



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 несет рекламодатель

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

- 4 Носова А.О., Богословская Е.В., Шипулин Г.А.
Современные подходы и перспективы развития лабораторной диагностики кори
- 13 Каюмов К.А., Лямин А.В., Жестков А.В., Бажутова И.В.
Fusobacterium nucleatum: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза

Антимикробные препараты

- 19 Попов Д.А., Зубарева Н.А., Паршаков А.А.
Азтреонам: клинико-фармакологическая характеристика на современном этапе
- 26 Мишинова С.А., Сыраева Г.И., Колбин А.С., Полушин Ю.С., Вербицкая Е.В.
Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир
- 34 Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С., Скрябин В.Ю., Сычев Д.А.
Нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии макролидами: анализ спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор»
- 41 Стецюк О.У., Коваленко Т.Н., Андреева И.В., Белькова Ю.А.
Неизвестное об известном: комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом
- 56 Мустафин Р.Н.
Перспективы применения статинов в противовирусной терапии

Антибиотикорезистентность

- 68 Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Старостенков А.А.
AMRexpert – онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Опыт работы

- 77 Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н.
Антистафилококковая активность и цитосовместимость лизостафина
- 84 Куркова А.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Портнягина У.С., Палютин Ш.Х., Решетько О.В., Журавлева М.В., Карпова О.Ю., Мягкова О.Г., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р.
Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19
- 93 Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Елистратов Н.Д., Ржевцева Е.Д., Филина П.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Пунин А.А.
Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования
- 100 Жилинский М.Ю., Мухина Н.В., Комарова И.С., Рачина С.А., Черкасова Н.А., Борисов А.Б., Федина Л.В., Насрулова С.М.
Клинический случай инфекционного эндокардита, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, у пациента с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST
- 106 Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г., Романовская Е.В., Зятьков И.Н., Минькович О.П., Ештокин Д.И.
Аспергиллома легкого после перенесенного COVID-19: клинический случай и обзор литературы

AMRexpert – онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Виноградова А.Г.¹, Кузьменков А.Ю.¹, Трушин И.В.¹, Эйдельштейн М.В.¹, Сухорукова М.В.², Старостенков А.А.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, интерпретация, онлайн-платформа, AMRexpert.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Рассмотреть ключевые принципы работы и функциональные возможности онлайн-платформы AMRexpert.

Материалы и методы. Информационный компонент платформы представлен набором правил, созданных на основе комплекса рекомендаций EUCAST, и различными стандартами для интерпретации результатов определения чувствительности (EUCAST, CLSI версии 2020-2022 гг.). Техническая часть платформы разработана с использованием языка программирования C#, фреймворков Angular и Bootstrap. Для практического представления платформы были проанализированы результаты определения чувствительности к антимикробным препаратам для конкретных изолятов *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecium* с использованием критериев интерпретации EUCAST v.12.0, 2022.

Результаты. Разработанная платформа для оценки микробиологических заключений включает широкий перечень экспертных правил, различные стандарты для интерпретации результатов определения чувствительности к антимикробным препаратам. Последовательное внесение данных, возможность переключения форм между несколькими микроорганизмами и представление итогов оценки в виде блоков позволяет структурировать всю необходимую информацию. Практическое использование платформы доступно в отношении различных возбудителей инфекционных заболеваний. Быстрое и эффективное взаимодействие между пользователями обеспечивается разными вариантами обмена и сохранения результатов работы платформы.

Выводы. Созданное веб-приложение позволяет комплексно оценивать микробиологические заключения с возможностью последующего применения полученных результатов для назначения антимикробной терапии. С платформой для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам – AMRexpert можно ознакомиться по адресу <https://amrexpert.ru>.

Original Article

AMRexpert – online platform for interpretation, verification and validation of antimicrobial susceptibility testing

Vinogradova A.G.¹, Kuzmenkov A.Yu.¹, Trushin I.V.¹, Edelstein M.V.¹, Sukhorukova M.V.², Starostenkov A.A.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: antimicrobial resistance, interpretation, online platform, AMRexpert.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. To review the key principles and functionality of AMRexpert online platform.

Materials and methods. The information part of the platform is comprised of rules based on the EUCAST recommendations and various standards for interpreting the results of antimicrobial susceptibility testing (EUCAST, CLSI versions 2020-2022). The technical part of the platform was developed using C# programming language, Angular and Bootstrap frameworks. AST results of *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecium* specific isolates were analyzed for practical testing of the platform using EUCAST v.12.0, 2022 interpretation criteria.

Results. The developed platform for the evaluation of microbiological reports includes a wide list of expert rules, various standards for the interpretation of the AST results. Consistent data input, the ability to switch forms between several microorganisms, and the presentation of evaluation results in the form of blocks allows all necessary information to be structured. Practical use of the platform is available for various infectious pathogens. Fast and efficient interaction between users is provided by different options for sharing and saving the results.

Conclusions. The web-based application evaluates microbiological reports in a comprehensive approach, with the ability to apply the results later to prescribe antimicrobial therapy. The platform for the interpretation, verification and validation of the AST results – AMRexpert can be accessed at <https://amrexpert.ru>.

Введение

Проблема рационального использования антибактериальных препаратов для всего медицинского сообщества сохраняет свою актуальность на протяжении десятилетий [1]. Основными широко известными подходами к использованию антибактериальных препаратов являются: эмпирическая и этиотропная терапии [2].

Для увеличения вероятности эффективности эмпирической терапии важно учитывать широкий перечень дополнительной информации, согласно имеющимся эпидемиологическим данным, например: тип инфекции (нозокомиальная или внебольничная), локализацию инфекции, возраст пациента, а также возможную этиологическую причину инфекционного заболевания. В условиях стационара назначение антимикробных препаратов дополнительно осложняется необходимостью анализа частотного распределения возбудителей в зависимости от принадлежности к конкретному отделению в медицинской организации и данных локального мониторинга антибиотикорезистентности, включая расчет доли чувствительных микроорганизмов за продолжительный период. Вероятность назначения рациональной стартовой терапии существенно снижается в случаях, когда возбудитель обладает механизмами устойчивости к антимикробным препаратам, например, согласно данным Kadri S. и соавт. в случаях инфекций кровотока оптимальная эмпирическая терапия может назначаться в 9 раз реже [3]. Своевременная и актуальная информация об изменяющихся показателях резистентности становится доступной для специалистов при достаточном уровне организации процесса мониторинга (как в национальном, так и в локальном масштабе).

Этиотропная терапия в своей основе опирается на категории чувствительности конкретного изолята к антимикробным препаратам [4]. Быстрое получение результата идентификации и оценки чувствительности микроорганизмов позволяет приступить к направленной антибактериальной терапии в ранние сроки.

В данном контексте результаты определения чувствительности (микробиологические заключения) являются основополагающими как в назначении эмпирической терапии (за счет формирования априорного представления о структуре выделяемых возбудителей и спектре активности антибактериальных препаратов), так и в выборе этиотропной терапии. Безосновательный выбор антимикробной терапии может существенно ухудшать результат проведенного лечения и способствовать росту антибиотикорезистентности [5, 6]. Важным моментом является не только быстрое получение результатов, но и в первую очередь качество данных: их надежность [7]. В основе качественных данных лежит следование принципам надлежащей лабораторной практики, в том числе использование актуальной версии руководств для интерпретации результатов определения чувствительности. Применение устаревших стандартов может привести к искажению показателей, в том числе занижению уровня устойчивости среди проблемных возбудителей [8]. Кроме того, к оценке полученных данных следует

применять подходы верификации и валидации. В первом случае можно исключить информацию, которая явно кажется неподходящей и содержит опечатки, для данных по чувствительности к антимикробным препаратам – это, в том числе выдача в заключении категорий чувствительности («S/Ч») при наличии к препарату природной резистентности. По итогам последующей валидации, данные рассматриваются на предмет их предполагаемого использования, таким образом результаты определения чувствительности к антимикробным препаратам оцениваются с позиции взаимоотношений между антимикробными препаратами (т.е. возможности получения данного фенотипа резистентности), конкретным возбудителем и его категориями чувствительности. Ресурсы, в первую очередь время, которые требуются для реализации такой оценки ручным способом значительные, что представляется существенной проблемой. Для автоматической идентификации результатов, а также выполнения этапов комплексной оценки данных чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам на уровне отдельного возбудителя (микробиологического заключения) разработана онлайн-платформа AMRexpert (<https://amrexpert.ru>).

Цель исследования – описать ключевые принципы и функциональные возможности онлайн-платформы AMRexpert.

Материалы и методы

Информационное наполнение онлайн-платформы AMRexpert

Формирование правил осуществлялось с использованием комплекса рекомендаций Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [9, 10]. Для интерпретации результатов определения чувствительности доступны различные стандарты: EUCAST (версии: V.12.0 (2022), V.11.0 (2021), V.10.0 (2020)), Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, версии: M100 – ED32:2022, M100 – ED31:2021, M100 – ED30:2020) [11, 12]. Возможна оценка с применением значений эпидемиологических точек отсечения – ECOFF (EUCAST).

Для рассмотрения практических примеров использования онлайн-платформы были выбраны критерии интерпретации EUCAST v.12.0, 2022 и симулированные данные, которые включают изоляты (по одному представителю на каждый вид): *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecium*, и результаты определения чувствительности к ним. Перечень антимикробных препаратов для каждого изолята описан в рамках разбора практических примеров.

Технические характеристики онлайн-платформы AMRexpert

Фронтенд разработка проводилась с использованием фреймворков Angular 13 и Bootstrap 5, библи-

отеки пользовательского интерфейса PrimeNG 13. Для бэкенда использовался язык программирования С#, платформа для разработки .NET 6, фреймворк MassTransit и система управления базами данных Postgres 14. Для связи между сервисами применялся брокер сообщений RabbitMQ 3.10.

Структура онлайн-платформы AMRexpert

Интенсивная работа в микробиологической лаборатории требует быстрого получения результатов, с чем связана автоматизация значительного количества внутренних процессов. По этой причине представленная система лишена разветвлений, и работа с ней заключается в последовательном заполнении информации по результатам определения чувствительности (Рисунок 1). Доступное для оценки общее количество групп антимикробных препаратов более 60, а количество групп микроорганизмов превышает 250.

Стартовым действием является выбор одного или нескольких видов микроорганизмов. На следующем шаге для каждого из микроорганизмов заполняется перечень протестированных антибактериальных препаратов и результаты определения чувствительности. При этом после указания любого из методов (минимальные подавляющие концентрации, диско-диффузионный метод, категории чувствительности S/I/R) обязательным условием является выбор критериев для интерпретации результатов. Исходя из предложенных критериев интерпретации, будет проводиться оценка полученных значений, и результаты будут отображаться в соответствующем окне. В качестве комплексной оценки указанных пользователем результатов определения чувствительности к перечню антибактериальных препаратов и выбранного микроорганизма используется внутренняя система, включающая широкий набор специально созданных и формализованных для AMRexpert правил (Таблица 1).

Выявление резистентности к антибактериальному препарату сопровождается проверкой на наличие правил «Распространение результатов», определяющие перечень антибактериальных препаратов, к которым с высокой степенью вероятности можно также ожидать наличие устойчивости. В настоящий момент количество правил, доступных в системе и характеризующих возможность распространения результатов, касается различных классов антимикробных препаратов с общим количеством, превышающим 50. Отдельного внимания заслуживает блок «Оповещения системы». Его появление после внесения информации в платформу обусловлено срабатыванием внутренней экспертной системы платформы. Такое оповещение предупреждает о неоднозначности результатов, которые получены. При этом в большинстве случаев это связано с нерациональным выбором антибактериального препарата для конкретного микроорганизма, например, выбор препарата, который не относится к индикаторным или наличием природной устойчивости к определенному антимикробному препарату [13]. В этом случае применение антимикробного

The screenshot shows a web application interface for data entry. It is divided into three main sections:

- Шаг 1. Укажите вид микроорганизма**: A search bar with the text 'Название препарата' and 'Название: Streptococcus aureus'. Below it is a button 'Добавить микроорганизм'.
- Шаг 2. Укажите результаты определения чувствительности к антибиотикам**: A table with columns for 'Антибиотик', 'Метод', and 'Значение'. There are buttons for 'Добавить антибиотик' and 'Удалить результат'. The table contains one row with 'AMC' as the antibiotic and '1000' as the value.
- Шаг 3. Выберите критерии интерпретации**: A dropdown menu with 'ВМСАТ-1000 (2022)' selected.

 At the bottom, there are navigation buttons for 'Назад' and 'Следующий'.

Рисунок 1. Страница ввода данных платформы AMRexpert

Таблица 1. Основные правила для комплексного анализа комбинации значений «микроорганизм-антибиотик-категория чувствительности»

Вариант предупреждения	Количество правил
Коррекция чувствительности на основе индикаторного препарата	343
Неясная терапевтическая эффективность	21
Природная резистентность	596
Редкий фенотип	40
Риск развития резистентности	17
Экстраполяция результатов	53

препарата сопряжено с высокой вероятностью получить недостаточную клиническую эффективность назначаемой терапии на основе данных определения чувствительности.

Импорт и экспорт данных при работе с AMRexpert

Выбор названия видов микроорганизмов и критериев интерпретации осуществляется вручную. Результат определения чувствительности к антибиотикам может быть добавлен вручную (построчно) или загружен группой значений, в виде таблицы.

Возможности получения данных из платформы реализуются с помощью копирования значений в буфер обмена, когда сохраняются данные по названию антимикробного препарата, методу определения чувствительности и полученному показателю. Сохранение полного отчета возможно в виде форматов .docx и .xlsx.

Примеры работы онлайн-платформы AMRexpert

Описанная онлайн-платформа содержит значительный перечень правил, срабатывание которых зависит от вида микроорганизма (в ряде случаев принадлежности микроорганизма к определенной группе), а также выбранных антимикробных препаратов. С целью более

качественного представления функциональных возможностей платформы для нескольких изолятов различных видов проводилась оценка антибиотикограмм, результаты описаны в примерах 1–4.

Пример 1: *Serratia marcescens*

Данный представитель группы Enterobacterales является условно-патогенным и вызывает нозокомиальные инфекции различных локализаций, включая инфекции мочевыводящих путей, инфекции кожи и мягких тканей, пневмонию, инфекции кровотока, эндокардит и менингит [14]. Наиболее восприимчивой к возникновению инфекционных заболеваний, обусловленных *S. marcescens*, является группа пациентов с тяжелыми иммунодефицитными состояниями или пациенты, находящиеся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии [15].

Среди возбудителей нозокомиальных инфекций за 2015–2020 гг. *S. marcescens* находилась на 10–11 позиции, с частотой выделения от 1,23% до 2,52% от общего количества, как представитель порядка Enterobacterales – на 5 месте. При рассмотрении фармакодинамической активности наблюдался ограниченный перечень антибактериальных препаратов, для которых процент устойчивых микроорганизмов не превышает 20%, преимущественно из группы карбапенемов [16, 17]. Учитывая необходимость комплексного подхода к анализу фармакодинамических параметров с использованием платформы AMRexpert, антибиотикограмма для конкретного изолята *S. marcescens* включала антимикробные препараты различных групп (Таблица 2). Определение чувствительности данного микроорганизма к представленным антибактериальным препаратам проводилось диско-диффузионным методом, за исключением колистина. Использовались критерии интерпретации EUCAST v.12.0, 2022. В микробиологическое заключение была включена информация по активности тигециклина, полученная из автоматической системы.

Согласно экспертным значениям для такого антибиотика как цефуроксим не установлены критерии оценки чувствительности, следовательно, полученные значения не интерпретируемы, что отображается знаком «минус» (Рисунок 2). К ампициллину возбудитель явля-

ется устойчивым. Практически для всех рассматриваемых антибактериальных препаратов обнаружено соответствующее экспертное правило (Рисунок 3). В данном заключении категория чувствительности «S» в отношении тигециклина установлена некорректно, поскольку изоляты *S. marcescens* обладают природной резистентностью к данному антибиотику. Важно подчеркнуть, что в группе правил «Природная резистентность» может встречаться оповещение для конкретного антибактериального препарата, например, в текущем варианте это также относится к колистину и амоксициллину/клавуланату. Но при этом с указанием исключений, как в случае с амикацином, когда правило может охватывать целую группу антибактериальных препаратов – аминогликозидов. Для цефотаксима отмечается срабатывание правила «Риск развития резистентности», что обусловлено наличием высокой вероятности вторичной приобретенной устойчивости к цефалоспорином третьего поколения в процессе терапии.

Пример 2: *Pseudomonas aeruginosa*

Один из часто встречающихся возбудителей нозокомиальных инфекций. В период с 2015 по 2020 г. процент выделения данного микроорганизма находился в диапазоне 15,62%–19,21%, что соответствует 2–3 позиции в этиологической структуре нозокомиальных инфекций [17].

Антибиотик	Метод	Исходное Значение	Экспертное S/I/R	Сообщение
ampicillin	DD	6	S	
amoxicillin-clavulanic acid	DD	19	R	Природная резистентность
cefotaxime	DD	22	S	Критерии оценки чувствительности <i>Serratia marcescens</i> к цефалоспорином 3-го поколения в руководстве EUCAST v12.0 (2022). Категория чувствительности задана пользователем.
cefturoxime	DD	20	S	Критерии оценки чувствительности <i>Serratia marcescens</i> к цефалоспорином 3-го поколения в руководстве EUCAST v12.0 (2022). Категория чувствительности задана пользователем.
amikacin	DD	18	R	Природная резистентность
colistin	MIC	2	R	Природная резистентность
tigecycline	SIR	5	R	Природная резистентность

Рисунок 2. Работа блока «Интерпретация результатов» в отношении *Serratia marcescens*

Таблица 2. Перечень антибактериальных препаратов, к которым проводилась оценка чувствительности *Serratia marcescens*

Наименование антибактериального препарата	Метод	Значение
Ампициллин	DD	6
Амоксициллин/клавуланат	DD	19
Цефотаксим	DD	22
Цефуроксим	DD	20
Амикацин	DD	18
Колистин	MIC	2
Тигециклин	SIR	S

Причина	Предупреждение	Сообщение	Источники
amoxicillin-clavulanic acid+S	Природная резистентность	<i>Serratia marcescens</i> природно резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.	EUCAST Intrinsic Resistance and Exceptional Phenotypes Tables v 3.3, 2021.
cefotaxime+S	Риск развития резистентности	У изолятов <i>Serratia</i> spp. иногда наблюдается развитие резистентности к цефалоспорином 3-го поколения в процессе терапии.	EUCAST Expert Rules v 3.2 on Enterobacterales, 2019.
amikacin+S	Природная резистентность	<i>Serratia marcescens</i> обладает природными антимикробными резистентности ко всем аминогликозидам, доступным в клинической практике, кроме стрептомицина, гентамицина и арбекацина.	EUCAST Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing, 2011. https://doi.org/10.1111/j.1469-0697.2011.03703.x
colistin+S	Природная резистентность	<i>Serratia marcescens</i> природно резистентны к полимиксинам.	EUCAST Intrinsic Resistance and Exceptional Phenotypes Tables v 3.3, 2021.
tigecycline+S	Природная резистентность	Тигециклин обладает слабой активностью в отношении <i>Serratia</i> spp. Изоляты <i>Serratia</i> spp. следует оценивать как резистентные к тигециклину независимо от результатов определения чувствительности.	EUCAST Expert Rules v 3.2 on Enterobacterales, 2019.

Рисунок 3. Работа блока «Оповещение системы» в отношении *Serratia marcescens*

Основными локализациями инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, являются дыхательная система, кожа и мягкие ткани, а также интраабдоминальные инфекции. Несмотря на природную активность нескольких групп антибактериальных препаратов в отношении данного микроорганизма, обращает на себя внимание темпы роста уровня приобретенной резистентности, в том числе за счет металло- β -лактамаз [18]. При рассмотрении чувствительности синегнойной палочки за период 2015–2020 гг. отмечается высокий процент устойчивых изолятов (более 20%) к ключевым антибактериальным препаратам, за исключением колистина [16,17]. Представленные общие тенденции роста устойчивости как в относительном количестве возбудителей, так и в перечне антибактериальных препаратов, требует тщательного подхода к выбору антибактериальных препаратов для тестирования. Практическая работа экспертной системы для данного микроорганизма базировалась на оценке активности антибактериальных препаратов, представленных в Таблице 3, в отношении конкретного изолята *P. aeruginosa*.

Применение стандартов интерпретации EUCAST показало, что, несмотря на относительно низкие значения МПК для цефепима равное 1 мг/л, цефтазидима на уровне 4 мг/л и для пиперациллина/тазобактама – 8 мг/л, они соответствуют категории I «чувствительный, при увеличенной экспозиции». Только в отношении двух антимикробных препаратов: колистина и меропенема определялась категория – S (Рисунок 4). В отношении фторхинолонов репортировался блок «Распространение результатов», когда категорию чувствительности одного из представителей антимикробных препаратов (R) следует экстраполировать с высокой вероятностью на другой препарат.

Таблица 3. Перечень антибактериальных препаратов, к которым проводилась оценка чувствительности *Pseudomonas aeruginosa*

Наименование антибактериального препарата	Метод	Значение
Цефепим	MIC	1
Цефтазидим	MIC	4
Цефтазидим/авибактам	MIC	0,25
Цефтолозан/тазобактам	MIC	0,125
Ципрофлоксацин	MIC	2
Колистин	MIC	2
Имипенем	MIC	8
Левифлоксацин	MIC	0,5
Меропенем	MIC	1
Пиперациллин/тазобактам	MIC	8
Цефоперазон/сульбактам	SIR	I
Канамицин	SIR	I
Триметоприм/сульфаметоксазол	SIR	S

Антибиотик	Метод	Исходное значение	Экспертное S/I/R	Сообщения
cefepime	MIC	1	I	
ceftazidime	MIC	4	I	
ceftazidime-avibactam	MIC	0,25	I	
ceftriaxone-tazobactam	MIC	0,125	I	
ciprofloxacin	MIC	2	I	
colistin	MIC	2	I	
imipenem	MIC	8	I	
levofloxacin	MIC	0,5	I	
meropenem	MIC	1	I	
piperacillin-tazobactam	MIC	8	I	
cefoperazone-sulbactam	SIR	I	I	Критерии оценки чувствительности <i>Pseudomonas aeruginosa</i> к cefoperazone-sulbactam не установлены в руководстве EUCAST v12.0 (2022). Категории чувствительности задана по умолчанию.
kanamycin	SIR	I	I	Природная резистентность
trimethoprim-sulfamethoxazole	SIR	5	S	Природная резистентность

Рисунок 4. Работа блока «Интерпретация результатов» в отношении *Pseudomonas aeruginosa*

Причина	Предупреждение	Сообщение	Источник
kanamycin I	Природная резистентность	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> природно резистентна к канамицину.	EUCAST Intrinsic Resistance and Exceptional Phenotypes Tables v 3.3, 2021.
trimethoprim-sulfamethoxazole S	Природная резистентность	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> природно резистентна к триметоприму/сульфаметоксазолу.	EUCAST Breakpoint Tables v 12.0, 2022.

Рисунок 5. Работа блока «Оповещение системы» в отношении *Pseudomonas aeruginosa*

Система оповещения сработала для канамицина и триметоприма/сульфаметоксазола, поскольку *P. aeruginosa* обладает к ним природной устойчивостью, и исключение их в список тестирования является избыточным (Рисунок 5).

Пример 3: *Staphylococcus saprophyticus*

Данный микроорганизм является частым возбудителем неосложненной инфекции мочевыводящих путей [19]. Среди представителей *Staphylococcus* он занимает второе место по частоте выделения у пациентов с инфекцией мочевыделительной системы [16, 17]. Уровень резистентности *S. saprophyticus* значителен среди пациентов с установленным мочевым катетером, что обусловлено более высоким процентом образования биопленок. Для оценки работы экспертной системы в отношении конкретного изолята были включены антибактериальные препараты различных классов, полный перечень представлен в Таблице 4.

Применение стандарта интерпретации EUCAST v.12.0, 2022 выявило различные категории чувствительности к рассматриваемым антимикробным препаратам. Согласно полученным результатам достаточной фармакодинамической активностью обладают нитрофурантоин и триметоприм/сульфаметоксазол. Категория чувствительности к канамицину и тетрациклину у представленного изолята также была «S», кроме того, следует учитывать, что данные препараты должны учи-

Таблица 4. Перечень антибактериальных препаратов, к которым проводилась оценка чувствительности *Staphylococcus saprophyticus*

Наименование антибактериального препарата	Метод	Значение
Амикацин	MIC	32
Азитромицин	MIC	2
Цефокситин	MIC	4
Ципрофлоксацин	MIC	0,5
Эритромицин	MIC	4
Фосфомицин	MIC	32
Канамицин	MIC	8
Нитрофурантоин	MIC	32
Оксациллин	MIC	0,5
Тетрациклин	MIC	1
Тигециклин	MIC	1
Триметоприм/сульфаметоксазол	MIC	2
Амоксициллин/клавуланат	SIR	R
Цефиксим	SIR	S
Цефтибутен	SIR	S

тываться как индикаторные в отношении амикацина и тигециклина соответственно (Рисунок 6). Правила коррекции на основе индикаторного антибиотика также определялись в отношении пар: «эритромицин–азитромицин» и «амокксициллин/клавуланат–оксациллин». Целесообразность включения в тестирование фосфомицина, цефиксима и цефтибутена является сомнительным, поскольку *S. saprophyticus* обладает природной устойчивостью к перечисленным антимикробным препаратам (Рисунок 7).

Пример 4: *Enterococcus faecium*

В последнее десятилетие роль микроорганизмов группы *Enterococcus* прочно укрепилась в этиологиче-

Антибиотик	Метод	Исходное значение	Экспонента S/R	Комментарий
амикацин	MIC	32	1	
азитромицин	MIC	2	2	
цефокситин	MIC	0,5	4	
ципрофлоксацин	MIC	4	4	
эритромицин	MIC	32	4	Природная резистентность
фосфомицин	MIC	8	5	
канамицин	MIC	32	5	
оксацилин	MIC	0,5	4	
тетрациклин	MIC	1	5	
тигециклин	MIC	1	4	
триметоприм-сульфаметоксазол	MIC	2	5	
амокксициллин-клавуланат	SIR	R		Критерии оценки чувствительности Staphylococcus saprophyticus к антибиотикам, описанные на странице 1 в руководстве EUCAST v12.0 (2022) применимы к чувствительности к данному лекарственному средству.
салицил	SIR	S	4	Природная резистентность
септибутен	SIR	S	4	Природная резистентность

Рисунок 6. Работа блока «Интерпретация результатов» в отношении *Staphylococcus saprophyticus*

Препараты	Предупреждение	Сообщение	Источники
амикацин; ципрофлоксацин	Коррекция чувствительности на основании индикаторного антибиотика	Несоблюдение правил. На основе начального значения чувствительности к амикацину у Staphylococcus spp. выявлена оценка чувствительности 32 (это > 4 к минимуму).	EUCAST Breakpoint Tables v 12.0, 2022.
эритромицин; азитромицин	Коррекция чувствительности на основании индикаторного антибиотика	У Staphylococcus spp. резистентность к эритромицину является предатором равенности во всем 14- и 15-классных препаратом.	EUCAST Expert Rules v 3.2 on Staphylococcus, 2019.
тетрациклин; ципрофлоксацин	Коррекция чувствительности на основании индикаторного антибиотика	У Staphylococcus spp. чувствительность к тетрациклину является предатором чувствительности к тигециклину.	EUCAST Expert Rules v 3.2 on Staphylococcus, 2019.
прексисин	Риск фактор	Резистентность к тигециклину у Staphylococcus spp. отражает риск. Препараты результат определения чувствительности.	EUCAST Intrinsic Resistance and Expert Rules v 3.3, 2021.
амокксициллин; клавуланат	Коррекция чувствительности на основании индикаторного антибиотика	Чувствительность у Staphylococcus spp. к амоксициллину-клавуланатной смеси выявляет на основании чувствительности к цефалоспину (или оксалицину). Определение чувствительности Staphylococcus spp. к амоксициллину-клавуланатной смеси в итоге не обеспечивает надежные результаты.	EUCAST Breakpoint Tables v 12.0, 2022.
салицил	Природная резистентность	Staphylococcus spp. природно резистентны к салицилу.	EUCAST Breakpoint Tables v 12.0, 2022.
септибутен	Природная резистентность	Staphylococcus spp. природно резистентны к септибутену.	EUCAST Breakpoint Tables v 12.0, 2022.

Рисунок 7. Работа блока «Оповещение системы» в отношении *Staphylococcus saprophyticus*

ской структуре возбудителей нозокомиальных инфекций, более 5% от общего количества. Это вторая по важности группа среди грамположительных представителей. Около 39% выделенных изолятов относится к *E. faecium* [16, 17].

Для представленного микроорганизма отличительной чертой является способность быстро приобретать устойчивость в условиях стационара, что существенно затрудняет терапию пациентов и проведение инфекционного контроля [20]. При этом устойчивость *E. faecium* может распространяться на большой перечень антимикробных препаратов, с развитием множественной лекарственной устойчивости в более чем половине случаев. Для автоматической интерпретации результатов определения чувствительности для конкретного изо-

Таблица 5. Перечень антибактериальных препаратов, к которым проводилась оценка чувствительности *Enterococcus faecium*

Наименование антибактериального препарата	Метод	Значение
Амоксициллин/клавуланат	MIC	8
Ампициллин	MIC	16
Ципрофлоксацин	MIC	8
Даптомицин	MIC	4
Фосфомицин	MIC	64
Гентамицин	MIC	256
Имипенем	MIC	2
Линезолид	MIC	8
Рифампицин	MIC	2
Тейкопланин	MIC	2
Тигециклин	MIC	0,5
Триметоприм/сульфаметоксазол	MIC	1
Ванкомицин	MIC	8

лята *E. faecium* рассматривался перечень антимикробных препаратов, представленный в Таблице 5.

Согласно примененному стандарту интерпретации EUCAST, для таких антимикробных препаратов как даптомицин, фосфомицин и рифампицин не установлены критерии оценки чувствительности (Рисунок 8). Представленный изолят является устойчивым к ципрофлоксацину и гентамицину. В блоке «Распространение результатов», также указывается, что с учетом наличия устойчивости к ампициллину, высока вероятность устойчивости к амоксициллину, а при условии, что возбудитель выделен при неосложненных инфекциях мочевых путей, следует обращать внимание и на левофлоксацин (Рисунок 9).

Оповещения экспертной системы связаны с коррекцией чувствительности на основании индикаторного антибиотика – ампициллина. Для *E. faecium* наличие резистентности к ампициллину определяет резистентность ко всем аминопенициллинам, уреидопенициллинам и имипенему. Поскольку данный микроорганизм обладает природной устойчивостью к триметоприму/сульфаметоксазолу, то его включение для определения чувствительности является избыточным. Несмотря на установление категории чувствительности «R» в отношении линезолида и тигециклина, программа подсказывает о необходимости дополнительной проверки результатов, что связано с низкой вероятностью появления устойчивости – редкое фенотипическое проявление. Важным

Антибиотик	Метод	Минимальная Концентрация	Интерпретация	Экспертное S/I/R	Сообщение
амлоцитин-орналитовая кислота	МКС	8	S	S	
ампициллин	МКС	16	R	R	
апротинаксил	МКС	8	R	R	
азиломид	МКС	4	S	S	Критерии оценки чувствительности Enterococcus faecium к азиломиду не установлены в руководстве EUCAST v12.0 (показатель чувствительности задан пользователем).
баифенгид	МКС	64	R	R	Критерии оценки чувствительности Enterococcus faecium к баифенгиду не установлены в руководстве EUCAST v12.0 (S/I/R). Категория чувствительности задана пользователем.
гентамицин	МКС	256	R	R	
ипрофенекс	МКС	2	S	S	
левококсид	МКС	8	R	R	
линезолид	МКС	2	R	R	Критерии оценки чувствительности Enterococcus faecium к линезолиду не установлены в руководстве EUCAST v12.0 (S/I/R). Категория чувствительности задан пользователем.
лизоциллин	МКС	2	S	S	
фосфомицин	МКС	0,8	R	R	
триметоприм-сульфаметоксазол	МКС	1	R	R	Природная резистентность.
ципрофлоксацин	МКС	8	R	R	

Рисунок 8. Работа блока «Интерпретация результатов» в отношении *Enterococcus faecium*

Все	По
ампициллин = 8 (S/R)	Вероятно высокая устойчивость к
апротинаксил	амлоцитин
апротинаксил = 8 (S/R)	Вероятно высокая устойчивость к группе для возбудителя (неосложненные инфекции мочевых путей)
левококсид	левококсид

Рисунок 9. Работа блока «Распространение результатов» в отношении *Enterococcus faecium*

Признак	Рекомендация	Сообщение	Источник
амлоцитин-орналитовая кислота + априотинаксил	Коррекция чувствительности на основании индикаторного антибиотика	У Enterococcus spp. резистентность к ампициллину является предиктором резистентности ко всем аминопеницилинам, уреидопеницилинам и имипенему с ингибитором бета-лактамазы	EUCAST Breakpoint Tables v 12.0, 2022
азиломид (индикатор)	Коррекция чувствительности на основании индикаторного антибиотика	У Enterococcus spp. устойчивость к азиломиду является предиктором резистентности к имипенему.	EUCAST Breakpoint Tables v 12.0, 2022
баифенгид	Редкий фенотип	Резистентность к линезолиду у Enterococcus spp. встречается редко. Проверьте результат определения чувствительности.	EUCAST Breakpoint Resistance and Exceptional Phenotypes Tables v 3.0, 2021
линезолид; ванкомицин	Риск развития резистентности	Некоторые штаммы Enterococcus spp. резистентные к ванкомицину, могут переопределить чувствительность к линезолиду, однако резистентность может развиваться в процессе лечения.	EUCAST Expert Rules v 3.2 on Enterococcus, 2019
левококсид	Редкий фенотип	Резистентность к триметоприму у Enterococcus spp. встречается редко. Проверьте результат определения чувствительности.	EUCAST Phenotypic Resistance and Exceptional Phenotypes Tables v 2.0, 2021
линезолид; ампициллин	Проверка резистентности	Активность триметоприм-сульфаметоксазола в отношении Enterococcus spp. низка, поэтому, если вы видите резистентность к ампициллину, проверьте результат определения чувствительности к триметоприму.	EUCAST Breakpoint Tables v 12.0, 2022

Рисунок 10. Работа блока «Оповещение системы» в отношении *Enterococcus faecium*

является оценка не только категорий чувствительности отдельных препаратов, но их взаимоотношений. В представленном примере устойчивый к ванкомицину изолят обладает чувствительностью к тейкопланину, но согласно EUCAST такая ситуация может существенно измениться, когда в ходе терапии у тейкопланина активность снизится и не будет наблюдаться клинической эффективности от его применения (Рисунок 10).

Обсуждение

Назначение антибактериальных препаратов, которое следует рациональному подходу – позволяет не только снизить риски для конкретного пациента, но и оказать положительное влияние на показатели антибиотикорезистентности в медицинской организации. При этом данные результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам должны быть получены своевременно и отвечать базовым принципам качества данных. Максимально возможная автоматизация процессов, связанных с обработкой результатов определения чувствительности, позволяет существенно ускорить процесс принятия решения по назначению антимикробных препаратов. Созданная онлайн-платформа AMRexpert позволяет реализовывать в отношении конкретного микробиологического заключения комплексный принцип обработки данных по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. К ключевым преимуществам AMRexpert также можно отнести поэтапность ввода данных, эффективную и структурированную систему представления экспертных правил, возможности экспорта итогов в различных файловых форматах и блоки дополнительной информации по генетическим детерминантам устойчивости.

Заключение

Представленная публикация содержит описание ключевых возможностей онлайн-платформы для интерпретации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов – AMRexpert (<https://>

amrexpert.ru). Учитывая открытый доступ, а также поэтапность введения результатов тестирования, минимальный уровень навыков и ресурсов, которые требуются от специалистов, эта платформа является существенным подспорьем в вопросах применения антимикробных препаратов. Выбор вариантов экспорта итогов анализа, в том числе в формате текстового документа, позволяет быстро внести дополнительную практическую информацию. Представленные примеры

подчеркивают универсальность платформы, как в отношении микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний, так и антимикробных препаратов различных классов. Таким образом, платформа AMRexpert (<https://amrexpert.ru>) представляет собой уникальную систему для интерпретации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, верификации и валидации микробиологических заключений.

Литература

1. Kraker M.E.A., Stewardson A.J., Harbarth S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002184. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002184
2. Leekha S., Terrell C.L., Edson R.S. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(2):156-167. DOI: 10.4065/mcp.2010.0639
3. Kadri S.S., Lai Y.L., Warner S., Strich J.R., Babiker A., Ricotta E.E., et al. Inappropriate empirical antibiotic therapy for bloodstream infections based on discordant in-vitro susceptibilities: a retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and mortality risk in US hospitals. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):241-251. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30477-1
4. Elango D. General principles of antimicrobial therapy. In: Paul A., Anandabaskar N., Mathaiyan J., Raj G.M., Eds. *Introduction to basics of pharmacology and toxicology.* Springer, Singapore. 2021. DOI: 10.1007/978-981-33-6009-9_52
5. Klinker K.P., Hidayat L.K., DeRyke C.A., DePestel D.D., Motyl M., Bauer K.A. Antimicrobial stewardship and antibiograms: importance of moving beyond traditional antibiograms. *Ther Adv Infect Dis.* 2021;8:204993612110113. DOI: 10.1177/20499361211011373
6. Lueangarun S., Leelarasamee A. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality of septic patients with bacteremia: a retrospective study. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012;2012:e765205. DOI: 10.1155/2012/765205
7. Fournier P.-E., Drancourt M., Colson P., Rolain J.-M., Scola B.L., Raoult D. Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(8):574-585. DOI: 10.1038/nrmicro3068
8. Yarbrough M.L., Wallace M.A., Potter R.F., D'Souza A.W., Dantas G., Burnham C.D. Breakpoint beware: reliance on historical breakpoints for Enterobacteriaceae leads to discrepancies in interpretation of susceptibility testing for carbapenems and cephalosporins and gaps in detection of carbapenem-resistant organisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(1):187-195. DOI: 10.1007/s10096-019-03711-y
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Available at: www.eucast.org. Accessed December 15, 2022.
10. Leclercq R., Cantón R., Brown D.F.J., Giske C.G., Heisig P., MacGowan A.P., et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(2):141-160. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0.; 2022. Available at: www.eucast.org. Accessed December 15, 2022.
12. Kahlmeter G., Giske C.G., Kirn T.J., Sharp S.E. Point-counterpoint: differences between the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and Clinical and Laboratory Standards Institute Recommendations for reporting antimicrobial susceptibility results. Caliendo A.M., ed. *J Clin Microbiol.* 2019;57(9). DOI: 10.1128/JCM.01129-19
13. Turner P., Ashley E.A. Standardising the reporting of microbiology and antimicrobial susceptibility data. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(11):1163-1164. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30561-4
14. Francés-Cuesta C., Sánchez-Hellín V., Gomila B., González-Candelas F. Is there a widespread clone of *Serratia marcescens* producing outbreaks worldwide? *J Hosp Infect.* 2021;108:7-14. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.10.029
15. Cristina M.L., Sartini M., Spagnolo A.M. *Serratia marcescens* infections in neonatal intensive care units (NICUs). *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(4):610. DOI: 10.3390/ijerph16040610
16. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Application of AMRmap: «from the general to the specific» approach by the example of *Klebsiella pneumoniae*. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya 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/cmasc.2019.2.181-186
17. 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 mikrobiologia i antimikrobnaya 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 антибиотикорези-

- стентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(2):198-204. DOI: 10.36488/стас.2021.2.198-204
18. Skleenova E.Yu., Azizov I.S., Shek E.A., Edelstein M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V. *Pseudomonas aeruginosa*: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2018;20(3):164-171. Russian. (Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(3):164-171.) DOI: 10.36488/стас.2018.3.164-171
19. Lawal O.U., Fraqueza M.J., Bouchami O., Worning P., Bartels M.D., Gonçalves M.L., et al. Foodborne origin and local and global spread of *Staphylococcus saprophyticus* causing human urinary tract infections. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(3):880-893. DOI: 10.3201/eid2703.200852
20. Gao W., Howden B.P., Stinear T.P. Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen. *Curr Opin Microbiol*. 2018;41:76-82. DOI: 10.1016/j.mib.2017.11.030