционных заболеваний, так и редких микроорганизмов [4]. Именно мониторинг позволяет актуализировать схемы и подходы к антимикробной терапии и предотвратить возможные негативные последствия [5].

Системы мониторинга АР и их типы. Существуют специально разработанные системы, которые предоставляют доступ к данным по чувствительности микроорганизмов к различным антибактериальным препаратам. Они разделяются по географической распространенности данных, варианту отображения информации и открытости данных для заинтересованных специалистов и/или других пользователей.

Как разделяются системы мониторинга в зависимости от географической распространенности данных? Системы могут включать ограниченный набор данных, например в рамках одного стационара, или включать показатели чувствительности нескольких регионов одного или нескольких континентов. В первом случае системы мониторинга являются локальными, во втором – глобальными (международными или региональными). Если информация по АР преимущественно собрана в рамках одной страны, то такие системы мониторинга являются национальными.

Виды систем мониторинга по варианту отображения информации. Вариант отображения – это то, что видит специалист. Например, статичные (не изменяющиеся) или динамические (меняются в зависимости от того, какие показатели выберет специалист). В большинстве случаев статичные системы мониторинга ограничены по набору графиков и/или таблиц, поэтому такие системы лимитированы по объему получаемой информации (несколько антибактериальных препаратов и микроорганизмов).

Виды систем мониторинга по степени открытости данных. Открытые и закрытые. Открытые – пользователю не нужно заполнять регистрационную форму, можно сразу переходить к просмотру данных по чувствительности возбудителей. Закрытые – необходимо зарегистрироваться на сайте, получить подтверждение на электронную почту и вводить регистрационные данные по требованию системы мониторинга.

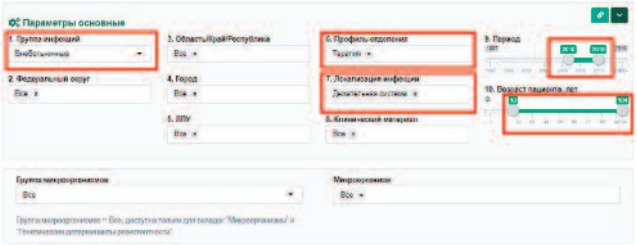
Примеры функционирующих систем мониторинга. Национальная система надзора за нозокомиальными инфекциями (NNIS system, США) [6], Европейская система по наблюдению за антимикробной резистентностью (EARS-Net, Европа) [7], Система эпиднадзора второго уровня (SGSS, Великобритания) [8], Система эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе (CAESAR) [9], Глобальная система надзора за антибиотикорезистентностью (GLASS) [10], Национальная система мониторинга резистентности к антимикробным препаратам (AMRmap, Россия) [11].

Что такое AMRmap? AMRmap (https://AMRmap.ru) – национальная динамическая открытая система мониторинга АР. Представляет информацию о чувствительности микроорганизмов, собранную из различных стационаров 8 федеральных округов Российской Федерации, кроме того, содержит данные, полученные в рамках нескольких совместных проектов со стационарами Казахстана и Беларуси.

Как данные попадают в AMRmap? Данные о чувствительности получены в рамках многоцентровых исследований, проводимых Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии (НИИАХ, Смоленск) и МАКМАХ (Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии) под управлением Научно-методического центра развития по мониторингу антибиотикорезистентности РФ. Результаты, представленные в AMRmap, охватывают период начиная с 1997 г. по настоящее время. Все изоляты, полученные из стационаров-участников многоцентровых проектов, повторно, по единой методологии, тестируются в центральной лаборатории НИИАХ.

Для кого разработана AMRmap? Использование AMRmap будет полезно в практической деятельности специалистов различных областей здравоохранения, поскольку данные включают разные виды микроорганизмов и классы АМП. Кроме того, материал получен как от амбулаторных пациентов, так и от проходивших лечение в стационаре, различных возрастных категорий. В онлайн-платформе содержится информация для врачей терапевтического, педиатрического профиля, специалистов хирургического направления и отделений реанимации и интенсивной терапии, эпидемиологов, клинических микробиологов.

Рис. 1. Работа с фильтрами поля «Параметры основные».



Примечание. ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение.

Рис. 2. Вкладка «Микроорганизмы».

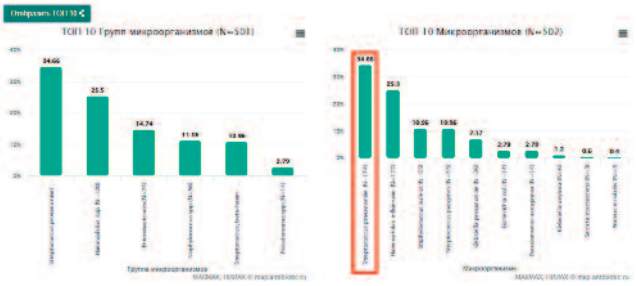


Рис. 3. Работа с вкладкой «Антибиотики (все)».

Дополнительные материалы по работе AMRmap и/или при возникновении вопросов. На главной странице доступно Руководство пользователя AMRmap, разделы которого полностью совпадают со структурой AMRmap. Для описания графика или рассмотрения примера работы необходимо зайти в раздел руководства «Анализ данных» и выбрать необходимый пункт. Дополнительная информация содержится в статьях, расположенных на стартовой странице онлайн-платформы.

Концепция «от общего к частному». На начальных этапах использования системы мониторинга могут возникнуть проблемы с поиском нужной информации. Специалист может выбрать значительное количество фильтров, и результаты могут стать непонятными, кроме того, если регион не участвовал в многоцентровых проектах, данные для него не будут доступны. Что можно порекомендовать для начала работы? Для адаптации к работе AMRmap следует начать с обобщенных данных, т.е. выбрать интересующий федеральный округ и просмотреть показатели для него, используя общие вкладки. «Общие вкладки» – это вкладки «Микроорганизмы» и «Антибиотики (все)». Затем постепенно выбирать необходимые фильтры 1–10 в поле «Параметры основные». Следует подчеркнуть, что выбор нужных параметров должен быть последовательный, по нумерации фильтра. Таким образом, например, вначале установить тип инфекции: нозокомиальная, внебольничная, все (нозокомиальная + внебольничная); затем выбрать федеральный округ, область, город и т.д. Такой подход позволит правильно организовать работу и не пропустить важные данные. Если после установки фильтров получена информация, недостаточная по объему, или результаты не найдены, следует подняться на уровень выше. Например, убрать определенное лечебно-профилактическое учреждение и посмотреть данные по конкретному городу. Когда специалист уже получил данные с использованием общих вкладок, рекомендуется переход к частным вкладкам: «Выбранный антибиотик», «Ассоциированная устойчивость» и т.д. [12].

Пример использования общих вкладок AMRmap

Наиболее частыми и важными в практическом плане задачами являются оценка этиологической структуры микроорганизмов и сравнительная характеристика активности АМП в отношении конкретных возбудителей.

Рассмотрим следующую задачу: необходимо оценить, какие из микроорганизмов были ведущими возбудителями внебольничных инфекций дыхательной системы в отделениях терапевтического направления в период с 2010 по 2015 г.

Оценка этиологической структуры – вкладка «Микроорганизмы»

Этапы работы с онлайн-платформой AMRmap (интернет-адрес: https://AMRmap.ru).

1. Вход в платформу – нажать кнопку «Начать работу».
2. Последовательно выбрать параметры от 1 до 10 в поле «Параметры основные». По условию задачи будут изменены следующие параметры (цифры – номер фильтра): 1 – внебольничные, 6 – терапия, 7 – дыхательная система, 9 – 2010–2015, 10 – 18–104. Остальные фильтры будут оставлены без изменений. Выбор параметров представлен на рис. 1 (выбранные фильтры подчеркнуты красным цветом).
3. Нажать кнопку «Отобразить топ-10».
4. В окне просмотра появятся две гистограммы «топ-10 групп микроорганизмов» и «топ-10 микроорганизмов». Результат представлен на рис. 2 (красным отмечен микроорганизм с самой высокой частотой выделения по условиям задачи согласно данным онлайн-платформы).
5. По заданному условию среди наиболее частых возбудителей внебольничных инфекций дыхательной системы являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*.

Оценка активности АМП (общий график) – вкладка «Антибиотики (все)»

1. Перейти во вкладку «Антибиотики (все)».
2. Для корректной работы необходимо выбрать определенную группу и/или вид микроорганизмов. Условия задачи останутся прежними, правильный выбор фильтров представлен в пункте «Оценка этиологической структуры» – вкладка «Микроорганизмы».
3. В «Группа микроорганизмов» и «Микроорганизм» выберем – *S. pneumoniae*.
4. Нажать кнопку «Отобразить». Результат представлен на рис. 3.
5. Полученная гистограмма отражает активность АМП в отношении выбранной группы и/или видов микроорганизмов. Процент микроорганизмов, против которых препарат неэффективен, окрашен красным цветом (резистентные – R), чувствительные микроорганизмы (S) – зеленым, чувствительные при увеличенной экспозиции (I) – желтым цветом.

Рис. 4. Оценка активности определенного АМП – вкладка «Выбранный антибиотик».

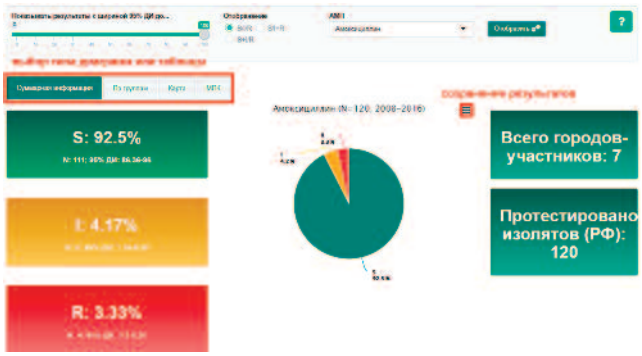


Рис. 5. Одновременная резистентность к нескольким препаратам – вкладка «Ассоциированная устойчивость».

6. Таким образом, в соответствии с условием процент чувствительных к азитромицину *S. pneumoniae* составляет – 69,54%, чувствительных к амоксициллину – 82%.

Поскольку *S. pneumoniae* не продуцирует β-лактамазы, следует ожидать, что активность амоксициллина/клавуланата эквивалентна амоксициллину. Однако амоксициллин/клавуланат будет иметь преимущество по сравнению с амоксициллином при лечении инфекций дыхательных путей, вызванных *H. influenzae* (2-й по частоте возбудитель согласно полученным данным), учитывая их способность к продукции β-лактамаз. Кроме того, сказанное приобретает особое значение ввиду преимущественно эмпирического назначения антибактериальных препаратов во внебольничных условиях.

Пример использования вкладок AMRmap специфического назначения

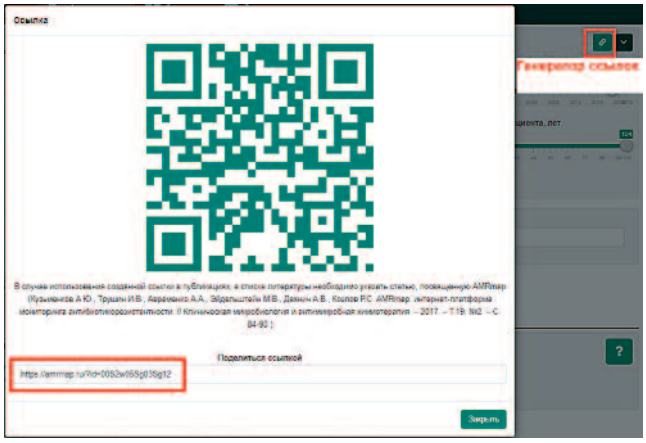
Для решения вопросов по конкретному антибиотику или группе заданных антибактериальных препаратов могут быть полезны вкладки «Выбранный антибиотик» и «Ассоциированная устойчивость».

Оценка активности конкретного АМП – вкладка «Выбранный антибиотик»

Рассмотрим следующую задачу: необходимо оценить активность амоксициллина в отношении *S. pneumoniae*, которые являются возбудителями внебольничных инфекций дыхательной системы для пациентов в возрасте 18 лет и старше, за период с 2008 по 2016 г.

1. Последовательно выбрать параметры от 1 до 10 в поле «Параметры основные». По условию задачи будут изменены следующие параметры (цифры – номер фильтра): 1 – внебольничные, 6 – терапия, 7 – дыхательная система, 9 – 2008–2016, 10 – 18–104.

Рис. 6. Работа с генератором ссылок.



2. Для корректной работы необходимо выбрать определенную группу и/или вид микроорганизмов «Группа микроорганизмов» и «Микроорганизм» выбрать – *S. pneumoniae*.

3. Перейти во вкладку «Выбранный антибиотик».

4. В выпадающем списке АМП выбрать амоксициллин.

5. Нажать кнопку «Отобразить». Результат представлен на рис. 4.

6. На представленной диаграмме число чувствительных изолятов составляет – 92,5%. При рассмотрении подробной информации (прямоугольные боковые панели): процент чувствительных изолятов 92,5% при 95% доверительном интервале (ДИ) – 86,36–96% и абсолютном количестве изолятов – 111. При этом общее количество протестированных изолятов составило – 120, а количество городов-участников – 7.

Специалисту доступно переключение между разными типами подвкладок. «Суммарная информация» представляет обобщенную информацию по активности антибактериального препарата, количеству протестированных микроорганизмов и городов-участников. «По группам» – подразделяет данные по дополнительному выбору, например клиническому материалу или виду микроорганизмов. «Карта» – отображает данные в соответствии с географической принадлежностью выделенного микроорганизма, а «МПК» (минимальная подавляющая концентрация) – распределение микроорганизмов в зависимости от концентрации антибиотика, которая подавляет рост микроорганизма.

Оценка активности АМП при наличии устойчивости к другому препарату – вкладка «Ассоциированная устойчивость»

Одной из вкладок с высокой практической ценностью является вкладка «Ассоциированная устойчивость». Специалист может получить информацию об устойчивости микроорганизмов к нескольким препаратам, при этом учитываются фильтры, параметры которых пользователь выбирает в поле «Параметры основные».

Рассмотрим следующую задачу: необходимо оценить изменение активности амоксициллина, азитромицина и левофлоксацина в отношении *S. pneumoniae*, которые являются возбудителями внебольничных инфекций дыхательной системы для пациентов в возрасте 18 лет и старше.

1. Последовательно выбрать параметры от 1 до 10 в поле «Параметры основные». По условию задачи будут изменены следующие параметры (цифры – номер фильтра):

1 – внебольничные, 6 – терапия, 7 – дыхательная система, 9 – 1997–2017, 10 – 18–104. В «Группа микроорганизмов» и «Микроорганизм» выбрать – *S. pneumoniae*. Остальные фильтры будут оставлены без изменений.

2. Перейти во вкладку «Ассоциированная устойчивость», подвкладка «Матрица».

3. В выпадающем списке «Антибиотики» выбрать необходимые антибактериальные препараты.

4. Нажать кнопку «Отобразить». Результат представлен на рис. 5.

5. В матрице соотношение резистентности различных антибактериальных препаратов представлено по принципу «если… то». Таким образом, исходя из поставленного условия, согласно построенной матрице: если *S. pneumoniae* устойчив к амоксициллину, то устойчивость к азитромицину составит 87,5%. В то же время если *S. pneumoniae* устойчив к азитромицину, то устойчивость к амоксициллину составит 14%. Следует еще раз отметить, что полученные результаты будут идентичны и для амоксициллина/клавуланата.

При проведении аналогичного анализа для *H. influenzae*, который также является одним из ведущих возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, вероятность устойчивости к амоксициллину/клавуланату не превышает 18% при наличии устойчивости к другому антибиотику пенициллинового ряда (без добавления ингибитора β-лактамаз).

Сохранение результатов и создание ссылок

Все результаты при работе с AMRmap можно сохранить. Возможно несколько вариантов: встроенное сохранение – следует нажать кнопку «три полоски» (расположена в верхнем правом углу, возле графиков) или сделать снимок экрана. Чтобы передать информацию и при этом увидеть, какие параметры установлены, следует воспользоваться генератором ссылок (кнопка расположена на странице вверху справа). Пример сгенерированной ссылки представлен на рис. 6.

Заключение

Несмотря на проведение различных мероприятий, направленных на борьбу с АР, роль систем мониторинга остается одной из ключевых. AMRmap – это российская система, которая разработана для представления результатов анализа чувствительности микроорганизмов, полученных в рамках многоцентровых исследований в РФ. Таким образом, географический охват центров-участников позволяет отслеживать динамику чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в различных регионах, что может быть полезным и для корректирования спектра противоэпидемических мероприятий, подходов к терапии и поиска новых направлений развития как в рамках конкретного центра, так и за его пределами.

Литература

1. *Всемирная организация здравоохранения. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Geneva, Switzerland, 2016.*
2. *Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? Clin Microbiol Infect 2014; 10 (20): 973–80.*
3. *Thaden JT et al. Increased Costs Associated with Bloodstream Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Are Due Primarily to Patients with Hospital-Acquired Infections. Antimicrob Agents Chemother 2017; 3 (61).*
4. *Perez F, Villegas MV. The role of surveillance systems in confronting the global crisis of antibiotic-resistant bacteria. Curr Opin Infect Dis 2015; 4 (28): 375–83.*
5. *Tacconelli E et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis 2018; 3 (18): e99–e106.*
6. *Jarvis WR. Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. Infection 2003; 31 (Suppl. 2): 44–8.*
7. *ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Stockholm: ECDC, 2018.*
8. *Public Health England English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR). 2019.*
9. *Всемирная организация здравоохранения. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе. Ежегодный доклад. Женева, 2019.*
10. *World Health Organization Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2017–2018. Geneva, 2018.*
11. *Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017; 19 (2): 84–90.*
12. *Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере Klebsiella pneumoniae. Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 2 (21): 181–6.*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Виноградова Алина Геннадьевна – научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Сотрудничающий центр ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антибиотикорезистентности

Кузьменков Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, зам. директора по биоинформатике НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Сотрудничающий центр ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антибиотикорезистентности