

Додаток 4
до Порядку здійснення дозорного
епідеміологічного нагляду
за протимікробною резистентністю
інвазивних патогенів
(пункт 3 розділу III)

**Джерела випадкових і систематичних помилок в даних
дозорного епіднагляду за стійкістю до протимікробних препаратів**

Випадкова помилка	Тип помилки/ зміщення	Механізм	Рішення проблеми
	Варіації відбору	Випадковий збіг обставин	Збільшення розміру вибірки
	Варіація вимірювання	Спосіб застосування лабораторних методик змінюється від тесту до тесту	Збільшення розміру вибірки Стандартизація методів Постійне навчання персоналу лабораторії Впровадження лабораторних систем забезпечення якості
Систематична помилка	Зміщення, пов'язане з методиками відбору		
	Вибір установ, що беруть участь	Відбір тільки особливих популяцій пацієнтів, наприклад, пацієнтів спеціалізованих лікарень, відділень анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії і міських медичних центрів	Вибір комбінації різних типів лікарень та відділень з різних географічних регіонів
	Вибір пацієнтів	Відбір тільки важких випадків або випадків невдалого лікування	Вдосконалення виявлення випадків: сприяння відбору всіх пацієнтів з ознаками інфекції кровотоку до початку лікування (активне виявлення випадків)
	Зміщення, пов'язане з лабораторними методами		
Лабораторні стандарти	Застосування неуніфікованих методів визначення чутливості до антибіотиків, наприклад, використання граничних значень з листків-вкладишів і застарілих стандартів Послідовне тестування, наприклад, визначення чутливості до карбапенемів тільки після виявлення стійкості ізоляту до цефалоспоринів 3-го покоління	Використання національних стандартів, заснованих на міжнародних стандартах методології визначення чутливості до антибіотиків (наприклад, EUCAST) Тестування чутливості всіх мікроорганізмів до всіх індикаторних протимікробних препаратів (використання стандартної тестової панелі)	

	Тип помилки/ зміщення	Механізм	Рішення проблеми
Систематична помилка	Зміщення, пов'язане з лабораторними методами		
	Помилка вимірювання	Неправильне застосування лабораторних методів, наприклад, використання нестандартного інокулюму. Неякісні лабораторні матеріали, наприклад, диски з антибіотиком з вичерпаним терміном придатності або таких, які не пройшли контроль якості. Погано відкаліброване, пошкоджене обладнання, наприклад, застаріле програмне забезпечення для автоматичних аналізаторів	Навчання лабораторного персоналу. Впровадження лабораторних систем забезпечення якості. Направлення на підтвердження мікроорганізмів з розширеною та панрезистентністю. Придбання діагностичних препаратів та витратних матеріалів гарантованої якості
	Зміщення, пов'язане з методами об'єднання і аналізу даних		
	Включення в дослідження ізолятів, отриманих повторно від одних і тих же пацієнтів. Використання різних експертних правил, наприклад, різних правил встановлення стійкості в кожній з лабораторій	Збір тільки первинних даних. Використання стандартизованих методів об'єднання і аналізу даних	

При інтерпретації результатів епідеміологічного нагляду або будь-якого іншого виду дослідження слід завжди оцінювати, чи відображають ці результати дійсність. Кожне вимірювання супроводжується ризиком відхилення від істинного значення за рахунок випадкової або систематичної помилки.

Випадкове відхилення обумовлено випадковою варіацією, що виникає при складанні вибірки (відбір) або при вимірюванні.

Систематичне відхилення – результат систематичних помилок при зборі, обробці та аналізі даних. Систематичне відхилення називають також зміщенням. Зокрема, систематичне відхилення може відбуватися в ході формування вибірки пацієнтів (зміщення, пов'язане з відбором), при обробці зразків в лабораторії (наприклад, помилка вимірювання) або при об'єднанні даних для аналізу (наприклад, включення в дослідження дублікатів ізолятів).

Випадкова помилка – неминучий елемент, величина якого може бути знижена дослідниками лише до певної міри. У той же час дослідники здатні значно зменшити систематичну помилку, звертаючи пильну увагу на конкретні деталі процесу формування даних.

Випадкова помилка

Варіація, обумовлена формуванням вибірки.

Випадкова помилка може відбуватися в результаті випадковості при кожному відборі індивідумів з популяції (наприклад, в лікарні щотижня

виділяють в середньому 11 гемокультур. При підрахунку числа пацієнтів з ознаками інфекції кровотоку, від яких щотижня протягом чотирьох послідовних тижнів виділяють гемокультури, можна отримати різні показники для першого, другого, третього та четвертого тижнів (наприклад, 9, 13, 10 і 12 відповідно). При цьому спостерігається щотижневe число гемокультур, яке змінюється випадковим чином. Випадкова варіація може призводити як до завищення, так і заниження частки стійкості. Очікувана величина відхилення результату від істинного значення за рахунок випадкової помилки, або статистична точність вимірювання, залежить від розміру вибірки. Чим менше розмір вибірки, тим більше можливе відхилення від істинного значення і навпаки, чим більше розмір вибірки, тим менше це відхилення).

Варіація вимірювання

Будь-яке проведення вимірювань також супроводжується випадковими помилками, що виникають через невеликі відмінності в способах застосування методик вимірювання в конкретних дослідах. Наприклад, концентрація інокулюму, що використовується для посіву при тестуванні чутливості до антибіотиків диско-дифузійним методом, кожен раз змінюється. Випадкова варіація концентрації інокулюму призводить до збільшення або зменшення діаметрів зон пригнічення росту. Залежно від конкретних граничних значень це може впливати на те, чи буде бактеріальний ізолят вважатися чутливим, помірно стійким або стійким до даного антибіотика. Як наслідок, при об'єднанні всіх результатів частка стійкості може виявитися завищеною або заниженою. В цілому, це відхилення буде «сумішшою» відхилень як в одну, так і в іншу сторону, які будуть взаємно «поглинати» один одного при об'єднанні даних. Крім того, ефект від випадково отриманих завищених та занижених значень буде нівелюватися за рахунок збільшення розміру вибірки. При використанні для тестування чутливості до антибіотиків автоматичних аналізаторів варіація вимірювання зазвичай невелика і знаходиться в допустимих межах. Якщо дослідження проводиться вручну, величина помилки залежить від досвіду і кваліфікації лабораторного працівника і ретельності проведення вимірювань. Випадкову варіацію вимірювання можна мінімізувати за допомогою стандартизації методик, навчання лабораторного персоналу і забезпечення якості.

Систематична помилка

Похибка, пов'язана з методами формування вибірки (відбір установ)

Для отримання репрезентативної для даної території і в цілому для країни вибірки для оцінки стійкості до протимікробних препаратів слід відбирати для участі в національному або територіальному епідагляді лабораторії з міських і сільських районів, розташованих в різних географічних і кліматичних зонах. Необхідно складати вибірки з різних популяцій пацієнтів, які перебувають на лікуванні в лікарнях/відділеннях різного типу. Формування вибірок з особливих

популяції дозволить узагальнювати результати тільки для даної конкретної популяції, що не завжди можна буде судити про характеристики загальній популяції пацієнтів.

Похибка, пов'язана з методами формування вибірки (відбір пацієнтів)

Слід з особливою обережністю інтерпретувати дані епіднагляду, отримані при рутинному діагностичному тестуванні. Оскільки основна мета збору даних при пасивному епіднагляді – це не сам нагляд, а вибір лікування пацієнтів, ці дані за замовчуванням зміщені в бік пацієнтів з більш серйозними захворюваннями, пацієнтів, лікування яких ускладнено, або пацієнтів, у яких з високим ступенем ймовірності підозрюють інфекції, викликані мікроорганізмами з АМР. Це означає, що рішення про необхідність отримання гемокультури, приймається, виходячи з клінічних прогнозів. У той же час в процесі активного епіднагляду при включенні пацієнтів до вибірки зазвичай використовують чіткі описи випадків і роблять спеціальні зусилля для отримання репрезентативної вибірки цільової популяції.

Для отримання результатів, репрезентативних для цільової вибірки, необхідно переконатися, що у вибірку включені всі пацієнти, які відповідають визначенню випадку, тобто відібрані всі пацієнти з ознаками інфекції кровотоку, сепсису або менінгіту. Включення до вибірки лише пацієнтів певних категорій (наприклад, тільки пацієнти відділень анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії або високоспеціалізованих закладів охорони здоров'я) або пацієнтів з хронічними/рецидивуючими інфекціями, загостреннями захворювань або після невдалого лікування призведе до завищеної оцінки частки стійкості. Це обумовлено тим, що лікування таких пацієнтів супроводжувалося селективним тиском протимікробних агентів, що підвищує ймовірність розвитку інфекції, викликаній стійким патогеном.

Застосування мікробіологічних методів діагностики пов'язане з фінансовими і логістичними обмеженнями, які не контролюються системою епіднагляду. Наприклад, кількість гемокультур, які можуть бути отримані при наданні стандартної медичної допомоги, буде невелика, якщо лікарі не звикли брати зразки крові у кожного пацієнта через недостатню потужність лабораторії, або якщо результати лабораторних досліджень повідомляються їм із затримкою і не можуть вплинути на прийняття клінічних рішень. Крім того, забір зразків може відбуватися вже після початку протимікробної терапії або після самолікування.

Час збору зразків також може впливати на виявлення частки стійкості. Спеціально організований або зручний для дослідника збір зразків протягом обмеженого періоду часу, особливо під час спалахів, призводить до систематичних помилок. Будь-який вплив спалахів захворювань, викликаних бактеріями з АМР, або сезонних варіацій можна нівелювати, збираючи зразки протягом усього року.

Похибка, пов'язана з лабораторними методами (помилка вимірювання)

Як зазначено вище, варіації показників спостерігаються при будь-якому проведенні вимірювань. Крім випадкової варіації можлива систематична помилка вимірювання, що призводить до отримання помилково негативних або хибно позитивних результатів, при цьому відбувається завищення або заниження загальної частки стійкості. Систематична помилка вимірювання має місце при неправильному застосуванні лабораторних методів, використанні неякісних лабораторних матеріалів, наприклад, поживних середовищ або дисків для визначення чутливості до протимікробних препаратів із закінченим терміном придатності, а також при пошкодженні або неналежному калібруванні автоматичних аналізаторів.

Важливу роль при інтерпретації частки стійкості відіграє правильна видова ідентифікація мікроорганізмів. Види бактерій розрізняються по клінічній значущості, а також за здатністю набувати стійкість або наявності природної стійкості. Іноді в наявності є явні ознаки проблем з ідентифікацією виду. Наприклад, висока частка стійкості *E. faecalis* до ампіциліну дозволяє припустити, що *E. faecium* помилково класифікується як *E. faecalis*.

Наявність лабораторної системи управління якістю і регулярне використання внутрішньолабораторних процедур забезпечення якості дозволяють своєчасно виявляти і виправляти систематичні помилки лабораторних досліджень. Застосування схем аудиту і акредитації в поєднанні з програмами зовнішнього контролю якості гарантує відповідність лабораторій національним стандартам якості.

Важливо відзначити, що виявлення певних мікроорганізмів з високою стійкістю або незвичайних фенотипів стійкості до протимікробних препаратів (наприклад, представники сімейства Enterobacteriaceae, стійкі до карбапенемів) може потребувати проведення додаткових підтверджуючих тестів. Це необхідно для того, щоб оцінити, чи є отримані результати істинними або можуть бути наслідком лабораторної помилки. Така подвійна перевірка результатів має велике значення, так як виявлення цих типів мікроорганізмів може мати серйозний вплив на емпіричну протимікробну терапію в області профілактики і контролю інфекцій.

Зміщення, пов'язане з лабораторними методами (лабораторні стандарти)

Визначення чутливості до антибіотиків повинно проводитися відповідно до єдиних стандартів для отримання точних результатів тестування. Різні стандарти можуть відрізнятися один від одного за лабораторними методами та критеріями інтерпретації, крім того, клінічно значущі граничні значення з часом можуть змінюватися. Це може призводити до отримання непорівнюваних результатів при оцінці тенденцій і ускладнювати порівняння даних, представлених лабораторіями або територіями, які використовують різні стандарти або різні версії стандартів.

Важливо, щоб кожен ізолят, включений до епіднагляду, перевірявся на чутливість до всіх зазначених протимікробних препаратів. Диференційований підхід або послідовне тестування (наприклад, визначення чутливості до карбапенемів тільки в тих випадках, коли виявлено стійкість до цефалоспоринів третього покоління) призводить до завищеної оцінки частки стійкості.

Похибка, пов'язана з методами об'єднання і аналізу даних

Часто в ході захворювання окремих пацієнтів у них проводяться неодноразові забори крові з діагностичною метою та/або для оцінки ефективності лікування. Повторні гемокультури з найбільшою ймовірністю будуть отримані саме від пацієнтів з інфекціями, викликаними стійкими мікроорганізмами, а не від інфікованих патогенами, чутливими до протимікробних препаратів. Підрахунок частки стійкості з урахуванням ізолятів, отриманих повторно від одного і того ж пацієнта, призводить до завищення оцінки за рахунок переважання стійких ізолятів. Щоб уникнути цього в звітну інформацію мають включатися лише дані по першому ізоляту кожного мікроорганізму від кожного індивідуума. Наприклад, якщо в двох посівах крові від одного хворого виявлено ріст *E. coli*, в звіт слід включати тільки результат першого; якщо в одному посіві виявлено ріст *E. coli*, а в іншому – *K. pneumoniae*, в звіт включають обидва результати.

В практичній діяльності при інтерпретації результатів тестування чутливості до антибіотиків для повідомлення їх лікуючим лікарям часто використовуються експертні правила. Наприклад, якщо виявлено, що *S. aureus* стійкий до цефокситину, повідомляється про його стійкість до всіх бета-лактамних протимікробних препаратів. Різні лабораторії можуть використовувати різні експертні правила, що ускладнює зіставлення даних, отриманих в різних лабораторіях або територіях.

Щоб уникнути систематичних помилок, пов'язаних із застосуванням різних експертних правил, і стандартизувати інтерпретацію результатів, система дозорного епіднагляду передбачає збір всіх результатів, отриманих при тестуванні чутливості до кожного антибіотика.