

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Гостев В.В., Сулян О.С., Павлова П.А., Нестерова Е.В., Калиногорская О.С., Чулкова П.С., Трофимова Н.Н., Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В.
- 116** Геномная характеристика *mecA*-положительных *Staphylococcus aureus* ST59, проявляющих чувствительность к оксациллину
- Носов Н.Ю., Образцова О.А., Катунин Г.Л., Плахова К.И., Соломка В.С.
- 123** Филогенез и антибиотикорезистентность *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*
- Сацук А.В., Солопова Г.Г., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г.
- 131** Систематический обзор серопревалентности маркеров гепатита В, С и ВИЧ среди пациентов онкогематологического профиля
- Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.
- 142** Комбинация гастропротекторов и пробиотиков в эрадикации инфекции *H. pylori*: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования

Антимикробные препараты

- Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Кулешов В.Г., Васильева И.С., Куркова А.А., Бочанова Е.Н., Елохина Е.В., Попов Д.А., Портнягина У.С., Решетько О.В., Сычев И.Н., Шегимова В.Д., Дрогашевская Д.В., Чеснокова М.С. и российская рабочая группа проекта Global PPS
- 150** Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021
- Клабукова Д.Л., Титова А.Р., Крысанов И.С., Поливанов В.А., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю.
- 159** Анализ летальных случаев при применении цефтриаксона по данным национальной базы спонтанных сообщений
- Ортенберг Э.А.
- 165** Перспективные антимикотики для терапии инвазивных грибковых инфекций (краткий обзор литературы)
- Петрушин М.А., Мельниченко П.И., Власов П.А., Никифоров И.С., Кудряшова Е.А., Глущенко И.А.
- 171** Особенности проведения антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, получающих вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО)

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В., Козлов Р.С.
- 179** Системная оценка результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях Российской Федерации
- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чеботарь И.В.
- 187** Хромосомные гены *ESKAPE*-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность

Опыт работы

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю.
- 202** Носительство *K. pneumoniae* и молекулярная структура продуцируемых ими карбапенемаз у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца
- Кондратенко О.В., Зубова К.В.
- 211** Распределение значений минимальных подавляющих концентраций антибактериальных препаратов в отношении представителей порядка *Flavobacteriales*, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации

Системная оценка результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях Российской Федерации

Виноградова А.Г.¹, Кузьменков А.Ю.¹, Трушин И.В.¹, Сухорукова М.В.², Козлов Р.С.¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Алина Геннадьевна Виноградова
Эл. почта: alina.vinogradova@antibiotic.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, редкий фенотип, ожидаемая устойчивость, интерпретация.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Проанализировать агрегированные данные результатов определения чувствительности ключевых микроорганизмов к АМП, полученных в рамках сбора отчетов за 2022 г. главных специалистов по клинической микробиологии и антимикробной резистентности.

Материалы и методы. Исследование включало анализ применяемых в лабораториях критериев интерпретации и оценку представленных заключений по результатам определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Данные были получены в рамках системы годовых отчетов специалистов по клинической микробиологии и антимикробной резистентности. Анализ заключений проводился с использованием рекомендаций EUCAST по фенотипам с ожидаемой устойчивостью и чувствительностью. Обработка и анализ данных исследования проводились с применением языка программирования «R». Расчет 95% ДИ для процентов ошибок/неточностей, распределенных по федеральным округам, выполнен по методу Уилсона.

Результаты. Комбинация из нескольких стандартов интерпретации использовалась в 27,78% лабораторий, в 57,6% в качестве одного из вариантов был отмечен МУК 4.2.1890-04. В значительном количестве случаев использовались неактуальные стандарты интерпретации с отставанием в 1 год и более. Наибольший процент ошибок/неточностей по типу «ожидаемая устойчивость» был выявлен для *A. baumannii* – 14,06% (N = 9163), *E. faecium* – 8,05% (N = 3451) и *S. pneumoniae* – 6,18% (N = 2779). Присвоение категории чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев в наибольшем проценте встречались в отношении *S. aureus* – 13,24% (N = 19784) и *S. pneumoniae* – 8,76% (N = 3942). Редкий фенотип определялся в наибольшем проценте в отношении *S. pneumoniae* и антимикробных препаратов: ванкомицин – 54,04% и линезолид – 64,6%.

Выводы. Проведенное исследование выявило существенное количество ошибок/неточностей в предоставляемых данных. Применение неактуальных критериев интерпретации, исключение из внимания ситуаций с редкими фенотипами и ожидаемой устойчивостью, могут способствовать значительному возрастанию вероятности назначения неадекватной антибактериальной терапии.

Original Article

Systemic analysis of the AST results in medical organizations of the Russian Federation

Vinogradova A.G.¹, Kuzmenkov A.Yu.¹, Trushin I.V.¹, Sukhorukova M.V.², Kozlov R.S.¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Contacts:

Alina G. Vinogradova
E-mail: alina.vinogradova@antibiotic.ru

Key words: antibiotic resistance, rare phenotype, expected resistance, interpretation.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To analyse aggregated AST results for key microorganisms collected through the 2022 reports of chief specialists in clinical microbiology and antimicrobial resistance.

Materials and methods. The study included an analysis of the interpretation criteria used in the laboratories and an evaluation of the AST reports. Data were obtained from the clinical microbiology and antimicrobial resistance annual reporting system. Reports were analyzed using EUCAST guidelines for expected resistance phenotypes and expected susceptible phenotypes. Data processing and analysis were realized using the «R» programming language. The 95% CI for the percentages of inaccuracies/errors distributed by federal districts was calculated using the Wilson method.

Results. A combination of several interpretation standards was used in 27.78% of laboratories, MUK 4.2.1890-04 was noted as one of the options in 57.6% of laboratories. Irrelevant standards of interpretation with a lag of 1 year or more were used in a significant number of cases. The highest percentage of errors/inaccuracies by the type «expected resistance» was observed for *A. baumannii* – 14,06% (N = 9163), *E. faecium* – 8,05% (N = 3451) and *S. pneumoniae* – 6,18% (N = 2779). «Susceptibility categorization

Виноградова А.Г. и соавт.

in the absence of interpretive breakpoints» was highest for *S. aureus* – 13.24% (N = 19784) and *S. pneumoniae* – 8.76% (N = 3942). Rare phenotype was determined in the highest percentage in relation to *S. pneumoniae* and antimicrobials: vancomycin – 54.04% and linezolid – 64.6%.

Conclusions. The study revealed a significant number of errors/inaccuracies in the data reported. The use of irrelevant interpretation criteria, the exclusion of situations with rare phenotypes and expected resistance, may contribute to a significant increase in the likelihood of inappropriate antibacterial prescribing.

Широкое использование в медицинской практике антимикробных препаратов (АМП) сопряжено с увеличением числа устойчивых микроорганизмов. По данным статьи С. Мургау и соавт. в 2021 г. около 1,27 млн смертей были напрямую связаны с резистентностью микроорганизмов к антибактериальным препаратам. При этом в качестве этиологического значимого агента с наибольшей частотой определялись 6 патогенов: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* – 73,15% (929000 из 1,27 млн смертей) [1].

Социальное и экономическое бремя антибиотикорезистентности различается в зависимости от страны, например, в США такой показатель ежегодно составляет около 35 млрд долларов, а для Китая – 77 млрд долларов [2–4]. К 2050 г. во всем мире ожидается, что экономические потери составят около 120 триллионов долларов [5].

Важным фактором в распространении этой проблемы, является нерациональное применение АМП. С целью сохранения на продолжительное время АМП с достаточной активностью в клинической практике ключевое место занимают мероприятия, направленные на создание мониторинга антибиотикорезистентности (АР) и его оптимизации в рамках конкретного лечебного учреждения. Нарращивание потенциала в области мониторинга является необходимым шагом в вопросе сдерживания и противостояния распространению АР [6, 7].

Важность проблемы мониторинга антибиотикорезистентности подчеркивается и информационным письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации «Вопросы организации системы локального мониторинга антибиотикорезистентности» от 25 мая 2023 г. № 30-5/И/2-9190 о необходимости обязательного проведения мониторинга АР в многопрофильных медицинских организациях с коечным фондом более 500 коек, внедрением цифровой системы для локального мониторинга АР и контролем качества данных определения чувствительности и сформированных микробиологических заключений [8].

Практическое использование локального мониторинга имеет ряд преимуществ, в том числе возможности использования конкретных данных по учреждению для разработки протоколов антимикробной терапии (АМТ), формуляров АМП и рационализации закупок АМП. Внедрение локального мониторинга АР, как и любой медицинской технологии, может сдерживаться в медицинской организации отсутствием достаточного количества ресурсов: временем и квалифицированных специалистов.

Использование цифровых технологий существенно нивелирует такого рода трудности, однако автоматизация этих процессов не может решить фундаментальные проблемы, выявленные при потоковой обработке данных: неточности в исходных данных определения чувствительности к АМП.

Назначение антимикробной терапии в своей основе учитывает результаты определения чувствительности микроорганизмов к АМП. В случае этиотропной терапии – это использование данных микробиологического исследования для конкретного пациента, в то время как для эмпирической терапии ключевое значение приобретают накопленные локальные данные об этиологической структуре инфекций и уровне АР в медицинской организации.

При определении чувствительности критически важным является выбор АМП для тестирования. Рациональный подход позволяет сформировать оптимальное микробиологическое заключение (антибиотикограмму), которое предоставляет лечащему врачу информацию для рассмотрения всех потенциально возможных вариантов будущей этиотропной терапии. Было показано, что при предоставлении информации об активности АМП лечащему врачу вероятность его назначения возрастает в три раза [9]. Эта ситуация обусловлена тем, что клиницисты рассматривают представленный перечень АМП в антибиотикограмме в качестве одинаково приемлемых опций [10].

Таким образом, все виды АМТ напрямую или косвенно определяются результатами определения чувствительности микроорганизмов к АМП, рациональный подход к формированию и практическому применению микробиологического заключения особенно важен в условиях сохраняющейся проблемы роста АР.

Цель исследования – проанализировать агрегированные данные результатов определения чувствительности ключевых микроорганизмов к АМП, полученных в рамках сбора отчетов за 2022 г. главных специалистов по клинической микробиологии и антимикробной резистентности.

Материалы и методы

Первая часть. Анализ применяемых критериев интерпретации

Учитывая критический уровень важности использования актуальных критериев интерпретации, согласно заполненным отчетам была проведена оценка применяемых в лаборатории стандартов интерпретации, включая их версию. Анализировалась информация по данным от-

чета за 2022 г. (март 2022 г. – март 2023 г.). Общее количество отчетов составляло 450, они получены из разных (неповторяющихся) лабораторий 7 федеральных округов (ФО). Специалистам необходимо было отметить подходящий стандарт, который они используют в своей лаборатории, выбор – множественный, т.е. доступен как один вариант, так и несколько вариантов. Кроме непосредственно самого названия стандарта, необходимо было указать его год (т.е. версия, которая используется). Представлены были следующие варианты: МАКМАХ, EUCAST, CLSI и МУК, 2004 (Методические указания «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», 4.2.1890-04, 2004 г.) [11–14]. Данные включались в исследование при выборе значения «Да» как минимум для одного из стандартов интерпретации результатов определения чувствительности. При заполнении у специалистов была возможность выбора версии (года), используемых стандартов интерпретации, в случае если год не был обозначен, то такая группа обозначалась как «неизвестно».

Вторая часть. Оценка и анализ ошибок/неточностей в микробиологических заключениях

В рамках исследования был проведен анализ данных, полученных из системы годовых отчетов специалистов по клинической микробиологии и антимикробной резистентности за 2022 г., при этом общее количество лабораторий составляло 390 из 7 федеральных округов. В исследование были включены данные по следующим микроорганизмам: *Acinetobacter baumannii* (N = 65158), *Enterococcus faecalis* (N = 30244), *Enterococcus faecium* (N = 42850), *Escherichia coli* (N = 666491), *Klebsiella pneumoniae* (N = 376713), *Pseudomonas aeruginosa* (N = 95511), *Staphylococcus aureus* (N = 149457), *Streptococcus pneumoniae* (N = 44977).

Поскольку данные были агрегированными, представлялась возможной оценка результатов только конкретной комбинации «микроорганизм – АМП» (т.е. без учета всего фенотипа). Оценка корректности результата проводилась на основании Экспертных правил EUCAST по ожидаемым фенотипам устойчивости (ранее – «природная устойчивость»; в исследовании «ожидаемая устойчивость») и ожидаемым фенотипам чувствительности (устойчивость встречается редко; ранее в исследовании «редкие фенотипы») [15, 16]. Полученные в рамках исследования данные сопоставлялись с имеющейся информацией по редким фенотипам в онлайн-платформе AMRmap за 2021 г. [17, 18].

В ходе исследования были выявлены ситуации, когда специалисты указывали категорию чувствительности для комбинации «микроорганизм–АМП», при отсутствии пограничных значений для оценки клинической категории чувствительности для данной комбинации в стандартах. Данная ситуация нами обозначалась как «категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев», и рассматривалась как отдельная категория ошибок/неточностей.

Обработка и анализ данных исследования проводилась с использованием языка программирования «R»

(версия 4.2.1) [19], пакетов для статистического анализа и представления данных: dplyr (версия 1.0.10) [20], binom (версия 1.1-1.1) [21], ggplot2 (версия 3.3.6) [22], ggthemes (версия 4.2.4) [23] и extrafont (версия 0.19) [24].

Расчет 95% ДИ для процентов ошибок/неточностей, распределенных по федеральным округам, проводился по методу Уилсона.

Результаты

Анализ применяемых критериев интерпретации

Согласно включенным в исследование данным 450 отчетов, большинство лабораторий для интерпретации результатов определения чувствительности используют один стандарт, комбинация из нескольких (2 и более) были отмечены у 125 участников, что соответствовало 27,78%. Более 50% в качестве применяемого стандарта выбирали рекомендации EUCAST или МАКМАХ. Важно подчеркнуть, что 17,33% лабораторий использовали для интерпретации результатов определения чувствительности только МУК, 2004. Распределение частот выбора стандартов интерпретации результатов определения чувствительности представлено на Рисунке 1.

Комбинированный вариант включал различные варианты, в наибольшем проценте были выбраны МАКМАХ–EUCAST – 36,8% и МАКМАХ–МУК, 2004 – 28%. В подавляющем большинстве комбинаций – 57,6% в качестве одного из вариантов был отмечен МУК, 2004 (Таблица 1).

Оценка распределения частот использования стандартов интерпретации по годам показала, что несмотря на необходимость использования критериев 2022 г., существенное количество лабораторий применяет более ранние критерии. Частота использования стандартов интерпретации 2021 г. была наибольшей и варьировала от 20% (EUCAST) до 71,04% (МАКМАХ). При рассмотрении стандартов с разделением: 1 группа – до 2022 г. (2021 г. и ранее) и 2 группа – после 2022 г. (2022 г. и 2023 г.), выявлено, что к первой группе относятся 84,61% – МАКМАХ, 59,81% – EUCAST, 66,67% – CLSI. Вторая группа представлена следующим количеством: 8,6% – МАКМАХ, 33,65% – EUCAST, 13,33% – CLSI.

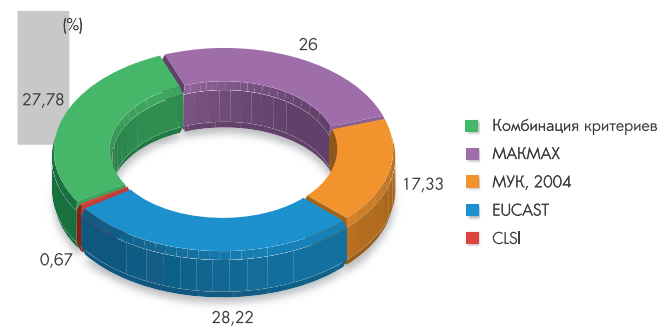


Рисунок 1. Частота использования различных стандартов интерпретации

Таблица 1. Частота использования комбинаций стандартов интерпретации чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Вариант комбинации	Относительное количество, %	N
МАКМАХ–EUCAST	36,8	46
МАКМАХ–МУК, 2004	28,0	35
EUCAST–МУК, 2004	14,4	18
МАКМАХ–МУК, 2004–EUCAST	11,2	14
МАКМАХ–EUCAST–CLSI	4,0	5
МАКМАХ–МУК, 2004–EUCAST–CLSI	2,4	3
МУК, 2004–CLSI	1,6	2
EUCAST–CLSI	0,8	1
МАКМАХ–CLSI	0,8	1

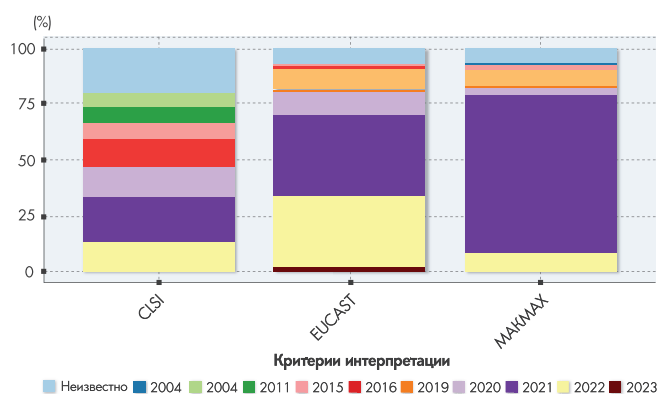


Рисунок 2. Частота использования стандартов интерпретации в зависимости от версии (года)

Распределение частот использования стандартов интерпретации различных версий (годов) представлено на Рисунке 2.

Оценка и анализ ошибок/неточностей в микробиологических заключениях

В рамках данного этапа исследования для комбинации микроорганизм – АМП проводилась оценка с учетом трех вариантов ошибок/неточностей: ожидаемая устойчивость, категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев и редкий фенотип. Наибольший процент ошибок/неточностей по типу «ожидаемая устойчивость» был выявлен для *A. baumannii* – 14,06% (N = 9163), *E. faecium* – 8,05% (N = 3451) и *S. pneumoniae* – 6,18% (N = 2779). При этом отмечается значительное количество случаев, когда не только проведено тестирование АМП не обладающих активностью в отношении микроорганизмов, но и представлены категории отличные от категории «R». Частота встречаемости таких случаев варьировала от 0,12% до 5,39% в зависимости от вида микроорганизма. Например, для *A. baumannii* – 4,62% (N = 3010), *E. faecium* –

5,39% (N = 2311) и *S. pneumoniae* – 4,3% (N = 1935). Потенциально появление данного результата в микробиологическом заключении, при отсутствии поясняющей информации об ожидаемой устойчивости, повышает вероятность выбора лечащим врачом заведомо неактивных препаратов.

Присвоение категории чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев в наибольшем проценте встречались в отношении *S. aureus* – 13,24% (N = 19784) и *S. pneumoniae* 8,76% (N = 3942). Ситуации, когда указана категория чувствительности отличная от «R», при таком типе ошибок/неточностей оставалась существенной для *S. aureus* – 8,78% (N = 13121) и *S. pneumoniae* – 5,27% (N = 2369). Суммарные данные по частоте встречаемости ошибок/неточностей анализируемых микроорганизмов представлены в Таблице 2.

Для проведения анализа данных по категории «редкий фенотип», т.е. ситуации, когда появление устойчивости микроорганизма к АМП не является характерной, в качестве референса (справочника-контроля данных) использовалась карта антибиотикорезистентности РФ – AMRmap. Были выявлены следующие результаты: в наибольшем проценте случаев специалисты отмечали наличие устойчивости *S. pneumoniae* к ванкомицину и линезолиду (54,4% и 64,6%), а также *S. aureus* к ванкомицину и линезолиду (16,9% и 8,12% соответственно). Устойчивость к линезолиду находилась на отметке в 5,92% и 10,08% для *E. faecium* и *E. faecalis*. При сопоставлении полученных результатов с данными референса выявлено значительное преобладание процента устойчивых микроорганизмов в исследуемых данных. Сводная информация по редким фенотипам представлена в Таблице 3.

Дополнительный анализ был проведен в отношении распределения ошибок/неточностей по федеральным округам. Вся информация была получена по 7 федеральным округам. При сопоставлении данных по Дальневосточному ФО с медианой по РФ выявлено статистически значимое уменьшение доли ошибок для большинства микроорганизмов, особенно в отношении категории «ожидаемая устойчивость». Исключением был только *E. faecium* – 8,34% (95%ДИ: 7,69–9,04), что было сопоставимо с общероссийскими данными. Частота ошибок/неточностей по Приволжскому ФО показала отличие в сторону увеличения для таких микроорганизмов как: *E. faecium*, *E. coli* и *S. aureus*. При этом тип ошибки «ожидаемая устойчивость» превышал также общероссийские данные для *A. baumannii* – 19,81% (95%ДИ: 19,12–20,53), но был ниже медианы по РФ у *K. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. У *P. aeruginosa* «категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев» определялась на уровне – 1,77% (95%ДИ: 1,58–1,98).

В Северо-Западном ФО доля ошибок/неточностей встречалась статистически значимо меньше для всех микроорганизмов, за исключением категории «ожидаемая устойчивость» для *A. baumannii* – 25,54% (95%ДИ: 23,67–27,5) и *P. aeruginosa* – 6,22% (95%ДИ: 5,11–7,55), а также *K. pneumoniae* с типом «категория чув-

Таблица 2. Частота встречаемости ошибок/неточностей в представленных комбинациях «микроорганизм–антимикробный препарат», данные по РФ

Вид микроорганизма	Тип ошибок/неточностей	%	Абсолютное количество	Категория отличается от R, %	Категория отличается от R, абсолютное количество
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ожидаемая устойчивость	14,06	9163/65158	4,62	3010/65158
	категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев	1,18	768/65158	0,8	519/65158
<i>Enterococcus faecalis</i>	ожидаемая устойчивость	1,61	486/30244	1,14	345/30244
<i>Enterococcus faecium</i>	ожидаемая устойчивость	8,05	3451/42850	5,39	2311/42850
	категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев	1,86	796/42850	0,62	266/42850
<i>Escherichia coli</i>	ожидаемая устойчивость	0,63	4200/666491	0,46	3034/666491
	категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев	0,15	1008/666491	0,09	581/666491
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ожидаемая устойчивость	0,49	1843/376713	0,12	458/376713
	категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев	0,07	273/376713	0,03	96/376713
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ожидаемая устойчивость	4,17	3985/95511	2,13	2036/95511
	категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев	1,99	1903/95511	1,41	1346/95511
<i>Staphylococcus aureus</i>	ожидаемая устойчивость	1,11	1655/149457	0,58	861/149457
	категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев	13,24	19784/149457	8,78	13121/149457
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ожидаемая устойчивость	6,18	2779/44977	4,3	1935/44977
	категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев	8,76	3942/44977	5,27	2369/44977

Таблица 3. Частота встречаемости ошибок/неточностей по типу «редкий фенотип», данные по РФ

Вид микроорганизма	АМП	%R	Количество R по отношению к протестированным (всего)	%R по данным AMRmap	Количество R по отношению к протестированным (всего), данные AMRmap
<i>Enterococcus faecium</i>	Линезолид	5,92	369/6233	0	0/109
<i>Enterococcus faecalis</i>	Линезолид	10,08	352/3493	0	0/156
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ванкомицин	16,9	2440/14438	0	0/568
	Линезолид	8,12	1211/14906	0	0/568
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ванкомицин	54,04	1893/3503	0	0/253
	Линезолид	64,6	1790/2771	0	0/253
	Рифампицин	0	0/9	–	–

ствительности при отсутствии интерпретационных критериев» – 0,37% (95%ДИ: 0,24–0,58).

Для Сибирского ФО частота ошибок была ниже общероссийской медианы по всем типам ошибок в отношении *A. baumannii*, *E. faecium* и *E. coli*. Одной из особенностей является появление частоты ошибок «ожидаемая устойчивость» выше медианы по РФ для *E. faecalis* – 7,4% (95%ДИ: 6,37–8,58) и *S. pneumoniae* – 13,89% (95%ДИ: 12,44–15,48), а также *S. aureus* с типом «категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев» – 13,99% (95%ДИ: 13,38–14,63).

Проблемным возбудителем с точки зрения определения чувствительности для Уральского ФО был

A. baumannii с превышением доли ошибок по всем типам. Один тип ошибок, связанный с выставлением категории чувствительности, превышал сводное значение по федеральным округам у *P. aeruginosa* – 3,26% (95%ДИ: 3,03–3,5) и *S. pneumoniae* – 12,11% (95%ДИ: 11,47–12,78), превышена доля и *E. faecium* с типом «ожидаемая устойчивость» – 8,94% (95%ДИ: 8,27–9,65). В Центральном ФО статистически значимое увеличение доли ошибок «ожидаемая устойчивость» наблюдалось для четырех микроорганизмов, с диапазоном значений от 10,71% у *E. faecium* до 18,54% у *A. baumannii*. Доля ошибок – «категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев» у *S. pneumoniae* стати-

стически значимо превышала медиану по РФ и соответствовала 21,69% (95%ДИ: 20,64–22,77).

По многим исследуемым микроорганизмам частота ошибок в Южном ФО была ниже общероссийской медианы, однако наиболее проблемным возбудителем оказалась *K. pneumoniae* с увеличенными показателями по двум типам ошибок. Вместе с тем наблюдалась частота встречаемости «ожидаемая устойчивость» выше медианы в отношении *E. faecalis* – 2,24% (95%ДИ: 1,99–2,52), *E. coli* – 0,9% (95%ДИ: 0,87–0,94), *S. pneumoniae* – 12,76% (95%ДИ: 11,9–13,66).

Проводилась оценка частоты встречаемости редких фенотипов по федеральным округам. Обращает на себя внимание высокий процент устойчивых изолятов для комбинаций «микроорганизм–антимикробный препарат» в Приволжском ФО: *S. aureus* – ванкомицин (R%: 34,4), *S. pneumoniae* – ванкомицин (R%: 85,27), *S. pneumoniae* – линезолид (R%: 80,73); а также в Сибирском ФО: *E. faecalis* – линезолид (R%: 39,39).

Обсуждение

В рамках проведенного исследования выявлена высокая частота использования стандарта интерпретации МУК, 2004, как моноварианта, так и в комбинации с другими стандартами. При этом существенный процент лабораторий выбрал версию стандартов интерпретации, не соответствующую отчетному году (84,61% – МАКМАХ, 59,81% – EUCAST, 66,67% – CLSI), что подтверждает отсутствие контроля актуальности применяемых стандартов. Кроме того, 8,6% лабораторий указали несуществующий стандарт интерпретации МАКМАХ (2022 г.), вероятно, подразумевая перевод на русский язык документа EUCAST «Пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста для интерпретации результатов определения чувствительности, версия 12.0, 01.01.2022 г.».

Разного вида ошибок/неточностей в представленных отчетах встречались с разной частотой во всех федеральных округах. Несмотря на особенности исследования, в рамках которого проводилась исследование агрегированных данных, т.е. не было возможности целенаправленно проанализировать комбинацию всех АМП, выбранных для конкретного вида микроорганизма, представленные данные оказались достаточными для оценки таких ошибок/неточностей как: редкий фенотип (встречаемость с частотой превышающей референс-данные), ожидаемая устойчивость и отсутствие критериев интерпретации.

Суммарно по РФ частота встречаемости ошибок/неточностей по типу «ожидаемая устойчивость» варьировала от 0,49% до 14,06% в зависимости от вида микроорганизма. Более того, важно отметить, что процент случаев, когда устанавливалась категория чувствительности отличная от «R» достигала значений в 5,39%. Следует отметить, появление в микробиологическом заключении АМП неактивных в отношении конкретного возбудителя может быть также следствием использования готовых (немодифицируемых) панелей для опреде-

ления чувствительности к АМП, где невозможно исключить из тестирования природно неактивные препараты, ввиду особенностей самой панели. В данном случае репортирование категории «R» следует сопровождать в микробиологическом заключении явным комментарием о наличии природной (ожидаемой) устойчивости, и рассматривать как элемент ежедневного обучения лечащих врачей. Ожидаемая устойчивость потенциально может привести к возникновению проблемных ситуаций разного уровня. Например, включение данных с ожидаемой устойчивостью в данные по локальному мониторингу антибиотикорезистентности приводит к завышению общего уровня резистентности в стационаре. Кроме того, не исключается такой вариант, когда указана категория чувствительности отличная от категории «R», и в этом случае для терапии пациента потенциально может быть выбран неэффективный АМП.

Редкий фенотип определялся в наибольшем проценте в отношении АМП (ванкомицин и линезолид) и *S. pneumoniae* – 54,04% и 64,6%. Частота ошибок/неточностей по типу «категория чувствительности при отсутствии интерпретационных критериев» достигла максимальных значений также для *S. pneumoniae* и *S. aureus* – 8,76% и 13,24% соответственно. Причинами получения редких фенотипов могут быть ошибки идентификации и/или определения чувствительности к АМП, а также приобретенная устойчивость к данному АМП у исследуемого изолята, что может свидетельствовать об изменении локальной эпидемиологической ситуации. Это может повлечь за собой следующие потенциальные проблемы: исключение препаратов из перечня возможных для назначения, поскольку для микроорганизма установлена категория «устойчивый», а также неправильную оценку эпидемиологической ситуации в стационаре. Поэтому каждый случай выявления известного редкого фенотипа (несоответствия правилу ожидаемой чувствительности) должен быть внимательно оценен врачом-микробиологом и при необходимости проверен альтернативными методами до сообщения результата лечащему врачу. Кроме того, частое выявление редких фенотипов в конкретном лечебном учреждении является поводом для дополнительных мероприятий по внутреннему контролю качества выполнения исследований.

Нельзя не отметить возможность возникновения ошибки в определении фенотипа устойчивости, в том числе в следствие некорректной видовой идентификации. Однако представленные в данном исследовании несоответствия в определении фенотипа должны рассматриваться как итоговый результат «накопленных ошибок» в процессе микробиологической диагностики, который в конечном итоге доводится до лечащего врача через микробиологическое заключение.

Заключение

Проведенное исследование выявило существенное количество ошибок/неточностей в предоставляемых данных. Проблемы, связанные с выявленными особен-

ностями, выступают отягчающим фактором не только в отношении конкретной комбинации «микроорганизм – антибактериальный препарат». Дополнительным моментом, который необходимо учитывать, является то, что рассматриваемые микроорганизмы относятся к группе часто встречающихся возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций. Применение неактуальных критериев интерпретации, исключение из внимания ситуаций с редкими фенотипами и ожидаемой устойчивостью, приводят к значительному возрастанию вероятности назначения неадекватной антибактериальной терапии. Такой подход затрудняет достижение положительных исходов для конкретного пациента, и более того усложняет процесс локального мониторинга антибиотикорезистентности в медицинской организации. Целенаправленное тестирование (за исключением результатов, являющихся следствием использования готовых немодифицируемых панелей) антимикробных препаратов, к которым наблюдается ожидаемая (природная) устойчивость или применение неактуальных критериев интерпретации, приводит к избыточному расходованию ресурсов (финансовых и временных) на проведение тестирования, может приводить к затратам, связанным с более продолжительным

нахождением пациентов в стационаре. Для предотвращения негативных последствий антибиотикорезистентности микроорганизмов как в рамках конкретного стационара, так и в целом по стране, важным условием является использование актуальных критериев интерпретации, анализ ситуаций с высокими показателями по редким фенотипам, строгое соблюдение стандартов определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и правил интерпретации полученных результатов, а также доведение корректной информации до лечащего врача.

Приложение

Полная информация по частотам встречаемости ошибок представлена в приложении по адресу: <https://smac-journal.ru/supplementary/2023/2/ast-results-data.zip>.

Благодарность

Авторы благодарят всех специалистов медицинских учреждений за проделанную работу и предоставленную информацию в рамках годовых отчетов главных специалистов по клинической микробиологии и антимикробной резистентности.

Литература

- Murray C., Ikuta K., Sharara F., Swetschinski L., Aguilar G., Gray A., et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
- Aslam B., Wang W., Arshad M., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M., et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1645-1658. DOI: 10.2147/IDR.S173867
- Ventola C. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P.T.* 2015;40(4):277-283. PMID: 25859123
- Zhen X., Stalsby Lundborg C., Sun X., Zhu N., Gu S., Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in China: a national level estimate for inpatients. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):5. DOI: 10.1186/s13756-020-00872-w
- World Bank. Drug-Resistant Infections: a threat to our economic future. 2017. Available at: <http://hdl.handle.net/10986/26707>. Accessed May 2023.
- Kozlov R.S., Golub A.V. To stop the progress of antimicrobial resistance today means to give a chance of mankind surviving tomorrow. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2019;21(4):310-315. Russian. (Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(4):310-315.) DOI: 10.36488/смас.2019.4.310-315
- Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Kozlov R.S. Practice of local antibiotic resistance monitoring at hospitals in various regions of the Russian Federation. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2022;24(1):31-38. Russian (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Козлов Р.С. Практика локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационарах различных регионов РФ. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(1):31-38.) DOI: 10.36488/смас.2022.1.31-38
- Information letter of The Ministry of Health of the Russian federation 25.05.2023 N 30-5/И/2-9190 «Organization of local monitoring antimicrobial resistance system». Available at: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_449390/de91c621e2a54d39e838c48105b297e0b82c85cf/. Accessed June 25, 2023. Russian. (Письмо Минздрава России от 25.05.2023 г. N 30-5/И/2-9190 «Об организации системы локального мониторинга антимикробной резистентности». Доступно по адресу: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_449390/de91c621e2a54d39e838c48105b297e0b82c85cf/. Ссылка активна на 25 июня 2023 г.)
- Langford B., Daneman N., Diong C., Marchand-Austin A., Adomako K., Saedi A., et al. Antibiotic susceptibility reporting and association with antibiotic prescribing: a cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):568-575. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.001
- Kahlmeter G., Thilly N., Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: less is more. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):503-505. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.11.017
- IACMAC clinical recommendations. Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents. Available at: www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-

- recommendations/. Accessed June 01, 2023. Russian. (Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Доступно по адресу: www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/. Ссылка активна на 1 июня 2023 г.)
12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Available at: www.eucast.org. Accessed June, 2023.
 13. CLSI & Antimicrobial susceptibility testing. Available at: <https://clsi.org/meetings/susceptibility-testing-subcommittees/clsi-and-ast/>. Accessed June, 2023.
 14. МУК 4.2.1890-04. Methodological guidelines. Control methods. Biological and microbiological factors. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200038583>. Accessed June 01, 2023. Russian. (МУК 4.2.1890-04. Методические указания. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. 2004. Доступно по адресу: <https://docs.cntd.ru/document/1200038583>. Ссылка активна на 1 июня 2023 г.)
 15. EUCAST. Expected resistant phenotypes. version 1.2. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2023/Expected_Resistant_Phenotypes_v1.2_20230113.pdf. Accessed June, 2023.
 16. EUCAST. Expected susceptible phenotypes. version 1.1. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2022/Expected_Susceptible_Phenotypes_Tables_v1.1_20220325.pdf. Accessed June, 2023.
 17. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Application of AMRmap: «from the general to the specific» approach by the example of *Klebsiella pneumoniae*. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaa himioterapiya*. 2019;21(2):181-186. Russian (Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):181-186.) DOI: 10.36488/cmac.2019.2.181-186
 18. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaa himioterapiya*. 2021;23(2):198-204. Russian (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(2):198-204.) DOI: 10.36488/cmac.2021.2.198-204
 19. R Core Team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: www.r-project.org. Accessed June, 2023.
 20. Wickham H., Francois R., Henry L., Müller K. dplyr: a grammar of data manipulation. R package version 1.0.10. Available at: <https://dplyr.tidyverse.org>. Accessed June, 2023.
 21. Dorai-Raj S. Binomial confidence intervals for several parameterizations. R package version 1.1-1.1. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/binom>.
 22. Wickham H., Chang W., Henry L. ggplot2: Create elegant data visualisations using the grammar of graphics. R package version 3.3.6. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/ggplot2>. Accessed June, 2023.
 23. Arnold J., Daroczi G., Werth B., Weitzner B., Kunst J., Auguie B., et al. Extra themes, scales and geoms for «ggplot2». R package version 4.2.4. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/ggthemes>. Accessed June, 2023.
 24. Chang W. Tools for using fonts. R package version 0.19. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/extrafont>. Accessed June, 2023.