

Влияние расхождений критериев CLSI и EUCAST на интерпретацию чувствительности Enterobacteriaceae к карбапенемам

*Л. А. КОРНОУХОВА^{1,2}, В. Л. ЭМАНУЭЛЬ², Ю. В. ГУРЬЕВА³, И. Г. ЧЕРНЫХ³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Effect of Differences in the CLSI and EUCAST Criteria on the Interpretation of Enterobacteriaceae Sensitivity to Carbapenems

*LYUBOV A. KORNOUKHOVA^{1,2}, VLADIMIR L. EMANUEL², YULIA V. GURIEVA³, IRINA G. CHERNYKH³

¹ Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

³ North-Western Centre of Evidence-based Medicine Co, Saint Petersburg, Russian Federation

Резюме

Актуальность. Две системы определения восприимчивости бактерий к антимикробным препаратам CLSI и EUCAST рекомендованы для применения в глобальной системе эпидемиологического надзора за устойчивостью к антимикробным препаратам Всемирной Организации Здравоохранения, но имеют отличия по методологии постановки антибиотикограммы, пороговых значений точек отсечения и интерпретации результатов. Не ясно истинное значение методических расхождений между этими системами для глобального микробиологического мониторинга.

Цель исследования — оценить влияние различий в точках отсечения по критериям CLSI и EUCAST на интерпретацию антимикробной чувствительности микроорганизмов к карбапенемам в Санкт-Петербурге.

Дизайн — скрининговое и сравнительное исследование.

Материалы и методы. Изучена чувствительность к меропенему у *Escherichia coli* ($n=2956$), *Klebsiella pneumoniae* ($n=1189$) за период 2011–2013 гг. и 2016–2019 гг., проинтерпретированные по пороговым значениям 2 руководств 2020 г.

Результаты. Взвешенная каппа продемонстрировала хорошее согласие результатов между стандартами EUCAST vs CLSI как для *E.coli* (0,58; 95% ДИ 0,55–0,61), так и для *K.pneumoniae* (0,77; 0,73–0,81). Критерий Хи-квадрат МакНемара выявил различия между двумя стандартами при оценке чувствительности *E.coli* к меропенему, которые составили 5,31% (95% ДИ 5,06–5,31%, $p<0,0001$), для *K.pneumoniae* — 3,95% (95% ДИ 3,36–3,95%, $p<0,0001$).

Заключение. Достоверность определения чувствительности бактерий к антимикробным препаратам оказывает значительное влияние на их рациональное применение и результаты микробиологического мониторинга. Первоочередной задачей является разработка национальных стандартов, учитывающих региональные особенности.

Ключевые слова: определение чувствительности к антибиотикам; диско-диффузионный метод; карбапенемы; меропенем; резистентность; микробиологический мониторинг

Для цитирования: Корноухова Л.А., Эмануэль В.Л., Гурьева Ю.В., Черных И.Г. Влияние расхождений критериев CLSI и EUCAST на интерпретацию чувствительности Enterobacteriaceae к карбапенемам. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 30–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-30-37.

Abstract

Relevance: The two systems for determining the susceptibility of bacteria to antimicrobial drugs, CLSI and EUCAST, are recommended for use in the global system of epidemiological surveillance of antimicrobial resistance of the World Health Organization. However, they differ in the methodology of setting an antimicrobial susceptibility testing, threshold values of cut-off points, as well as interpretation of results. The true significance of methodological differences between these systems for global microbiological monitoring is unclear.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: набережная реки Фонтанки, 154, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, 198103. E-mail: kornouchova@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 199004 Russian Federation. E-mail: kornouchova@mail.ru

The aim of the study was to evaluate the influence of differences in the cut-off points of CLSI and EUCAST on the interpretation of antimicrobial sensitivity of microorganisms to carbapenems in Saint Petersburg.

Design: screening and comparative study.

Materials and methods. Sensitivity to Meropenem was studied in *Escherichia coli* ($n=2956$), as well as *Klebsiella pneumoniae* ($n=1189$) for the period of 2011–2013 and 2016–2019, and interpreted according to the threshold values of the two guidelines (2020).

Results. The weighted Kappa showed good agreement between the EUCAST vs CLSI standards for both *E.coli* (0.58; 95% CI 0.55–0.61) and *K.pneumoniae* (0.77; 0.73–0.81). McNemar's Chi-square test revealed differences between the two standards in assessing sensitivity to Meropenem of *E.coli* which were 5.31% (95% CI 5.06–5.31%, $P<0.0001$), and of *K.pneumoniae* — 3.95% (95% CI 3.36–3.95%, $P<0.0001$).

Conclusion. The reliability of determining sensitivity bacteria to anti-microbial drugs has a significant impact on their rational use and the results of microbiological monitoring. The first priority is to develop national standards that take regional characteristics into account.

Keywords: antibiotic susceptibility testing; disc diffusion; carbapenems; meropenem; resistance rates; microbiological monitoring

For citation: Kornoukhova L. A., Emanuel V. L., Gurieva Yu. V., Chernykh I. G. Effect of differences in the CLSI and EUCAST criteria on the interpretation of Enterobacteriaceae sensitivity to carbapenems. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 30–37. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-30-37.

Действующий в Российской Федерации методический документ МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания», основанный на критериях Института клинических и лабораторных стандартов (англ. Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI), в п. 3 говорит о том, что «определение показаний для исследования чувствительности микроорганизмов является обязанностью врача-бактериолога. Обязательному исследованию на чувствительность к АБП подлежат все микроорганизмы, выделенные из первично стерильных жидкостей, собранных в асептических условиях. В остальных случаях оценке чувствительности должна предшествовать оценка клинической значимости выделенного микроорганизма» [1]. Учитывая, что критерии оценки, регламентированные МУК 4.2.1890-04 устарели, в лабораториях Российской Федерации с 2014 г. используются клинические рекомендации, основанные на рекомендациях Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (англ. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Несмотря на важность определения устойчивости бактерий к противомикробным препаратам для микробиологического мониторинга и оценки чувствительности для рутинных диагностических и исследовательских целей, методология постановки антибиотикограммы (англ. antimicrobial susceptibility testing, AST), пороговых значений точки отсечения (cut-off) и интерпретации этих двух систем — CLSI и EUCAST — далеки от гармонизации. Обе системы рекомендованы для применения в глобальной системе эпидемиологического надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам Всемирной Организацией Здравоохранения (GLASS, [2]). Пока неясно истинное значение методических расхождений между этими системами для глобального

микробиологического мониторинга, не определено планируется ли достижение консенсуса.

Во многом в этих стандартах рекомендации по подготовке посевного материала, инокуляции агара, нанесению диска и считыванию диаметров зон задержки роста (ДЗР) аналогичны. Продолжительность инкубации в стандарте CLSI более вариабельна, а рекомендуемая температура составляет $35\pm 2^\circ\text{C}$. EUCAST рекомендует температуру инкубации $35\pm 1^\circ\text{C}$ на 16–20 ч для всех организмов, исключение составляет *Campylobacter* spp. и оценка активности гликопептидов против *Enterococcus* spp., которые требуют 24 ч в этих двух случаях. Обе системы используют агар Мюллера–Хинтона (MXA) для AST Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Acinetobacter* spp., и *Enterococcus* spp. В CLSI используется отдельная среда для *Haemophilus* spp.; GC агаровая основа с 1% ростовой добавкой для *Neisseria gonorrhoeae*, а для *Streptococcus* spp., *Campylobacter jejuni/coli*, *Pasteurella* spp. и *Neisseria meningitidis* MXA дополнен 5% овечьей кровью, тогда как EUCAST использует MXA, дополненный 5% лошадиной кровью и 20 мг/л β -НАД для *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Campylobacter jejuni/coli*, *Pasteurella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Kingella kingae*, *Aerococcus* spp. и *Corynebacterium* spp. В стандартах CLSI отсутствуют зоны задержки роста для *Aerococcus* spp., *K. kingae*, *L. monocytogenes*, *Corynebacterium* spp., а в EUCAST — для *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Burkholderia cepacia*, *Vibrio* spp.

Для некоторых лекарственных средств рекомендации EUCAST содержат иные антибактериальные нагрузки на диск, чем рекомендации CLSI, делая невозможным прямое сопоставление результатов диско-диффузионного метода [3, 4]. Разная нагрузка препарата на диск используется для 13 антибиотиков, среди которых: амоксициллин-клавулановая кислота, ампициллин, цефотаксим, цефтаролин, цефтазидим, цефтазидим-авибак-

Таблица 1. Распределение результатов исследований клинических изолятов Enterobacteriaceae по интерпретативным категориям

Table 1. Distribution of studies' results of Enterobacteriaceae clinical isolates by interpretive categories

| Препарат | Диаметр зон подавления роста, мм | | | | | | | cut-off для скрининга карбапенемаз |
|-------------------|----------------------------------|-------|----|--------------|----|--------|--------|------------------------------------|
| | CLSI M100-S30 | | | EUCAST, 2020 | | | | |
| | R≤ | I | S≥ | R< | S≥ | ECOFF≥ | EUCAST | |
| | | | | | | | | |
| Меропенем, 10 мкг | 19 | 20–22 | 23 | 16 | 22 | 25 | <28* | |

Примечание. S — чувствителен; I — промежуточная чувствительность; R — устойчив. * — выявление карбапенемаз должно проводиться во всех случаях, если диаметр зоны <25 мм (по методологии EUCAST [6]).

Note. S — sensitive; I — intermediate sensitivity; R — resistant. * — detection of carbapenemases should be carried out in all cases if the area diameter is <25 mm (according to the EUCAST methodology [6]).

Таблица 2. Результаты контроля качества определения чувствительности E.coli ATCC 25922 диско-диффузионным методом

Table 2. Quality control results of E.coli ATCC 25922 sensitivity determination by disk diffusion method

| Антимикробный агент | Диаметр зоны задержки роста E.coli ATCC 25922, мм | | | | | |
|---------------------|---|---------|-------|--------|----------------------|------------------|
| | мода | среднее | CLSI | EUCAST | количество измерений | % в диапазоне КК |
| Меропенем, 10 мкг | 31 | 30±2 мм | 28–34 | 28–35 | >500 | 100% |

Примечание. Условия: агар Мюллера–Хинтон, инокулюм — МакФарланд 0,5, 35±1°C, 18 ч

Note. Conditions: Mueller–Hinton agar, inoculum — McFarland 0.5, 35±1°C, 18 h

там, гентамицин для тестирования высокого уровня резистентности у *Enterococcus* spp., линезолид, нитрофурантоин, пенициллин G, пиперациллин, пиперациллин–тазобактам, ванкомицин.

Рутинные рекомендации по контролю качества в целом аналогичны. Целесообразно ежедневное тестирование качества антимикробных агентов, которые входят в состав обычных панелей, хотя CLSI позволяет проводить еженедельное тестирование, если последовательные результаты в течение достаточного количества дней находятся в пределах допустимого диапазона. Штаммы *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae* и *C.jejuni* американской типовой коллекции культур (ATCC) используются двумя системами, отличаются только штаммы ATCC *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*.

Цель исследования — оценить эпидемиологическое и экономическое значение, влияние отечественных точек отсечения по руководствам CLSI и EUCAST на интерпретацию антимикробной чувствительности у грамотрицательных организмов по отношению к карбапенемам за период 2011–2019 гг.

Материал и методы

Для получения данных использованы результаты исследований, выполненных АО «СЗЦДМ» для многопрофильного стационара СПбГБУЗ «Городская больница им. Семашко» (г. Санкт-Петербург), СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний»; 3 учреждений родовспоможения (г. Санкт-Петербург). Анализ эпидемиологической ситуации проведен с помощью программы WHONET, версия 5.6. Мы анализировали только первый клинический изолят *E.coli*, *K.pneumoniae* на каждого пациента независимо от материала или профиля

резистентности [5]. Эти микроорганизмы были выбраны в связи с клинической высокой значимостью и растущей резистентностью к карбапенемам.

Мы включили в детальный анализ только препарат Меропенем, который имеет идентичные антибактериальные нагрузки на диск (10 мкг) как в CLSI, так и в рекомендациях EUCAST, а также три категории интерпретации: S — чувствителен; I — промежуточная чувствительность; R — устойчив.

Первые три однолетних периода (2011–2013 гг.) были интерпретированы в соответствии с руководством CLSI соответствующего года. Период 2016–2019 гг. был первоначально истолкован в соответствии с руководством EUCAST соответствующего года. Для того чтобы проанализировать, произошли ли изменения в показателях чувствительности с течением времени, или они вызваны только изменением принципов оценки и обновлением cut-off рекомендаций, результаты периода 2011–2018 гг. были переинтерпретированы в соответствии с руководствами CLSI M100-S30 (далее CLSI) и EUCAST 2020 г. (далее EUCAST) [3, 4].

Для исследования чувствительности использован диско-диффузионный метод Кирби–Бауэр. Диски, импрегнированные антибактериальными препаратами, произведены компанией Oxoid (Англия). Тестирование проведено на агаре Мюллера–Хинтон (Oxoid, Англия) с приготовлением инокулюма по стандарту мутности МакФарланд 0,5 из ночных культур клинических изолятов, с последующей инкубацией при 35±1°C, 18 ч. Пограничные значения диаметров зон задержки роста измерены и интерпретированы согласно стандартам EUCAST и CLSI соответственно табл. 1.

Контроль качества. Для проведения внутрилабораторного контроля качества стандартами [3, 4, 6] регламентировано использование референтного штамма *E.coli* ATCC 25922. Полученные нами данные о диаметрах зон задержки роста соответствуют паспортным характеристикам этого штамма, что свидетельствует о стандартности условий исследования (табл. 2).

Оценка результатов тестирования *E.coli* ATCC 25922, зафиксированных в информационной системе, показала, что среднее значение диаметров зон подавления роста (30±2 мм, $M \pm SD$) соответствует рекомендуемому (EUCAST: целевое значение 31–32 мм, допустимое значение 28–35 мм; CLSI: 28–34 мм), условия по требованиям к качеству как EUCAST, так и CLSI соблюдены [6].

Таблица 3. Сравнительная оценка результатов чувствительности Enterobacteriaceae к антибактериальным препаратам на примере учреждения родовспоможения**Table 3. Comparative assessment of the results of Enterobacteriaceae sensitivity to antibacterial drugs on the example of a maternity hospital**

| Наименование | Международная кодировка диска | EUCAST 2020 | CLSI 2020 | Кол-во | EUCAST 2020 | CLSI 2020 |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------|-----------|--------|-------------|-----------|
| | | R<I>S, мм | R<I>S, мм | | %R | %R |
| Ампициллин | AMP_ND10 | 14–14 | 14–17 | 518 | 43 | 43 |
| Амоксициллин/ клавулановая кислота | AMC_ND20 | 19–19 | 14–18 | 149 | 17 | 12 |
| Цефокситин | FOX_ND30 | 19–19 | 15–18 | 120 | 14 | 6 |
| Цефтазидим | CAZ_ND10 | 19–22 | | 601 | 28 | |
| Цефотаксим | CTX_ND5 | 17–20 | | 618 | 22 | |
| Меропенем | MEM_ND10 | 16–22 | 20–23 | 615 | 1 | 12 |
| Ципрофлоксацин | CIP_ND5 | 22–25 | 22–27 | 623 | 20 | 20 |
| Амикацин | AMK_ND30 | 18–18 | 14–18 | 617 | 13 | 1 |

Примечание. Здесь и в табл. 4: EUCAST — Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам; CLSI — Институт клинических и лабораторных стандартов; I — промежуточная чувствительность; S — чувствительность; R — резистентность.

Note. Here and in Table 4: EUCAST — European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; CLSI — Clinical and Laboratory Standards Institute; I — Intermediate Sensitivity; S — Sensitivity; R — Resistance.

Результаты исследования представлены абсолютными числами и процентами, выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: M — среднее; SD — стандартное (среднеквадратичное) отклонение; Me — медиана; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; n — объём анализируемой подгруппы; p — достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принято равным 5% ($p < 0,05$).

Статистический анализ проведён с использованием статистических пакетов MedCalc (MedCalc Software, Бельгия) и программы Microsoft Excel (Microsoft, США). Для нормального распределения данных применяли параметрические методы анализа (дисперсионный анализ, *t*-критерий Стьюдента), в остальных случаях — непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна–Уитни). Взвешенная каппа использована для определения абсолютного согласия, критерий Хи-квадрат МакНемара — для проверки разницы в пропорциях чувствительности между двумя методами.

Исследование соответствует рекомендациям по надлежащей эпидемиологической практике GEP. Учитывая субъект исследования, ретроспективный характер и отсутствие персональных идентификационных данных, неинтервенционный дизайн исследования, письменного согласия пациента и одобрения этического комитета не требуется.

Результаты и обсуждение

В целом EUCAST рекомендует более низкие cut-off для минимальных подавляющих концентраций (МПК), чем CLSI для грамотрицательных бактерий, и для многих показателей отказался от промежуточной зоны восприимчивости. Представленные в табл. 3 данные демонстрируют эпидемиологическое различие в критериях интерпретации результатов одного из учреждений родовспоможения. Учитывая короткий срок пребывания, молодой возраст пациенток, типичный вид материала (моча) с определёнными ограничениями по данным результатам можно судить об уровне минимальной популяционной резистентности Enterobacteriaceae в г. Санкт-Петербург. Наибольшие различия по отнесению к категории

резистентных отмечены для защищённых бета-лактамов, меропенема и амикацина.

Если руководствоваться критериями EUCAST, то при таком высоком уровне резистентности для эмпирической терапии использование защищённых бета-лактамов недопустимо. Цефокситин, который, в соответствии с EUCAST и CLSI, обладает высокой чувствительностью для идентификации Amp^c-продуцирующих Enterobacteriaceae [7], которые устойчивы к ингибиторам β -лактамаз, при сравнении групп показывает статистически значимое различие в тесте Хи-квадрат ($p < 0,00001$). Сопоставление результатов интерпретации «амоксициллин/клавулановая кислота — цефокситин» в таблицах «2×2» показывает статистически значимые различия при оценке по EUCAST и CLSI в тестах Хи-квадрат ($p < 0,00001$). Значительный разрыв в показателях резистентности к цефокситину (14 vs 6%, соответственно) указывает на необходимость гармонизации пороговых значений. Об этом свидетельствуют и результаты по меропенему (1 vs 12%, соответственно). По EUCAST штамм с диаметром зоны ингибирования роста 22 мм будет отнесён к чувствительным, и для него будет показано клиническое применение меропенема в стандартной дозировке с благоприятным прогнозом, стандарты CLSI определяют данный штамм как промежуточно-чувствительный, таких штаммов выявлено 5%. Для микроорганизмов с промежуточной чувствительностью EUCAST с 2019 г. рекомендует при использовании 2-кратное увеличение дозы меропенема [4].

Регулярная переоценка руководящих принципов означает, что критерии для интерпретации чувствительности для некоторых противомикробных препаратов изменяются, а смена исполь-

Таблица 4. Сравнительная оценка результатов чувствительности к меропенему по двум методическим руководствам

Table 4. Comparative assessment of the results of sensitivity to meropenem according to two methodological guidelines

| Микроорганизм | <i>Escherichia coli</i> (n=2956) | | | | <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=1189) | | | |
|------------------|----------------------------------|----------|------------|--------------|---------------------------------------|-----------|-----------|-------------|
| | CLSI | | | Всего | CLSI | | | Всего |
| Стандарт | I | R | S | | I | R | S | |
| EUCAST | | | | | | | | |
| I | 109 | 219 | 0 | 328 (11,1%) | 41 | 60 | 0 | 101 (8,5%) |
| R | 0 | 17 | 0 | 17 (0,6%) | 0 | 209 | 0 | 209 (17,6%) |
| S | 157 | 0 | 2454 | 2611 (88,3%) | 47 | 0 | 832 | 879 (73,9%) |
| Всего | 266 (9%) | 236 (8%) | 2454 (83%) | 2956 (0%) | 88 (7%) | 269 (23%) | 832 (70%) | 1189 (0%) |
| Взвешенная каппа | 0,579 | | | | 0,765 | | | |
| 95% ДИ | 0,545–0,612 | | | | 0,725–0,805 | | | |

зуемых руководств приводит к изменению в оценке накопленной (кумулятивной) резистентности к антибактериальным препаратам (АБП), что должно учитываться при определении формуляра для эмпирической терапии внебольничных инфекций.

При сравнении результатов исследований, объединённых для изучаемых учреждений в одну группу, по критериям разных стандартов (табл. 4, рис. 1, 2), отмечена 5% разница по отнесению *E.coli* в категорию чувствительных к меропенему и 4% — для *K.pneumoniae* (EUCAST vs CLSI: 88–84% и 74–70%, соответственно). Для *E.coli* уровень промежуточной чувствительности колеблется от 11% — по критериям EUCAST, до 9% — по CLSI, в то время как резистентность — от 1 до 8% (EUCAST vs CLSI, соответственно).

Для *K.pneumoniae* размах колебаний значимо меньше как при промежуточной чувствительности (EUCAST vs CLSI: 9 и 7%, соответственно), так и при резистентности (EUCAST vs CLSI: 18 и 23%, соответственно).

Взвешенная каппа продемонстрировала хорошее согласие результатов между стандартами как для *E.coli* (0,58; 95% ДИ (0,55–0,61), так и для *K.pneumoniae* (0,77; 0,73–0,81). Критерий Хи-квадрат Мак-Немара для проверки разницы в пропорциях чувствительности выявил различия между двумя стандартами при оценке чувствительности *E.coli* к меропенему, которые составили 5,31% (95% ДИ 5,06–5,31%, $p<0,0001$), для *K.pneumoniae* — 3,95% (95% ДИ 3,36–3,95%, $p<0,0001$).

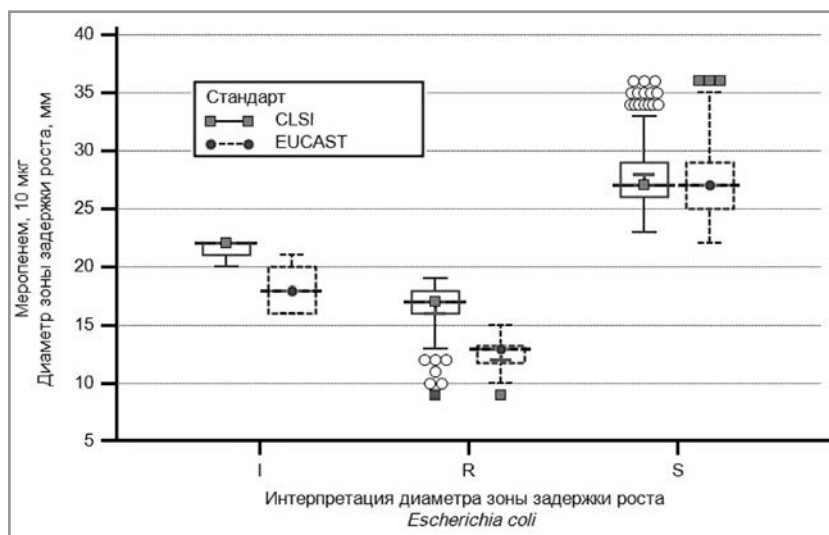


Рис. 1. Сравнение кумулятивных оценок чувствительности *Escherichia coli* к меропенему при применении стандартов CLSI или EUCAST.

Fig. 1. Comparison of cumulative assessments of *Escherichia coli* susceptibility to meropenem using CLSI or EUCAST standards.

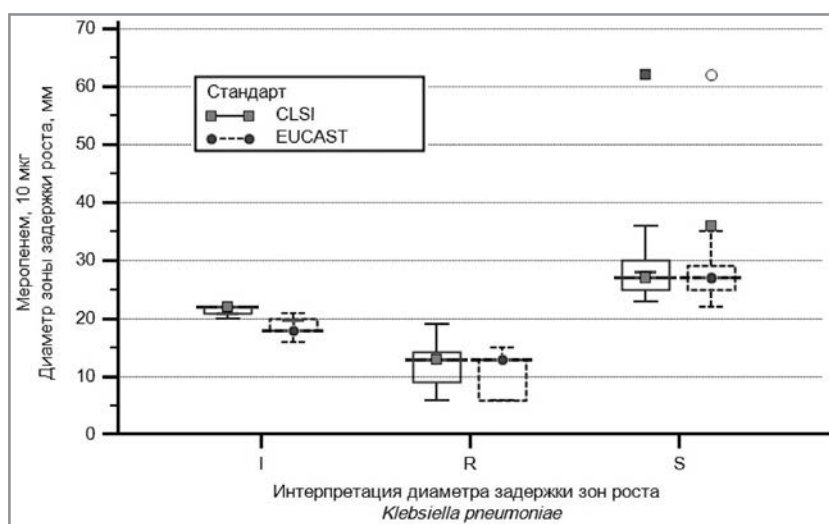


Рис. 2. Сравнение кумулятивных оценок чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к меропенему при применении стандартов CLSI или EUCAST.

Fig. 2. Comparison of cumulative estimates of *Klebsiella pneumoniae* susceptibility to meropenem using CLSI or EUCAST standards.

Таблица 5. Скрининговые пороговые значения для выявления карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий**Table 5. Screening threshold values for the detection of carbapenemase-producing enterobacteria**

| Микроорганизм* | Пороговое значение для выявления карбапенемаз | EUCAST NS/S | | |
|------------------------------|---|-------------|------|-----|
| | | CLSI NS/S | S | NS |
| <i>Escherichia coli</i> | ≥25 мм <28 мм | S | 716 | 716 |
| | <25 мм | S | 535 | 535 |
| | | NS | 157 | 345 |
| | Итого | | 1408 | 345 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | ≥25 мм <28 мм | S | 186 | 186 |
| | <25 мм | S | 203 | 203 |
| | | NS | 44 | 304 |
| | Итого | | 433 | 304 |

Примечание. Приведены данные по изолятам, проявляющим пониженную чувствительность в меропенему, 10 мкг (пороговое значение для скрининга <28 мм). S — чувствительность; NS — устойчивость или промежуточная чувствительность. Общее количество: *E.coli* — 2956 ед., *K.pneumoniae* — 1189 ед.

Note. Data are reported for isolates exhibiting reduced sensitivity to meropenem, 10 mg (screening threshold values <28 mm). S — sensitivity; NS — no sensitivity. Total amount: *E.coli* — 2956 units; *K.pneumoniae* — 1189 units.

Скрининговые пороговые значения для определения продукции карбапенемаз, выявление которых рекомендовано с целью инфекционного контроля и общественного здравоохранения (по методологии EUCAST [8]), характерны для 59% *E.coli* и 62% *K.pneumoniae* (табл. 5). Обнаружение карбапенемаз должно проводиться для каждого 3-го изолята *E.coli* и 2-го *K.pneumoniae* (диаметр зоны <25 мм), чувствительных по критериям EUCAST. При этом 10% этих штаммов относятся к промежуточным значениям чувствительности по CLSI.

EUCAST и CLSI используют разные методы определения пороговых значений. Изначально отличительной особенностью EUCAST являлось разделение клинической и микробиологической чувствительности/устойчивости. Для этого введено понятие «эпидемиологического значения отсечения» (англ. epidemiological cut-off values, ECOFF) — значение МПК антибактериального препарата, характеризующее микробиологическую чувствительность/устойчивость микроорганизмов. EUCAST предлагает использовать понятия «дикий тип» (wild type) и «недикий тип» (non-wild type) (микробиологически устойчивый). Значения отсечения конкретных препаратов являются постоянными видовыми признаками микроорганизмов и не зависят от изменяющихся обстоятельств. К дикому типу относятся микроорганизмы, лишённые мутационных или других приобретённых механизмов устойчивости. Также для обоснования клинических критериев чувствительности/устойчивости EUCAST использует закономерности зависимости между режимом дозирования антибактериального препарата, его МПК в отношении возбудителя инфекции и эффективности.

Следует отметить, что с 1 января 2019 г. EUCAST изменил своё определение промежуточной категории — «I» — на «восприимчивое, по-

вышенное воздействие» для случаев, когда существует высокая вероятность терапевтического успеха, так как воздействие агента усиливается путём корректировки режима дозирования или его концентрации в месте инфицирования, т. е. в настоящее время клиническая оценка чувствительности связана с экспозицией препарата в очаге инфекции. Наряду с обеспечением однозначного толкования этой категории, это направлено на расширение спектра терапевтических возможностей в эпоху нарастающей антимикробной резистентности. Предыдущее определение было более согласовано с определением CLSI как области неопределённой терапевтической эффективности, которая включает буферную зону, позволяющую контролировать буферную лабораторную неопределённость измерения. Важным отличием является и то, что для препаратов, экспозиция которых не может быть увеличена категории «I» более не существует. Поэтому отчётность о результатах в лабораториях, использующих EUCAST, должна отражать эти особенности, требующие дополнительной оценки лабораторными пользователями. CLSI использует вариант метода с ограниченной частотой ошибок, что учитывается в зоне промежуточной чувствительности [9], при этом промежуточный — «I» — результат указывает на то, что микроорганизм попадает в диапазон чувствительности, в котором МПК приближается или превышает уровень антибиотика, который обычно может быть достигнут и для которого клинический ответ, вероятно, будет меньше, чем у чувствительного штамма. Исключения могут возникнуть, если антибиотик сильно концентрируется в жидкости организма, такой как моча, или если более высокие, чем нормальные дозы антибиотика можно безопасно вводить (например, некоторые пенициллины и цефалоспорины). Иногда «промежуточный» результат может также означать, что некоторые переменные

при проведении исследования и оценке антибиотикограммы, возможно, не были должным образом контролированы и значения попали в «буферную зону», отделяющую чувствительные штаммы от резистентных штаммов [10].

Использование разных подходов к определению промежуточных результатов и различия в режимах дозирования меропенема (по 2 г меропенема внутривенно каждые 8 ч при высокодозной терапии против 1 г АБП трёхкратно при стандартной дозировке) на практике выражаются в более высоких затратах на лечение (+ 4%) при использовании методологии EUCAST. С клинической точки зрения cut-off CLSI более строго отсекает устойчивые к меропенему штаммы (12 vs 5%), реже требуют проведения дополнительного тестирования для определения карбапенемаз.

Для некоторых комбинаций микроорганизм/АБП стандарт CLSI указывает эпидемиологическое значение cut-off (*англ.* epidemiological cutoff value, ECV) вместо критериев интерпретации. Особое внимание обращается на то, что критерии интерпретации и ECV имеют разное значение. Так, критерии интерпретации устанавливаются с использованием распределений МПК, фармакокинетико-фармакодинамических данных и данных о клиническом исходе (документ CLSI M23), поэтому они считаются надёжными предикторами вероятного клинического исхода. В отличие от этого, ECV — это значения МПК, которые разделяют популяцию бактерий «дикий тип» и «недикий тип», что основано на фенотипическом выявлении механизмов мутационной резистентности *in vitro*. Основное назначение ECV — сигнализация о появлении и/или эволюции резистентных штаммов, доказанного клинического значения показатель не имеет.

Применение системы EUCAST имеет преимущество: все документы свободно доступны в Интернете (www.eucast.org). Однако приобретение крови лошади для тестирования прихотливых микроорганизмов, как рекомендовано EUCAST, в Российской Федерации представляет определённые трудности, стандартизированная кровь барана по CLSI применяется и для других бактериологических методов, и более доступна. Это является нерешённым вопросом и вызывает дискуссии о возможности корректной оценки кумулятивных антибиотикограмм для этих микроорганизмов в нашей стране.

Различие в подходах к определению пороговых значений неизбежно приводит к различным cut-off в стандартах CLSI и EUCAST для многих видов/комбинаций лекарственных средств. Наше исследование показывает влияние изменений руководящих принципов на отчётность и оценку кумулятивной антибиотикорезистентности.

Заключение

Полученные результаты доказывают необходимость гибкого подхода в выборе системы экспертных оценок и проверки приемлемости применения того или иного варианта на федеральном и местном уровне. Подобный подход обоснован высокой значимостью результатов определения чувствительности к антимикробным препаратам не только для лечения конкретного пациента, но и для целей инфекционного контроля, оптимизации антибактериальной терапии в стационаре, и необходим для минимизации социальных и экономических потерь. Cut-off пороговых значений редко совпадают между собой в сравниваемых системах, а доля АБП, содержащая промежуточную категорию, заметно выше в руководстве CLSI. Используя Enterobacteriaceae в качестве примера, cut-off CLSI, включающая промежуточную категорию чувствительности, составляет 64/69 (93%) по сравнению с 24/48 (50%) в EUCAST, cut-off EUCAST выше в 26/33 сопоставимых точках диаметров зоны задержки роста.

Поэтому при выборе экспертных критериев оценки результатов необходимо взвешенное коллегиальное решение как представителей микробиологической лаборатории, так и клинического фармаколога, эпидемиолога, врачей-специалистов, основанное на данных локального мониторинга и значениях уровня устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам. При изменении системы оценки необходимо помнить, что следует аккуратно оценивать результаты отчётов о мониторинге антибиотикорезистентности с учётом увеличения количества устойчивых изолятов, в связи с этим возможное влияние может быть оказано на чрезмерное использование препаратов резерва, что приведёт к увеличению стоимости лечения пациентов.

Учитывая, что предупреждение распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации является одной из задач программы профилактики неинфекционных заболеваний, согласно «Стратегии развития здравоохранения в России до 2025 года» [11] — одного из основных направлений развития российского здравоохранения на ближайшие годы, подобный микробиологический мониторинг подчёркивает актуальность выбора руководства для интерпретации результатов определения чувствительности к антибактериальным препаратам на уровне здравоохранения. Единобразие организации исследований по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам предусмотрено планом мероприятий исполнения Национальной технологической инициативы HealthNet («Хелснет») и должно быть оформлено приказом Роспотребнадзора в 2020 г. [12].

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов.

Корноухова Л. А. — анализ литературы, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка

материала, статистическая обработка данных, написание текста. Эмануэль В. Л. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Гурьева Ю. В., Черных И. Г.: получение результатов исследований, анализ данных.

Литература/References

1. Методические указания 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», 2004. Доступно по: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4957&phrase_id=2756796 Ссылка активна на 18.09.2020. [Metodicheskie ukazaniya 4.2.1890-04 «Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam», 2004. Dostupno po: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4957&phrase_id=2756796 Ssylka aktivna na 18.09.2020. (in Russian)]
2. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation. WHO, Geneva; 2015.
3. CLSI. (CLSI supplement M100) in: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 30th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA; 2020.
4. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters — version 10.0; 2020.
5. Hindler J.E., Stelling J. Analysis and presentation of cumulative antibiograms: a new consensus guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute. Clin Infect Dis. 2007; 44: 867–873. doi: 10.1086/511864.
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>.
7. The EUCAST guideline on detection of resistance mechanisms v 2.0 (2017-07-11).
8. The EUCAST guideline on detection of resistance mechanisms v 2.0 (2017-07-11)

9. Clinical and Laboratory Standards Institute (2008). Development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters: approved guideline, 3rd edn. Wayne, PA: CLSI. CLSI Document M23. A3.
10. Jorgensen J. H., Ferraro M.J. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. Clin Infect Dis. 2009; 49 (11): 1749–1755. doi: 10.1086/647952.
11. Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации до 2025 года. Москва: Указ президента Российской Федерации; 2019; 254: 1–19. Доступно по: <http://static.kremlin.ru/media/events/files/ru/c6zjQF82Y5ZKwoEiziMVNZY76MgZS9XI.pdf> Ссылка активна на 18.09.2020. [Strategiya razvitiya zdavoohraneniya v Rossijskoj Federacii do 2025 goda. Moscow: Ukaz prezidenta Rossijskoj Federacii; 2019; 254: 1–19. Dostupno po: <http://static.kremlin.ru/media/events/files/ru/c6zjQF82Y5ZKwoEiziMVNZY76MgZS9XI.pdf> Ssylka aktivna na 18.09.2020. (in Russian)]
12. План мероприятий («дорожная карта») по совершенствованию законодательства и устранению административных барьеров в целях обеспечения реализации плана мероприятий («дорожной карты») Национальной технологической инициативы по направлению «Хелснет». Москва: Распоряжение Правительства Российской Федерации; 05.05.2018; 870-р. Доступно по: <http://government.ru/docs/all/116506/> Ссылка активна на 18.09.2020. [Plan meropriyatij («dorozhnaya karta») po sovershenstvovaniyu zakonodatel'sta i us-traneniyu administrativnyh bar'ero v celyah obespecheniya realizacii plana meropriyatij («dorozhnoj karty») Nacional'noj tekhnologicheskoy iniciativy po napravleniyu «Helsnet». Moscow: Rasporyazhenie Pravitel'sta Rossijskoj Federacii; 05.05.2018; 870-р. Dostupno po: <http://government.ru/docs/all/116506/> Ssylka aktivna na 18.09.2020. (in Russian)]

Информация об авторах

Корноухова Любовь Александровна — к. м. н., заместитель директора по инфекционной безопасности, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3840-1032.

Эмануэль Владимир Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-2079-0439.

Гурьева Юлия Владимировна — врач-бактериолог, АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Черных Ирина Геннадьевна — врач-бактериолог, АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

About the authors

Lyubov A. Kornoukhova — Ph. D. in medicine, Saint Petersburg State University Hospital, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Vladimir L. Emanuel — D. Sc. in medicine, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Yulia V. Gurieva — bacteriologist, North-Western Centre of Evidence-based Medicine Co, Saint Petersburg, Russian Federation

Irina G. Chernykh — bacteriologist, North-Western Centre of Evidence-based Medicine Co, Saint Petersburg, Russian Federation