



Научна информация за напредъка при оценката на риска за биологичните опасности

Материалът е изготвен/а от екип от експерти¹ и е публикуван на 08.07.2019 г. в EFSA Journal 2019;17(S1):e170714, 10pp.

Резюме

Настоящият документ се фокусира върху биологичните опасности на световно ниво и разглежда предизвикателствата пред оценката на риска (RA) от гледна точка на стратегията „Едно здраве“. Две теми - векторно-предаваните болести и антимикробната резистентност (AMR) - са използвани за илюстриране на предстоящите предизвикателства и за проучване на възможностите, които могат да предложат методологиите за секвентен анализ от ново поколение (NGS). Глобализацията води до усложнения и до навлизане и разпространение на източниците на инфекциозни болести.

Препоръчва се сътрудничество и прилагане на интегриран подход за оценка на риска-такъв, който взема предвид земеделските и производствените системи, включително социалните и екологичните фактори. Също така, има необходимост от разработване на методики за идентифициране на нововъзникващите рискове на световно ниво и предлагане на стратегии за превенция.

Антимикробната резистентност е една от най-големите заплахи за човешкото здраве в областта на инфекциозните болести. Докато новите геномни техники за типизиране - като пълният геномен секвентен анализ (WGS) дават допълнителна информация за механизмите на разпространение на резистентността, то ролята на околната среда, както и ролята на растенията като потенциални фактори за разпространение на резистентността не са напълно изяснени.

Тенденциите във времето и неотдавнашният опит показват, че (повторно) възникване и/или по-нататъшното разпространение на векторно-предаваните болести в Европейския съюз (ЕС) е само въпрос на време. На международно ниво е необходимо да се прилагат стандартизирани и валидирани програми за наблюдение на векторите и за непрекъснат надзор и оценка на потенциалните заплахи.

Ползите от прилагането на WGS са: осигуряване на по-бърз и по-добър отговор при проучване на огнищата, както и на допълнителни доказателства за определяне на източника. Въпреки това, трябва да се обърне внимание на сериозните предизвикателства, включващи: стандартизирането и валидирането на методите, за да се реализират напълно

¹ Messens W, Hugas M, Afonso A, Aguilera J, Berendonk TU, Carattoli A, Dhollander S, Gerner-Smidt P, Kriz N, Liebana E, Medlock J, Robinson T, Stella P, Waltner-Toews D and Catchpole M, 2019. Advancing biological hazards risk assessment. EFSA Journal 2019;17(S1):e170714, 10 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.e170714>

тези ползи; затрудненията при споделянето на данни и осигуряването на епидемиологичен капацитет за сортиране на клъстерите и отговор.

Основните цели на настоящият материал са:

- да изясни въздействието на глобализацията върху оценката и управлението на биологичните опасности и заплахи;
- да покаже необходимостта от непрекъснато наблюдение на векторите, за откриване и реагиране на промените в разпространението им, появата на нови проблеми свързани с векторите, и значението на не-местните видове;
- да илюстрира епидемиологията на антимикробната резистентност при бактериите, причиняващи заболявания при хората, причинени от храни, също като се има предвид ролята на околната среда в разпространението на тази резистентност;
- да се проучат и разпространят възможностите и предизвикателствата, които WGS може да предложи за разследване и евентуално предотвратяване на заболяванията при хората.

Публикацията предоставя информация на Европейският орган по безопасност на храните (ЕОБХ) за актуалните предизвикателства в областта на биологичните опасности/заплахи в контекста на глобализацията и ще помогне на ЕОБХ - да определи по-добре стратегическите си цели и да адаптира своите подходи и методи към бъдещите нужди по отношение на предоставянето на научни консултации в областта на биологичните опасности. Тя е изготвена въз основа на представените презентации и проведените дискусии по време на сесията: „Развитие на науката за оценка на риска - биологични опасности“ от третата научна конференция на Европейският орган по безопасност на храните „Наука, храна и общество“, състояла се от 18 до 21 септември 2018 г. в Парма, Италия.

Ключови моменти от презентациите:

1. Лабиринт от грешки: въздействието на глобализацията върху болестите, пренасяни чрез храните (FBD)

В презентацията се акцентира на въздействието на глобализацията върху болестите пренасяни с храните, което се базира на това, че тя прикрива сложните причинно-следствени връзки между тях. От 1960-та година световната търговия с храни и фуражи нараства значително, а редица страни, които поне частично разчитат на тази търговия, са създали Международни търговски мрежи за селскостопански и хранителни продукти (IAFN2). Успоредно с това са се увеличили докладваните болести пренасяни с храните, но случаите, свързани с вносни храни са редки и често изненадващи. Установено е, че причинно-следствените връзки са неясни или полезни със задна дата само за специфични случаи (King et al., 2017), а комплексните системни подходи са създали впечатляващи диаграми на потоците от хранителни продукти (Ercsey - Ravasz et al., 2012). Въпреки това, е трудно те да бъдат свързани с безопасността на храните и все още е трудно те да се превръщат в политики и правила. Анализите на рисковете са полезни за разбирането и управлението на въздействията на отделните опасности в определени храни. Но дори и в оценката на риска, преплитането на науката с оценката е предизвикателство. Когато се

прилагат подходи - базирани на риска, за по-дълги времеви интервали, разнородни в световен мащаб, при бързо променящи се политически и земеделски условия, проблемите се умножават значително. Затова предизвикателството за справяне с глобализацията и болестите, предавани с храните е по-малък проблем за научните изследвания и е по-близко до професионалната практика. Този проблем изисква обединяване на данни от различни източници (история на случаите, огнища, лабораторни тестове, физически проверки и социално-икономически проучвания) и извършване на клинични преценки.

Задачата на анализаторите на риска е да работят по различно време и на различни места с хора, които имат конфликтни цели и недостатъчна власт и където резултатите и процесите трябва да бъдат непрекъснато преговаряни в контекста на динамично променящите се технологични, политически и екологични условия.

2. Молекулярна епидемиология на антимикробната резистентност при бактерии, причиняващи заболявания, причинени от храни: какво знаем, какво трябва да разберем?

В презентацията се разглеждат видовете бактерии, причиняващи заболявания, свързани с храните, които са сравнително малко на брой и представляват подгрупа от бактерии, участващи в предаването и разпространението на антимикробната резистентност. За да се направи връзката между резистентността в бактерии от хора, с микробни популации от храни и животни, е необходимо подробно количествено определяне на динамиката на бактериите. Мобилните генетични елементи (плазмидите) позволяват хоризонтален трансфер на резистентни детерминанти между различни популации от бактерии, които могат да преживяват в животни, храни и хора (Woolhouse et al., 2015). Способността да се проследи циркулацията на резистентни детерминанти, разположени на такива мобилни генетични елементи в различни бактериални популации, помага за изясняване на всички пътища, чрез които резистентните бактерии и свързаните с тях гени могат да се предават на хората и да се разпространят по целия свят. Разработването на нови молекулярни подходи може да помогне за идентифициране и описание на начина, по който храната може да бъде средство за предаване на резистентни бактерии или източник на резистентни гени, а базите данни за плазмидите могат да улеснят обмена на информация и разследването на географското разпространение и свързаността на мобилните генетични елементи (Carattoli et al., 2018). Например, филогенетичният анализ на бактериални геноми, комбиниран с профилиране на мобилни генетични елементи и епидемиологичните данни, може да изясни въздействието на специфични антимикробни лекарства, използвани при селскостопански животни, върху подбора на резистентни детерминанти, също идентифицирани в щамове от клинични случаи при хора (Hansen et al., 2016).

Особено важни са три вида резистентност, вероятно предавани чрез храните: резистентността към цефалоспорини от трето и четвърто поколение, резистентността към колистин и към карбапенеми (Leverstein-van Hall et al., 2011; Dierikx et al., 2013). Динамиката на плазмид - медираното предаване на резистентни гени между продуктивни животни² и хора, се оказва полезна за проследяване на общите характеристики на

² Продуктивни животни – животни отглеждани за производство на храни

антимикробна резистентност между двата източника. Например, данните позволяват да се направи извод за пътя на предаване и разпространение на бета-лактамази с широк спектър (ESBL) между бактерии от животни и хора и циркулацията на мобилната резистентност към колистин при бактерии, които могат да причинят взривове от хранителни заболявания при хората (Rhouma et al., 2016; Dandachi et al., 2018).

3. Отпадъчните води от пречиствателни станции и тяхното въздействие върху антимикробната резистентност в повърхностните и в рециклираните води

Основните моменти в тази презентация са недостигът на вода в наши дни, като значим проблем за Европа от една страна, и рециклирането на водата, като подходяща възможност за запазване на ценните водни ресурси, от друга. По-конкретно, как отпадъчните води могат да се използват за напояване в селското стопанство, тъй като освен ползите има и някои опасения, като наличието на патогени и на антимикробно резистентни детерминанти, които при може да се разпространят в околната среда.

Поради въздействието на резистентните към антибиотици патогени върху човешкото здраве в световен мащаб, учените все повече се интересуват от ролята на пречиствателните станции за води като приемник и източник на антимикробно резистентни бактерии и техните гени. Досега, динамиката на резистентните бактерии и свързаните с тях гени в общинските пречиствателни станции е в начален етап на изследване, но има ясни доказателства, че антимикробно резистентните организми и гени се отделят с отпадъчните води от станциите в приемащата ги околна среда (Berendonk et al., 2015).

4. Векторно – предавани заболявания в Европа: какво да очакваме и каква е готовността ни да се справим с тях?

Презентацията започва с подчертаване ролята на стратегията „Едно здраве“ в борбата с нововъзникващите инфекциозни заболявания (EID) днес, който обединява експерти в областта на хуманната и ветеринарната медицина, както и специалисти в областта на бактериологията, вирусологията, ентомологията и болестите по дивите животни. Тъй като голяма част от тези заболявания са зоонози (болести предавани между животни и хора), този мултидисциплинарен подход е от първостепенно значение за оценката на риска и за координиран отговор. Неспазването на всички аспекти от екологията и епидемиологията на заболяванията възпрепятства успешния контрол и пропорционалния отговор. В случай на векторно – предавани болести (инфекциозни заболявания, предавани от членестоноги), познаването на векторите и тяхната относителна роля при предаването на патогените е първата важна стъпка. За да са информирани оценителите на риска и да се предоставят точни и навременни съвети на управляващите риска, е необходимо непрекъснато наблюдение на векторите, за откриване и реагиране при промени в разпределението им, за осъзнаване на появата на нови проблеми, свързани с векторите или с не-местни векторни видове.

Важна е ролята и на рутинният надзор, който може да бъде сигнал за засилване на целенасоченото наблюдение и определяне на приоритети за научни изследвания. Той улеснява управлението на риска, смекчава последиците от болестите и гарантира, че правителствата имат емпирични доказателства³, за да бъдат добре информирани и за да могат да предотвратят и контролират всяко нововъзникващо векторно – предавано заболяване (Medlock et al., 2018). Това се илюстрира с примери, свързани с наблюдението на инвазивни комари, като същевременно се разглеждат опасенията за локалното предаване на вирусите Зика и Чикунгуния. Освен това, рутинното наблюдение на местните видове комари е важно по отношение на рисковете от вируса причиняващ Западно-Нилската треска. Налага се изводът, че познанията за разпространението на векторите трябва да бъдат включени в текущата клинична вирусологична диагностика. Освен това, е необходимо да се въведе евентуално наблюдение на кърлежи, за да се разработят доказателства за промени в политиката за контрол на кърлежите при пътуващи домашни любимци (Hansford et al., 2017).

Наблюдението на кърлежите също така ще информира оценителите на риска за появяващите се арбовируси (предавани чрез кърлежи), като вируса на Кримска-Конго хеморагична треска и вируса на кърлежовия енцефалит. Данните, получени през 12-те години от наблюдението на кърлежите (Cull et al., 2018) са довели до по-добра обществена осведоменост, до откриване на нови огнища на болести и по-добра информираност на правителствата относно обществения и ветеринарния аспект на векторно-предаваните болести.

5. Предизвикателства и възможности при прилагане на техниките за секвентен анализ от ново поколение (NGS), като инструмент за наблюдението на болести, пренасяни чрез храни и проучване на огнищата

Презентацията започва с проблема за продължаващото нарастване на пътуванията в световен мащаб и глобализацията при търговията с животни, храни и фуражи, и влиянието им върху заболяванията, пренасяни с храните, които вече не са местни: източникът на заразата може да бъде на различен континент от този, в който пациентът се е разболял. За ефикасното решаване на този проблем е необходимо прилагането на стратегията „Едно здраве“, включваща заинтересованите страни от цялата хранителна верига и здравните власти. Анализът и сравнението на патогени, изолирани от пациенти и по цялата хранителна верига, е от решаващо значение за проучване на огнищата и определяне на техните източници, което е от съществено значение за контрола и предотвратяването им.

През последното десетилетие, новите техники за геномно секвениране се очертават като икономически ефективен начин за извършване на пълна геномна секвенция на микроорганизма, като по този начин на властите, академичните среди и индустрията се предоставят подробни познания за патогените и техните пътища на предаване, които преди това са били недостижими. Чрез пълният геномен секвентен анализ сега е възможно да се открият повече огнища, които се проследяват и контролират по-бързо.

³ Емпирични доказателства – доказателства, основани на опит

Технологията позволява идентифициране на патогенните видове и прогнозиране на характеристики като серотип, вирулентност и антимикробна резистентност, като по този начин тя допълва и понякога заменя множество различни микробиологични работни процеси само с един анализ (Carleton and Gerner-Smidt, 2016; Nadon et al., 2017). Въпреки това, секвенциите генерирани на различни платформи на NGS и анализирани с различни приложения („мрежи“), не дават същите резултати, а и в момента няма международно съгласувани стандарти за качество на секвенирането. Това е предизвикателство, когато се сравняват данните от WGS, генерирани в различни лаборатории на национално и глобално ниво. Някои платформи за геномно секвениране са по-точни от други; някои са склонни да произвеждат специфични грешки.

Възникват някои въпроси като например: Кога трябва да се използва един вид анализ и кога друг? Колко трябва да знаят вземащите решения относно безопасността на храните, за техниките за извършване на секвентен анализ от ново поколение и за пълния геномен секвентен анализ? За да се избегне необходимостта от разглеждане на тези въпроси, PulseNet International⁴ и нейните партньори работят за създаване на международни стандарти за WGS и за валидиране на различни платформи за секвениране и работни процеси, за да осигурят точни съпоставки на данните, генерирани във всяка лаборатория. **В заключение е важно да се отбележи, че данните от пълния геномен секвентен анализ винаги трябва да бъдат тълкувани заедно с други подкрепящи данни, във всеки даден контекст, за да се гарантира правилното вземане на решения в областта на безопасността на храните.**

Дискусия:

Използването на прогнозни модели за разпространението на векторите и ефективните средства за наблюдение и ранно откриване на (нови) огнища на векторно - предаваните болести, увеличават възможността за техния контрол и трябва да бъдат разгледани в контекста на прогнозираните промени в климата, в използването на земните ресурси, в околната среда и в температурата. Това трябва да бъде с висок приоритет в дневния ред на управляващите риска, като е необходимо да се осигурят достатъчно ресурси за подготовка.

Според изразените мнения, в момента ресурсите се разпределят за спешни кризи и не се извършва дългосрочно планиране. Друг момент от дискусията е необходимостта от интегриране на контрола на векторите при оценката на риска свързан с околната среда.

Акцентира се на необходимостта от **мултидисциплинарен подход при контрола на векторите**, включващ всички органи свързани с оценката на риска и заинтересованите страни, при предлагането на най-подходящите инструменти за контрол на векторите, особено в случаите на огнища на векторно - предавани болести с потенциално важни последици за здравето на хората.

Околната среда се счита за вероятен важен фактор за разпространението на антимикробната резистентност между животните, храните и хората. Въпреки това, липсват данни от наблюдение на резистентни бактерии и гени в околната среда, а този факт, заедно

⁴ <http://www.pulsnetinternational.org/>

с многото възможни пътища за предаване на АМР чрез околната среда, възпрепятстват възможността за извършване на оценка на риска.

Следователно, събирането на такива данни е от решаващо значение, както например изследването на ролята, която играе повторната употреба на отпадъчните води в селското стопанство и приемането на резистентни детерминанти чрез храни от неживотински произход. Липсват и данни за това как се разпространява АМР в рамките на световния пазар с хранителни продукти.

Пълният геномен секвентен анализ може да се приложи при епидемиологични проучвания на плазмидите-носители на антиминокробна резистентност. Липсва стратегия насочена към тези плазмиди, директно за контрол на разпространението на резистентността, като настоящият подход е да се унищожат бактериите, носещи резистентни детерминанти. Стратегията, базирана на плазмидите, може да бъде средство за медицината в бъдеще. Платформите за генериране и анализ на данни от пълния геномен секвентен анализ се развиват, предоставяйки предизвикателства пред прилагането на тази технология за рутинна употреба. Необходимо е валидиране, за да се сравнят наборите от данни, получени на различни места и по различно време. Отбелязано е, че икономическата стойност на анализа все още е значителна, въпреки че с нарастващата конкуренция на пазара се очаква намаляване на разходите в бъдеще, което води до надежда за по-широко прилагане на WGS.

Друго предизвикателство, особено за базите данни за плазмидите и резистентните детерминанти, е управлението на базите данни от пълния геномен секвентен анализ, тъй като различните бази данни изискват различни нива на управление, а служителите не винаги спазват едни и същи критерии. Адекватното управление изисква сериозна работа, а понастоящем поддържането и управлението на базите данни зависят от наличните ресурси в институциите, които ги съхраняват.

Решаването на проблемите с безопасността на храните при източника на суровини и продукти може да бъде желаната опция. Въпреки това, политиката на ЕС е с тенденция да се поддържат ограниченията върху вноса на границата, като по този начин не се решават проблемите с безопасността на храните на глобално ниво. Например, АМР със сигурност е глобален проблем и трябва да се преодолее като такъв, тъй като е трудно да се контролира на границите.

Относно антиминокробната резистентност - няма законодателни мерки, които биха могли да попречат на храните, пренасящи резистентни бактерии или гени да влязат в ЕС и няма информация за резистентни гени или бактерии, пренасяни от вносна храна. Необходимо е събиране на данни, а системите и политиките за безопасност на храните следва да бъдат съгласувани и прилагани на глобално, а не на местно ниво.

Това изисква изграждане на капацитет и участие на всички заинтересовани страни. Ученият може да предоставя данни и съвети, но решенията не могат да идват само от науката. Експертната за редките болести, трябва да бъде получена извън Европа. Следователно, ключът е в създаване на условия за добро сътрудничество.

Заклучения:

▪ **Глобализацията** води до усложнения и до навлизане на причинители на инфекциозни болести, а контролът върху тях може да бъде много труден (напр. защото източникът на замърсяване е извън сферата на прякото влияние на управляващите риска). За да бъде устойчива и научно и етично обоснована, оценката на риска в този контекст, трябва да бъде преразгледана като многоперспективен подход и в по-широк контекст (надхвърлящ концепцията за оценка на риска, съгласно парадигмата на Комисията по Кодекс алиментариус⁵), с рискове и ползи и за производителите, търговците и потребителите в глобалните мрежи за храни.

▪ **Антимикробната резистентност** е една от най-големите заплахи за здравето на хората в сферата на инфекциозните заболявания. Докато новите техники за геномно типизиране осигуряват допълнителна информация за механизмите на разпространение на устойчивост, ролята на околната среда не е изяснена напълно, както и ролята на растенията като потенциални средства за разпространението на резистентност, чрез поемане на резистентни бактерии и гени от замърсени отпадъчни води, използвани за напояване в селското стопанство.

▪ Тенденциите във времето и неотдавнашният опит показват, че (повторно) възникване и/ или по-нататъшно разпространение на **векторно – предаваните болести в ЕС** е само въпрос на време. Предвиждането на заплахите е важно, както и активното и непрекъснатото наблюдение. Необходимо е включване на контрол на векторите при оценката на риска, свързан с околната среда.

▪ **Пълният геномен секвентен анализ** има предимства, като осигуряване на по-бърз и по-добър отговор при проучване на огнищата и на допълнителни доказателства за определяне на източника и разпространението на резистентни детерминанти. Но за да се реализират напълно тези ползи има сериозни предизвикателства. Те включват стандартизиране на методите, трудности при споделянето на данни и осигуряване на епидемиологичен капацитет за сортиране на кълъстерите и отговор.

Препоръки:

▪ Прилагане на интегриран подход при извършване на оценката на риска на биологичните опасности, базиран на стратегията „Едно здраве“ и сътрудничество, като се вземат предвид земеделските и производствените системи, с включване на социалните и екологичните фактори.

▪ Разработване на методологии за определяне на нововъзникващите рискове на глобално ниво и предлагане на съответните стратегии за превенция.

▪ Изследване на ролята на околната среда и земеделските култури като потенциални фактори за появата и разпространението на АМР, чрез прием на остатъци и устойчиви бактерии/гени, получени от повторната употреба на отпадъчни води в селското стопанство, и разработване на системи за мониторинг за събиране на данни за разпределението на устойчиви детерминанти във водната и сухоземната среда.

⁵ Codex Alimentarius (CAC, 1999)

▪ Разработване на стандартизирани и валидирани програми за наблюдение на векторите и прилагането им на международно ниво, за да се даде възможност за непрекъснато наблюдение и оценка на потенциални заплахи. Решенията за контрол на векторите трябва да са водени от познанията за патогенезата на заболяването и епидемиологичните условия. Важно е и интегриране на обучението и превенцията на векторно - предаваните болести, в политиките за здравето на животните и общественото здраве.

▪ Разработване на международни качествени стандарти за извършване на пълен геномен секвентен анализ, както и на стандартизирани и утвърдени методологии и подходящи средства за прилагане на този анализ за целите на оценка на риска.

Това трябва да бъде акцент при епидемиологията на патогена (за по-добро проследяване и отговор при огнищата) и при оценката на микроорганизмите, умислено въвеждани в хранителната верига (напр. пробиотици, био пестициди, производствени щамове за ферментирани храни).

Източник:

Advancing biological hazards risk assessment. EFSA Journal 2019;17(S1):e170714, 10pp.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.e170714>
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.e170714>

Други информации свързани с биологични опасности в храните, зоонози и актуални проблеми по цялата хранителна верига, са налична на сайта на Центъра за оценка на риска по хранителната верига (ЦОРХВ): <http://corhv.government.bg>.

ИЗГОТВИЛ:

Д-р Дора Петлова, главен експерт
Дирекция „Комуникация на риска, обучение и Контактен център“, ЦОРХВ
<http://corhv.government.bg/>
09.09.2019 г.