

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

19.08.2021 № 1766

**Зареєстровано в Міністерстві
юстиції України
11 жовтня 2021 р.
за № 1316/36938**

**Про затвердження Порядку здійснення дозорного епідеміологічного
нагляду за протимікробною резистентністю**

Відповідно до [абзацу третього](#) статті 6 Закону України «Про захист населення від інфекційних хвороб», [підпункту 3](#) пункту 3 Національного плану дій щодо боротьби із стійкістю до протимікробних препаратів, затвердженого розпорядженням Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 року № 116-р, [пункту 8](#) Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 24 січня 2020 року № 90) з метою створення на території України мережі дозорного епідеміологічного нагляду за антимікробною резистентністю інвазивних патогенів **НАКАЗУЮ:**

1. Затвердити [Порядок здійснення дозорного епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю](#), що додається.

2. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, керівникам структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій забезпечити виконання цього наказу.

3. Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності (Руденко І. С.) забезпечити подання цього наказу в установленому законодавством порядку на державну реєстрацію до Міністерства юстиції України.

4. Контроль за виконанням цього наказу залишаю за собою.

5. Цей наказ набирає чинності з дня його офіційного опублікування.

Міністр

В. Ляшко

ПОГОДЖЕНО:	
Голова Державної регуляторної служби України	О. Кучер
В.о. президента Національної академії медичних наук України	Д. Заболотний

	ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 19 серпня 2021 р. № 1766
	Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 р. за № 1316/36938

ПОРЯДОК
здійснення дозорного епідеміологічного нагляду за протимікробною
резистентністю

I. Загальні положення

1. Цей Порядок визначає механізм організації епідеміологічного нагляду (далі - епіднагляд) за протимікробною резистентністю (далі - АМР) інвазивних патогенів, їх взаємодії між собою в процесі його здійснення та передачу МОЗ і закладам охорони здоров'я інформації для розробки заходів з протидії поширенню/розповсюдженню мікроорганізмів з резистентністю.

Цей Порядок призначено для медичних працівників закладів охорони здоров'я (далі - ЗОЗ) та фізичних осіб - підприємців, які одержали ліцензію на право провадження господарської діяльності з медичної практики, а також для закладів громадського здоров'я.

2. Координацію, організаційно-методичний та інформаційно-консультативний супровід здійснення дозорного епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю покладено на державну установу «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» (далі - Центр).

3. У цьому Порядку терміни вживаються в таких значеннях:

1) епідеміологічний нагляд за АМР - систематичний постійний процес збору та аналізу даних для кількісної оцінки поширеності/розповсюдженості АМР та її динаміки в часі;

2) дозорний епідеміологічний нагляд за АМР інвазивних патогенів (далі - ДЕН) - система отримання, аналізу та інтерпретації даних щодо розповсюдженості мікроорганізмів з АМР із визначеного числа ЗОЗ;

3) формуляр антимікробних препаратів - перелік препаратів, що носить обмежувальний характер та затверджений для використання уповноваженими особами в конкретному ЗОЗ.

Інші терміни у цьому Порядку вживаються у значеннях, наведених в Законах України [«Основи законодавства України про охорону здоров'я»](#), [«Про захист населення від інфекційних хвороб»](#) та інших нормативно-правових актах у сфері охорони здоров'я та епідеміологічного нагляду (спостереження).

4. Метою проведення ДЕН є отримання достовірних даних про поширеність/розповсюдженість мікроорганізмів з АМР в Україні з метою їх аналізу, прогнозування в динаміці та розроблення науково обґрунтованих рекомендацій для прийняття рішень у галузі використання протимікробних препаратів, розробки і впровадження більш ефективних підходів до лікування інфекційних хвороб, стримування появи і поширення АМР на локальному, регіональному, національному та міжнародному рівнях.

5. Система ДЕН базується на плановому зборі лабораторних даних про виділення пріоритетних інвазивних патогенів (які мають клінічне значення та є важливими для громадського здоров'я) та результатах їх чутливості до певного спектру протимікробних препаратів і є складовою частиною системи профілактики інфекцій та інфекційного контролю.

6. Ефективність ДЕН, залежить від:

1) отримання якісних біологічних зразків від пацієнтів із сепсисом і менінгітом;

2) успішного виділення та ідентифікації збудника;

3) правильності визначення чутливості до антимікробних препаратів;

4) якісного збору, верифікації і аналізу даних епідеміологічного нагляду;

5) своєчасного використання отриманої інформації для впровадження практичних заходів.

7. Отримані епідеміологічні дані залежно від рівня та характеру резистентності повинні використовуватися для:

1) оцінки часових тенденцій, прогнозування ймовірності виникнення і поширення АМР, з урахуванням її механізмів, шляхів передавання, видової належності мікроорганізмів з АМР, нозологічних форм інфекційних хвороб,

викликаних ними, факторів ризику і характеристик пацієнтів, що сприяють виникненню інфекційних хвороб, які викликані мікроорганізмами з АМР, наслідків їх для пацієнта і системи охорони здоров'я (наприклад, неефективність терапії, подовження термінів госпіталізації, підвищення вартості лікування);

2) інформування органів системи охорони здоров'я відповідного рівня про ситуацію, яка склалася, з метою розробки стратегії щодо стримування поширення АМР та проведення відповідних заходів;

3) впровадження в практику роботи мікробіологічних/бактеріологічних лабораторій технологій, процедур і методів для своєчасного та достовірного виявлення мікроорганізмів з АМР;

4) оновлення рекомендацій з емпіричної антимікробної терапії, зміни стандартів клінічних протоколів;

5) інтеграції даних до системи епідеміологічного нагляду за стійкістю до протимікробних препаратів в Центральній Азії і Європі (далі - CAESAR) та до системи глобального моніторингу резистентності до антимікробних препаратів (далі - GLASS).

Для забезпечення зворотного зв'язку із зацікавленими сторонами, заборонено використовувати дані, які ідентифікують пацієнтів і медичних працівників ЗОЗ.

II. Організація та проведення дозорного епіднагляду за антимікробною резистентністю інвазивних патогенів

1. Основним завданням ДЕН є проведення нагляду за окремими патогенами (які мають клінічне значення та є важливими для громадського здоров'я, з визначених біологічних зразків і результатах їх чутливості до певного спектру антимікробних препаратів) та базується на даних рутинного епідеміологічного нагляду за АМР, що проводиться ЗОЗ.

2. В ДЕН беруть участь ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу (далі - дозорні ЗОЗ), де відбираються біологічні зразки для досліджень та самостійні бактеріологічні лабораторії, що здійснюють мікробіологічну діагностику та визначення чутливості до протимікробних препаратів.

3. Перелік ЗОЗ/лабораторій мережі ДЕН затверджується наказом МОЗ.

4. Основні етапи ДЕН:

1) виявлення та облік пацієнтів, з ознаками сепсису або менінгіту;

2) відбір зразків крові та/або спинномозкової рідини (далі - СМР) у пацієнтів з ознаками сепсису і менінгіту відповідно. Алгоритм відбору зразків крові та СМР наведений в [додатку 1](#) до цього Порядку;

3) оформлення направлення на дослідження із зазначенням відомостей про кожного пацієнта, що включає в себе, крім демографічних даних, клінічну та епідеміологічну інформацію про пацієнтів. Перелік відомостей, які включаються до направлення на дослідження в лабораторію наведені в [додатку 2](#) до цього Порядку;

4) проведення бактеріологічного дослідження зразків крові та СМР, виділення та ідентифікація збудників;

5) визначення та оцінка чутливості збудників до протимікробних препаратів, відповідно до видової належності збудника. Комбінації «патоген/джерело/антибіотик» для повідомлення Центру, включаючи мінімальний набір/панель і рекомендації Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних препаратів (далі - EUCAST) для визначення механізмів стійкості наведені в [додатку 3](#) до цього Порядку;

б) повідомлення результатів лікуючому лікарю;

7) плановий збір даних про виділення пріоритетних патогенів з визначених біологічних рідин (кров, СМР), результатів їх чутливості до визначеного переліку протимікробних препаратів та вихідної інформації про пацієнтів;

8) перевірка та направлення отриманих даних до Центру шокквартильно. Перевірка даних включає перевірку дотримання вимог послідовності і достовірності мікробіологічного дослідження, узгодженості з методами визначення чутливості до протимікробних препаратів і клінічно значимими граничними значеннями категорій чутливості (чутливий, проміжний, стійкий) відповідно до рекомендацій EUCAST;

9) інтеграція до CAESAR і GLASS;

10) підготовка інформаційно-аналітичних матеріалів і публікацій, які поширюються серед медичних працівників ЗОЗ та фізичних осіб-підприємців, які одержали ліцензію на право провадження господарської діяльності з медичної практики, а також серед закладів громадського здоров'я, залучених до ДЕН;

11) підготовка Центром щорічного звіту з результатами проведеного ДЕН і передавання його до МОЗ не пізніше 01 квітня року, що слідує за дослідним.

5. Керівники ЗОЗ/лабораторій, залучених до ДЕН, забезпечують:

1) призначення відповідальних осіб (координаторів) - медичних працівників, відповідальних за здійснення ДЕН;

2) організацію відбору зразків крові та/або СМР у пацієнтів з ознаками сепсису або менінгіту відповідно;

3) забезпечення направлення відібраних біологічних зразків на дослідження у лабораторію з дотриманням вимог до зберігання, пакування, транспортування та оформлення супровідної документації;

4) постачання лабораторій необхідним переліком діагностичних препаратів та витратних матеріалів гарантованої якості для виділення, ідентифікації збудників та визначення чутливості до протимікробних препаратів;

5) направлення ізолятів збудників, які виділені вперше, зрідка зустрічаються або мають незвичайні механізми резистентності, в Центр;

6) зберігання усіх штамів інвазивних патогенів протягом одного року;

7) щоквартальне направлення даних щодо мікроорганізмів з АМР до Центру.

6. Вимоги до лабораторій, що виконують дослідження для потреб ДЕН:

1) наявність в лабораторії діючої системи управління якістю (наприклад, сертифікат відповідності ДСТУ ISO 9001:2015 «Системи управління якістю. Вимоги»);

2) відповідність вимогам безпеки щодо роботи із збудниками 3-4 групи патогенності;

3) наявність лабораторного персоналу, який володіє знаннями та навиками, необхідними для виконання поставлених завдань - методи виділення та ідентифікації мікроорганізмів, визначення їх чутливості до антибіотиків;

4) використання в поточній роботі стандартних операційних процедур (далі - СОП), які базуються на актуальних версіях методології EUCAST (щодо визначення чутливості бактерій до антибіотиків, інтерпретації значень чутливості, визначення механізмів резистентності, поточного та розширеного контролю якості);

5) використання, при наявності, мікробіологічних аналізаторів для дослідження гемокультур та/або для ідентифікації ізолятів і визначення чутливості до протимікробних препаратів;

6) щорічна участь в зовнішньому контролі якості досліджень;

7) наявність комп'ютерної техніки та доступ до мережі Інтернет;

8) використання в поточній роботі WHONET.

7. З огляду на типологію даних ДЕН за стійкістю до протимікробних препаратів (які відносяться до лабораторних ізолятів, а не до випадків хвороби), застосовуються такі критерії для випадку стійкості до протимікробних препаратів:

1) до видів мікроорганізмів, що підлягають ДЕН, відносяться: *Streptococcus pneumoniae* (далі - STRPNE), *Staphylococcus aureus* (далі - STAAUR), *Salmonella* spp. (далі - SALSPP), *Enterococcus faecalis* (далі - ENCFAE), *Enterococcus faecium*

(далі - ENCFAI), *Escherichia coli* (далі - ESCCOL), *Klebsiella pneumoniae* (далі - KLEPNE), *Pseudomonas aeruginosa* (далі - PSEAER), *Acinetobacter spp.* (далі - ACISPP);

2) ДЕН підлягають всі ізоляти, виділені з крові (STRPNE, STAAUR, ENCFAE, ENCFAI, ESCCOL, KLEPNE, PSEAER, ACISPP) та/або СМР (STRPNE, ESCCOL, KLEPNE, PSEAER, ACISPP), чутливість яких досліджувалася;

3) враховується тільки перший за датою отримання зразок і джерело ізоляту для кожного виду (повторні результати, отримані від одного і того ж пацієнта, не враховуються);

4) комбінації «патоген/джерело/препарат» для повідомлення, містять мінімальний обов'язковий набір антимікробних препаратів та наведені в додатку 3 до цього Порядку;

5) визначення чутливості та механізмів стійкості проводяться відповідно до методології EUCAST.

III. Достовірність даних та рівні доказовості

1. Вибірка для включення в систему ДЕН повинна складатися з різних груп пацієнтів (наприклад, діти, пацієнти відділень анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії або пацієнти відділень нейрохірургії), хворих на різні інфекційні захворювання (наприклад, негоспітальний і пов'язаний з наданням медичної допомоги сепсис), які представлені в співвідношеннях, що характерні для загальної популяції.

2. Достовірність даних може знижуватися на різних етапах процесу їх формування, таких як:

1) вибір лабораторій, що беруть участь в ДЕН;

2) відбір пацієнтів для отримання гемокультур;

3) транспортування і обробка зразків в лабораторії;

4) застосування різних методик визначення чутливості до протимікробних препаратів;

5) узагальнення і аналіз даних.

3. На різних етапах формування і аналізу даних задіяно безліч медичних працівників і фахівців в сфері охорони здоров'я різного профілю, тому, для отримання даних високої якості, необхідно забезпечити відповідальний підхід і професійну підготовку на кожному з рівнів. Джерела випадкових і систематичних помилок в даних епідагляду за стійкістю до протимікробних препаратів наведені в [додатку 4](#) до цього Порядку.

4. З метою інтерпретації даних на національному рівні необхідно використовувати наступну якісну оцінку рівня доказовості даних по країні / окремим територіям:

1) рівень А - дані дозволяють оцінювати масштаб і тенденції АМР в країні / на окремій території;

2) рівень В - дані дають уявлення про основні профілі стійкості в ЗОЗ країни/окремої території, але частку АМР слід інтерпретувати з обережністю (необхідно поліпшити роботу для досягнення більш достовірної оцінки масштабу і тенденцій АМР в країні / на окремій території);

3) рівень С - дані не дозволяють адекватно оцінювати масштаб і тенденції стійкості до протимікробних препаратів в країні / на окремій території (наявна база для збору даних потребує вдосконалення, що дозволило б достовірно оцінювати ситуацію з АМР).

5. Для визначення рівня доказовості нижченаведені характеристики ДЕН оцінюються за такими критеріями:

1) географічне охоплення (епіднаглядом має бути охоплено понад 20 % населення країни, географічний розподіл ЗОЗ має бути рівномірним);

2) вибір дозорних ЗОЗ або лабораторій (склад установ, що представляють ДЕН, повинен включати ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу);

3) методики відбору:

вибір пацієнтів (рівень представлення основних груп пацієнтів з підозрою на інвазивні інфекції);

розмір вибірки (кожною дозорною лабораторією має бути проаналізовано щонайменше 30 ізолятів пріоритетних патогенів, виділених з крові та/або СМР);

4) лабораторні методи:

методи визначення чутливості до протимікробних препаратів (кожен ізолят має бути протестований на чутливість до визначеної панелі протимікробних препаратів відповідно до додатку 3 до цього Порядку з використанням сучасних методологічних стандартів та в лабораторії має діяти система забезпечення якості);

граничні значення, які використовуються при визначенні чутливості до протимікробних препаратів (використовується гармонізована і оновлена система граничних значень).

6. Оцінка рівня доказовості - завдання Центру.

Генеральний директор Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності	І. Руденко
--	-------------------

	Додаток 1 до Порядку здійснення дозорного епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю (підпункт 2 пункту 4 розділу II)
--	---

ВІДБІР

зразків крові та СМР у пацієнтів з ознаками інфекції кровотоку або менінгіту

Медичним працівникам слід активно проводити моніторинг стану пацієнтів і виявляти випадки з клінічними ознаками, що дозволяють запідозрити інфекцію кровотоку або менінгіт.

Основними показаннями для бактеріологічного дослідження крові є наявність двох або більше симптомів синдрому системної запальної відповіді:

лихоманка 38 °С та вище або гіпотермія нижче 35 °С;

частота серцевих скорочень більше 90 ударів на хвилину;

частота дихання більше 20 на хвилину;

число лейкоцитів більше 12×10^9 /л або менше 4×10^9 /л або за наявності більше 10 % незрілих форм.

Забір крові

Зазвичай один комплект для гемокультури містить один зразок крові, отриманий після однієї венепункції, внесений одночасно в два окремих флакони - один для аеробного, а інший для анаеробного культивування.

Отримання зразків крові не повинно затримувати початок антибіотикотерапії більше ніж на 45 хвилин.

Кров слід унести в комплект з двох флаконів для гемокультури (один для виявлення аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори, другий для виявлення анаеробної мікрофлори або два флакони для виявлення аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори).

Забір крові здійснюють як мінімум з двох ділянок (обидва доступи можуть бути черезшкірними або один доступ - черезшкірний, а інший через порт судинного катетера, який встановлено не більше 48 годин до моменту забору

(окрім випадків забору для діагностики катетер-асоційованих інфекцій кровотоку).

При підозрі на інфекційний ендокардит досліджують щонайменше три зразки (по два флакони кожний) з проміжком часу не менше шести годин.

Шкіру над веною, яку пунктують, ретельно обробляють 70 % етиловим спиртом впродовж 30 секунд, а далі йодовмісним антисептиком (йодопірон, повідон-йод) або 2 % розчином хлоргексидину впродовж 30 секунд. Дають висохнути та проводять венепункцію (повторну пальпацію вени дозволено проводити виключно в одягнених стерильних рукавичках!).

Об'єм досліджуваної крові при кожній венепункції має становити 10-30 мл у дорослих та не менше 2 мл у дітей (таблиця 1).

Таблиця 1. Об'єми крові, рекомендовані для отримання гемокультури у дітей

Маса тіла дитини (кг)	Рекомендований обсяг крові для отримання гемокультури (мл)		Загальний обсяг для культивування (мл)
	Комплект для гемокультури № 1	Комплект для гемокультури № 2	
≤1	2		2
1,1-2,0	2	2	4
2,1-12,7	4	2	6
12,8-36,3	10	10	20
>36,3	20-30	20-30	40-60

Оптимальне співвідношення обсягів крові і поживного середовища становить від 1 : 5 до 1 : 10 або відповідно рекомендацій виробника флаконів для гемокультур.

Транспортування зразка

Гемокультури повинні бути доставлені в лабораторію якомога швидше після взяття крові.

Якщо відправка затримується, флакони, призначені для обробки за допомогою автоматизованих систем культивування, повинні зберігатися при кімнатній температурі. Флакони, призначені для ручної обробки, повинні зберігатися при 37°C. Заборонено зберігати гемокультури в холодильнику.

Забір СМР

Забір СМР здійснює лікар-клініцист шляхом люмбальної пункції з дотриманням правил асептики. Пункцію виконують між остистими відростками L4 та L5 або L3 та L4. Місце пункції обробляють 70 % етиловим спиртом впродовж 30 секунд, а потім наносять розчин йодовмісного антисептика (йодопірон, повідон-йод) та дають висохти. СМР забирають в кількості 3-4 мл в три стерильні пробірки, по 1 мл в кожную. Якщо достатню кількість СМР відібрати неможливо, відбір менше 1 мл недоцільний. В таблиці 2 наведений алгоритм вибору виду дослідження в залежності від кількості відібраної СМР.

Таблиця 2. Відправлення зразків СМР на лабораторні дослідження

Кількість відібраних пробірок	Бактеріологічне дослідження	Біохімічне дослідження	Цитологічне дослідження
1	пробірка № 1	-	-
2	пробірка № 2	пробірка № 1	-
3	пробірка № 2 або № 3	пробірка № 1	пробірка № 2 або № 3

Зразок негайно доставляється в лабораторію для посіву. В процесі зберігання та транспортування зразок оберігають від холоду.

	Додаток 2 до Порядку здійснення дозорного епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю (підпункт 3 пункту 4 розділу II)
--	--

ПЕРЕЛІК
відомостей, які необхідно включати до направлення на дослідження в лабораторію

	Додаток 3 до Порядку здійснення дозорного
--	--

епідеміологічного нагляду
за протимікробною резистентністю
(підпункт 5 пункту 4 розділу II)

КОМБІНАЦІЇ «ПАТОГЕН/ДЖЕРЕЛО/АНТИБІОТИК»
для повідомлення Національному координатору, включаючи
мінімальну набір/панель і рекомендації EUCAST для визначення
механізмів стійкості

Мікроорганізм	Мінімальний набір антибіотиків для тестування	Антибіотики (групи), що вносять в базу даних CAESAR
<i>Escherichia coli</i> (ESCCOL) та <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KLEPN E)	AMP або AMX	Ампіцилін/амоксицилін (ESCCOL тільки)
	AMC	Амоксицилін - клавуланова кислота
	TZP	Піперацилін - тазобактам
	CTX або CRO	Цефотаксим/цефтріаксон
	CAZ	Цефтазидим
	GEN або TOB	Гентаміцин/тобраміцин
	AMK	Амікацин
	CIP або LVX або OFX	Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин
	IPM або MEM	Іміпенем/меропенем
	ETP	Ертапенем
COL або POL (обидва	Колістин / поліміксин В	

	базовані на МІК)	
<i>Salmonella</i> spp.	CTX або CRO CAZ CIP (базовані на МІК) або LVX IPM або MEM ETP	Цефотаксим/цефтріаксон Цефтазидим Ципрофлоксацин/левофлоксацин Іміпенем/меропенем Ертапенем
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PSEAER)	TZP CAZ FEP GEN або TOB AMK CIP або LVX IPM або MEM COL або POL (обидва базовані на МІК)	Піперацилін - тазобактам Цефтазидим Цефепім Гентаміцин/тобраміцин Амікацин Ципрофлоксацин/левофлоксацин Іміпенем/меропенем Колістин / поліміксин В
<i>Acinetobacter</i> spp. (ACISPP)	GEN або TOB AMK	Гентаміцин/тобраміцин Амікацин

	<p>CIP або LVX</p> <p>IPM або MEM</p> <p>COL або POL (обидва базовані на МІК)</p>	<p>Ципрофлоксацин/левофлоксацин</p> <p>Імпіпенем/меропенем</p> <p>Колістин / поліміксин В</p>
<i>Staphylococcus aureus</i> (STAAUR)	<p>FOX (скрінг) або OXA</p> <p>CIP або LVX або OFX</p> <p>VAN (базовані на МІК)</p> <p>LNZ</p> <p>RIF</p>	<p>MRSA</p> <p>Ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин</p> <p>Ванкоміцин</p> <p>Лінезолід</p> <p>Рифампіцин</p>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (STRPNE)	<p>OXA (скрінг) та PEN (базовані на МІК) якщо OXA=R</p> <p>ERY або CLR або AZM</p> <p>CTX або CRO (обидва базовані на МІК)</p>	<p>Пеніцилін</p> <p>Еритроміцин/кларитроміцин/азитроміцин</p> <p>Цефотаксим/цефтріаксон</p>

	LVX або MFX	Левофлоксацин/моксифлоксацин
<i>Enterococcus faecalis</i> (ENCFAE) та <i>Enterococcus faecium</i> (ENCFAI)	AMP або AMX GEN VAN LNZ	Ампіцилін/амоксицилін Гентаміцин високого рівня Ванкоміцин Лінезолід
Мікроорганізм	Мінімальний набір антибіотиків для тестування	Антибіотики (групи), що вносять в базу даних CAESAR

Міжнародні скорочення назв протимікробних препаратів

AMC	Амоксицилін-клавуланова кислота	ERY	Еритроміцин	MFX	Моксифлоксацин
AMK	Амікацин	ETP	Ертапенем	OFX	Офлоксацин
AMP	Ампіцилін	FEP	Цефепім	OXA	Оксацилін
AMX	Амоксицилін	FOX	Цефокситин	PEN	Пеніцилін
AZM	Азитроміцин	GEN	Гентаміцин високої концентрації	POL	Поліміксин В
CAZ	Цефтазидим	GEN	Гентаміцин	RIF	Ріфампіцин
CIP	Ципрофлоксацин	IPM	Іміпенем	TOB	Тобраміцин
CLR	Кларитроміцин	LNZ	Лінезолід	TZP	Піперацилін-тазобактам
COL	Колістин	LVX	Левофлоксацин	VAN	Ванкоміцин

CRO	Цефтріаксон	MEM	Меропенем	MFX	Моксіфлоксацин
-----	-------------	-----	-----------	-----	----------------

Додаток 4 до Порядку здійснення дозорного епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю (пункт 3 розділу III)	
---	--

ДЖЕРЕЛА
випадкових і систематичних помилок в даних дозорного епіднагляду за стійкістю до протимікробних препаратів

Випадкова помилка	Тип помилки/ зміщення	Механізм	Рішення проблеми
	Варіації відбору	Випадковий збіг обставин	Збільшення розміру вибірки
	Варіація вимірювання	Спосіб застосування лабораторних методик змінюється від тесту до тесту	Збільшення розміру вибірки Стандартизація методів Постійне навчання персоналу лабораторії Впровадження лабораторних систем забезпечення якості
Систематична помилка	Зміщення, пов'язане з методиками відбору		
	Вибір установ, що беруть участь	Відбір тільки особливих популяцій пацієнтів, наприклад, пацієнтів спеціалізованих лікарень, відділень анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії і міських медичних центрів	Вибір комбінації різних типів лікарень та відділень з різних географічних регіонів

	Вибір пацієнтів	Відбір тільки важких випадків або випадків невдалого лікування	Вдосконалення виявлення випадків: сприяння відбору всіх пацієнтів з ознаками інфекції кровотоку до початку лікування (активне виявлення випадків)
Зміщення, пов'язане з лабораторними методами			
	Лабораторні стандарти	Застосування неуніфікованих методів визначення чутливості до антибіотиків, наприклад, використання граничних значень з листків-вкладишів і застарілих стандартів. Послідовне тестування, наприклад, визначення чутливості до карбапенемів тільки після виявлення стійкості ізоляту до цефалоспоринів 3-го покоління	Використання національних стандартів, заснованих на міжнародних стандартах методології визначення чутливості до антибіотиків (наприклад, EUCAST). Тестування чутливості всіх мікроорганізмів до всіх індикаторних протимікробних препаратів (використання стандартної тестової панелі)
Систематична помилка	Зміщення, пов'язане з лабораторними методами		
	Помилка вимірювання	Неправильне застосування лабораторних методів, наприклад, використання нестандартного інокулюму. Неякісні лабораторні матеріали, наприклад, диски з антибіотиком з вичерпаним терміном придатності або таких,	Навчання лабораторного персоналу. Впровадження лабораторних систем забезпечення якості. Направлення на підтвердження мікроорганізмів з розширеною та панрезистентністю. Придбання

	які не пройшли контроль якості. Погано відкаліброване, пошкоджене обладнання, наприклад, застаріле програмне забезпечення для автоматичних аналізаторів	діагностичних препаратів та витратних матеріалів гарантованої якості
Зміщення, пов'язане з методами об'єднання і аналізу даних		
	Включення в дослідження ізолятів, отриманих повторно від одних і тих же пацієнтів. Використання різних експертних правил, наприклад, різних правил встановлення стійкості в кожній з лабораторій	Збір тільки первинних даних. Використання стандартизованих методів об'єднання і аналізу даних

При інтерпретації результатів епідеміологічного нагляду або будь-якого іншого виду дослідження слід завжди оцінювати, чи відображають ці результати дійсність. Кожне вимірювання супроводжується ризиком відхилення від істинного значення за рахунок випадкової або систематичної помилки.

Випадкове відхилення обумовлено випадковою варіацією, що виникає при складанні вибірки (відбір) або при вимірюванні.

Систематичне відхилення - результат систематичних помилок при зборі, обробці та аналізі даних. Систематичне відхилення називають також зміщенням. Зокрема, систематичне відхилення може відбуватися в ході формування вибірки пацієнтів (зміщення, пов'язане з відбором), при обробці зразків в лабораторії (наприклад, помилка вимірювання) або при об'єднанні даних для аналізу (наприклад, включення в дослідження дублікатів ізолятів).

Випадкова помилка - неминучий елемент, величина якого може бути знижена дослідниками лише до певної міри. У той же час дослідники здатні значно зменшити систематичну помилку, звертаючи пильну увагу на конкретні деталі процесу формування даних.

Випадкова помилка

Варіація, обумовлена формуванням вибірки.

Випадкова помилка може відбуватися в результаті випадковості при кожному відборі індивідуумів з популяції (наприклад, в лікарні щотижня виділяють в середньому 11 гемокультур. При підрахунку числа пацієнтів з ознаками інфекції кровотоку, від яких щотижня протягом чотирьох послідовних тижнів виділяють гемокультури, можна отримати різні показники для першого, другого, третього та четвертого тижнів (наприклад, 9, 13, 10 і 12 відповідно). При цьому спостерігається щотижневе число гемокультур, яке змінюється випадковим чином. Випадкова варіація може призводити як до завищення, так і зниження частки стійкості. Очікувана величина відхилення результату від істинного значення за рахунок випадкової помилки, або статистична точність вимірювання, залежить від розміру вибірки. Чим менше розмір вибірки, тим більше можливе відхилення від істинного значення і навпаки, чим більше розмір вибірки, тим менше це відхилення).

Варіація вимірювання

Будь-яке проведення вимірювань також супроводжується випадковими помилками, що виникають через невеликі відмінності в способах застосування методик вимірювання в конкретних дослідах. Наприклад, концентрація інокулюму, що використовується для посіву при тестуванні чутливості до антибіотиків диско-дифузійним методом, кожен раз змінюється. Випадкова варіація концентрації інокулюму призводить до збільшення або зменшення діаметрів зон пригнічення росту. Залежно від конкретних граничних значень це може впливати на те, чи буде бактеріальний ізолят вважатися чутливим, помірно стійким або стійким до даного антибіотика. Як наслідок, при об'єднанні всіх результатів частка стійкості може виявитися завищеною або заниженою. В цілому, це відхилення буде «сумішшю» відхилень як в одну, так і в іншу сторону, які будуть взаємно «поглинати» один одного при об'єднанні даних. Крім того, ефект від випадково отриманих завищених та занижених значень буде нівелюватися за рахунок збільшення розміру вибірки. При використанні для тестування чутливості до антибіотиків автоматичних аналізаторів варіація вимірювання зазвичай невелика і знаходиться в допустимих межах. Якщо дослідження проводиться вручну, величина помилки залежить від досвіду і кваліфікації лабораторного працівника і ретельності проведення вимірювань. Випадкову варіацію вимірювання можна мінімізувати за допомогою стандартизації методик, навчання лабораторного персоналу і забезпечення якості.

Систематична помилка

Похибка, пов'язана з методами формування вибірки (відбір установ)

Для отримання репрезентативної для даної території і в цілому для країни вибірки для оцінки стійкості до протимікробних препаратів слід відбирати для участі в національному або територіальному епідагляді лабораторії з міських і сільських районів, розташованих в різних географічних і кліматичних зонах. Необхідно складати вибірки з різних популяцій пацієнтів, які перебувають на

лікуванні в лікарнях/відділеннях різного типу. Формування вибірок з особливих популяцій дозволить узагальнювати результати тільки для даної конкретної популяції, що не завжди можна буде судити про характеристики загальній популяції пацієнтів.

Похибка, пов'язана з методами формування вибірки (відбір пацієнтів)

Слід з особливою обережністю інтерпретувати дані епідагляду, отримані при рутинному діагностичному тестуванні. Оскільки основна мета збору даних при пасивному епідагляді - це не сам нагляд, а вибір лікування пацієнтів, ці дані за замовчуванням зміщені в бік пацієнтів з більш серйозними захворюваннями, пацієнтів, лікування яких ускладнено, або пацієнтів, у яких з високим ступенем ймовірності підозрюють інфекції, викликані мікроорганізмами з АМР. Це означає, що рішення про необхідність отримання гемокультури, приймається, виходячи з клінічних прогнозів. У той же час в процесі активного епідагляду при включенні пацієнтів до вибірки зазвичай використовують чіткі описи випадків і роблять спеціальні зусилля для отримання репрезентативної вибірки цільової популяції.

Для отримання результатів, репрезентативних для цільової вибірки, необхідно переконатися, що у вибірку включені всі пацієнти, які відповідають визначенню випадку, тобто відібрані всі пацієнти з ознаками інфекції кровотоку, сепсису або менінгіту. Включення до вибірки лише пацієнтів певних категорій (наприклад, тільки пацієнти відділень анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії або високоспеціалізованих закладів охорони здоров'я) або пацієнтів з хронічними/рецидивуючими інфекціями, загостреннями захворювань або після невдалого лікування призведе до завищеної оцінки частки стійкості. Це обумовлено тим, що лікування таких пацієнтів супроводжувалося селективним тиском протимікробних агентів, що підвищує ймовірність розвитку інфекції, викликаній стійким патогеном.

Застосування мікробіологічних методів діагностики пов'язане з фінансовими і логістичними обмеженнями, які не контролюються системою епідагляду. Наприклад, кількість гемокультур, які можуть бути отримані при наданні стандартної медичної допомоги, буде невелика, якщо лікарі не звикли брати зразки крові у кожного пацієнта через недостатню потужність лабораторії, або якщо результати лабораторних досліджень повідомляються їм із затримкою і не можуть вплинути на прийняття клінічних рішень. Крім того, забір зразків може відбуватися вже після початку протимікробної терапії або після самолікування.

Час забору зразків також може впливати на виявлення частки стійкості. Спеціально організований або зручний для дослідника збір зразків протягом обмеженого періоду часу, особливо під час спалахів, призводить до систематичних помилок. Будь-який вплив спалахів захворювань, викликаних бактеріями з АМР, або сезонних варіацій можна нівелювати, збираючи зразки протягом усього року.

Похибка, пов'язана з лабораторними методами (помилка вимірювання)

Як зазначено вище, варіації показників спостерігаються при будь-якому проведенні вимірювань. Крім випадкової варіації можлива систематична помилка вимірювання, що призводить до отримання помилково негативних або хибно позитивних результатів, при цьому відбувається завищення або заниження загальної частки стійкості. Систематична помилка вимірювання має місце при неправильному застосуванні лабораторних методів, використанні неякісних лабораторних матеріалів, наприклад, поживних середовищ або дисків для визначення чутливості до протимікробних препаратів із закінченим терміном придатності, а також при пошкодженні або неналежному калібруванні автоматичних аналізаторів.

Важливу роль при інтерпретації частки стійкості відіграє правильна видова ідентифікація мікроорганізмів. Види бактерій розрізняються по клінічній значущості, а також за здатністю набувати стійкість або наявності природної стійкості. Іноді в наявності є явні ознаки проблем з ідентифікацією виду. Наприклад, висока частка стійкості *E. faecalis* до ампіциліну дозволяє припустити, що *E. faecium* помилково класифікується як *E. faecalis*.

Наявність лабораторної системи управління якістю і регулярне використання внутрішньолабораторних процедур забезпечення якості дозволяють своєчасно виявляти і виправляти систематичні помилки лабораторних досліджень. Застосування схем аудиту і акредитації в поєднанні з програмами зовнішнього контролю якості гарантує відповідність лабораторій національним стандартам якості.

Важливо відзначити, що виявлення певних мікроорганізмів з високою стійкістю або незвичайних фенотипів стійкості до протимікробних препаратів (наприклад, представники сімейства Enterobacteriaceae, стійкі до карбапенемів) може потребувати проведення додаткових підтверджуючих тестів. Це необхідно для того, щоб оцінити, чи є отримані результати істинними або можуть бути наслідком лабораторної помилки. Така подвійна перевірка результатів має велике значення, так як виявлення цих типів мікроорганізмів може мати серйозний вплив на емпіричну протимікробну терапію в області профілактики і контролю інфекцій.

Зміщення, пов'язане з лабораторними методами (лабораторні стандарти)

Визначення чутливості до антибіотиків повинно проводитися відповідно до єдиних стандартів для отримання точних результатів тестування. Різні стандарти можуть відрізнятися один від одного за лабораторними методами та критеріями інтерпретації, крім того, клінічно значущі граничні значення з часом можуть змінюватися. Це може призводити до отримання непорівнюваних результатів при оцінці тенденцій і ускладнювати порівняння даних, представлених

лабораторіями або територіями, які використовують різні стандарти або різні версії стандартів.

Важливо, щоб кожен ізолят, включений до епіднагляду, перевірявся на чутливість до всіх зазначених протимікробних препаратів. Диференційований підхід або послідовне тестування (наприклад, визначення чутливості до карбапенемів тільки в тих випадках, коли виявлено стійкість до цефалоспоринів третього покоління) призводить до завищеної оцінки частки стійкості.

Похибка, пов'язана з методами об'єднання і аналізу даних

Часто в ході захворювання окремих пацієнтів у них проводяться неодноразові забори крові з діагностичною метою та/або для оцінки ефективності лікування. Повторні гемокультури з найбільшою ймовірністю будуть отримані саме від пацієнтів з інфекціями, викликаними стійкими мікроорганізмами, а не від інфікованих патогенами, чутливими до протимікробних препаратів. Підрахунок частки стійкості з урахуванням ізолятів, отриманих повторно від одного і того ж пацієнта, призводить до завищення оцінки за рахунок переважання стійких ізолятів. Щоб уникнути цього в звітну інформацію мають включатися лише дані по першому ізоляту кожного мікроорганізму від кожного індивідуума. Наприклад, якщо в двох посівах крові від одного хворого виявлено ріст *E. coli*, в звіт слід включати тільки результат першого; якщо в одному посіві виявлено ріст *E. coli*, а в іншому - *K. pneumoniae*, в звіт включають обидва результати.

В практичній діяльності при інтерпретації результатів тестування чутливості до антибіотиків для повідомлення їх лікуючим лікарям часто використовуються експертні правила. Наприклад, якщо виявлено, що *S. aureus* стійкий до цефокситину, повідомляється про його стійкість до всіх бета--лактамних протимікробних препаратів. Різні лабораторії можуть використовувати різні експертні правила, що ускладнює зіставлення даних, отриманих в різних лабораторіях або територіях.

Щоб уникнути систематичних помилок, пов'язаних із застосуванням різних експертних правил, і стандартизувати інтерпретацію результатів, система дозорного епіднагляду передбачає збір всіх результатів, отриманих при тестуванні чутливості до кожного антибіотика.