

Современное состояние проблемы определения чувствительности бактерий к антибиотикам

*Кафтырева Лидия Алексеевна
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера
Астана 21.10.2017*

Список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний для НИОКР в области создания новых антибиотиков

- Представленные в списке ВОЗ бактерии разделены на три группы по уровню потребности в создании новых антибиотиков:

- 1. Крайне приоритетные,**
- 2. Высокоприоритетные**
- 3. Среднеприоритетные.**

Список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний для НИОКР в области создания новых антибиотиков

- Первый в истории список приоритетных патогенов, составленный ВОЗ, представляет собой важный новый инструмент, который послужит стимулом и ориентиром для научно-исследовательской деятельности в области создания новых антибиотиков».**

Список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний для НИОКР в области создания новых антибиотиков

- К крайне приоритетной группе относятся бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, которые представляют особенно серьезную опасность для пациентов больниц и лечебно-реабилитационных центров и пациентов, для лечения которых требуются медицинские устройства, такие как аппараты для искусственной вентиляции легких и венозные катетеры. В эту группу входят:
 - *Acinetobacter*,
 - *Pseudomonas* spp.
 - **Enterobacteriaceae** (различные виды семейства, включая *Klebsiella*, *E.coli*, *Serratia* и *Proteus*).

Список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний для НИОКР в области создания новых антибиотиков

- **Вторая и третья группы в списке – категории с высоким и средним уровнем приоритетности – включают другие бактерии с растущей лекарственной устойчивостью, которые вызывают более распространенные заболевания, такие как гонорея и пищевое отравление (сальмонелла).**

Глобальные программы мониторинга

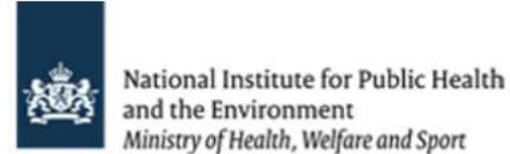
В течение многих лет существуют глобальные программы мониторинга, которые отслеживают резистентность к АМП возбудителей социально-значимых инфекций:

- ВИЧ, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*,
- возбудитель малярии.

В определенных географических районах резистентность к АМП возбудителей отслеживают **региональные программы мониторинга** такие, как:

- Европейская сеть мониторинга резистентности к АМП (EARS-Net)
- Мониторинг резистентности к АМП в Средней Азии и Восточной Европе (CAESAR),
- Латиноамериканская сеть мониторинга резистентности к АМП (ReLAVRA).

CAESAR – Central Asia and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance



CAESAR – программа эпиднадзора за резистентностью к антимикробным препаратам в странах Центральной Азии и Восточной Европы

Совместная инициатива Европейского бюро ВОЗ, ESCMID, Национального института здравоохранения и окружающей среды Нидерландов (RIVM)

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ CAESAR

■ **Микробиологическая информация**

- Вид микроорганизма
- Чувствительность к антибиотикам
 - **Метод определения чувствительности**
 - **Диско-диффузионный**
 - содержание антибиотика в диске
 - **Градиентный**
 - **Автоматизированная система (VITEK, Phoenix, Microscan)**
 - **Количественный результат**
 - **d зоны подавления роста, мм**
 - **МПК, мг/л**
 - **Клиническая интерпретация – Ч / УР/ Р**
 - **Критерии – EUCAST, CLSI (год), национальные стандарты**

Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)

- Цель GLASS — облегчить получение, анализ и представление стандартизованных, достоверных, сопоставимых и проверенных данных об антибиотикорезистентности, необходимых в качестве доказательной базы
- для внедрения целевых программ по профилактике и борьбе с резистентностью к АМП на местном, национальном, региональном и мировом уровне,
- для оценки результатов проводимых мероприятий;
- для принятия соответствующих управленческих и политических решений.
- для облегчения понимания проблемы резистентности к АМП и ее последствий для специалистов различных областей.

Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS)

- В 2015 г. ВОЗ разработала GLASS в рамках Глобального Плана Действий по антибиотикорезистентности.
- GLASS предназначена для осуществления стандартизированного **глобального надзора за антибиотикорезистентностью**, для глобального (мирового) обмена данными.
- На первом этапе GLASS сфокусирована на резистентности к АМП микроорганизмов, выделенных от людей.
- Объединяет данные клинического, лабораторного и эпидемиологического мониторинга.
- В дальнейшем область надзора будет расширена (животные, пищевые продукты, растения, окружающая среда)
- Связи с другими глобальными системами надзора (например, использование АМП).

Надзор за резистентностью к АМП инвазивных штаммов (гемокультуры, ликвор) в странах Евросоюза (EARS-Net)

	8. <i>Acinetobacter</i> spp. (2012)
	7. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2005)
	6. <i>Klebsiella pneumoniae</i> (2005)
	5. <i>Enterococcus faecium</i> (2001)
	4. <i>Enterococcus faecalis</i> (2001)
	3. <i>Escherichia coli</i> (2001)
2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> (1998)	
1. <i>Staphylococcus aureus</i> (1998)	

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

➤ Диффузионные

- диско-диффузионный (ДДМ)

Ø зоны подавления
роста, мм

- градиентной диффузии (Е-тест и др.)

МПК, мкг/мл

➤ Последовательных разведений

МПК, мкг/мл

- разведений в агаре, в бульоне в т.ч. микроразведений в
бульоне

МПК, мкг/мл

➤ Автоматизированные системы

МПК (?), категория S-I-R

- модификация метода микроразведений в бульоне

➤ Дополнительные методы выявления механизмов резистентности

категория S-I-R (?)

наличие отдельных факторов R

«Экспертные системы» для определения чувствительности – компьютерные программы по использованию экспертных правил

- Установка только программы
- Лабораторные информационные системы
- Программы, связанные с приборами по определению чувствительности, правила применяются автоматически



ЧТО ТАКОЕ ЭКСПЕРТНЫЕ ПРАВИЛА?

- **Описание действий, которые должны быть предприняты микробиологом на основании полученных результатов определения чувствительности и специальных методов выявления механизмов резистентности**

CLSI (ранее NCCLS)

Институт Клинических Лабораторных Стандартов

- Разрабатывает регулярно обновляющиеся стандарты для различных медицинских процедур (не только для определения чувствительности к АМП);
- Все документы проходят процесс согласования у экспертов, а также выставляются на обсуждение перед медицинским сообществом.

EUCAST-Европейский Комитет по определению чувствительности к АМП



www.eucast.org

-
объединяет представителей 11 стран, все материалы бесплатны и находятся в свободном доступе

Национальные комитеты, занимающиеся вопросами определения чувствительности

Комитет	Страна
BSAC	Великобритания
CA-SFM	Франция
CRG	Нидерланды
DIN	Германия
NWGA	Норвегия
SRGA	Швеция
CLSI (NCCLS)	США
Пока нет комитета	РФ

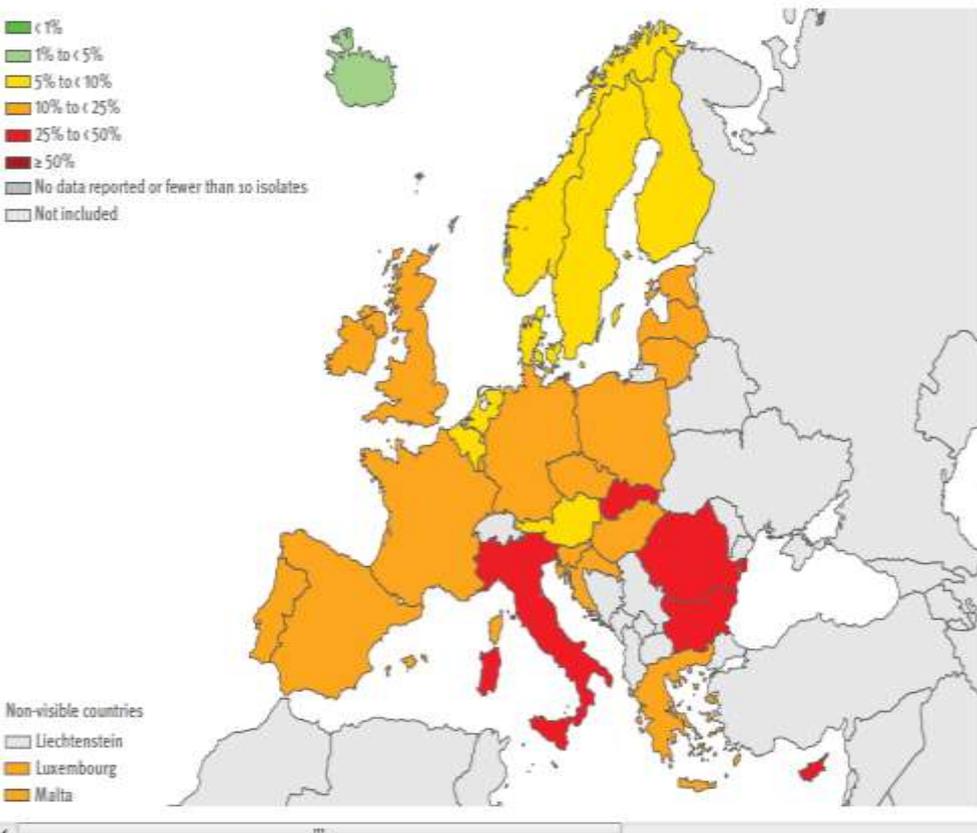


**EUCAST
(Европа)**

Устойчивость к цефалоспорином третьего поколения у «инвазивных» штаммов в странах ЕС, 2015 г.

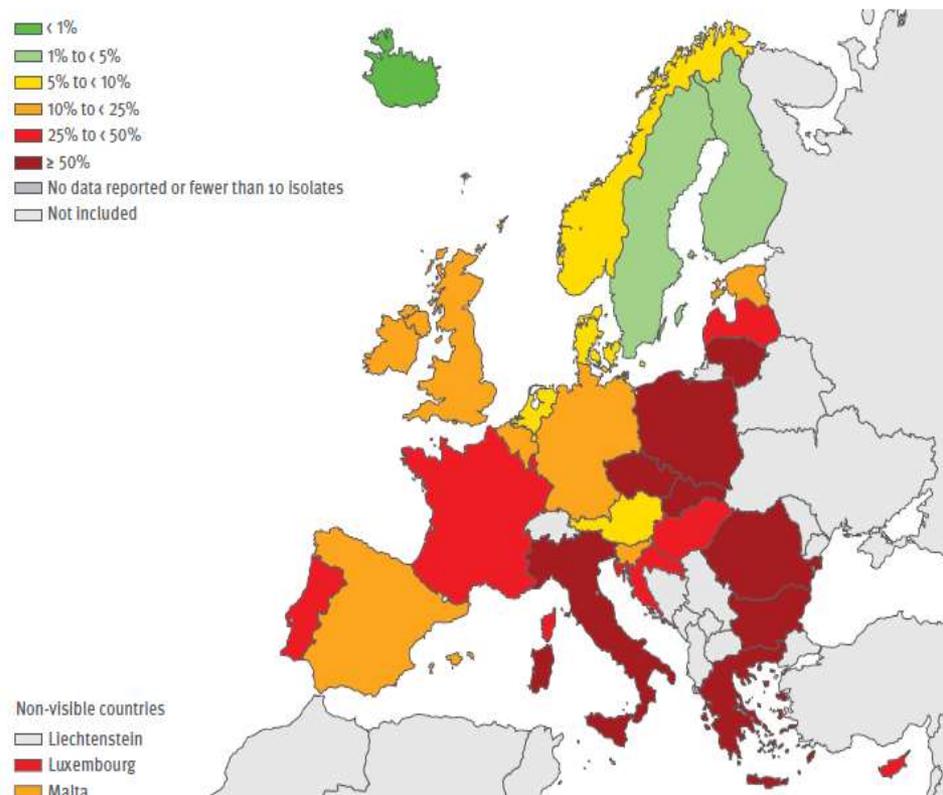
E.coli

Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2015



K.pneumoniae

Figure 3.7. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2015



ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

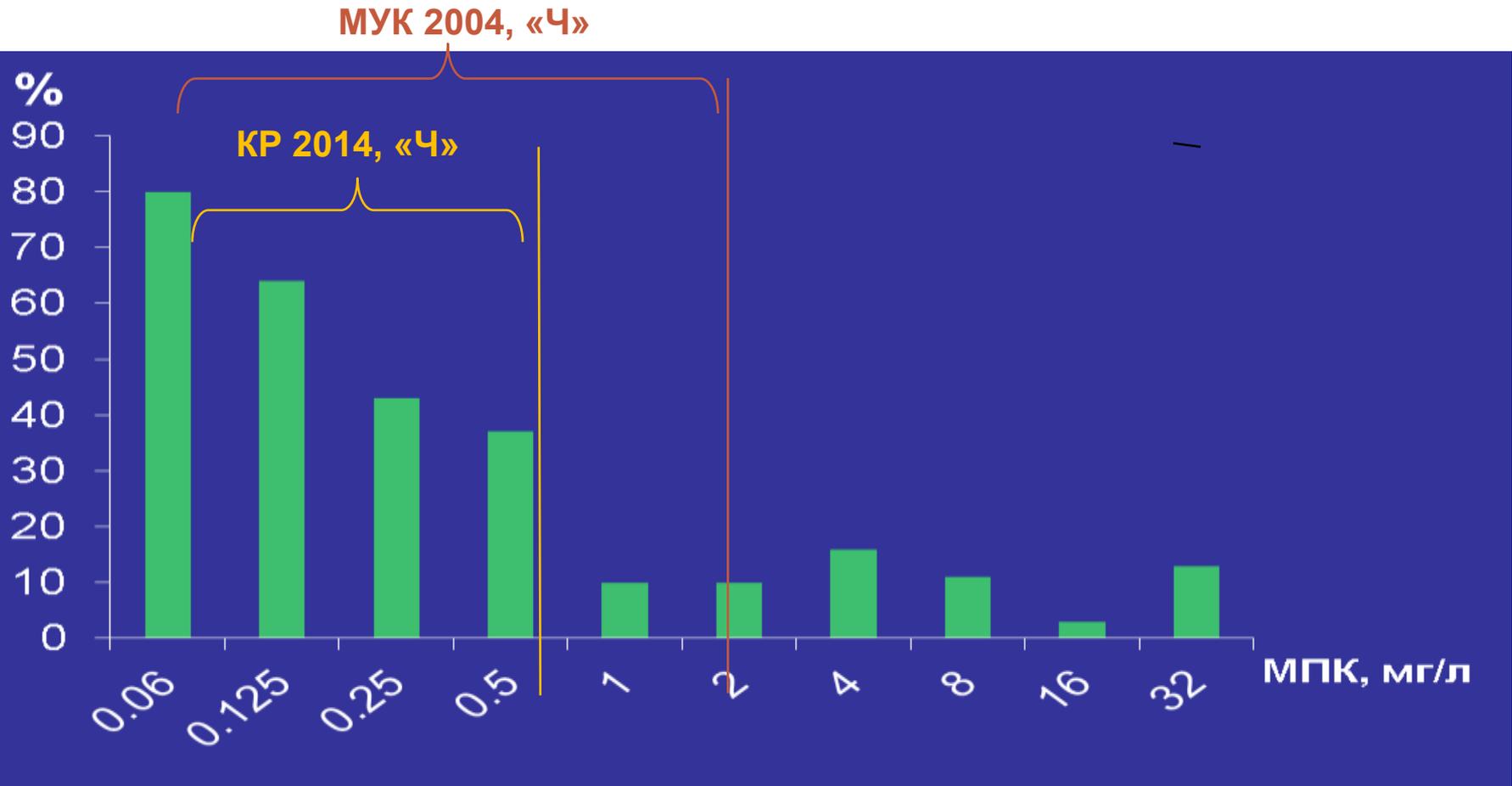
ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf

Пограничные значения для имипенема, меропенема, МИК (мг/л)



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МПК ЭРТАПЕНЕМА У НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИЗОЛЯТОВ *K. pneumoniae* (n=287)

Доля изолятов *K. pneumoniae*, оцениваемых как «чувствительные»



МУК 2004
(Ч ≤ 2 мг/л)

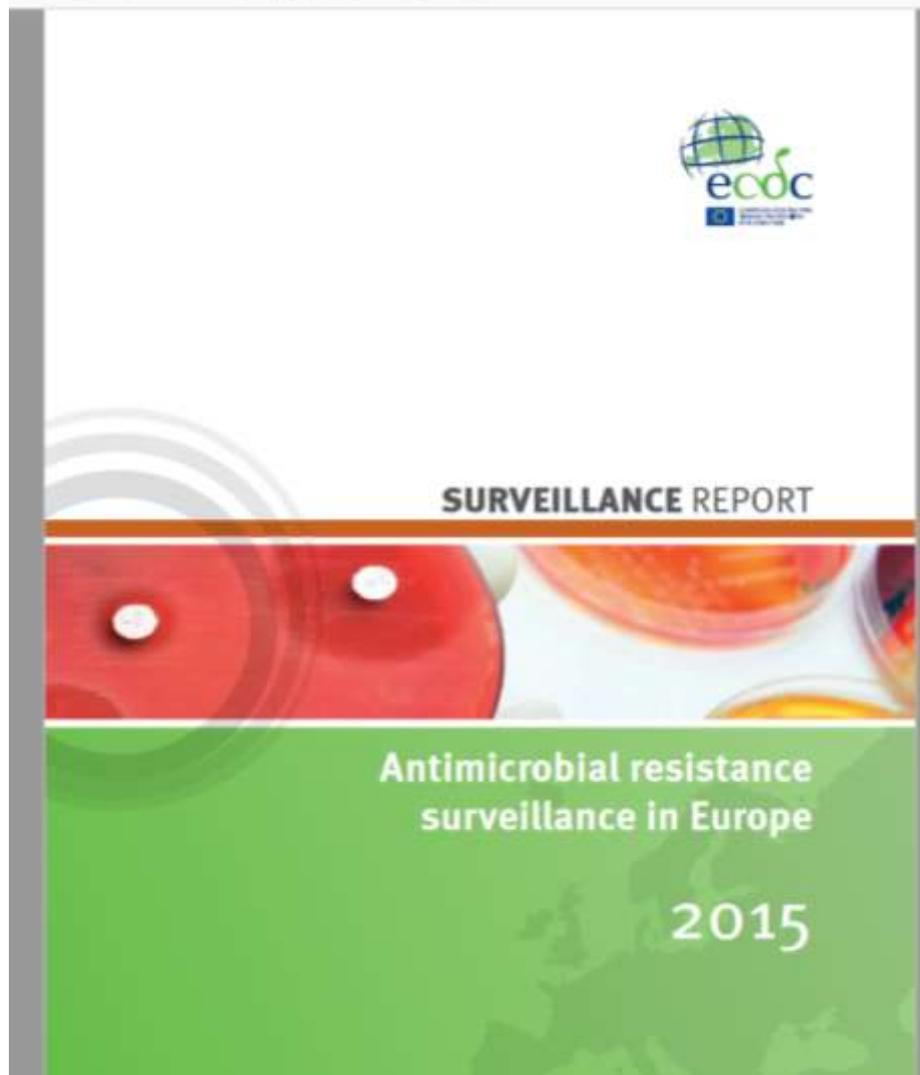
EUCAST 2015
(Ч ≤ 0,5 мг/л)

Эртапенем

85%

78%

Ежегодный отчет об антибиотикорезистентности в Европе



Тенденции антибиотикоустойчивости в странах ЕС, 2012-2015

Грамположительные бактерии:

- **MRSA:**

- продолжается снижение среднего уровня устойчивости: с 18,8 % в 2012 году до 16,8 % в 2015 году.

- **однако, темпы снижения менее выражены по сравнению с периодом 2009-2012.**

- ***S.pneumoniae*:**

- **стабильные уровни устойчивости в 2012-2015 гг.,**

- **широкая вариабельность между странами;**

- **устойчивость к макролидам (эритромицин) выше, чем к пенициллинам.**

***Enterococcus*:**

- **значительный рост устойчивости к ванкомицину**

- у штаммов *E.faecium* почти в половине стран ЕС.**

Тенденции антибиотикоустойчивости в странах ЕС, 2012-2015

- Непрерывное распространение карбапенем-устойчивых штаммов *K. pneumoniae* - угроза для здравоохранения и безопасности пациентов в европейских клиниках.
- Во многих странах отсутствуют национальные рекомендации по профилактике распространения CRE (carbapenemase producing Enterobacteriaceae) .

Тенденции антибиотикоустойчивости в странах ЕС, 2012-2015

P.aeruginosa и *Acinetobacter*

- Устойчивость к карбапенемам:
 - самые высокие уровни устойчивости – у *Acinetobacter* spp. на юге и юго-востоке Европы, в странах Балтии (свыше 80,0%)
 - сочетание с устойчивостью к другим АМП,
выбор терапии –старые АМП (полимиксины - колистин)
- Тестирование чувствительности к полимиксинам – технически сложная задача, только методы разведений.
- В странах с высокими уровнями устойчивости к карбапенемам появились сообщения о появлении штаммов, устойчивых к полимиксину - дальнейшая потеря эффективной антибактериальной терапии инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями.

Роль микробиологической лаборатории на современном этапе

- Посев материала и выделение микроорганизмов;
- Точная идентификация возбудителей ГСИ (до вида);
- Определение чувствительности/резистентности к АМП (с учетом знаний о природной резистентности)
- Детекция механизмов резистентности (бета-лактамы);
- Выдача рекомендаций клиницисту и специалисту по инфекционному контролю в зависимости от результатов, используя экспертные правила интерпретации;
- участие в проведении специальных исследований по выявлению госпитальных штаммов и надзору за ними;
- проведение внутривидового типирования;

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ: ТАБЛИЦЫ ПОГРАНИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЙ EUCAST

Рекомендации по использованию таблиц пограничных значений

Если в строке содержится название вида, пограничные концентрации, указанные в ней, применимы только для представителей этого вида (в данном примере - для *S. aureus*)

Значения для категории "умеренно-резистентный" не указаны. К категории УР относятся значения, находящиеся в интервале между пограничными значениями категорий Ч и Р. Если пограничные значения категорий Ч и Р равны, то категории УР не существует.
 Антибиотик А: нет категории УР
 Антибиотик В: УР 4 мг/л, 23-25 мм
 Антибиотик П: УР: 1-2 мг/л, 24-29 мм

Диско-диффузионный метод (стандартизованный диско-диффузионный метод EUCAST)
 Питательная среда:
 Инокулюм:
 Инкубация:
 Учет результатов:
 Контроль качества:

Параметры диско-диффузионного метода для определения чувствительности и рекомендации по проведению контроля качества

Антимикробный препарат	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечание
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Антимикробный препарат А	1 ¹	1 ¹	X	20 ¹	20 ²	1. Комментарии для пограничных значений МПК А. Комментарии для пограничных значений ДДМ
Антимикробный препарат В, <i>S. aureus</i>	2	4	Y	28	23	
Антимикробный препарат С	НД	НД		НД	НД	
Антимикробный препарат D	-	-		-	-	
Антимикробный препарат Е	Ва	Ва		Ва	Ва	
Антимикробный препарат F (скрининг)	НП	НП		25	25	
Антимикробный препарат G	0.5	2	Z	30	24	

Пограничные значения для скрининга - т.е. для выявления изолятов, имеющих (и не имеющих) механизмы резистентности

Гиперссылки на сайт, содержащий данные по распределению значений МПК, выделены синим цветом

Гиперссылки на пояснительные документы

Не получено убедительных доказательств эффективности терапии инфекции, вызванной данным микроорганизмом.

Не применимо

В процессе валидации

Пограничные значения не определены. Определение чувствительности проводить не рекомендуется

Гиперссылки на сайт, содержащий данные по распределению значений диаметров зон подавления роста, выделены синим цветом

Оценка результатов определения чувствительности к АМП

Отнести штамм к категории (S, I, R)

Основано на сравнении результатов тестирования с существующими утвержденными «пограничными значениями» (clinical breakpoints)

Вероятный механизм резистентности?

(подтверждающие тесты, ПЦР...)

Провести экспертную оценку результатов

Основана на знании механизмов резистентности и на результатах клинических исследований

- **Бактериологические лаборатории играют ключевую роль в проведении адекватного, качественного микробиологического мониторинга.**



Кому и зачем нужен ММ

- Эпидемиологам для:
 - Инфекционного контроля и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий.
 - Расшифровки этиологии ИСМП.
 - Анализа результатов производственного контроля (смывы с ООС, рук персонала...).
 - Регистрации «госпитальных» штаммов и их резистентности.
- Клиническим фармакологам для:
 - Разработки протоколов эмпирического назначения АБП с учетом различных нозологических форм.
 - Целенаправленного составления больничного формуляра АМП.

Помощь микробиологической лаборатории в организации и проведении ИК

**Эффективное функционирование
микробиологической лаборатории
является одним из базовых звеньев в
системе Инфекционного Контроля**

ЧТО НУЖНО ДЛЯ ПЕРЕХОДА НА СТАНДАРТЫ EUCAST

1. **Оценить необходимость перехода на стандарты EUCAST** ✓
2. **Изучить рекомендации EUCAST, оценить преимущества и недостатки, определить основные отличия от действующих ранее документов** ✓
3. **Определить возможность применения новых документов для всех методов определения чувствительности в лаборатории** ✓
4. **Составить список всех необходимых материалов и определить возможность их приобретения (запрос поставщикам)** ✓
5. **Определить / обеспечить готовность систем поддержки (ЛИС, МИС, СОП и т.п.)** ✓
6. **Разработать программу обучения и обучить персонал лаборатории** ✓
7. **Определить круг заинтересованных лиц (организаций) и информировать их о переходе на новые рекомендации (заказчики, поставщики и пр.)**