

DOI: 10.36488/cmac.2019.2.119-124

Оригинальная статья

AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности

Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Алексей Юрьевич Кузьменков
Эл. почта: Alexey.Kuzmenkov@antibiotic.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, мониторинг, AMRcloud, онлайн-платформа, обработка данных.

Резистентность к антимикробным препаратам является серьезной угрозой для здравоохранения и требует повышенного внимания со стороны медицинского сообщества. Ключевую роль в наблюдении за динамикой чувствительности микроорганизмов играют системы мониторинга антибиотикорезистентности. Большинство существующих систем используют данные глобального масштаба, однако для практического применения первостепенное значение имеют локальные данные.

Уникальная онлайн-платформа AMRcloud (<http://amrcloud.net>) предназначена для обработки пользовательских данных по резистентности к антимикробным препаратам. Структурные модули модифицируются в соответствии с запросами исследователей. Приложение обладает мощными графическими возможностями, системой анализа данных с автоматической интерпретацией результатов определения чувствительности. Геокодирование данных осуществляется двойным способом, а информационный обмен результатами настраивается пользователем. Использование AMRcloud позволяет исследователю создать собственную методологию организации первичных данных и их оценки.

Original Article

AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance

Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Alexey Yu. Kuzmenkov
E-mail: Alexey.Kuzmenkov@antibiotic.ru

Key words: antibiotic resistance, monitoring, AMRcloud, online platform, data processing.

Antimicrobial resistance is a growing threat to global public health and requires closer attention from the medical community. Antibiotic resistance monitoring systems play a key role in observing the antimicrobial susceptibility changes for rational prescribing antimicrobial therapy. Most current systems use data on a global scale; however, local data evaluation is more important for practical application.

Unique AMRcloud online platform (<http://amrcloud.net>) was developed to process user data on antimicrobial resistance. Structural modules are modified to address the needs of researchers. The application has powerful graphic capabilities, data analysis system with automated interpretation of the antimicrobial susceptibility testing results. Geocoding is performed in a double way, and information exchange of results is adjusted by user. The use of AMRcloud allows researchers to create their own methodology for organizing primary data and their evaluation.

Важность мониторинга резистентности к антимикробным препаратам

Устойчивость к антимикробным препаратам (АМП) затрагивает широкий спектр патогенных микроорганизмов, является причиной увеличения показателей заболеваемости и смертности во всем мире [1] и признается одной из главных угроз для современной медицины [2–4]. Сохранение эффективности АМП остается важнейшей задачей для медицинского сообщества [5]. Ключевым элементом контроля антибиотикорезистентности является проведение качественного проспективного мониторинга, что способствует накоплению знаний и фактологической базы [6].

С точки зрения глобальной эпидемиологии антибиотикорезистентности оптимальным вариантом исследования является многоцентровое исследование с

включением различных типов медицинских учреждений. Однако большинство разработанных систем мониторинга имеют ряд ограничений в области применения, поскольку данные поступают преимущественно из крупных стационаров. Полученная таким образом информация отражает обобщенную картину антибиотикорезистентности, но игнорирует возможные отклонения на локальном уровне. С 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ежегодно публикует данные по мониторингу антибиотикорезистентности в глобальном масштабе, что дает возможность отслеживать изменения чувствительности к различным классам АМП среди наиболее проблемных групп микроорганизмов [6]. Постоянное наблюдение за уровнем устойчивости

необходимо для совершенствования терапии и улучшения клинических исходов, а глобальные системы эпидемиологического надзора позволяют разрабатывать стратегии борьбы с антибиотикорезистентностью [7, 8].

В рамках «Monitoring and evaluation of the global action plan on antimicrobial resistance: framework and recommended indicators» в качестве одного из показателей оценки изменения уровня устойчивости к АМП ВОЗ называет процент лечебных учреждений, где информация по резистентности на региональном и местном уровнях предоставляется практикующим врачам на регулярной основе [9]. Однако оценка уровня антибиотикорезистентности в рамках даже одного лечебного учреждения требует организации обработки и хранения данных.

Проблемы при первичном оформлении, архаичность в представлении результатов и оптимальное решение для работы с данными

Упорядоченные данные предоставляют пользователям более широкие аналитические возможности, позволяя их качественно сравнивать, агрегировать и преобразовывать. В большинстве случаев, чтобы извлечь ценную информацию, данные должны повторно использоваться в новом контексте [10]. С этой целью применяются специальные алгоритмы, которые производят дополнительную проверку и защиту информации. Поскольку для онлайн-ресурсов важными характеристиками являются емкость и минимализм, культура обработки данных закладывается еще на этапе формирования сводной таблицы с результатами исследования, начиная с названий сравниваемых показателей/категорий и до конструктивного представления обобщенной информации, когда весь каркас взаимоотношений между значениями таблицы придерживается определенных правил [11]. Гетерогенность в структуре наименований может усложнять эффективное использование данных после интеграции [12], что обусловлено формированием неправильных связей между записями в таблице. Следует отметить, что работа с данными может следовать «закону» Мерфи: связи между показателями, которые исследователь получил в процессе расчета, будут подвергнуты повторной оценке. Это связано как с недостатками первичных данных, так и с моделью анализа, которой необходимо охватить большее количество сравниваемых величин [13]. Организованная и качественно оформленная работа позволяет упростить процесс повторного анализа, не только подтверждая результаты, но и его прозрачность с последующим рассмотрением с точки зрения компьютерных наук [14].

Одним из этапов жизненного цикла данных является их публикация в различных источниках – как в печатных, так и в электронных. Здесь можно столкнуться с проблемой ограничения проверки расчетов и контроля полученных результатов: часто возникают трудности с подтверждающим материалом – ссылками. Так, в журналах биомедицинского профиля при переходе по URI (унифицированный идентификатор ресурса) недоступность исходной информации достигает порога в 30%, что делает получение данных для повторного анализа невозмож-

ным [15]. Основная причина связана с отсутствием мониторинга, что и приводит к «вымиранию ссылок», когда интернет-страница фактически не существует. Кроме того, играет роль недостаточный контроль актуальности ссылок: первоначальный источник меняется, а сформированные данные обмена остаются не обновленными [16]. Журналы публикуют определенное количество графиков и рисунков, однако обращение к первичной информации часто становится невыполнимой задачей [17]. В то же время сторонний исследователь может быть заинтересован в использовании исходного материала для воспроизведения выполненного анализа данных и графического представления результатов. Помочь решить эту проблему может создание специальной научной среды, которая позволит осуществлять непрерывное цифровое курирование необходимой информации, ее глубокий анализ и обмен. Для реализации этой концепции среди специалистов, сталкивающихся с проблемой рационального выбора антимикробной терапии, создана онлайн-платформа AMRcloud, расположенная по адресу <http://amrcloud.net>.

Загрузка и базовая организация данных в AMRcloud

Для продуктивной работы в AMRcloud важно уделить внимание оформлению данных, которые будут загружаться в приложение. Исходный файл – это таблица с данными в формате Excel file (.xlsx) или csv (доступен выбор любого разделителя значений: запятая, точка с запятой, табуляция). Каждая запись должна быть уникальна и располагаться в пределах одной строки. Таблица должна содержать следующие обязательные показатели – столбцы: Isolate ID (уникальный номер изолята), Organism/Species Name (название микроорганизма или видов микроорганизмов), Organism Group (группы микроорганизмов), Date (дата взятия микробиологического материала), AST Data (данные по чувствительности к АМП). Результаты проведенного тестирования для определения чувствительности могут включать несколько вариантов (максимальное количество – 3): данные МПК, диаметры зон подавления роста при диско-диффузионном методе и категории чувствительности (S, I, R).

На втором этапе происходит ориентирование платформы на базовые показатели – столбцы. По этой причине специалисту следует соотнести основные параметры приложения, расположенные на правой стороне экрана, с названиями столбцов загруженной таблицы. Для подробного и всестороннего анализа важным элементом является включение дополнительных характеристик – метаданных. Среди количественных показателей необходимо выбрать один вариант, например, массу тела или возраст пациента. Следует отметить, что именно дополнительные параметры формируют общую структуру поля «Basic Filters» с требуемой последовательностью расположения фильтров, при общем количестве не более 10. Это обеспечивается настраиванием очередности названий столбцов с метаданными.

Структурный подход к созданию исходной таблицы применяется и в работе с показателями генетических

детерминант. Последовательность представления данных в таблице (от объединяющей единицы – группы детерминант в названии столбца и до представителей этой группы в каждой отдельной строке) позволяет системе осуществлять многосторонний анализ. В то же время алгоритмы, лежащие в основе работы с генетическими детерминантами, достаточно гибкие, и безусловным плюсом для исследователя является возможность настраивания исходной информации. Например, общее количество групп генетических детерминант для последующей работы не ограничено. Более того, можно осуществить перепрофилирование вкладки, поскольку данная группа данных – факультативная, и в качестве варианта можно рассмотреть особые фенотипы, а не генетические детерминанты.

Особое значение имеет разработанная система геокодирования данных, которая может использовать имеющуюся информацию по географическому расположению учреждений или автоматически осуществлять расстановку параметров «Широта» и «Долгота» для корректного изображения результатов при работе с различными типами карт. Необходимо подчеркнуть, что во избежание ошибок система геокодирования снабжена двухэтапной программой проверки и исправления. Геокодирование может включать регионы (страны и области), природные зоны, города и более мелкие населенные пункты. Отличительной особенностью является возможность ручного проставления географических координат, в том числе и в рамках одного лечебного учреждения, например, различных корпусов больницы (Рисунок 1). Доступ к настройке и контролю сводных географических данных реализован на третьем этапе.

Ключевая роль этого этапа – создание дополнительной группировки, проявления работы которой будут выражены в качественной визуализации картографических проекций (карт) и правильном соотношении с другими метаданными и микробиологическими параметрами. На четвертом этапе пользователь выбирает критерии интерпретации, которые будут применены для автоматической оценки результатов определения чувствительности. Важно подчеркнуть, что при необходимости используемые критерии могут быть изменены.

Анализ и визуализация загруженных данных в AMRcloud

На этапе непосредственного анализа данных экран приложения условно подразделяется на две составляющие: поле параметров и поле инфографики.

Поле параметров включает фильтры (метаданные), выбранные в момент загрузки файла.

«Data structure» – вкладка, позволяющая рассмотреть обобщенные структурные характеристики данных (Рисунок 2).

«Organisms» – вкладка также отображает суммарную информацию, но исключительно по первичным для системы микробиологическим данным: группа микроорганизмов и вид микроорганизма. Для быстрого ознакомления с информацией и разработки тактики дальнейшего анализа используется столбчатая диаграмма с нисходящей сортировкой.

Фенотипические значения оцениваются в нескольких вкладках: «Antibiotic S/I/R Summary», «Selected Antibiotic», «Associated Resistance». Поиск необходимой

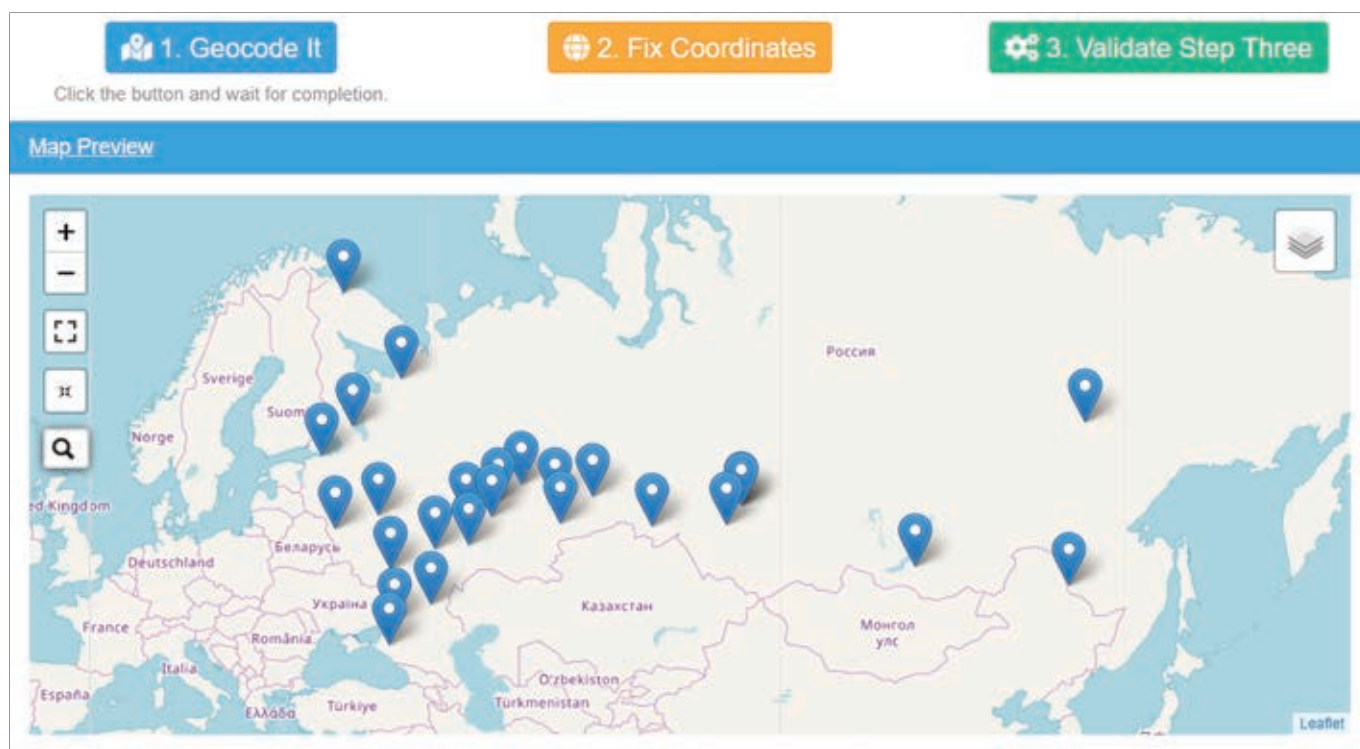


Рисунок 1. Предварительный просмотр результатов геокодирования – автоматический этап

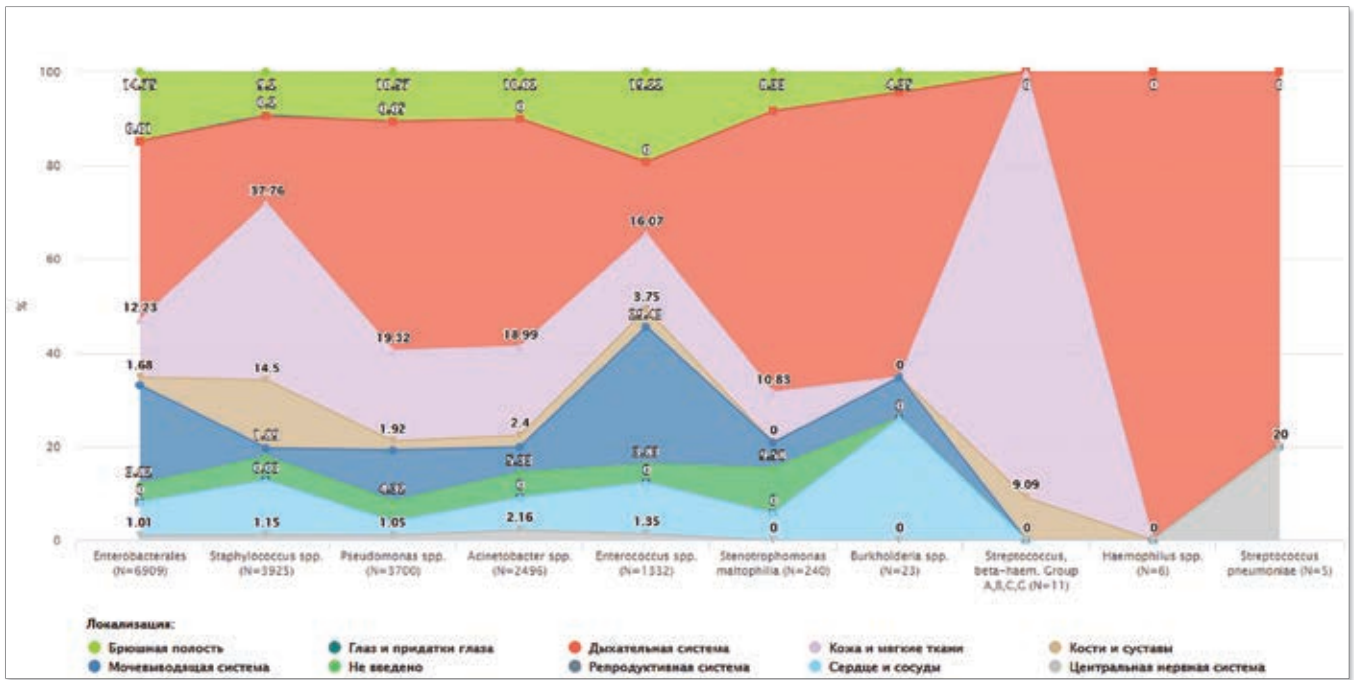


Рисунок 2. Диаграмма-область; раздел «Data Structure», вкладка «Plot by»

для исследователя информации основан на подходе «от общего к частному», что в процессе непосредственного анализа позволяет скорректировать цели и получить требуемые результаты. Если последовательно рассмотреть данный аналитический блок, то на первом этапе пользователь знакомится с обобщенной характеристикой по всем АМП, которые находятся в исходной таблице. Затем можно прицельно оценить определенный

антибиотик или остановиться на анализе взаимоотношений показателей резистентности по группе АМП. Во вкладке «Selected Antibiotic» происходит группировка данных в соответствии с оценкой чувствительности и на основе дополнительной информации, включающей различные показатели. Ключевая задача – это обнаружение неявных связей между параметрами чувствительности для конкретного антибиотика и всех метаданных в

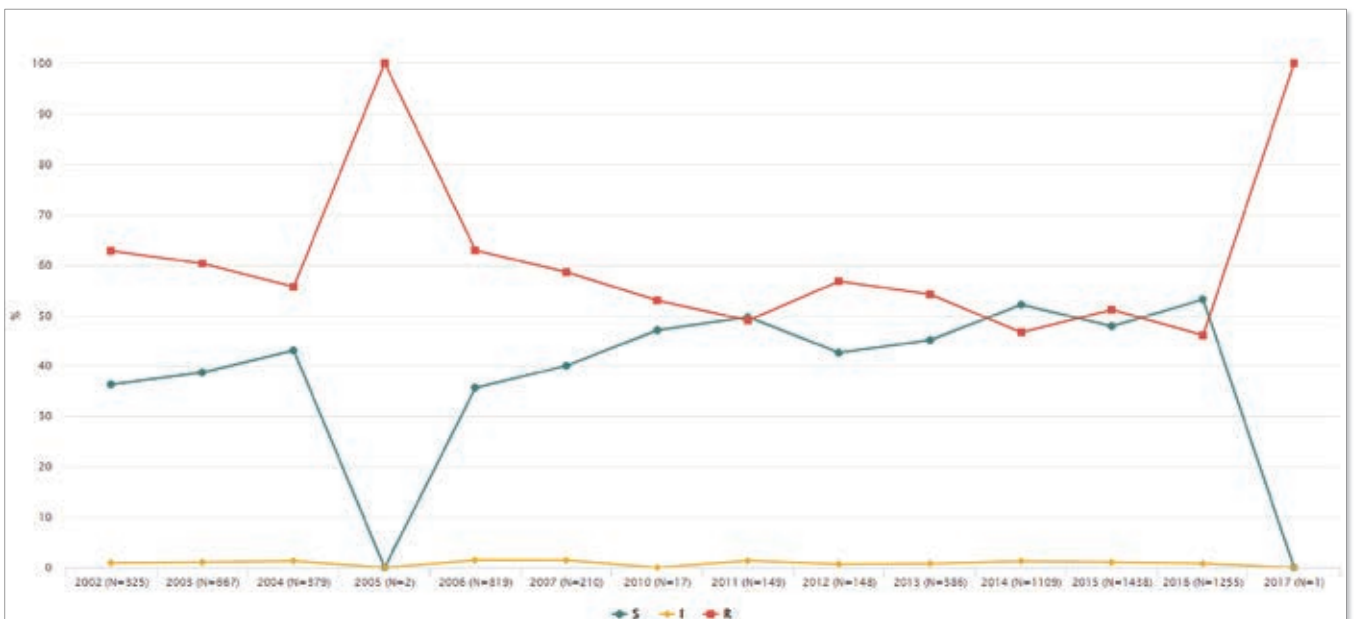


Рисунок 3. Линейная диаграмма показателей чувствительности; раздел «Selected Antibiotics», вкладка «S/I/R» с группировочной переменной «Date:Year», подвкладка «Plot by»

ниторинга, которые требуют постоянного улучшения методологии сбора данных, процесса обработки информации и представления итоговых результатов. Доступ к систематизированным, упорядоченным данным по резистентности к АМП может быть обеспечен благодаря использованию специально разработанных компьютерных программ. Научная рабочая среда AMRcloud позволяет пользователю структурировать

исходную информацию, выявлять наиболее интересные связи, а также при необходимости изменять ход текущего исследования. Вместе с тем область применения онлайн-платформы благодаря универсальности каркаса разработанных алгоритмов не ограничивается анализом изолятов, вызывающих заболевания у человека, и тем самым AMRcloud способствует реализации подхода «One Health» [18].

Литература

1. Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*. 2014;2:145. DOI:10.3389/fpubh.2014.00145
2. Perez F., Villegas M.V. The role of surveillance systems in confronting the global crisis of antibiotic-resistant bacteria. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(4):375-383. DOI:10.1097/QCO.000000000000182
3. Watkins R.R., Bonomo R.A. Overview: Global and local impact of antibiotic resistance. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(2):313-322. DOI:10.1016/j.idc.2016.02.001
4. Ferri M., Ranucci E., Romagnoli P., Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(13):2857-2876. DOI:10.1080/10408398.2015.1077192
5. Collignon P. Antibiotic resistance: Are we all doomed? *Intern Med J*. 2015;45(11):1109-1115. DOI:10.1111/imj.12902
6. WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva, Switzerland; 2015. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf?sequence=1>. Accessed August 2019.
7. Tacconelli E., Sifakis F., Harbarth S., et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):e99-e106. DOI:10.1016/S1473-3099(17)30485-1
8. Li Y., Gong Z., Lu Y., et al. Impact of nosocomial infections surveillance on nosocomial infection rates: A systematic review. *Int J Surg*. 2017;42:164-169. DOI:10.1016/j.ijssu.2017.04.065
9. WHO, FAO, OIE. Monitoring and Evaluation of the Global Action Plan on Antimicrobial Resistance: Framework and Recommended Indicators. Geneva, Switzerland; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325006/9789241515665-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Accessed July 2019.
10. Freitas A., Curry E. Big Data Curation. In: *New Horizons for a Data-Driven Economy*. Cham: Springer; 2016:87-118.
11. Heidorn B. Shedding light on the dark data in the long tail of science. *Libr Trends*. 2008;57(2):280-299. DOI:10.1353/lib.0.0036
12. Bowers S. Scientific workflow, provenance, and data modeling challenges and approaches. *J Data Semant*. 2012;1(1):19-30. DOI:10.1007/s13740-012-0004-y
13. Noble W.S. A Quick Guide to Organizing Computational Biology Projects. *PLoS Comput Biol*. 2009;5(7):e1000424. DOI:10.1371/journal.pcbi.1000424
14. Goodman S.N., Fanelli D., Ioannidis J.P. What does research reproducibility mean? *Sci Transl Med*. 2016;8(341):341ps12-341ps12. DOI:10.1126/scitranslmed.aaf5027
15. Klein M., Van de Sompel H., Sanderson R., et al. Scholarly Context Not Found: One in Five Articles Suffers from Reference Rot. *PLoS One*. 2014;9(12):e115253. DOI: 10.1371/journal.pone.0115253
16. Schloss P.D. Identifying and Overcoming Threats to Reproducibility, Replicability, Robustness, and Generalizability in Microbiome Research. *MBio*. 2018;9(3):e00525-18. DOI:10.1128/MBIO.00525-18
17. Casadevall A., Ellis L.M., Davies E.W., McFall-Ngai M., Fang F.C. A Framework for Improving the Quality of Research in the Biological Sciences. *MBio*. 2016;7(4). DOI:10.1128/mBio.01256-16
18. Lammie S.L., Hughes J.M. Antimicrobial Resistance, Food Safety, and One Health: The Need for Convergence. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016;7(1):287-312. DOI:10.1146/annurev-food-041715-033251