

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Домотенко Л.В.¹, Миронов А.Ю.², Косилова И. С.¹, Шепелин А.П.¹

СТАНДАРТНОСТЬ ДИСКОВ С АНТИМИКРОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ В СВЕТЕ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ

¹Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, 142279, Московская область, г.о. Серпухов, п. Оболенск, Россия;

²Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия

В связи с введением экономических санкций в отношении Российской Федерации со стороны США, стран Евросоюза, Японии, ряда других стран импортозамещение становится одной из стратегических задач Российской экономики. Приведена сравнительная оценка стандартности и эффективности коммерческих дисков с шестью антимикробными препаратами (АМП) различных фирм-производителей с использованием клинических и тест-штаммов микроорганизмов. Оценка проведена на основании анализа коэффициента вариации (Cv) диаметров зон подавления роста, средних значений и диапазонов значений диаметров, которые являются мерой воспроизводимости, точности и эффективности, соответственно. Исследованные диски производства BD BBL приводят к незначительным вариациям диаметров зон и позволяют получать точные и воспроизводимые результаты. Доступные на отечественном рынке импортные диски из дружественной страны, производства HiMedia отличаются большей вариативностью и уступают по качеству дискам производства BD BBL. Часть отечественных дисков показывает удовлетворительные результаты, но диски с имипенемом, меропенемом, ципрофлоксацином, гентамицином не отличаются стандартностью и не позволяют получать воспроизводимые результаты. Для получения достоверных результатов антибиотикочувствительности возбудителей инфекции проведение входного и повседневного контроля качества дисков с АМП должно стать обязательной процедурой в каждой бактериологической лаборатории.

Ключевые слова: чувствительность к антибиотикам; диски с антимикробными препаратами; диско-диффузионный метод; коэффициент вариации; импортозамещение.

Для цитирования: Домотенко Л. В., Миронов А. Ю., Косилова И. С., Шепелин А. П. Стандартность дисков с антимикробными препаратами различных производителей в свете импортозамещения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (9): 550-556. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-9-550-556>

Для корреспонденции: Домотенко Любовь Викторовна, канд. хим.наук, вед. науч. сотр. лаб. разработки питательных сред; e-mail: domotenko@list.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Поступила 18.06.2022

Принята к печати 24.06.2022

Опубликовано 12.09.2022

Domotenko L. V.¹, Mironov A. Yu.², Kosilova I. S.¹, Shepelin A. P.¹

STANDARDNESS OF ANTIMICROBIAL DISCS BY VARIOUS MANUFACTURERS IN THE LIGHT OF IMPORT SUBSTITUTION

¹State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rospotrebnadzor, 142279, Obolensk, Serpukhov c.d., Moscow region, Russia;

²G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia

In connection with the introduction of economic sanctions against the Russian Federation by the United States, the European Union, Japan, and a number of other countries, import substitution is becoming one of the strategic objectives of the Russian economy. The comparative assessment of standardness and effectiveness of six antimicrobial commercial producer-varying disks for clinical and test strains of microorganisms has been conducted. It is based on analyzing of the variation coefficient (Cv) of inhibition zone diameters, mean values, and diameter values ranges, which are indicators of reproducibility, accuracy and efficiency, respectively. Discs from BD BBL result in insignificant variations of inhibition zone diameters, providing accurate and reproducible data. Imported discs available on the national market from a friendly country produced by HiMedia Company are showed more variation and inferior in quality to BD BBL ones. There are satisfactory results for some domestic discs, but discs with imipenem, meropenem, ciprofloxacin and gentamicin are not standard enough to assure reproducible results. To have reliable data on antibiotic susceptibility of infectious agents, incoming and routine quality control of antimicrobial disks is needed as a compulsory procedure for every bacteriological laboratory.

Key words: antimicrobial susceptibility testing; antimicrobial discs; disc diffusion method; coefficient of variation; import substitution.

For citation: Domotenko L. V., Mironov A. Yu., Kosilova I. S., Shepelin A. P. Standardness of antimicrobial discs by various manufacturers in the light of import substitution. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (9): 550-556 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-9-550-556>

For correspondence: Domotenko Lubov` Viktorovna, PhD (Chem), principal investigator, Nutrient medium development laboratory; e-mail: domotenko@list.ru

Information about authors:

Domotenko L.V., <https://orcid.org/0000-0002-4785-6418>;
Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;
Kosilova I.S., <https://orcid.org/0000-0003-4020-0894>;
Shepelin A.P., <https://orcid.org/0000-0002-8253-7527>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 18.06.2022
Accepted 24.06.2022
Published 12.09.2022

Введение. Ведущей составляющей санитарно-эпидемиологического надзора за возбудителями инфекционных болезней является система методов и средств их лабораторной диагностики¹ [1, 2]. Быстрая индикация и точная идентификация патогена – основа своевременного проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий с целью предупреждения распространения инфекции, назначения эффективного лечения, предупреждения экономического ущерба от временной потери трудоспособности и смертности заболевшими гражданами².

В связи с введением экономических санкций в отношении Российской Федерации со стороны США, стран Евросоюза, Японии, ряда других стран экспорт продукции для проведения микробиологических исследований ограничен. Это относится к лабораторному оборудованию для микробиологических лабораторий и к расходным материалам: тест-системы для идентификации, иммунореагенты, питательные среды, диски с антимикробными препаратами (АМП), ПЦР–тест-системы и т. д. В новых экономических условиях следует провести ревизию необходимого для микробиологических лабораторий Центров гигиены и эпидемиологии (ФБУЗ ЦГиЭ) Роспотребнадзора, лечебно-профилактических учреждений Минздрава и ФМБА, научно-исследовательских институтов РАН, Роспотребнадзора, Минздрава и др. ведомств лабораторного оборудования и расходных материалов.

Вопросы предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов к АМП остаются в настоящее время общемировой проблемой³ [3]. Одной из основных причин возникновения устойчивых к АМП микроорганизмов являются необоснованное применение АМП и назначение схем лечения АМП без предварительного проведения тестирования чувствительности к ним [4-6].

Большинство бактериологических лабораторий проводят определение чувствительности микроорганизмов к АМП диско-диффузионным методом (ДДМ) [1]. ДДМ

подходит для исследования большинства бактерий и является универсальным для АМП различных групп, методология тестирования основывается на стандартах EUCAST и CLSI [7; 8].

Достоверность результатов определения чувствительности микроорганизмов к АМП, полученных ДДМ, зависит от способа и техники посева тестируемого микроорганизма, плотности посевного инокулята, качества питательных сред, качества дисков с АМП [1]. Качество дисков с АМП определяется соблюдением технологии их изготовления в промышленных условиях и соблюдением правил их хранения в бактериологических лабораториях.

Влиянию качества дисков с АМП на результаты определения чувствительности микроорганизмов к АМП ДДМ посвящён ряд публикаций [9-14]. Исследовано качество дисков с АМП 16 наименований трёх фирм-производителей Oxoid, HiMedia, Span Diagnostics при определении чувствительности тест-штаммов микроорганизмов [11], в результате которого сделан вывод о несоответствии значений диаметров зон подавления роста исследованных микроорганизмов критериям CLSI в 46,15% случаев при использовании дисков HiMedia, в 26% случаев – дисков Oxoid, в 24% случаев – дисков Span Diagnostics.

В международном исследовании, проведённом в два этапа экспертами EUCAST с 2014 по 2020 гг. [13], показано, что при оценке качества дисков с АМП шестнадцати наименований девяти производителей только диски производства BD, Mast Group, Oxoid продемонстрировали стабильные результаты и хорошее качество на обоих этапах. В ходе второго этапа отмечено значительное улучшение качества дисков, особенно производства BioRad, Liofilchem, Abtek, SirScan, Bioanalyse. Если на первом этапе результаты для 92% проведённых тестов соответствовали допустимому диапазону значений и для 58% тестов соответствовали целевым значениям, то на втором этапе – для 97% и 75% тестов, соответственно. Самые низкие показатели качества отмечены для дисков фирмы HiMedia: значения диаметров зон подавления роста не соответствовали допустимому диапазону во время первого испытания для 33% тестов, во время второго испытания этот показатель снизился до 17%. В данном исследовании отсутствовали диски отечественных производителей.

Хранение дисков при температуре, отличающейся от рекомендуемой производителями, ведёт к снижению активности АМП в диске и получению ложных результатов тестирования, что особенно характерно для дисков с цефалоспоринами и карбапенемами, которые быстрее других подвергаются деградации при хранении [14].

План мероприятий («дорожная карта») по развитию и укреплению системы Федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора на 2021-2028 годы (распоряжение Правительства РФ от 30.12.2020 № 3680-р).

План мероприятий по реализации Основ государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу (распоряжение Правительства РФ от 28.08.2019 № 1906-р).

Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года и План её реализации (распоряжения Правительства РФ от 25.09.2017 г. № 2045-р и от 30.03.2019).

Цель исследования: оценка качества дисков с АМП различных производителей, включая отечественные и доступные импортные, при работе с клиническими и тест-штаммами микроорганизмов в соответствии с методологией EUCAST и CLSI.

Материал и методы. В исследовании использован агар Мюллера-Хинтон (BD BBL); диски с АМП трёх фирм-производителей: BD BBL (США), HiMedia (в картриджах) (Индия), НИЦФ (во флаконах) (Россия), – с одинаковой концентрацией АМП каждого наименования: имипенем 10 мкг, меропенем 10 мкг, гентамицин 10 мкг, тобрамицин 10 мкг, ципрофлоксацин 5 мкг, цефепим 30 мкг. Исследованы 4 тест-штамма микроорганизмов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, и 6 клинических штаммов *P. aeruginosa*, полученных из Ярославской областной инфекционной больницы.

Определение чувствительности микроорганизмов к АМП и интерпретацию результатов проводили в соответствии с актуальными версиями стандартов EUCAST (Version 11.0, 2021) и CLSI (M100, 2020). Посевы инкубировали в соответствии с требованиями стандартов EUCAST и CLSI: при температуре $(35 \pm 1)^\circ \text{C}$ в течение (18 ± 2) ч и при температуре $(35 \pm 2)^\circ \text{C}$ в течение (17 ± 1) ч, соответственно. Для клинических штаммов определяли категорию чувствительности (S, R, I). В соответствии с требованиями обоих стандартов (EUCAST, CLSI) категория S означает, что исследуемый микроорганизм чувствителен к тестируемому АМП при стандартном режиме дозирования, категория R определяет микроорганизм как резистентный. Категория I по EUCAST означает, что исследуемый микроорганизм чувствителен при увеличенной экспозиции АМП; по CLSI – чувствителен при его локализации в тех органах и тканях, в которых возможно формирование высоких концентраций АМП, или при применении последнего в высоких дозах [15; 16].

Качество (стандартность) исследуемых дисков с АМП оценивали по: коэффициенту вариации значений диаметров зон подавления роста (C_v), который является мерой воспроизводимости, средним значениям и диапазонам значений диаметров (от минимального до максимального), являющихся мерой точности и эффективности, соответственно. На одну чашку Петри с питательной средой, засеянной микроорганизмом, наносили по 4 одинаковых диска из одного картриджа или флакона. Тестирование выполняли в 3 повторах. На каждый штамм тестируемо по 12 дисков, взятых из одного флакона или картриджа.

Коэффициент вариации значений диаметров зон подавления роста (C_v) вычисляли по формуле 1. Качество (стандартность) дисков считается неудовлетворительным при значении коэффициента вариации более 5% [11, 17].

$$C_v = \frac{\sigma}{M} \times 100\% \quad (1)$$

где: σ – стандартное отклонение значений диаметров (рассчитано по формуле 2); M – среднее значение диаметров зон подавления роста для каждой комбинации тестируемый микроорганизм-АМП.

Стандартное отклонение (σ) значений диаметров определяет насколько полученные значения диаметров зон отличаются от среднего: чем меньше величина стандартного отклонения, тем выше воспроизводимость по-

лучаемых значений диаметров зон [18]. Данный показатель рассчитан по формуле 2:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - M)^2}{n - 1}} \quad (2)$$

где: x_i – значение диаметра зоны подавления роста каждого тестируемого микроорганизма вокруг диска с АМП; M – среднее значение диаметров зон подавления роста для каждой комбинации тестируемый микроорганизм-АМП; n – количество проведенных тестов для каждой комбинации тестируемый микроорганизм-АМП.

Результаты. Значения коэффициентов вариаций диаметров зон подавления роста для исследованных клинических и тест-штаммов микроорганизмов вокруг дисков с АМП фирм-производителей приведены в табл. 1.

Результаты анализа качества дисков с использованием тест-штаммов. Как следует из табл. 1, значения коэффициентов вариаций для дисков BD BBL, HiMedia находились ниже 5% для клинических и для тест-штаммов микроорганизмов. Если коэффициенты вариации для дисков BD BBL не превышали значение 3,0%, то для дисков HiMedia этот коэффициент варьировался от 3,1% до 3,9%.

Самые высокие значения коэффициента вариации отмечены при работе с дисками НИЦФ. Для трёх исследованных тест-штаммов *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212 его значения не превышали 4,8%. Для тест-штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 этот показатель составил 7,9%, что превышает критическое значение 5% [11, 17].

Для тест-штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 в табл. 2 приведены подробные данные контроля качества дисков с имипенемом, меропенемом, ципрофлоксацином, гентамицином, тобрамицином, цефепимом всех производителей. Данные представлены в виде средних, минимальных/максимальных значений диаметров зон подавления роста и коэффициента вариации.

Как следует из табл. 2, в основном, средние значения диаметров зон подавления роста тест-штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853, полученные при использовании дисков с АМП трёх производителей, укладывались в допустимый интервал, кроме дисков с меропенемом (HiMedia). Его величина ниже минимально допустимого

Таблица 1

Коэффициенты вариаций результатов тестирования качества дисков с АМП

Штаммы микроорганизмов	BD BBL	HiMedia	НИЦФ
Тест-штаммы микроорганизмов (n=4)			
<i>E. coli</i> ATCC 25922	2,1%	3,3%	4,6%
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2,3%	3,2%	4,7%
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	2,0%	3,4%	7,9%
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	2,5%	3,6%	4,8%
Клинические штаммы микроорганизмов (n=6)			
<i>P. aeruginosa</i> 624	2,9%	3,6%	5,0%
<i>P. aeruginosa</i> 626	3,0%	3,5%	5,0%
<i>P. aeruginosa</i> 629	2,5%	3,6%	4,9%
<i>P. aeruginosa</i> 631	2,4%	3,1%	4,8%
<i>P. aeruginosa</i> 780	2,8%	3,9%	7,2%
<i>P. aeruginosa</i> 792	3,0%	3,3%	4,9%

значения на 1,5 мм. Средние значения диаметров, соответствующие целевому, получены только для дисков с имипенемом, меропенемом, ципрофлоксацином, гентамицином, цефепимом производства BD BBL.

Диапазоны значений (минимальное/максимальное значение) диаметров зон подавления роста для всех протестированных комбинаций тест-штамм-АМП практически укладывались в интервалы, установленные стандартами EUCAST и CLSI. Исключение составили диски с меропенемом производства HiMedia, для которых минимальное значение диаметра составило 25 мм, что не входит в допустимый интервал (27-33 мм).

Разница между минимальными и максимальными значениями, в основном, не превышала (1-2) мм, кроме комбинаций с дисками НИЦФ, содержащими имипенем, меропенем, ципрофлоксацин, гентамицин. Для них её значение достигало 8-11 мм. Для комбинации *P. aeruginosa* ATCC 27853-меропенем (НИЦФ) минимальное значение диаметра составило 24 мм, максимальное – 35 мм.

Коэффициент вариации значений диаметров зон подавления роста тест-штамм *P. aeruginosa* ATCC 27853 вокруг всех исследованных дисков, в основном, был ниже 5%, за исключением дисков с имипенемом, меропенемом, гентамицином, для которых этот показатель значительно превышал критическое значение и составлял 13,45; 14,10; 11,97, соответственно.

Анализ качества дисков с использованием клинических штаммов *P. aeruginosa*. Поскольку при работе с тест-штаммами наибольшие различия в диаметрах зон подавления роста получены для *P. aeruginosa* ATCC

27853, более детально качество дисков проанализировано на клинических изолятах *P. aeruginosa*. Как следует из табл. 1, значения коэффициентов вариаций диаметров зон подавления роста всех клинических штаммов *P. aeruginosa* вокруг дисков BD BBL и HiMedia находились ниже 5% (в диапазоне от 2,4% до 3,9%). Вокруг дисков НИЦФ для пяти штаммов значение C_v близко или равно 5%, для одного штамма *P. aeruginosa* 780 составило 7,2%.

При тестировании чувствительности этого штамма к ряду АМП получены различающиеся между собой значения диаметров зон (максимальная разница достигала 21 мм), приводящие к неоднозначному определению категории чувствительности. Данные тестирования штамма *P. aeruginosa* 780 с использованием дисков с АМП всех трёх производителей приведены на рисунке и в табл. 3.

Как следует из табл. 3, незначительные отличия (± 2 мм) значений диаметров зон подавления роста отмечены для дисков BD BBL и HiMedia всех шести наименований, что не вызывает трудностей в определении клинической категории чувствительности к ним исследованного штамма. Значения диаметров зон вокруг 58% дисков с меропенемом производства HiMedia ниже, чем для дисков BD BBL, но эти различия не отразились на результатах определения клинической категории чувствительности. Не возникло затруднений в оценке клинической категории чувствительности штамма к тобрамицину и цефепиму при использовании дисков НИЦФ.

Проблема возникла при определении чувствительности к имипенему, меропенему, ципрофлоксацину, гентамицину с дисками НИЦФ. Диаметр зон подавления

Таблица 2

Диаметр зон подавления роста *P. aeruginosa* ATCC 27853 для дисков с АМП при тестировании 12 дисков, взятых из одного флакона/картриджа

АМП	Результат тестирования	Производитель дисков			Целевые / допустимые значения диаметров зон по EUCAST и CLSI, мм
		BD BBL	HiMedia	НИЦФ	
Тобрамицин 10 мкг	Среднее значение, мм	22,5	21,4	22,5	23 /20-26
	Минимальное/максимальное значение, мм	22/23	21/23	22/23	
	Коэффициент вариации	2,57	3,48	2,57	
Цефепим 30 мкг	Среднее значение, мм	28,2	26,7	29,5	28 /25-31
	Минимальное/максимальное значение, мм	28/29	26/28	29/30	
	Коэффициент вариации	1,78	3,32	1,96	
Имипенем 10 мкг	Среднее значение, мм	23,7	21,6	27,0	24 /20-28
	Минимальное/максимальное значение, мм	23/24	21/23	21/30	
	Коэффициент вариации	2,18	3,45	13,45	
Меропенем 10 мкг	Среднее значение, мм	30,3	25,5	27,8	30 /27-33
	Минимальное/максимальное значение, мм	29/30	25/27	24/35	
	Коэффициент вариации	1,43	2,97	14,10	
Ципрофлоксацин 5 мкг	Среднее значение, мм	28,9	28,6	28,7	29 /25-33
	Минимальное/максимальное значение, мм	28/29	28/30	27/30	
	Коэффициент вариации	1,42	3,21	4,22	
Гентамицин 10 мкг	Среднее значение, мм	20,3	18,2	19,7	20 /17-23
	Минимальное/максимальное значение, мм	20/21	18/20	17/23	
	Коэффициент вариации	2,55	3,89	11,97	



Имипенем 10 мкг

Ципрофлоксацин 5 мкг

Гентамицин 10 мкг

Чашки Петри с посевами *P. aeruginosa* 780 и дисками с имипенемом, ципрофлоксацином и гентамицином (НИЦФ), взятыми из одного флакона, после инкубации в течение 17 ч при температуре $(35 \pm 1)^{\circ} \text{C}$.

Таблица 3

Чувствительность *P. aeruginosa* 780 к АМП шести наименований с помощью 12 дисков, взятых из одного флакона/картриджа

АМП	Пограничные значения диаметров зон подавления роста, приведённые в стандартах, мм					Дисков с АМП	Диаметры зон подавления роста, мм	Интерпретация результатов в терминах клинической чувствительности в соответствии с требованиями стандартов	
	CLSI			EUCAST				CLSI	EUCAST
	S	I	R	S \geq	R<				
Тобрамицин 10 мкг	15	13-14	12	18	18	BD BBL	25; 25; 25; 24; 24; 25; 25; 25; 25; 25; 25; 24	S (12)*	S (12)
						HiMedia	23; 23; 22; 23; 23; 23; 21; 23; 22; 23; 23; 23	S (12)	S (12)
						НИЦФ	23; 24; 24; 24; 23; 24; 23; 23; 24; 22; 23; 23	S (12)	S (12)
Цефепим 30 мкг	18	15-17	14	50	21	BD BBL	11; 11; 12; 11; 11; 11; 10; 11; 12; 11; 12; 12	R (12)	R (12)
						HiMedia	10; 9; 10; 10; 11; 10; 10; 10; 11; 10; 10; 11	R (12)	R (12)
						НИЦФ	10; 11; 12; 11; 12; 11; 12; 11; 11; 11; 12; 10	R (12)	R (12)
Имипенем 10 мкг	19	18-16	15	50	20	BD BBL	13; 13; 13; 13; 13; 14; 14; 14; 13; 14; 14; 14	R (12)	R (12)
						HiMedia	14; 14; 14; 14; 13; 14; 13; 14; 14; 14; 14; 13	R (12)	R (12)
						НИЦФ	12; 16; 13; 22; 8; 24; 19; 15; 17, 19, 20, 25	R (4) I (2) S (6)	R (8) I (4)
Меропенем 10 мкг	19	18-16	15	20	14	BD BBL	22; 22; 23; 22; 22; 22; 23; 21; 22; 23; 23; 23	S (12)	S (12)
						HiMedia	21; 21; 23; 21; 21; 21; 23; 21; 21; 22; 23; 23	S (12)	S (12)
						НИЦФ	27; 19; 25; 24; 16; 24; 23; 10; 19; 18; 12; 20	R (2) I (2) S (8)	R (2) I (4) S (6)
Ципрофлоксацин 5 мкг	25	24-19	18	26	26	BD BBL	16; 17; 17; 16; 18; 17; 17; 17; 16; 16; 17; 16	R (12)	R (12)
						HiMedia	16; 15; 15; 16; 14; 15; 16; 16; 16; 16; 15; 16	R (12)	R (12)
						НИЦФ	15; 29; 6; 16; 8; 16; 31; 17; 28; 24; 14; 29	R (7) I (1) S (4)	R (8) S (4)
Гентамицин 10 мкг	15	14-13	12	- **	- **	BD BBL	22; 22; 23; 21; 21; 21; 22; 22; 22; 22; 22; 22	S (12)	Не определяется
						HiMedia	19; 18; 19; 19; 19; 19; 18; 19; 18; 18; 18; 18	S (12)	Не определяется
						НИЦФ	25; 14; 21; 21; 19; 9; 24; 20; 16; 20; 14; 24	R (1) I (2) S (9)	Не определяется

Примечания. * – в скобках указано количество дисков, взятых из одного флакона, на основании которых определена клиническая категория чувствительности; ** – отсутствуют пограничные значения диаметров зон подавления роста для комбинации *Pseudomonas* spp. – гентамицин.

роста вокруг диска с имипенемом (10 мкг) для 12 измерений варьировал от 8 мм до 25 мм. Для диска с меропенемом их значения находились в пределах от 10 мм до 27 мм, с ципрофлоксацином – от 8 мм до 29 мм, с гентамицином – от 9 мм до 25 мм. Полученные варианты

значений не позволили однозначно определить клиническую категорию штамма по перечисленным АМП ни по требованиям стандарта CLSI, ни EUCAST. По 4 дискам с имипенемом, взятым из одного флакона, штамм определён по CLSI как R, по двум дискам – как I, по

шести – как S. Учитывая различия в пограничных значениях, требованиями EUCAST штамм определён как R к имипенему по 8 дискам и как I – по 4 дискам.

С подобной проблемой столкнулись при интерпретации клинической чувствительности данного штамма к меропенему, ципрофлоксацину, гентамицину (табл. 2).

Обсуждение. Проведённые исследования дисков с АМП шести наименований трёх фирм-производителей показали, что при работе с большинством из них можно получать хорошие воспроизводимые результаты. Ряд отечественных дисков можно использовать, что является особенно актуальным при реализации программы импортозамещения [19].

Несмотря на неудовлетворительные результаты средних значений и диапазонов (минимальное/максимальное) значений диаметров зон подавления роста тест-штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 вокруг диска с меропенемом (HiMedia), ошибок в определении чувствительности клинических штаммов не было. Диаметры зон подавления роста вокруг дисков HiMedia меньше диаметров вокруг аналогичных дисков BD BBL и практически соответствуют критическим значениям. При работе с такими дисками даже незначительные ошибки в технике проведения исследования (более низкая концентрация бактериальной суспензии и др.) могут привести к серьёзным ошибкам в определении категории чувствительности возбудителя.

Значительные различия в диаметрах зон подавления роста, полученные при использовании дисков с имепенемом, меропенемом, ципрофлоксацином, гентамицином производства НИЦФ, не позволяют однозначно определить клиническую категорию чувствительности возбудителя, что может привести к необоснованной схеме лечения больного.

Большой разброс значений диаметров зон, получаемых при работе с дисками одного наименования, взятыми из одного флакона/картриджа, демонстрируют острую необходимость для лабораторий в проведении контроля качества, как при получении новой серии дисков, так и при проведении повседневного контроля качества процедуры определения антибиотикочувствительности. Контроль следует проводить не менее чем с 4 дисками, взятыми из одного флакона/картриджа и определять значения всех трёх показателей качества дисков, используемых в данной работе. При получении высоких значений коэффициентов вариации, больших различий в величинах диаметров зон, при отклонении полученных диапазонов от допустимых интервалов в процессе проведения контроля качества необходимо отказаться от использования таких дисков в работе.

Заключение. В связи с введением экономических санкций в отношении Российской Федерации со стороны США, стран Евросоюза, Японии, ряда других стран импортозамещение становится одной из стратегических задач Российской экономики.

Проведённая оценка качества дисков отечественных и иностранных производителей на основании анализа трёх параметров: коэффициента вариации (Cv) диаметров зон подавления роста тест-штаммов и клинических изолятов микроорганизмов, средних значений и диапазонов значений диаметров, – показала их переменчивость. Если исследованные диски производства BD BBL приводят к незначительным вариациям диаметров зон и позволяют получать точные и воспроизводимые результаты, то доступные импортные диски из дру-

ственной страны, производства HiMedia, отличаются большей вариативностью и уступают по качеству дискам производства BD BBL. Часть отечественных дисков показала удовлетворительные результаты, но диски с АМП четырёх наименований не отличались стандартностью, не удовлетворяли требованиям контроля качества на тест-штаммах, не позволяли правильно определить клиническую категорию чувствительности штаммов микроорганизмов. Для получения достоверных результатов антибиотикочувствительности возбудителей инфекции проведение входного и повседневного контроля качества дисков с АМП должно являться обязательной процедурой в каждой бактериологической лаборатории.

ЛИТЕРАТУРА (pp. 3, 7-8, 10-13, 15-17 см. REFERENCES)

1. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Учебник для студентов медицинских вузов. Воробьёв А. А., ред. 3-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2022.
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х томах. Зверев В. В., Бойченко М. Н., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
4. Давыдов Д.С. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2018; 18(1): 50-6. DOI: 10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56.
5. Гренкова Т. А., Селькова Е. П., Гудова Н. В. Отечественная вирусомальная вакцина. Оценка эффективности и безопасности. *Медицинский совет.* 2015; 4: 96-100. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-4-96-101.
6. Миронов А. Ю., Крапивина И. В., Мудрак Д. Е., Иванов Д. В. Молекулярные механизмы резистентности к β-лактамам патогенов внутрибольничных инфекций. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2012; 1: 39-43.
9. Васильева Н. В., Выборнова И. В., Рауш Е. Р., Богомолова Т. С. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу с использованием дисков различных производителей. *Проблемы медицинской микологии.* 2016; 18(2): 8-11.
14. Стецюк О. У. Среды и диски для определения чувствительности к антибиотикам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2004; 6(3): 290-2.
18. Харитонов Д.А. Стандартное отклонение как индикатор риска финансовых инструментов. *Ярославский педагогический вестник.* 2012; 1(3): 87-91.
19. Дятлов И.А., Миронов А.Ю., Шепелин А.П., Алёшкин В.А. Состояние и тенденции развития клинической и санитарной микробиологии в Российской Федерации и проблема импортозамещения. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015; 60(8): 61-5.

REFERENCES

1. Medical microbiology, virology and immunology. Textbook. [Meditinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. Uchebnik dlya studentov meditsinskih vuzov]. Vorob'yov A. A., ed. 3rd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2022. (in Russian)
2. Medical microbiology, virology and immunology [Meditinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. V 2-h tomakh]. Zverev V. V., Boychenko M. N., eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
3. Dhingra S., Rahman N.A., Peile E., Rahman M., Sartelli M., Azmi H.M., Islam T., Islam S., Haque M. Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter. *Frontiers in Public Health.* 2020; 8: 1-22. DOI: 10.3389/fpubh.2020.535668.
4. Davydov D.S. National Strategy of the Russian Federation to Prevent the Spread of Antimicrobial Resistance of Pathogenic Microorganisms: Challenges and Prospects for Containing One of the Glob-

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

- al Biological Threats of the 21st Century. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2018; 18(1): 50-6. DOI: 10.30895/2221-996H-2018-18-1-50-56. (in Russian)
5. Grenkova T.A., Sel'kova E.P., Gudova N.V. Domestic virosomal vaccine. Assessment of efficiency and safety. *Meditinskiy sovet*. 2015; 4: 96-100. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-4-96-101. (in Russian)
 6. Mironov A.Yu., Krapivina I.V., Mudrak D.E., Ivanov D.V. Molecular mechanisms of the antibacterial resistance of nosocomial infection pathogens to β -lactams. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012; 1: 39-43. (in Russian)
 7. Jorgensen J.H., Ferraro M.J. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 49: 1749-55. DOI: 0.1086/647952.
 8. Christian G. EUCAST update [Electronic resource] / Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital. – USA, Carolina, 2020. – URL: https://eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_Presentations/2020/EUCAST_update_Gen_Comm_all_presentations.pdf (Date of treatment 26/08/2020).
 9. Vasil'eva N.V., Vybornova I.V., Raush E.R., Bogomolova T.S. Determination of the sensitivity of pathogens of invasive candidiasis to fluconazole using discs from various manufacturers. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2016; 18(2): 8-11. (in Russian)
 10. Brown D.F.J., Kothari D. Comparison of antibiotic discs from different sources. *Journal of clinical pathology*. 1975; 28: 779-83. DOI: 10.1136/jcp.28.10.779.
 11. Joshi A., Iyer V., Balasubramaniam U., Kagal A., Bharadwaj R. Comparison of efficacy of three commercially available antibiotic discs. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2008; 26(2): 160-2. DOI:10.4103/0255-0857.40533.
 12. Saffari N. A., Salmanzadeh-Ahrabi S., Abdi-Ali A., Rezaei-Hemami M. A comparison of antibiotic disks from different sources on Quicolor and Mueller-Hinton agar media in evaluation of antibacterial susceptibility testing. *Iran Journal of Microbiology*. 2016; 8(5): 307-11.
 13. Ahman J., Matuschek E., Kahlmeter G. The quality of antimicrobial discs from nine manufacturers – EUCAST evaluations in 2014 and 2017. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019; 25: 346-52. DOI:10.1016/j.cmi.2018.05.021.
 14. Stetsyuk O. U. Media and discs for antibiotic susceptibility testing. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2004; 6(3): 290-2. (in Russian)
 15. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing [Electronic resource]. EUCAST (Date of treatment 20/07/2021). <https://www.eucast.org>.
 16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Thirtieth Informational Supplement. CLSI document M100. USA; 2020.
 17. Saffari N., Salmanzadeh-Ahrabi S., Abdi-Ali A., Rezaei-Hemami M. A comparison of antibiotic disks from different sources on Quicolor and Mueller-Hinton agar media in evaluation of antibacterial susceptibility testing. *Iranian Journal of Microbiology*. 2016; 8(5): 307-11.
 18. Haritonov D.A. Standard deviation as an indicator of the risk of financial instruments. *Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik*. 2012; 1(3): 87-91. (in Russian)
 19. Dyatlov I.A., Mironov A.Yu., Shepelin A.P., Alyoshkin V.A. The state and trends of clinical and sanitary microbiology in the Russian Federation and the problem of import substitution. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60(8): 61-5. (in Russian)