МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
INTERREGIONAL ASSOCIATION FOR CLINICAL MICROBIOLOGY AND ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY

Клинические рекомендации

Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Ноябрь, 2014

Клинические рекомендации утверждены:

- Расширенное совещание Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (XVI международный конгресс по антимикробной химиотерапии МАКМАХ/ESCMID ,21-23 мая 2014, Москва);

- Совещание рабочей группы по медицинской микробиологии профильной комиссии МЗ РФ по КЛД (Всероссийская научно-практическая конференция по медицинской микробиологии и клинической микологии (XVII Кашкинские чтения),9-11 июня 2014,Санкт-Петербург)

Рекомендации подготовлены:

- Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения РФ, Смоленск *(Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Тимохова А.В., Дехнич А.В.).*

- ФГБУ "НИИ детских инфекций федерального медико-биологического агентства России", Санкт-Петербург *(Сидоренко С.В., Партина И.В., Гостев В.В., Агеевец В.А.).*

- НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Роспотребнадзора РФ, Санкт-Петербург *(Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Макарова М.А.).*

- Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения РФ, Санкт-Петербург *(Васильева Н.В., Климко Н.Н., Богомолова Т.С., Рауш Е.Р., Выборнова И.В.).*

- ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения РФ, Москва *(Тартаковский И.С.).*

СОДЕРЖАНИЕ

Определение чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам 3

Раздел I. Методология оценки чувствительности к антибиотикам 3

1. Общие положения 3
2. Метод последовательных разведений оценки чувствительности микроорганизмов к АМП 6
3. Диско-диффузионный метод оценки чувствительности микроорганизмов к АМП 6
   - 3.1 Введение 6
   - 3.2 Приготовление и хранение питательных сред 6
   - 3.3 Приготовление инокулята 8
   - 3.4 Инокуляция чашек с МХА или МХА-П 9
   - 3.5 Нанесение дисков с антибиотиками 9
   - 3.6 Инкубация 10
   - 3.7 Контроль качества проведения исследования после инкубации 11
   - 3.8 Учет результатов определения чувствительности бактерий к антибиотикам диско-диффузионным методом 11
   - 3.9 Интерпретация результатов 18
   - 3.10 Контроль качества 18

Раздел II. Пограничные значения МПК и зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности бактерий к антимикробным препаратам 29

- Пояснения 29
- Рекомендации по использованию таблиц пограничных значений 31
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Enterobacteriaceae* 32
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Pseudomonas* spp. 39
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Stenotrophomonas maltophilia* 44
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Burkholderia cepacia* 46
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Acinetobacter* spp. 48
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Staphylococcus* spp. 53
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Enterococcus* spp. 60
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности стрептококков групп A, B, C и G 66
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Streptococcus pneumoniae* 72
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности стрептококков группы Viridans 78
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Haemophilus influenzae* 83
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Moraxella catarrhalis* 89
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Neisseria gonorrhoeae* 94
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Neisseria meningitidis* 98
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности грамположительных анаэробных бактерий (кроме *Clostridium difficile*) 102
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Clostridium difficile* 106
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности грамотрицательных анаэробных бактерий 107
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Helicobacter pylori* 111
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Listeria monocytogenes* 112
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Pasteurella multocida* 113
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Campylobacter jejuni* и *Campylobacter coli* 115
- Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Corynebacterium* spp. кроме *Corynebacterium diphtheria* 116

Раздел III. Экспертные правила оценки чувствительности к антимикробным препаратам 118

Определение чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам 143

Раздел I. Методология оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам 143

1. Общие положения 143
2. Референтный метод оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам – количественное определение минимальных подавляющих концентраций противогрибковых препаратов 143
   - 2.1. Введение 143
   - 2.2. Область применения 144
   - 2.3. Термины и определения 144
   - 2.4. Процедура исследования 145

Раздел II. Пограничные значения МПК для определения клинических категорий чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам 153

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Раздел I.
Методология оценки чувствительности к антимикробным препаратам

1 Общие положения

Основной целью оценки (определения) чувствительности микроорганизмов к антимикробным агентам (препаратам) является прогнозирование их эффективности при лечении инфекций у конкретных пациентов. Определение чувствительности также проводят при наблюдении за распространением резистентности среди микроорганизмов и в процессе изучения новых препаратов.

В настоящее время теоретически наиболее обоснованным представляется комплекс подходов к оценке чувствительности и интерпретации результатов, предлагаемый Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST). Наряду с наиболее корректным термином «антимикробный агент (препарат)» EUCAST допускает использование традиционного термина «антибиотик». К антибиотикам EUCAST относит вещества природного, полусинтетического или синтетического происхождения (последние в строгом смысле относятся к химиотерапевтическим агентам), проявляющие избирательную активностью в отношении бактерий, и потенциально применимые для лечения инфекционных болезней [1]. Антисептики, дезинфектанты и консерванты к антибиотикам не относятся. Широко используемый в русскоязычной литературе термин «антибиотикочувствительность» следует рассматривать как аналог термина «antimicrobial susceptibility» (антимикробная чувствительность), используемого в документах EUCAST.

Референтный метод последовательных микроразведений в повседневной практике микробиологических лабораторий не применяется из-за значительной трудоемкости. Однако именно относительно этого метода «калибруются» как наиболее распространенный в рутинной практике диско-диффузионный метод, так и различные коммерческие методы. Результаты оценки антибиотикочувствительности бактерий, полученные с помощью референтного метода, используют для обоснования микробиологических и клинических критериев чувствительности.

Идеология EUCAST основана на признании факта существования различий между микробиологической и клинической чувствительностью/устойчивостью микроорганизмов. С микробиологической точки зрения в пределах популяций отдельных видов бактерий EUCAST предлагает выделять следующие типы:

- «Дикий» тип (wild type - WT), к которому относятся микроорганизмы лишенные мутационных или других приобретенных механизмов устойчивости к конкретному антибактериальному препарату. Инфекции, вызываемые микроорганизмами, относящимися к «дикому» типу, могут, как поддаваться терапии этим препаратом, так и не отвечать на нее.
- «Недикий» тип (non-wild type – NWT), к которому относятся микроорганизмы, обладающие мутационными или другими приобретенными механизмами устойчивости к конкретному антибактериальному препарату. Инфекции, вызываемые микроорганизмами, относящимися к «недикому» типу, могут, как поддаваться терапии этим препаратом, так и не отвечать на нее.

В качестве критерия для отнесения микроорганизма к одному из приведенных типов используют значения МПК антибактериальных препаратов, получившие названия «эпидемиологические точки

отсечения» (epidemiological cut-off values, ECOFF). Значения точек отсечения для конкретных комбинаций микроорганизм-антибиотик определяют статистическими методами на основании анализа характера распределения МПК антибиотика в отношении репрезентативной выборки изолятов соответствующего микроорганизма [2]. Значения точек отсечения являются постоянными видовыми признаками микроорганизмов и не зависят от изменяющихся обстоятельств. Гистограммы и таблицы распределения МПК основных антибиотиков в отношении значительной части возбудителей инфекционных заболеваний человека доступны на веб-сайте EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Data from the EUCAST MIC distribution website. http://www.eucast.org). На веб-сайте EUCAST также доступны гистограммы и таблицы распределения диаметров зон подавления роста, полученных с использованием диско-диффузионного метода EUCAST.

Для определения клинической чувствительности/устойчивости EUCAST предлагает следующие категории:

- Микроорганизм оценивается как чувствительный к антибактериальному препарату, если уровень активности последнего позволяет предположить высокую вероятность эффективности терапии.
- Микроорганизм оценивается как умеренно-резистентный, если уровень активности антибактериального препарата связан с неопределенным результатом лечения. Предполагается, что положительный результат может быть получен при локализации очага инфекции в тех органах и тканях, в которых возможно формирование высоких концентраций препарата, или при применении последнего в высоких дозах.
- Микроорганизм оценивается как резистентный (устойчивый) к антибактериальному препарату, если уровень активности последнего позволяет предположить высокий риск неэффективности терапии.

В качестве критериев для отнесения микроорганизма к одной из приведенных категорий используют пограничные значения МПК, а также пограничные значения диаметров зон подавления роста. Критерии клинической чувствительности/устойчивости (пограничные значения МПК антибактериальных препаратов) могут изменяться в зависимости от появления новых данных о фармакокинетике и фармакодинамике антимикробных препаратов и рекомендаций по режиму их применения.

Для обоснования клинических критериев чувствительности/устойчивости EUCAST использует фармакокинетические/фармакодинамические закономерности зависимости между величиной МПК антибактериального препарата в отношении микроба-возбудителя, фармакокинетическими характеристиками препарата и эффективностью лечения. Данные, обосновывающие выбор клинических пограничных концентраций, для части антибиотиков приведены на веб-сайте EUCAST в разделе «Documents» - «Rationale Documents».

Сокращения и терминология

ATCC	American Type Culture Collection (Американская коллекция типовых культур)
BLNAR	ß-Lactamase negative, ampicillin resistant (ß-лактамазоотрицательный, устойчивый к ампициллину)
CCUG	Culture Collection Universtity of Göteborg (Коллекция Культур Университета Гетеборга)
CECT	Colección Española de Cultivos Tipo. http://www.cect.org (Коллекция Испанских Типовых Культур)
CIP	Collection de Institut Pasteur http://www.cabri.org/CABRI/srs-doc/cip_bact.info.html (Коллекция Института Пастера)
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Институт по клиническим и лабораторным стандартам США)
DSM	Bacterial cultures from Deutsche Stammsammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) have DSM numbers (Бактериальные культуры из Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (DSMZ) имеют номера DSM)
ECOFF	Epidemiological cut-off values (Эпидемиологические точки отсечения)
ESBL	Extended Spectrum β-lactamase (β-лактамаза расширенного спектра)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Европейский комитет по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам)
МХА	Агар Мюллера-Хинтон (Mueller-Hinton agar)
МХА-П	Агар Мюллера-Хинтон для микроорганизмов со сложными питательными потребностями (МХА с добавлением 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-NAD) (Mueller-Hinton agar - fastidious organisms (MH supplemented with 5% defibrinated horse blood and 20 mg/L β-NAD))
MRSA	Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (Метициллиноустойчивый золотистый стафилококк (вследствие наличия генов *mecA* или *mecC*))
NCTC	National Collection of Type Cultures (Национальная коллекция типовых культур)
β-NAD	ß-Nicotinamide adenine dinucleotide (β-никотинамидадениндинуклеотид)
АМП	Антимикробный препарат
Изотонический раствор	Раствор 0,85% NaCl в воде
ПСБ	Пенициллин-связывающий белок

2 Метод последовательных разведений оценки чувствительности микроорганизмов к АМП

Основным параметром, характеризующим взаимоотношения между микробом и антимикробным препаратом, является величина минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата. МПК определяют как минимальную концентрацию, подавляющую видимый рост микроба. В качестве основного метода определения МПК рассматривают метод последовательных разведений. Для определения МПК заданные концентрации антибактериальных препаратов (чаще всего с 2-кратным шагом) вносят в питательную среду, которую затем засевают культурой исследуемого микроорганизма и после инкубации оценивают наличие или отсутствие видимого роста. Известны два основных варианта постановки метода последовательных разведений: в агаре и в бульоне. Метод последовательных разведений в бульоне, в свою очередь, может выполняться в макро- и микро-варианте (в объеме ≤ 0,2 мл).

Референтным считается метод последовательных микроразведений, регламентированный международным стандартом ISO 20776-1:2006 ("Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases"). В Российской Федерации Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 23 ноября 2010 г. N 499-ст утвержден и введен в действие Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010, идентичный международному стандарту.

3 Диско-диффузионный метод оценки чувствительности микроорганизмов к АМП*

*Разработан на основании следующих документов:

- Диско-диффузионный метод EUCAST по оценке антимикробной чувствительности (Версия 4.0, июнь 2014 г.).
- Приготовление среды для диско-диффузионного метода EUCAST (Версия 4.0 июнь 2014 г.).
- Руководство по учету результатов оценки антимикробной чувствительности диско-диффузионным методом EUCAST (Версия 4.0, июнь 2014 г.).

3.1 Введение

Диско-диффузионный метод является одним из старейших и остается наиболее распространенным методом оценки антибиотикочувствительности в обычных бактериологических лабораториях. Он подходит для исследования большинства бактериальных патогенов, в том числе и для наиболее распространенных бактерий со сложными питательными потребностями. Метод является универсальным для широкого круга антимикробных препаратов и не требует обязательного использования специального оборудования. Предлагаемый ниже вариант диско-диффузионного метода стандартизован EUCAST.

Для получения достоверных результатов, необходимо четко следовать описанной методике без каких-либо отступлений.

3.2 Приготовление и хранение питательных сред

Для оценки чувствительности бактерий с обычными питательными потребностями используют агар Мюллера-Хинтон (МХА) без дополнительных добавок. Для бактерий со сложными питательными потребностями используют агар Мюллера-Хинтон с добавлением 5% механически дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-NAD (МХА-П). Питательные среды, рекомендуемые для оценки антибиотикочувствительности отдельных бактерий приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Питательные среды для определения чувствительности бактерий к антибиотикам

Микроорганизм	Среда
Enterobacteriaceae	МХА
Pseudomonas spp.	МХА
Stenotrophomonas maltophilia	МХА
Acinetobacter spp.	МХА
Staphylococcus spp.	МХА
Enterococcus spp.	МХА
Стрептококки групп A, B, C и G	МХА-П[1]
Streptococcus pneumoniae	МХА-П[1]
Стрептококки группы Viridans	МХА-П[1]
Haemophilus spp.	МХА-П[1]
Moraxella catarrhalis	МХА-П[1]
Listeria monocytogenes	МХА-П[1]
Pasteurella multocida	МХА-П[1]
Campylobacter jejuni and *coli*	МХА-П[1]
Corynebacterium spp.	МХА-П[1]

[1] МХА + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-NAD

Возможно использование коммерческих готовых питательных сред в чашках Петри, а также приготовление чашек Петри с питательной средой непосредственно в лаборатории из перечисленных ниже реагентов.

3.2.1 Необходимые реагенты

- Готовая сухая питательная среда МХА
- Механически дефибринированная лошадиная кровь
- β-никотинамидадениндинуклеотид (β-NAD), степень очистки ≥98%.

3.2.2 Приготовление основного раствора β-NAD

- Растворить β-NAD в стерильной деионизированной воде до концентрации 20 мг/мл.
- Для стерилизации пропустить полученный раствор через мембранный фильтр (размер пор 0,2 мкм).
- Основной раствор необходимо разделить на аликвоты и хранить при -20°C, размораживая по мере необходимости. Не допускается повторное замораживание и использование раствора.

3.2.3 Приготовление чашек Петри с МХА или МХА-П

- Приготовить и проавтоклавировать МХА по инструкции изготовителя.
- Охладить среду до 42-45°C.
- Для МХА-П необходимо стерильно добавить 50 мл механически дефибринированной лошадиной крови и 1 мл основного раствора β-NAD на 1 литр приготовленной среды, хорошо перемешать.
- Немедленно разлить в чашки Петри, таким образом, чтобы толщина агара составляла 4±0,5 мм (что приблизительно соответствует 25 мл среды на круглую чашку Петри диаметром 90 мм; 31 мл на круглую чашку Петри диаметром 100 мм, 71 мл на круглую чашку Петри диаметром 150 мм, 40 мл на квадратную чашку Петри размером 100x100 мм, 57,6 мл на квадратную чашку Петри размером 120x120 мм).
- Нельзя передвигать чашки Петри до полного затвердевания среды.
- Поверхность агара перед использованием должна быть сухой. При необходимости следует подсушить агар, время подсыхания может зависеть от условий хранения и внешней среды. Нельзя пересушивать агар.

3.2.4 Хранение чашек Петри с МХА и МХА-П

- Хранить готовые среды необходимо при 8-10°С в вентилируемых пластиковых боксах. Если планируемый срок хранения превышает 7 дней, хранение производится в запечатываемых боксах (контейнерах) или пластиковых пакетах при температуре 4-8°С.
- Если среды были приготовлены непосредственно в лаборатории, время подсыхания агара, условия хранения и срок годности должны соответствовать условиям внутрилабораторного контроля качества.
- Коммерческие готовые среды должны храниться в соответствие с условиями, указанными в прилагаемой инструкции и использованы в течение указанного срока годности.
- Перед использованием чашки с МХА или МХА-П необходимо подсушить, так как при высокой влажности поверхности среды возможно формирование нечеткого края зоны подавления роста.

3.2.5 Контроль качества МХА и МХА-П

- Проверить, что толщина агара составляет 4мм ±0,5 мм.
- Проверить, что среда обеспечивает рост контрольного микроорганизма того же вида, что и исследуемый.
- Проверить, что зоны подавления роста контрольных микроорганизмов находятся в пределах допустимых диапазонов для всех исследуемых комбинаций микроорганизм-антибиотик.
- В условиях рутинной работы лаборатории допустимо не контролировать pH приготовленного агара, если результаты тестирования контрольных штаммов находятся в допустимых диапазонах. При возникновении проблем с результатами тестирования контрольных штаммов, особенно к АМП, активность которых может существенно изменяться под влиянием pH питательной среды (аминогликозиды, макролиды, тетрациклины и др.), необходимо провести контроль pH агара после автоклавирования, внесения всех необходимых добавок и охлаждения до комнатной температуры (25°С) с помощью pH-метра с поверхностно-активным электродом. Другие методы определения pH (с помощью лакмусовой бумаги, обычного pH-метра) не должны использоваться, так как не обеспечивают необходимой в данном случае точности получаемых результатов. Приемлемый диапазон pH питательной среды для определения чувствительности – 7,2-7,4.

3.3 Приготовление инокулята

- Для приготовления инокулята используется метод прямого суспендирования в стерильном изотоническом растворе колоний чистой 18-24-часовой культуры бактерий, выросшей на плотной неселективной питательной среде.
- Для этого стерильной бактериологической петлей или ватным тампоном необходимо собрать несколько (если возможно) морфологически схожих колоний, чтобы избежать отбора атипичных вариантов и суспендировать полученный материал в стерильном изотоническом растворе.
- Довести бактериальную суспензию до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, что приблизительно соответствует нагрузке1-2 х 10^8 КОЕ/мл (для *Escherichia coli*) путем добавления в суспензию микробной массы или разбавления ее стерильным изотоническим раствором.
- Данный метод может быть использован для приготовления суспензий всех бактерий, включая микроорганизмы со сложными питательными потребностями, таких как *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, β-гемолитические и другие стрептококки.

- Полученная суспензия должна строго соответствовать плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. Использование более высокой или низкой нагрузки может приводить к формированию зоны подавления роста меньшего или большего диаметра, соответственно.
- Для измерения концентрации суспензии рекомендуется использовать фотометрические устройства, калиброванные по стандартам мутности МакФарланда в соответствии с инструкцией производителя.
- Плотность суспензии также может быть определена путем визуального сравнения приготовленной суспензии со стандартом мутности 0,5 по МакФарланду на белом фоне с черными линиями. Перед использованием стандарт мутности следует энергично встряхнуть на вортексе. (При использовании коммерческих стандартов мутности необходимо внимательно изучить инструкцию производителя: некоторые из них встряхивать не следует, так как они имеют гелевую основу). Для приготовления суспензии *Streptococcus pneumoniae* предпочтительно использовать колонии, выросшие на кровяном агаре. При необходимости использования культуры, выросшей на шоколадном агаре, плотность инокулята должна быть доведена до 1,0 по стандарту мутности МакФарланда.
- Суспензия должна быть использована в течение 15 минут оптимально, но не позднее 60 минут после приготовления.

Таблица 2. Приготовление стандарта мутности 0,5 МакФарланд

1.	Добавить 0,5 мл раствора $BaCl_2$ с концентрацией 0,048 моль/л (1,175% раствор $BaCl_2$ x $2H_2O$) к 99,5 мл раствора H_2SO_4 с концентрацией 0,18 моль/л (0,36 N) (1% v/v) и тщательно перемешать до получения гомогенной суспензии.
2.	Правильность приготовления суспензии необходимо проверить на спектрофотометре. Поглощение при использовании кюветы 1 см должно составить 0,08 – 0,13 при длине волны 625 нм.
3.	Приготовленную суспензию необходимо разлить в герметично закрывающиеся пробирки такого же диаметра, как и используемые для приготовления бактериальной суспензии.
4.	Хранить приготовленный стандарт необходимо в темноте при комнатной температуре.
5.	Непосредственно перед использованием приготовленный стандарт необходимо тщательно встряхивать на вортексе.
6.	Стандарт мутности необходимо обновлять или проверять его оптическую плотность после 6 месяцев хранения.
7.	Соответствие оптической плотности допустимому диапазону необходимо контролировать и у готовых коммерческих стандартов.

3.4 Инокуляция чашек с МХА или МХА-П

- Бактериальную суспензию следует инокулировать на агар в течение 15 минут, но не позже 60 минут после приготовления.
- Погрузить стерильный ватный тампон в суспензию, удалить избыток суспензии, отжав тампон о стенки пробирки. Избыток суспензии может привести к избыточному росту микроорганизмов, что особенно характерно для грамотрицательных бактерий.
- Для получения сплошного газона равномерно нанести инокулят штриховыми движениями на всю поверхность агара в трех направлениях, поворачивая чашку Петри на 60°. Можно использовать автоматический инокулятор.
- Диски на поверхность агара необходимо нанести в течение 15 минут после инокуляции агара. Длительное нахождение инокулированных чашек при комнатной температуре может привести к началу роста бактериальной культуры и ложному уменьшению зоны подавления роста.

3.5 Нанесение дисков с антибиотиками

- Требуемые концентрации антибиотиков в дисках представлены в таблицах по контролю качества (Таб. 6-13) и таблицах с пограничными значениями диаметров зон подавления роста (Раздел II).

- Диски с антибиотиками наносятся на поверхность инокулированного исследуемой культурой и подсушенного агара. Контакт диска с агаром должен быть плотным. После нанесения на поверхность агара диски нельзя передвигать, так как диффузия антибиотика в среду начинается очень быстро.
- Количество дисков на одной чашке Петри должно быть ограниченным, для предотвращения перекрывания зон подавления роста, а также взаимодействия между антибиотиками. Максимальное количество дисков на одной чашке Петри зависит от вида микроорганизма и исследуемых антибиотиков. Обычно на одну чашку диаметром 90 мм следует помещать не более 6 дисков, а на чашку диаметром 150 мм – не более12 дисков. Для детекции индуцибельной устойчивости к клиндамицину у стафилококков и стрептококков, диски с эритромицином и клиндамицином следует расположить на расстоянии 12-20 мм между краями дисков для стафилококков, и 12-16 мм – для стрептококков.
- Неправильное хранение или превышение срока годности приводит к снижению содержания АМП в дисках и уменьшению диаметра зон подавления роста, что является одной из самых распространенных ошибок. При хранении дисков необходимо соблюдать следующе правила:
    - Хранить диски (включая диспенсеры с дисками) в закрытых сухих контейнерах, защищенных от действия света (некоторые препараты, включая метронидазол, хлорамфеникол, и фторхинолоны, инактивируются при длительном воздействии света).
    - Хранить основные партии дисков при -20°С, если другие условия не указаны производителем. Если это не возможно, хранить диски при температуре <8°С.
    - Хранить рабочие партии дисков при <8°С.Перед открытием контейнеров (флаконов) с дисками необходимо довести их до комнатной температуры для предотвращения образования конденсата.
    - Не допускается использование дисков после истечения срока годности, указанного производителем.

3.6 Инкубация

- После инокуляции и нанесения дисков чашки Петри в течение 15 мин должны быть помещены в термостат вверх дном.
- Расположение чашек Петри в термостате (в частности, количество чашек в одной стопке) может привести к их неравномерному нагреву. Учитывая разную степень точности работы термостатов, контроль этого этапа исследования, включая количество чашек инкубируемых в одном термостате, должен быть частью программы внутрилабораторного контроля качества.
- Условия инкубации для раличных групп бактерий представлены в табл.3.
- Резистентность к гликопептидам у некоторых изолятов *Enterooccus* spp., может быть выявлена только после 24 часов инкубации. Учет результатов определения чувствительности можно проводить через 16-20 часов инкубации. При обнаружении резистентности, инкубацию можно не продолжать. Однако заключение о чувствительности изолята может быть сделано только после 24 ч инкубации.

Таблица 3. Условия инкубации при определении чувствительности бактерий к антибиотикам диско-диффузионным методом.

Микроорганизмы	Условия инкубации
Enterobacteriaceae	35±1°С, обычная атмосфера, 16-20 ч
Pseudomonas spp.	35±1°С, обычная атмосфера, 16-20 ч
Stenotrophomonas maltophilia	35±1°С, обычная атмосфера, 16-20 ч
Acinetobacter spp.	35±1°С, обычная атмосфера, 16-20 ч
Staphylococcus spp.	35±1°С, обычная атмосфера, 16-20 ч
Enterococcus spp.	35±1°С, обычная атмосфера, 16-20 ч (24 часа – для гликопептидов)
Стрептококки групп A, B, C и G	35±1°С, атмосфера с 4-6% CO_2, 16-20 часов
Streptococcus pneumonia	35±1°С, атмосфера с 4-6% CO_2,16-20 часов
Стрептококки группы Viridans	35±1°С, атмосфера с 4-6% CO_2,16-20 часов
Haemophilus spp.	35±1°С, атмосфера с 4-6% CO_2, 16-20 часов
Moraxella catarrhalis	35±1°С, атмосфера с 4-6% CO_2, 16-20 часов
Listeria monocytogenes	35±1°С, атмосфера с 4-6% CO_2, 16-20 часов
Pasteurella multocida	35±1°С, атмосфера с 4-6% CO_2, 16-20 часов
Campylobacter jejuni и *C. coli*	41± 1°С, микроаэрофильные условия, 24 часа При слабом росте изолята после 24 ч следует продлить инкубацию до 40-48 часов, после чего провести учет результатов.
Corynebacterium spp.	35±1°С, атмосфера с 4-6% CO_2 ,16-20 часов. При слабом росте изолята после 16-20 ч инкубации следует продлить инкубацию до 40-48 часов, после чего провести учет результатов.

3.7 Контроль качества проведения исследования после инкубации

- При соблюдении правил подготовки инокулята и инокуляции чашек с агаром после инокуляции должен сформироваться равномерный сплошной слой бактериального роста (газон).
- Газон должен быть равномерным на всей поверхности агара. Зоны подавления роста вокруг дисков с антибиотиками должны иметь форму окружности. Края зон подавления роста должны быть ровными.
- Формирование отдельных колоний вместо сплошного роста свидетельствует о недостаточной плотности инокулята. В этом случае исследование необходимо повторить.
- Необходимо оценить соответствие диаметров зон подавления роста контрольных штаммов допустимым диапазонам.

3.8 Учет результатов определения чувствительности бактерий к антибиотикам диско-диффузионным методом

- При измерении зон подавления роста вокруг дисков с любыми АМП следует ориентироваться на зону полного подавления роста микроорганизмов, определяемую невооруженным глазом, при расположении чашки на расстоянии примерно 30 см от глаз. Измерение зон подавления роста необходимо проводить с точностью до миллиметра при помощи линейки, штангенциркуля или специальными автоматическими приборами для учета результатов определения чувствительности диско-диффузионным методом.
- Для измерения зон подавления роста на оптически-прозрачной среде (например, МХА) чашку Петри с закрытой крышкой располагают дном кверху на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете) (Рис.1). Для измерения зон подавления роста на оптически-плотной среде (например, МХА-П) чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают (Рис.2).

- Не следует учитывать результаты в проходящем свете или использовать увеличительное стекло, если это не предусмотрено методикой.



Рис.1. Измерение зон подавления роста на чашках с МХА

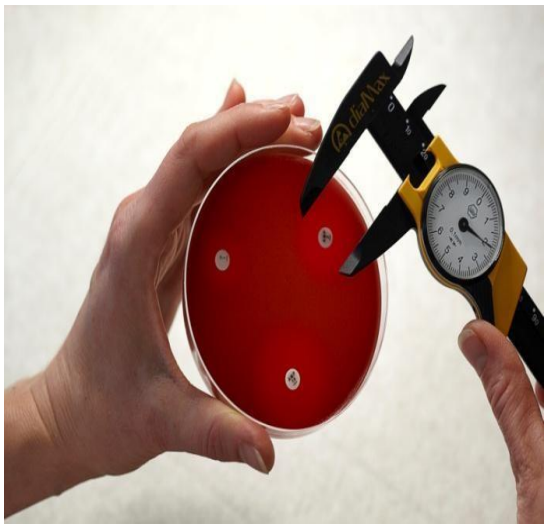


Рис.2. Измерениезон подавления роста на чашках с МХА-П

- Обнаруженные в пределах зоны подавления роста отдельные колонии необходимо суб-культивировать, провести идентификацию и при необходимости повторить процедуру определения чувствительности. Если подозрительные колонии не являются контаминантами, их необходимо учитывать при измерении зоны подавления роста (Рис. 3-7).



Рис.3. Зона подавления роста учитывается по внутреннему диаметру роста единичных колоний



Рис.4. Зона подавления роста отсутствует



Рис.5. Зона подавления роста учитывается по внутреннему диаметру роста единичных колоний



Рис.6. *E. coli c* БЛРС. Зона подавления роста отсутствует



Рис.7. *H. influenzae* с мутацией ПСБ. Зона подавления роста отсутствует

- При учете результатов определения чувствительности к АМП роящихся микроорганизмов, роение в зоне необходимо игнорировать и замер зоны производить по наиболее заметному внешнему диаметру (чаще всего проявляется для *Proteus* spp.) (Рис.8).

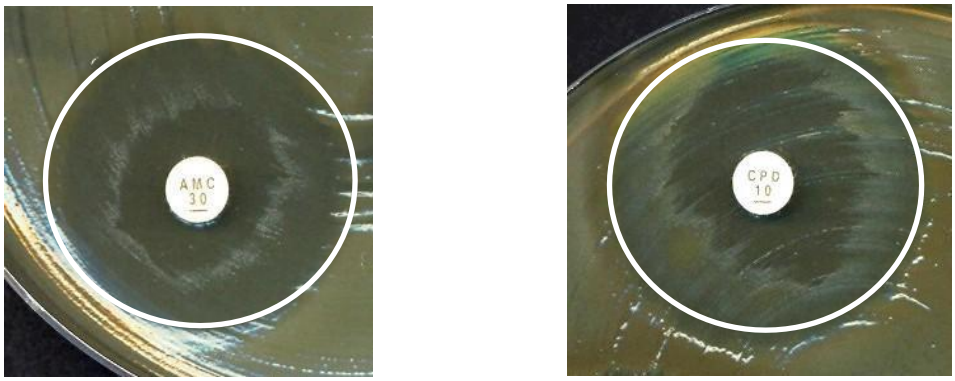


Рис.8. Измерение зон подавления роста роящихся бактерий

- Для уменьшения роения *Campylobacter jejuni* и *C. coli* чашки с питательной средой МХА-П следует подсушить перед инокуляцией (при 20-25°С в течение 10-12 ч или при 35°С, со снятой крышкой в течение 15 мин).

- В случае появления двойных зон подавления роста, необходимо проверить чистоту культуры и при необходимости, в случае контаминации, повторить исследование. Колонии, которые не являются контаминантами, должны быть приняты во внимание при учете результатов. В таких случаях, граница зоны подавления роста учитывается по внутреннему наименьшему диаметру (Рис. 9).

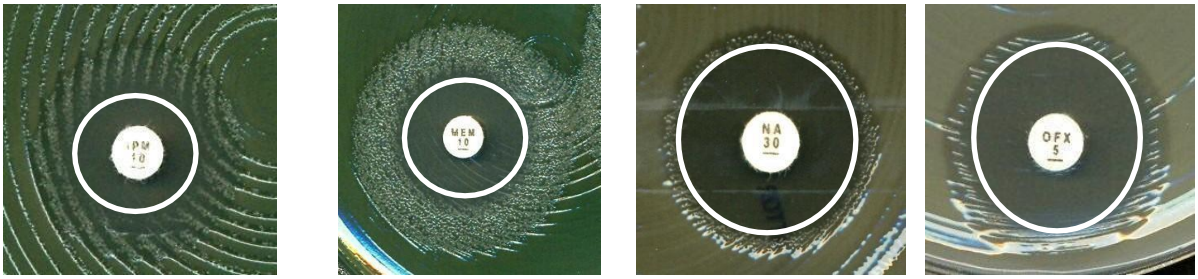


Рис.9. Учет двойных зон подавления роста

- Нечеткие (размытые) зоны подавления роста следует измерять на темном фоне на расстоянии примерно 30 см от глаз. Нельзя производить учет в проходящем свете или использовать для учета лупу. Учет размытых зон подавления роста для *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus* spp. необходимо производить по внутреннему краю наименее заметного роста бактерий (Рис.10, 11).

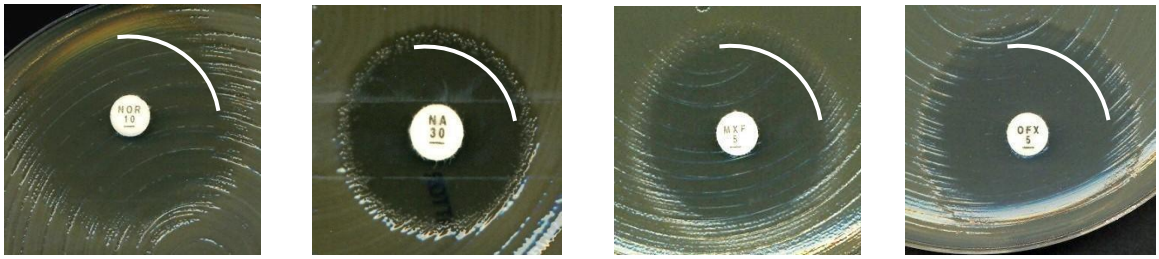


Рис. 10. Учет размытых зон подавления роста для *Enterobacteriaceae*



Рис. 11. Учет размытых зон подавления роста для *Staphylococcus* spp.

- Нечеткие зоны при определении чувствительности *S. pneumoniae*. При учете результатов мелкие колонии, заметные на чашке с расстояния 30 см от глаз учитывающего, необходимо принимать во внимание. Присутствие небольших колоний, вблизи края зоны подавления роста может быть связано с избыточной влажностью среды МХА-П, во избежание чего, чашки с агаром можно подсушивать перед использованием (Рис. 12).



Рис. 12. Учет размытых зон подавления роста для *S. pneumoniae*

- При определении чувствительности гемолитических бактерий необходимо дифференцировать зону подавление роста и зону гемолиза, что может вызвать определенные трудности:
    - β-гемолизины диффундируют в агар, поэтому обычно над зоной гемолиза нет роста микроорганизмов;
    - α-гемолизины не диффундируют в агар, поэтому гемолиз часто является маркером роста микроорганизмов.
    - Зоны подавления роста, сопровождающиеся α-гемолизом, наиболее характерны для *S. pneumoniae* при определении чувствительности к β-лактамам.
- β-гемолиз. Для облегчения учета зон подавления роста микроорганизмов на среде МХА-П, чашку следует рассматривать под углом. В зоне β-гемолиза рост как правило отсутствует (Рис. 13, 14).



Рис. 13. *S. pyogenes*



Рис. 14. *Streptococcus* группы C

- α-Гемолиз. Для облегчения учета зон подавления роста бактерий на среде МХА-П, чашку следует рассматривать под углом (Рис. 15, 16).



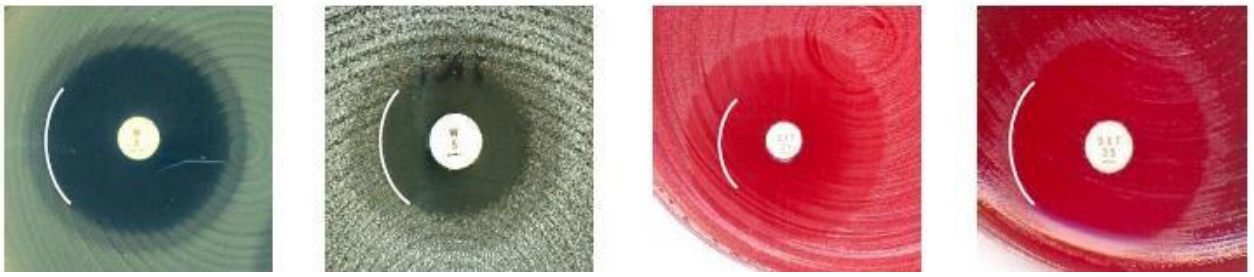
Рис. 15. Как правило, рост микроорганизмов наблюдается над всей зоной α-гемолиза. В этом случае учет зон подавления необходимо проводить по краю зоны α-гемолиза



Рис. 16. Однако в некоторых случаях зона α-гемолиза выходит за границы роста. Для облегчения учета зон подавления роста на среде МХА-П, чашку следует рассматривать под углом

3.8.1 Рекомендации по учету результатов определения чувствительности: частные случаи

- Триметоприм и ко-тримоксазол: общие рекомендации. При наличии двойной зоны подавления роста, учет проводится по внутренней зоне (Рис. 17). «Ввуалеобразный» рост и рост единичных колоний внутри зоны подавления роста не учитывается.



E. coli | Коагулазонегативный стафилококк | *Moraxella* | *Haemophilus*

Рис. 17. Учет зон подавления роста при исследовании чувствительности к триметоприму и ко-тримоксазолу

- *Stenotrophomonas maltophilia* и триметоприм-сульфаметоксазол. При оценке чувствительности *S. maltophilia* к ко-тримоксазолу часто формируется двойная зона подавления роста. Плотность роста во внутренней зоне может варьировать от легкой «дымки» до сплошного газона. Измерение проводится по внешнему краю зоны подавления роста. Тонкий рост внутри зоны не учитывается (Рис. 18).



Рис. 18. Учет проводится по любой различимой границе зоны подавления роста. Тонкий рост внутри зоны не учитывается. Изолят чувствительный (если d ≥16 мм)



Рис. 19. Полное отсутствие зоны подавления роста. Изолят резистентный

- *Enterobacteriaceae* и ампициллин. При использовании некоторых серий МХА внутри основной зоны подавления роста может появляться нежный рост в виде второй зоны. Этот рост следует игнорировать. При учете результатов только по внешней зоне различия в размерах зон между различными сериями не выявляются (Рис.20).



Рис. 20. Учет зон подавления роста при оценке чувствительности *Enterobacteriaceae* к ампициллину

- Энтерококки и ванкомицин. Зону подавления роста необходимо учитывать в проходящем свете. Четкий край зоны подавления роста и диаметр ≥12 мм свидетельствует о чувствительности изолята к ванкомицину (Рис. 21). Нечеткий край зоны подавления роста или рост изолированных колоний внутри зоны свидетельствуют о резистентности к ванкомицину (Рис. 22). Если край зоны подавления не четкий, но ее диаметр ≥12 мм, необходимо продолжить инкубацию до 24 ч. Заключение о чувствительности изолята к ванкомицину может быть сделано только после 24 ч инкубации.



Рис. 21. *E. faecalis* чувствительный к ванкомицину

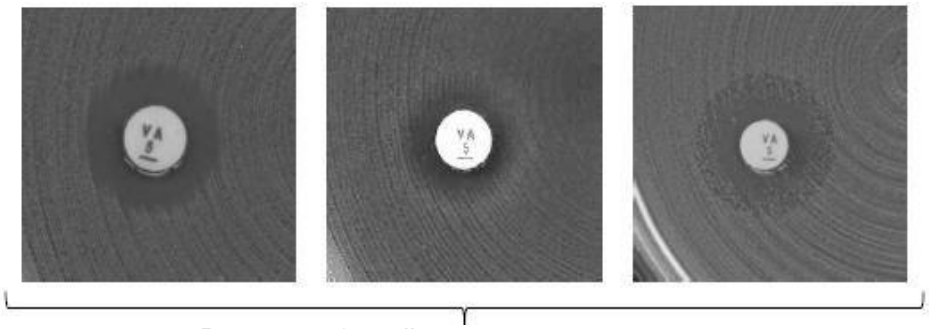


Рис. 22. *E. faecalis* устойчивый к ванкомицину

- *S. aureus* и бензилпенициллин. Зону подавления роста необходимо учитывать в проходящем свете. Для обнаружения пенициллиназы у *S. aureus* диско-диффузионный метод является более надежным, чем определение МПК при условии как можно более точной оценки краев зоны подавления роста (Рис. 23, 24).



Рис. 23. *S. aureus.* Четкий край зоны подавления роста и диаметр ≥26 мм. Устойчивый изолят



Рис.24. *S. aureus.* Размытая граница зоны подавления роста и диаметр ≥ 26 мм. Чувствительный изолят

- Индуцибельная резистентность стафилококков к клиндамицину. Об индуцибельной резистентности к клиндамицину свидетельствует наличие антагонизма между клиндамицином и макролидами. Для его выявления необходимо поместить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12-20 мм друг от друга (между краями дисков) (Рис. 25).

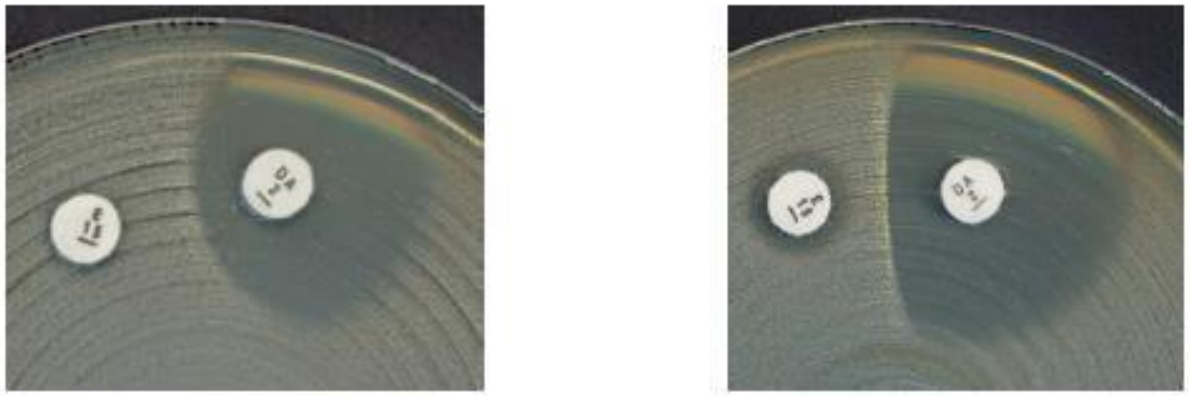


Рис. 25. Выявление индуцибельной резистентности стафилококков к клиндамицину (D феномен)

- Индуцибельная резистентность стрептококков к клиндамицину. Индуцибельная резистентность к клиндамицину может быть установлена при выявлении антагонизма между клиндамицином и макролидами. Для этого необходимо поместить диски с эритромицином и клиндамицином рядом, чтобы расстояние между краями дисков составляло 12-16 мм (Рис. 26).

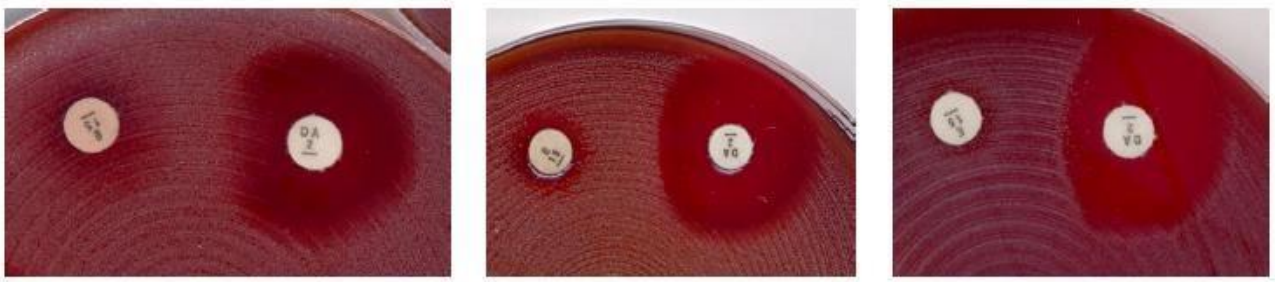


Рис. 26. Выявление индуцибельной резистентности стрептококков к клиндамицину (D феномен)

3.9 Интерпретация результатов

Сведения о пограничных значениях зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности бактерий к антимикробным препаратам представлены в Разделе II.

3.10 Контроль качества

- Для контроля качества оценки антибиотикочувствительности используют штаммы, указанные в Таблице 4. Большинство контрольных штаммов характеризуются чувствительностью к антибиотикам, но в некоторых случаях для подтверждения способности метода выявлять актуальные механизмы резистентности необходимо использовать устойчивые штаммы (Таблица 5). Эти штаммы могут быть получены из коллекций типовых культур или коммерческих источников.
- Контрольные штаммы необходимо хранить в условиях, обеспечивающих их жизнеспособность и стабильность фенотипа. Наиболее удобный метод – хранение в среде с добавлением глицерина при температуре -70°C. Неприхотливые микроорганизмы могут храниться при -20°C. Каждый контрольный штамм должен храниться в двух экземплярах, один для регулярного использования, а второй как резервный.
- Каждую неделю следует субкультивировать штамм из пробирки, предназначенной для регулярного использования на неселективной среде. После контроля чистоты культуры этот рассев можно использовать для подготовки контрольных штаммов на всю неделю. Культуры, жизнеспособность которых не сохраняется при хранении на чашках в течение 5-6 дней, следует пересевать ежедневно, но не более чем 5-6 раз в неделю.

- Целевые значения и допустимые диапазоны зон подавления роста контрольных штаммов представлены в таблицах 6-13.
- Контроль качества определения чувствительности с использованием набора рекомендованных контрольных штаммов необходимо проводить регулярно. Оптимальным является проведение контроля качества ежедневно, по крайней мере, для тех антибиотиков, которые включены в стандартные панели.
    - Результаты каждого исследования контрольного штамма следует сравнивать с результатами последних 20 исследований этого же контрольного штамма для своевременного выявления тенденции увеличения или уменьшения зон подавления роста по сравнению с целевыми значениями (Табл. 6-14). Результаты двух или более из 20 тестов, выходящие за рамки целевых значений, требуют проведения мероприятий для выяснения причин получения неправильных результатов.
    - Ежедневный контроль качества определения чувствительности необходимо проводить до получения удовлетворительных результатов: допустимым является отклонение от целевых значений не более одного из 20 результатов исследований. При получении стабильных результатов контроля качества, частота контрольных исследований может быть сокращена до одного раза в неделю.
    - В то же время, если при проведении контрольных исследований в подобном режиме (1 раз в неделю), результаты окажутся за пределами целевых значений, необходимо вернуться к ежедневному контролю качества для выяснения причин получения нестабильных результатов.
    - В дополнение к этому, контрольные исследования необходимо проводить при использовании новых партий реагентов, особенно каждой новой партии МХА. Изменения состава среды может привести к получению неправильных результатов; так для аминогликозидов критично содержание двухвалентных катионов, для тигециклина – содержание магния, для триметоприма-сульфометаксозола – содержание тимина, для эритромицина – значение pH.

Таблица 4. Контрольные штаммы микроорганизмов

Организм	Штамм	Характеристика
Escherichia coli	ATCC 25922 NCTC 12241 CIP 7624 DSM 1103 CCUG 17620 CECT 434	Чувствительные, дикий тип
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 27853 NCTC 12934 CIP 76110 DSM 1117 CCUG 17619 CECT 108	Чувствительные, дикий тип
Staphylococcus aureus	ATCC 29213 NCTC 12973 CIP 103429 DSM 2569 CCUG 15915 CECT 794	Слабые продуценты β-лактамаз
Enterococcus faecalis	ATCC 29212 NCTC 12697 CIP 103214 DSM 2570 CCUG 9997 CECT 795	Чувствительные, дикий тип
Streptococcus pneumoniae	ATCC 49619 NCTC 12977 CIP 104340 DSM 11967 CCUG 33638	Низкая устойчивость к пенициллину, опосредованная хромосомно-локализованными детерминантами
Haemophilus influenzae	NCTC 8468 CIP 5494 CCUG 23946	Чувствительные, дикий тип
Campylobacter jejuni	ATCC 33560 NCTC 11351 CIP 702 DSM 4688 CCUG 11284	Чувствительные, дикий тип.

Таблица 5. Дополнительные контрольные штаммы для детекции специфических механизмов резистентности

Организм	Штамм	Характеристика
Escherichia coli	ATCC 35218 NCTC 11954 CIP 102181 DSM 5564 CCUG 30600 CECT 943	Продуценты TEM-1, устойчивы к ампициллину
Klebsiella pneumoniae	ATCC 700603 NCTC 13368 CCUG 45421 CECT 7787	Штаммы-продуценты ESBL (SHV-18)
Staphylococcus aureus	NCTC 12493	*mecA*-положительный, гетеро-резистентный MRSA
Enterococcus faecalis	ATCC 51299 NCTC 13379 CIP 104676 DSM 12956 CCUG 34289	Высокий уровень устойчивости к аминогликозидам (HLAR) и ванкомицину (*vanB*-положительные)
Haemophilus influenza	ATCC 49247 NCTC 12699 CIP 104604 DSM 9999 CCUG 26214	β-лактамазо-негативные, устойчивые к ампициллину (BLNAR)

Таблица 6. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 (NCTC 12241, CIP 76.24, DSM 1103, CCUG 17620, CECT 434)

Диско-диффузионный метод: питательная среда – МХА; инокулюм – 0,5 по стандарту мутности МакФарланда; инкубация – обычная атмосфера, 35±1ºС, 18±2ч; учет результатов – чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете); при измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения[1]	Допустимые значения[2]		Целевые значения[1]	Допустимые значения[3]
Азтреонам	0,125	0,06-0,25	30	32	28-36
Амикацин	1-2	0,5-4	30	23	19-26
Амоксициллин	4	***2-8***	-	-	-
Амоксициллин-клавуланат[4]	4	2-8	20-10	21	18-24[5]
Ампициллин	4	2-8	10	19	15-22[5]
Ампициллин-сульбактам[6]	***2***	***1-4***	10-10	22	19-24[5]
Гентамицин	0,5	0,25-1	10	23	19-26
Дорипенем	0,03	0,016-0,06	10	31	27-35
Имипенем	0,125	0,06-0,25	10	29	26-32
Колистин	0,5-1	0,25-2	-	-	-
Левофлоксацин	0,016-0,03	0,008-0,06	5	33	29-37
Меропенем	0,016-0,03	0,008-0,06	10	31	28-34
Мециллинам	0,06-0,125	0,03-0,25	10	27	24-30
Моксифлоксацин	0,016-0,03	0,008-0,06	5	32	28-35
Налидиксовая кислота	2	1-4	30	25	22-28
Нетилмицин	-	≤0,5-1	10	***21***	***18-24***
Нитрофурантоин	8	4-16	100	***20***	***17-23***
Норфлоксацин	0,06	0,03-0,125	10	32	28-35
Офлоксацин	0,03-0,06	0,016-0,125	5	31	29-33
Пефлоксацин	-	-	5	***29***	***26-32***
Пиперациллин	2	1-4	30	***24***	***21-27***
Пиперациллин-тазобактам[7]	2	1-4	30-6	***24***	***21-27***
Полимиксин B[3]	-	0,25-2	-	-	-
Тигециклин[8]	0,125	0,03-0,25	15	24	20-27
Тикарциллин	8	4-16	75	27	24-30
Тикарциллин-клавуланат[4]	8	4-16	75-10	27	24-30
Тобрамицин	0,5	0,25-1	10	22	18-26
Триметоприм	1	0,5-2	5	25	21-28
Триметоприм-сульфаметоксазол[9]	≤0,5[2]	-	1,25-23,75	26	23-29
Фосфомицин[10]	1	0,5-2[3]	-	-	-
Хлорамфеникол	4	2-8	30	24	21-27
Цефадроксил	-	-	30	***17***	***14-20***
Цефалексин	8	4-16	30	***18***	***15-21***
Цефепим	0,03-0,06	0,016-0,125	30	34	31-37
Цефиксим	0,5	0,25-1	5	25	23-27
Цефокситин	4	2-8	30	26	23-29
Цефотаксим	0,06	0,03-0,125	5	***28***	***25-31***
Цефподоксим	0,5	0,25-1	10	26	23-28
Цефтазидим	0,125-0,25	0,06-0,5	10	***26***	***23-29***
Цефаролин	0,06	0,03-0,125[3]	5	***27***	***24-30***
Цефтибутен	0,25	0,125-0,5	30	31	27-35
Цефтобипрол	0,06	0,03-0,125[3]	IP	***Ba***	***Ba***
Цефтриаксон	0,06	0,03-0,125	30	32	29-35
Цефуроксим	4	2-8	30	23	20-26
Ципрофлоксацин	0,008	0,004-0,016	5	35	30-40
Эртапенем	0,008	0,004-0,016	10	33	29-36

[1] Рассчитано EUCAST.

[2] ISO 20776-1: 2006 (с обновлениями в соответствии с последней версией стандарта CLSI M100), кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST.

[3] CLSI, M100-S24, 2014; кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.

[4] Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавуланата 2 мг/л.

[5] Тонкий рост внутри зоны подавления роста, который выявляется при использовании некоторых серий МХА не учитывается.

[6] Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.

[7] Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.

[8] Для метода микроразведений питательная среда готовится в день исследования.

[9] Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.

[10] Определение чувствительности к фосфомицину проводится в присутствии глюкоза-6-фосфата (25 мг/л).

Ba – в процессе валидации

Таблица 7. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (NCTC 12903, CIP 76.110, DSM 1117, CCUG 17619, CECT 108)
Диско-диффузионный метод: питательная среда – МХА; инокулюм – 0,5 по стандарту мутности МакФарланда; инкубация – обычная атмосфера, 35±1ºС, 18±2ч; учет результатов – чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете); при измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения[1]	Допустимые значения[2]		Целевые значения[1]	Допустимые значения[3]
Азтреонам	4	2-8	30	26	23-29
Амикацин	2	1-4	30	22	18-26
Гентамицин	1	0,5-2	10	20	17-23
Дорипенем	0,25	0,125-0,5	10	32	28-35
Имипенем	2	1-4	10	24	20-28
Колистин	1-2	0,5-4	-	-	-
Левофлоксацин	1-2	0,5-4	5	23	19-26
Меропенем	0,5	0,25-1	10	30	27-33
Нетилмицин	2	0,5-8	10	***18***	***15-21***
Пиперациллин	2-4	1-8	-	-	-
Пиперациллин-тазобактам[5]	2-4	1-8	30-6	***26***	***23-29***
Полимиксин B[3]	-	0,5-2	-	-	-
Тикарциллин	16	8-32	-	-	-
Тикарциллин-клавуланат[6]	16	8-32	75-10	24	20-28
Тобрамцин	0,5	0,25-1	10	23	20-26
Фосфомицин[4]	4	2-8[3]	-	-	-
Цефепим	1-2	0,5-4	30	27	24-30
Цефтазидим	2	1-4	10	***24***	***21-27***
Ципрофлоксацин	0,5	0,25-1	5	29	25-33

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] ISO 20776-1: 2006 (с обновлениями в соответствии с последней версией стандарта CLSI M100), кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST.
[3] CLSI, M100-S24, 2014; кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.
[4] Определение чувствительности к фосфомицину проводится в присутствии глюкоза-6-фосфата (25 мг/л).
[5] Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.
[6] Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавуланата 2 мг/л.

Таблица 8. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 29213* (NCTC 12973, CIP 103429, DSM 2569, CCUG 15915, CECT 794)
*Слабый продуцент β-лактамазы

Диско-диффузионный метод: питательная среда – МХА; инокулюм – 0,5 по стандарту мутности МакФарланда; инкубация – обычная атмосфера, 35±1ºС, 18±2ч; учет результатов – чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете); при измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения[1]	Допустимые значения[2]		Целевые значения[1]	Допустимые значения[3]
Азитромицин	1	0,5-2	-	-	-
Амикацин	2	1-4	30	***21***	***18-24***
Ампициллин	-	-	2	***18***	***15-21***
Бензилпенициллин	0,5-1	0,25-2	1 ЕД	***15***	***12-18***
Ванкомицин	1	0,5-2	-	-	-
Гентамиицн	0,25-0,5	0,125-1	10	***22***	***19-25***
Даптомицин[4]	0,25-0,5	0,125-1	-	-	-
Доксициклин	0,25	0,125-0,5	-	-	-
Кларитромицин	0,25	0,125-0,5	-	-	-
Клиндамицин	0,125	0,06-0,25	2	***26***	***23-29***
Левофлоксацин	0,125-0,25	0,06-0,5	5	***26***	***23-29***
Линезолид	2	1-4	10	***24***	***21-27***
Миноциклин	0,125-0,25	0,06-0,5	30	***26***	***23-29***
Моксифлоксацин	0,03-0,06	0,016-0,125	5	***28***	***25-31***
Мупироцин	0,125	0,06-0,25	200	***34***	***31-37***
Нетилмицин	≤0,25[2]	-	10	***23***	***20-26***
Нитрофурантоин	16	8-32	100	***20***	***17-23***
Норфлоксацин	1	0,5-2	10	***21***	***18-24***
Офлоксацин	0,25-0,5	0,125-1	5	***24***	***21-27***
Рифампицин	0,008	0,004-0,016	5	***33***	***30-36***
Тейкопланин	0,5	0,25-1	-	-	-
Телаванцин[5]	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Тетрациклин	0,25-0,5	0,125-1	30	***27***	***23-31***
Тигециклин[6]	0,06-0,125	0,03-0,25	15	***22***	***19-25***
Тобрамицин	0,25-0,5	0,125-1	10	***23***	***20-26***
Триметоприм	2	1-4	5	***25***	***22-28***
Триметоприм-сульфаметоксазол[7]	≤0,5[2]	-	1,25-23,75	***29***	***26-32***
Фосфомицин[8]	1-2	0,5-4[9]	-	-	-
Фузидовая кислота	0,125	0,06-0,25	10	***29***	***26-32***
Хинупристин-далфопристин	0,5	0,25-1	15	***24***	***21-27***
Хлорамфеникол	4-8	2-16	30	***24***	***20-28***
Цефокситин	2	1-4	30	***27***	***24-30***
Цефтаролин	0,25	0,125-0,5[9]	5	***27***	***24-30***
Цефтобипрол	0,25-0,5	0,125-1[9]	IP	***Ва***	***Ва***
Ципрофлоксацин	0,25	0,125-0,5	5	***24***	***21-27***
Эритромицин	0,5	0,25-1	15	***26***	***23-29***

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] ISO 20776-1: 2006 (с обновлениями в соответствии с последней версией стандарта CLSI M100).
[3] Установлено и валидировано EUCAST.
[4] Определение чувствительности к даптомицину проводится в присутствии кальция (50 мг/л).
[5] Учитывая возможность связывания телаванцина пластиком, для определения чувствительности необходимо добавление в питательную среду 0,002% полисорбата-80 (Твин-80) для подавления процесса связывания. Обновленные пограничны значения установлены с 07.07.2014.
[6] Для метода микроразведений питательная среда готовится в день исследования.
[7] Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.
[8] Определение чувствительности к фосфомицину проводится в присутствии глюкоза-6-фосфата (25 мг/л).
[9] CLSI, M100-S24, 2014;. валидировано EUCAST.
Ва – в процессе валидации

Таблица 9. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (NCTC 12697, CIP 103214, DSM 2570, CCUG 9997, CECT 795)

Диско-диффузионный метод: питательная среда – МХА; инокулюм – 0,5 по стандарту мутности МакФарланда; инкубация – обычная атмосфера, 35±1ºС, 18±2ч; учет результатов – чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете); при измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения[1]	Допустимые значения[2]		Целевые значения[1]	Допустимые значения[3]
Ампициллин	1	0,5-2	2	***18***	***15-21***
Ванкомицин	2	1-4	5	***13***	***10-16***
Гентамицин	8	4-16	30[4]	***15***	***12-18***
Имипенем	1	0,5-2	10	***27***	***24-30***
Левофлоксацин	0,5-1	0,25-2	5	***22***	***19-25***
Линезолид	2	1-4	10	***22***	***19-25***
Нитрофурантоин	8	4-16	100	***21***	***18-24***
Норфлоксацин	4	2-8	10	***19***	***16-22***
Тейкопланин	0,5	0,25-1	30	***18***	***15-21***
Тигециклин[5]	0,06	0,03-0,125	15	***23***	***20-26***
Триметоприм	0,25	0,125-0,5[6]	5	***28***	***24-32***
Триметоприм-сульфаметоксазол[7]	≤0,5[2]	-	1,25-23,75	***30***	***26-34***
Хинупристин-далфопристин	4	2-8	15	***14***	***11-17***
Ципрофлоксацин	0,5-1	0,25-2	5	***22***	***19-25***

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] ISO 20776-1: 2006 (с обновлениями в соответствии с последней версией стандарта CLSI M100).
[3] Установлено и валидировано EUCAST.
[4] Диск для скрининга резистентности высокого уровня у энтерококков.
[5]Для метода микроразведений питательная среда готовится в день исследования.
[6] CLSI, M100-S24, 2014; валидировано EUCAST.
[7] Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.

Таблица 10. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619*/** (NCTC 12977, CIP 104340, DSM 11967, CCUG 33638)

* Умеренно-резистентный к пенициллину

** Учет результатов проводится по границе зоны подавления роста *S. pneumoniae*, а не по границе зоны подавления гемолиза. Для облегчения учета зоны подавления роста *S. pneumoniae* на среде МХА-П, чашку следует рассматривать под углом. Как правило, рост микроорганизмов наблюдается над всей зоной α-гемолиза. Однако в некоторых случаях зона α-гемолиза выходит за границы зоны роста.

Диско-диффузионный метод: питательная среда – МХА-П; инокулюм – 0,5 по стандарту мутности МакФарланда; инкубация –атмосфера с 5% CO_2, 35±1ºС, 18±2ч; учет результатов – чашку Петри поместить дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), снять крышку. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения[1]	Допустимые значения[2]		Целевые значения[1]	Допустимые значения[3]
Азитромицин	0,125	0,06-0,25	-	-	-
Амоксициллин	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Ампициллин	0,125	0,06-0,25	2	***28***	***25-31***
Бензилпенициллин	0,5	0,25-1	1 ЕД	***19***	***16-22***
Ванкомицин	0,25	0,125-0,5	5	***20***	***17-23***
Даптомицин[4]	0,125-0,25	0,06-0,5	-	-	-
Доксициклин	0,03-0,06	0,016-0,125	-	-	-
Дорипенем	0,06	0,03-0,125	10	***34***	***31-37***
Имипенем	0,06	0,03-0,125	10	***38***	***34-42***
Кларитромицин	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Клиндамицин	0,06	0,03-0,125	2	***25***	***22-28***
Левофлоксацин	1	0,5-2	5	***24***	***21-27***
Линезолид	0,5-1	0,25-2	10	***26***	***23-29***
Меропенем	0,125	0,06-0,25	10	***34***	***30-38***
Миноциклин	-	-	30	***28***	***25-31***
Моксифлоксацин	0,125	0,06-0,25	5	***27***	***24-30***
Нитрофурантоин	8	4-16	100	***28***	***25-31***
Норфлоксацин	4	2-8	10	***21***	***18-24***
Оксациллин	-	-	1	***11***	***8-14***
Офлоксацин	2	1-4	5	***21***	***18-24***
Рифампицин	0,03	0,016-0,06	5	***29***	***26-32***
Тейкопланин	-	-	30	***21***	***18-24***
Телитромицин	0,008-0,016	0,004-0,03	15	***30***	***27-33***
Тетрациклин	0,125-0,25	0,06-0,5	30	***31***	***28-34***
Тигециклин[4]	0,03-0,06	0,016-0,125	15	***27***	***24-30***
Триметоприм-сульфамеоксазол[5]	0,25-0,5	0,125-1	1,25-23,75	***23***	***20-26***
Хлорамфеникол	4	2-8	30	***27***	***24-30***
Цефаклор	2	1-4	30	***28***	***25-31***
Цефепим	0,06-0,125	0,03-0,25	30	***34***	***31-37***
Цефотаксим	0,06	0,03-0,125	5	***31***	***28-34***
Цефподоксим	0,06	0,03-0,125	10	***32***	***29-35***
Цефтаролин	0,016	0,008-0,03[6]	5	***Ва***	***Ва***
Цефтобипрол	0,016	0,004-0,03[6]	IP	***Ва***	***Ва***
Цефтриаксон	0,06	0,03-0,125	30	***35***	***32-38***
Цефуроксим	0,5	0,25-1	30	***31***	***28-34***
Ципрофлоксацин	-	-	5	***25***	***22-28***
Эритромицин	0,06	0,03-0,125	15	***29***	***26-32***
Эртапенем	0,06-0,125	0,03-0,25	10	***31***	***28-34***

[1] Рассчитано EUCAST.

[2] ISO 20776-1: 2006 (с обновлениями в соответствии с последней версией стандарта CLSI M100).

[3] Установлено и валидировано EUCAST.

[4] Для метода микроразведений питательная среда готовится в день исследования.

[5] Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.

[6] CLSI, M100-S24, 2014; и валидировано EUCAST.

Ва – в процессе валидации

Таблица 11. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Haemophilus influenzae* NCTC 8468[1] (CIP 54.94, CCUG 23946)

Диско-диффузионный метод: питательная среда – МХА-П; инокулюм – 0,5 по стандарту мутности МакФарланда; инкубация – атмосфера с 5% CO_2, 35±1ºС, 18±2ч; учет результатов – чашку Петри поместить дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), снять крышку. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.

АМП	**МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Диаметр зоны подавления роста (мм)**	
	Целевые значения[2]	**Допустимые значения**		**Целевые значения[2]**	**Допустимые значения[3]**
Амоксициллин-клавуланат	Примечание[1]	Примечание[1]	2-1	***20***	***17-23***
Ампициллин	Примечание[1]	Примечание[1]	2	***22***	***19-25***
Бензилпенициллин	Примечание[1]	Примечание[1]	1 ЕД	***16***	***13-19***
Дорипенем	Примечание[1]	Примечание[1]	10	***29***	***26-32***
Имипенем	Примечание[1]	Примечание[1]	10	***28***	***25-31***
Левофлоксацин	Примечание[1]	Примечание[1]	5	***35***	***32-38***
Меропенем	Примечание[1]	Примечание[1]	10	***31***	***28-34***
Миноциклин	Примечание[1]	Примечание[1]	30	***30***	***27-33***
Моксифлоксацин	Примечание[1]	Примечание[1]	5	***32***	***29-35***
Налидиксовая килоста	Примечание[1]	Примечание[1]	30	***30***	***27-33***
Офлоксацин	Примечание[1]	Примечание[1]	5	***33***	***30-36***
Рифампицин	Примечание[1]	Примечание[1]	5	***23***	***20-26***
Телитромицин	Примечание[1]	Примечание[1]	15	***18***	***15-21***
Тетрациклин	Примечание[1]	Примечание[1]	30	***31***	***28-34***
Триметоприм-сульфаметоксазол	Примечание[1]	Примечание[1]	1,25-23,75	***30***	***26-34***
Хлорамфеникол	Примечание[1]	Примечание[1]	30	***34***	***30-38***
Цефаклор	Примечание[1]	Примечание[1]	30	***27***	***24-30***
Цефепим	Примечание[1]	Примечание[1]	30	***32***	***29-35***
Цефиксим	Примечание[1]	Примечание[1]	5	***30***	***27-33***
Цефотаксим	Примечание[1]	Примечание[1]	5	***32***	***29-35***
Цефподоксим	Примечание[1]	Примечание[1]	10	***31***	***28-34***
Цефтаролин	Примечание[1]	Примечание[1]	5	-	-
Цефтибутен	Примечание[1]	Примечание[1]	30	***33***	***30-36***
Цефтриаксон	Примечание[1]	Примечание[1]	30	***37***	***33-41***
Цефуроксим	Примечание[1]	Примечание[1]	30	***28***	***25-31***
Ципрофлоксацин	Примечание[1]	Примечание[1]	5	***35***	***31-39***
Эритромицин	Примечание[1]	Примечание[1]	15	***15***	***12-18***
Эртапенем	Примечание[1]	Примечание[1]	10	***30***	***27-33***

[1] Согласно последним рекомендациям EUCAST штамм *H. influenzae* NCTC 8468 проявляет необычные ростовые свойства и в 2015 году будет заменен на штамм *H. influenzae* ATCC 49766. Предварительные целевые и дополнительные значения МПК для штамма *H. influenzae* ATCC 49766 представлены в таблице 12.

[2] Рассчитано EUCAST.

[3] Установлено и валидировано EUCAST.

Таблица 12. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 (NCTC 12975, CIP 103570, DSM 11970, CCUG 29539)

Диско-диффузионный метод: питательная среда – МХА-П; инокулюм – 0,5 по стандарту мутности МакФарланда; инкубация – атмосфера с 5% CO_2, 35±1ºС, 18±2ч; учет результатов – чашку Петри поместить дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), снять крышку. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения[1]	Допустимые значения[2]		Целевые значения	Допустимые значения
Азитромицин	***1***	***0,5-2***	-	-	-
Амоксициллин-клавуланат[3]	***0,25***	***0,125-0,5***	2-1	***Ва***	***Ва***
Ампициллин	***0,125***	***0,06-0,25***	2	***Ва***	***Ва***
Ампициллин-сульбактам[4]	***0,125***	***0,06-0,25***	-	-	-
Бензилпенициллин	-	-	1 ЕД	***Ва***	***Ва***
Доксициклин	***0,5***	***0,25-1***	-	-	-
Дорипенем	0,125	0,06-0,25[5]	10	***Ва***	***Ва***
Имипенем	0,5	0,25-1[5]	10	***Ва***	***Ва***
Кларитромицин	***8***	***4-16***	-	-	-
Левофлоксацин	***0,016***	***0,008-0,03***	5	***Ва***	***Ва***
Меропенем	0,06	0,03-0,125[5]	10	***Ва***	***Ва***
Миноциклин	***0,25***	***0,125-0,5***	30	***Ва***	***Ва***
Моксифлоксацин	***0,016***	***0,008-0,03***	5	***Ва***	***Ва***
		-	30		
Офлоксацин	***0,03***	***0,016-0,06***	5	***Ва***	***Ва***
Рифампицин	***0,5***	***0,25-1***	5	***Ва***	***Ва***
Рокситромицин	***8***	***4-16***	-	-	-
Телитромицин	***2***	***1-4***	15	***Ва***	***Ва***
Тетрациклин	***0,5***	***0,25-1***	30	***Ва***	***Ва***
Триметоприм-сульфаметоксазол[6]	***0,03***	***0,016-0,06***	1,25-23,75	***Ва***	***Ва***
Хлорамфеникол	***0,5***	***0,25-1***	30	***Ва***	***Ва***
Цефепим	***0,06***	***0,03-0,125***	30	***Ва***	***Ва***
Цефиксим	***0,03***	***0,016-0,06***	5	***Ва***	***Ва***
Цефотаксим	***0,008***	***0,004-0,016***	5	***Ва***	***Ва***
Цефподоксим	***0,06***	***0,03-0,125***	10	***Ва***	***Ва***
Цефтаролин	***0,008***	***0,004-0,016***	5	***Ва***	***Ва***
Цефтибутен	***0,03***	***0,016-0,06***	30	***Ва***	***Ва***
Цефтриаксон	***0,004***	***0,002-0,008***	30	***Ва***	***Ва***
Цефуроксим	0,5	0,25-1[5]	30	***Ва***	***Ва***
Ципрофлоксацин	***0,008***	***0,004-0,016***	5	***Ва***	***Ва***
Эритромицин	***4***	***2-8***	15	***Ва***	***Ва***
Эртапенем	0,03	0,016-0,06[5]	10	***Ва***	***Ва***

[1] Рассчитано EUCAST.

[2] Установлено и валидировано EUCAST.

[3] Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавуланата 2 мг/л.

[4] Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.

[5] CLSI, M100-S24, 2014; и валидировано EUCAST.

[6] Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.

Ва – в процессе валидации

Таблица 13. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Campylobacter jejuni* ATCC 33560 (NCTC 11351, CIP 702, DSM 4688, CCUG 11284)

Диско-диффузионный метод: питательная среда – МХА-П; инокулюм – 0,5 по стандарту мутности МакФарланда; инкубация – микроаэрофильные условия, 41±1ºС, 24 ч; учет результатов – чашку Петри поместить дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), снять крышку. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.Чашки с агаром МХА-П должны быть подсушены перед инокуляцией для уменьшения роения (при 20-25°С в течение 10-12 ч или при 35°С, со снятой крышкой в течение 15 мин).

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые Значения[1]	Допустимые значения[2]		Целевые значения[1]	Допустимые значения[2]
Ципрофлоксацин	Ва	Ва	5	***38***	***34-42***
Эритромицин	Ва	Ва	15	***31***	***27-35***
Тетрациклин	Ва	Ва	30	***34***	***30-38***

[1] Рассчитано EUCAST.

[2] Установлено и валидировано EUCAST

Ва – в процессе валидации

Литература

1. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical, M., and Infectious, D. (2000). Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. Clinical Microbiology and Infection *6*, 503-508.
2. Turnidge, J., Kahlmeter, G., and Kronvall, G. (2006). Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. Clin Microbiol Infect *12*, 418-425.
3. www.eucast.org
4. ISO 20776-1:2006 "Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1 : Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases
5. CLSI, M100-S24. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24.Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standsrds Institute; 2014.
6. Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.
7. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания.

Раздел II.

Пограничные значения МПК и зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности бактерий к антимикробным препаратам

Пояснения

1. Интерпретационные таблицы EUCAST содержат пограничные значения МПК (установленные или пересмотренные в 2012-2013 гг.) и соответствующие им пограничные значения диаметров зон подавления роста, которые используются для определения клинической категории чувствительности (чувствительный, умеренно-резистентный, резистентный). Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4.0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

2. Примечания, обозначенные цифрами, относятся к пограничным значениям МПК. Примечания, обозначенные буквами, относятся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.

3. Выделенные названия антибиотиков являются гиперссылками на пояснительные документы. Подчеркнутые пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста являются гиперссылками на разделы сайта, содержащие данные EUCAST по распределению МПК и диаметров зон подавления роста соответственно.

4. Документ представлен в виде незащищенного файла в формате Excel, что дает возможность пользователям изменить таблицы в соответствии с локальными условиями (перечень антибиотиков, используемых в лаборатории). Содержание отдельных ячеек не может быть изменено. Для того чтобы скрыть строку, следует выделить соответствующую строку, нажать на правую кнопку мыши и выбрать "Скрыть" из выпадающего списка. Для того, чтобы скрыть столбец, следует выполнить те же действия, выделив соответствующий столбец.

5. Диаметр зоны подавления роста "Ч ≥ 50 мм" - произвольно выбранное значение диаметра зоны подавления роста, находящееся за пределами измерений, которое соответствует пограничному значению МПК в тех случаях, когда изоляты "дикого типа" рассматриваются как умеренно-резистентные (означает, что изолятов, полностью чувствительных к данному антибиотику не существует).

6. Для упрощения чтения таблиц EUCAST, значения для категории "умеренно-резистентный" не приводятся. К категории "умеренно-резистентный" относятся значения, находящиеся в интервале между пограничными значениями Ч и Р. Например, пограничные значения МПК приведены как Ч ≤ 1 мг/л и Р > 8 мг/л; в этом случае категории "умеренно-резистентный" будут соответствовать значения МПК 2-8 (формально >1-8) мг/л; для диаметров зон подавления роста Ч ≥ 22 м и Р < 18 мм, категории "умеренно-резистентный" соответствуют значения 18-21 мм.

7. При определении чувствительности *Stenotrophomonas maltophilia* к триметоприму-сульфаметоксазолу, *S. aureus* к бензилпенициллину и энтерококков к ванкомицину для корректной интерпретации результатов диско-диффузионного метода крайне важно следовать особым правилам учета результатов. Для этого в конце соответствующих таблиц приведены фотографии, иллюстрирующие примеры учета результатов. Общие и некоторые частные инструкции по учету результатов приведены в Разделе 1, п. 2.8.

8. Для цефуроксима и фосфомицина приведены пограничные значения в зависимости от пути введения препарата (внутривенный или пероральный).

9. Общепринято использование для определения МПК двукратных разведений, выше и ниже концентрации 1 мг/л. При этом концентрации ниже 0,25 мг/л выражаются дробными числами с множеством десятичных знаков. Для упрощения используются следующие сокращения (выделены жирным шрифтом): 0,125→**0,12**, 0,0625→**0,06**, 0,03125→**0,03**, 0,015625→**0,015**, 0,0078125→**0,008**, 0,00390625→**0,004** и 0,001953125→**0,002** мг/л. Примечание. Если пограничная концентрация приведена как Ч ≤ 0,12 мг/л, изолят с МПК=0,125 мг/л относится к категории "чувствительный".

"-" – определение чувствительности не рекомендуется, так как представители данного вида характеризуются природной резистентностью к данному АМП (данный АМП не обладает активностью в отношении представителей вида). Изоляты могут оцениваться как Р без предварительного тестирования.

"НД" – не получено убедительных доказательств эффективности терапии инфекции, вызванной данным микроорганизмом. Отчет может включать значения МПК, но не будет сопровождаться клинической интерпретацией (Ч, УР или Р).
НП – не применимо
Ва – в процессе валидации

Рекомендации по использованию таблиц пограничных значений

Если в строке содержится название вида, пограничные концентрации, указанные в ней, применимы только для представителей этого вида (в данном примере - для *S. aureus*)

Значения для категории "умеренно-резистентный" не указаны. К категории УР относятся значения, находящиеся в интервале между пограничными значениями категорий Ч и Р. Если пограничные значения категорий Ч и Р равны, то категории УР не существует.
Антибиотик А: нет категории УР
Антибиотик В: УР 4 мг/л, 23-25 мм
Антибиотик П: УР: 1-2 мг/л, 24-29 мм

Диско-диффузионный метод (стандартизованный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда:
Инокулюм:
Инкубация:
Учет результатов:
Контроль качества:

Параметры диско-диффузионного метода для определения чувствительности и рекомендации по проведению контроля качества

Антимикробный препарат	Пограничные значения МПК(мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечание Примечания, отмеченные цифрами, относятся к пограничным значениям МПК Примечания, отмеченные буквами, относятся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Антимикробный препарат А	1[1]	1[1]	X	20[A]	20[A]	**1.** Комментарии для пограничных значений МПК **А**. Комментарии для пограничных значений ДДМ
Антимикробный препарат В, *S. aureus*	2	4	Y	26	23	
Антимикробный препарат С	НД	НД		НД	НД	
Антимикробный препарат D	-	-		-	-	
Антимикробный препарат Е	Ва	Ва		Ва	Ва	
Антимикробный препарат F (скрининг)	НП	НП		25	25	
Антимикробный препарат G	0.5	2	Z	30	24	

Пограничные значения для скрининга - т.е. для выявления изолятов, имеющих (и не имеющих) механизмы резистентности

Гиперссылки на сайт, содержащий данные по распределению значений МПК, выделены синим цветом

Не применимо

В процессе валидации

Пограничные значения не определены. Определение чувствительности проводить не рекомендуется

Гиперссылки на пояснительные документы

Не получено убедительных доказательств эффективности терапии инфекции, вызванной данным микроорганизмом.

Гиперссылки на сайт, содержащий данные по распределению значений диаметров зон подавления роста, выделены синим цветом

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Enterobacteriaceae*: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода

Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон

Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда

Инкубация: Обычная атмосфера, 35±1ºС, 18±2ч

Учет результатов: Чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.

Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
Бензилпенициллин	-	-		-	-	
Ампициллин	8[1]	8	**10**	14[A,B]	14[B]	**1/A**. Σ. Изоляты *E. coli*, *P. mirabilis* и некоторых других видов *Enterobacteriaceae* "дикого типа", не продуцирующие бета-лактамазы, могут расцениваться как чувствительные к аминопенициллинам. **B**. Не следует учитывать тонкий рост внутри зоны подавления роста, который может выявляться при использовании некоторых партий агара Мюллера-Хинтон.
Ампициллин-сульбактам	8[1,2]	8[2]	**10-10**	14[A,B]	14[B]	**2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л.
Амоксициллин	8[1]	8	**-**	Примечание C	Примечание C	**C.** Чувствительность оценивается по ампициллину.
Амоксициллин-клавуланат	8[1,3]	8[3]	**20-10**	19[A,B]	19[B]	**3.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавуланата – 2 мг/л.
Амоксициллин-клавуланат (только при неосложненных ИМП)	32[1,3]	32[3]	**20-10**	16[A,B]	16[B]	
Пиперациллин	8	16	**30**	20	17	
Пиперациллин-тазобактам	8[4]	16[4]	**30-6**	20	17	**4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л.
Тикарциллин	8	16	**75**	23	23	
Тикарциллин-клавуланат	8[3]	16[3]	**75-10**	23	23	**3.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавуланата – 2 мг/л.
Феноксиметилпенициллин	-	-		-	-	
Оксациллин	-	-		-	-	
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуклоксациллин	-	-		-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	8[5]	8[5]	**10**	15[E,F]	15[E,F]	**5/E**. Пограничные значения для мециллинама (пивмециллинама) применимы только для *E. coli, Klebsiella* spp. и *P. mirabilis.* **F**. При определении чувствительности *E. coli* отдельные колонии внутри зоны подавления роста не учитывают.

Цефалоспорины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
						1/А. Σ. Пограничные значения для цефалоспоринов в большинстве случаев позволяют выявить клинически значимые механизмы резистентности (включая продукцию ESBL и AmpC). Но при использовании этих пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие ESBL, могут быть отнесены к категориям Ч или УР к цефалоспоринам III-IV. В связи с этим выявление ESBL является строго рекомендуемым. Изоляты с подтвержденной продукцией ESBL должны учитываться как нечувствительные ко всем цефалоспоринам, поскольку, во-первых, рутинное определение МПК (или зон подавления роста) данных препаратов для ESBL-продуцирующих изолятов может быть недостаточно точным, особенно в области пограничных значений, и, во-вторых, имеющиеся данные не позволяют однозначно судить о том, что использование цефалоспоринов является эффективным в случае инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами ESBL.
Цефаклор	-	-		-	-	
Цефадроксил (только при неосложненных ИМП)	16	16	**30**	12	12	
Цефалексин (только при неосложненных ИМП)	16	16	**30**	14	14	
Цефазолин	-	-		-	-	
Цефепим	1	4	**30**	24	21	
Цефиксим (только при неосложненных ИМП)	1	1	**5**	17	17	
Цефотаксим	1	2	**5**	20	17	
Цефокситин (скрининг)[2]	НП	НП	**30**	19	19	**2.** Сравнение МПК цефокситина с эпидемиологической точкой отсечения (ECOFF) для изолятов "дикого типа" (≤ 8 мг/л) имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность для выявления AmpC-продуцирующих энтеробактерий, так как повышение МПК цефокситина может наблюдаться и в других случаях: при нарушении проницаемости клеточной стенки и при продукции некоторых карбапенемаз. В типичных случаях изоляты, не продуцирующие AmpC, относятся к "дикому типу", а продуценты плазмидно-кодируемых AmpC или гиперпродуценты хромосомных AmpC – к "недикому типу".
Цефподоксим (только при неосложненных ИМП)	1	1	**10**	21	21	
Цефтаролин	0,5	0,5	**5**	23	23	
Цефтазидим	1	4	**10**	22	19	
Цефтибутен (только при ИМП)	1	1	**30**	23	23	
Цефтриаксон	1	2	**30**	23	20	
Цефуроксим в/в	8[3]	8	**30**	18	18	**3.** Пограничные значения применимы только для *E. coli*, *P. mirabilis* и *Klebsiella* spp. при режиме дозирования 1,5 г х 3 р/сут.
Цефуроксим перорально (только при неосложненных ИМП)	8	8	**30**	18	18	

Карбапенемы[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
						1/А. Σ. Пограничные значения для карбапенемов в большинстве случаев позволяют выявить клинически значимые механизмы резистентности (включая продукцию различных карбапенемаз). Однако при использовании этих пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие карбапенемазы, могут быть отнесены к категориям Ч и УР. В связи с этим, а также учитывая особое значение карбапенемаз и тенденцию роста их распространенности (в основном среди нозокомиальных штаммов), выявление продукции карбапенемаз является строго рекомендуемым для всех изолятов с МПК меропенема >0.12 мг/л (зоной подавления роста <27 мм) или МПК эртапенема >0,12 мг/л (зоной подавления роста <25 мм). В случае выявления продукции карбапенемаз отчет о результате определения чувствительности должен включать комментарий о возможной нечувствительности изолята ко всем карбапенемам, поскольку, во-первых, рутинное определение МПК (или зон подавления роста) карбапенемов для карбапенемазопродуцирующих изолятов может быть недостаточно точным и воспроизводимым, особенно в области пограничных значений, и, во-вторых, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют однозначно судить о том, что использование карбапенемов (по крайней мере, в виде монотерапии) является эффективным в случае инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами карбапенемаз.
Дорипенем	1	2	**10**	24	21	
Эртапенем	0,5	1	**10**	25	22	
Имипенем[2]	2	8	**10**	22	16	**2.** Резистентность низкого уровня является характерой для видов *Morganella* spp., *Proteus* spp. и *Providencia* spp.
Меропенем	2	8	**10**	22	16	

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам[1]	1	4	**30**	24	21	**1. Σ.** Пограничные значения для азтреонама в большинстве случаев позволяют выявить клинически значимые механизмы резистентности (включая продукцию ESBL). Однако при использовании этих пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие ESBL, могут быть отнесены к категориям Ч или УР к азтреонаму. В связи с этим выявление ESBL является строго рекомендуемым. Изоляты, с подтвержденной продукцией ESBL, должны учитываться как нечувствительные к азтреонаму, поскольку, во-первых, рутинное определение МПК (или зон подавления роста) азтреонама для ESBL-продуцирующих изолятов может быть недостаточно точным и воспроизводимым, особенно в области пограничных значений, и, во-вторых, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют однозначно судить о том, что использование азтреонама (по крайней мере, в виде монотерапии) является эффективным в случае инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами ESBL.

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	0.5	1	**5**	22	19	
Ципрофлоксацин, *Salmonella* spp.[1]	0,06	0,06		A	A	**1**. Клинические данные свидетельствуют о низкой эффективности ципрофлоксацина при лечении системных инфекций, вызванных изолятами *Salmonella* spp. с резистентностью низкого уровня к ципрофлоксацину (МПК > 0,06 мг/л). В большинстве случаев это касается инфекций, вызванных *S. typhi*. Имеются данные о низкой эффективности терапии инфекций, вызванных и другими представителями рода *Salmonella*. **А**. Определение чувствительности с использованием диска с ципрофлоксацином, 5 мкг не позволяет надежно выявить резистентность низкого уровня у *Salmonella* spp. Для скрининга резистентности к ципрофлоксацину следует использовать диск с пефлоксацином, 5 мкг. **Примечание В.**
Пефлоксацин (скрининг), *Salmonella* spp.[1]	НП	НП	**5**	24[В]	24[В]	**В**. Чувствительность *Salmonella* spp. к ципрофлоксацину может быть оценена на основании результатов скрининга с пефлоксацином диско-диффузионным методом.
Левофлоксацин	1	2	**5**	22	19	
Моксифлоксацин	0,5	1	**5**	20	17	

Налидиксовая кислота (скрининг), *Salmonella* spp. [2/C]	Примечание 2	Примечание 2	**30**	Примечание C	Примечание C	**2/C.** Σ. Терапия инфекций, вызванных изолятами *Salmonella* spp. с МПК налидиксовой кислоты >16 мг/л (зоной подавления роста <16 мм), с использованием фторхинолонов может быть неэффективной. Скрининг с налидиксовой кислотой позволяет выявлять устойчивость низкого уровня к фторхинолонам, связанную с мутациями в мишени (GyrA), однако не позволяет выявлять некоторые плазмидно-опосредованные механизмы резистентности к ципрофлоксацину.
Норфлоксацин	0,5	1	**10**	22	19	
Офлоксацин	0,5	1	**5**	22	19	

Аминогликозиды[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
						1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз аминогликозидов, назначаемых 1 раз в сутки. Наиболее часто аминогликозиды используются в комбинации с бета-лактамными препаратами.
Амикацин	8	16	**30**	16	13	
Гентамицин	2	4	**10**	17	14	
Нетилмицин	2	4	**10**	15	12	
Тобрамицин	2	4	**10**	17	14	

Гликопептиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
Тейкопланин	**-**	-		-	-	
Телаванцин	-	-		-	-	
Ванкомицин	**-**	-		-	-	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин[1]	-	-		-	-	**1.** Азитромицин используется при лечении инфекций, вызванных *Salmonella typhi* (МПК ≤16 мг/л для изолятов "дикого типа") и *Shigella* spp.
Кларитромицин	-	-		-	-	
Эритромицин[1]	-	-		-	-	
Рокситромицин	-	-		-	-	
Телитромицин	-	-		-	-	
Клиндамицин	-	-		-	-	
Хинупристин-далфопристин	-	-		-	-	

Тетрациклины, глицилциклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин[2]	4[2]	8[2]	30	14[B]	11[B]	**2/B.** Σ. Пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S24). Изоляты, чувствительные к тетрациклину, также рассматриваются, как чувствительные к доксициклину. Некоторые изоляты, умеренно резистентные или резистентные к тетрациклину, могут сохранять чувствительность к доксициклину.
Тетрациклин[2]	4[2]	8[2]	30	15[B]	12[B]	**2/B.** Σ. Пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S24). Изоляты, чувствительные к тетрациклину, также рассматриваются, как чувствительные к доксициклину. Некоторые изоляты, умеренно резистентные или резистентные к тетрациклину, могут сохранять чувствительность к доксициклину.
Миноциклин	-	-		-	-	
Тигециклин[1]	1	2	15	18[A]	15[A]	**1**. Тигециклин имеет сниженную активность в отношении *Morganella spp., Proteus spp.* и *Providencia spp.* **A.** Значения диаметров зон подавления роста валидированы только для *E. coli*. Для других представителей семейства *Enterobacteriaceae* следует использовать только метод определения МПК.

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	8	8	**30**	17	17	
Колистин	2	2		A	A	**A.** Следует использовать только метод определения МПК.
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в	32	32		Ba	Ba	
Фосфомицин перорально (только при неосложненных ИМП)	32	32		Ba	Ba	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Линезолид	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Мупироцин	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	64[1]	64[1]	**100**	11[B]	11[B]	**1/B**. Пограничные значения применимы только для *E. coli*.
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	2	4	**5**	18	15	
Триметоприм-сульфаметоксазол[2]	2	4	**1,25-23,75**	16	13	**2**. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Pseudomonas* spp.: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35±1ºС, 18±2ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
Бензилпенициллин	-	-		-	-	
Ампициллин	-	-		-	-	
Ампициллин-сульбактам	-	-		-	-	
Амоксициллин	-	-		-	-	
Амоксициллин-клавуланат	-	-		-	-	
Пиперациллин[1]	16	16	**30**	18	18	**1.** Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (в комбинации с тазобактамом или без него, 4 г х 4).
Пиперациллин-тазобактам[1]	16[2]	16[2]	**30-6**	18	18	**2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л.
Тикарциллин[3]	16	16	**75**	18	18	**3.** Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (в комбинации с клавуланатом или без него, 3 г х 4).
Тикарциллин-клавуланат[3]	16[4]	16[4]	**75-10**	18	18	**4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавуланата – 2 мг/л.
Феноксиметилпенициллин	-	-		-	-	
Оксациллин	-	-		-	-	
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуклоксациллин	-	-		-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор	-	-		-	-	
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		-	-	
Цефазолин	-	-		-	-	
Цефепим	8[1]	8	30	19	19	**1.** Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз.
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	-	-		-	-	
Цефокситин	НП	НП		НП	НП	
Цефподоксим	-	-		-	-	
Цефтаролин	-	-		-	-	
Цефтазидим	8[1]	8	10	16	16	
Цефтибутен	-	-		-	-	
Цефтриаксон	-	-		-	-	
Цефуроксим в/в	-	-		-	-	
Цефуроксим перорально	-	-		-	-	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем	1[1]	2	10	25	22	**1.** Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз.
Эртапенем	-	-		-	-	
Имипенем	4[1]	8	10	20	17	
Меропенем	2	8	10	24	18	

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	1	16[1]	**30**	50	16	**1.** Пограничное значение для категории "резистентный" установлено на основании данных, полученных при использовании высоких доз. Пограничное значение между категориями "чувствительный" и "умеренно-резистентный" позволяет оценить изоляты "дикого типа" как умеренно-резистентные.

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	0.5	1	**5**	25	22	
Левофлоксацин	1	2	**5**	20	17	
Моксифлоксацин	-	-		-	-	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП		НП	НП	
Норфлоксацин	-	-		-	-	
Офлоксацин	-	-		-	-	

Аминогликозиды[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
						1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз аминогликозидов, назначаемых 1 раз в сутки. Наиболее часто аминогликозиды используются в комбинации с бета-лактамными препаратами.
Амикацин	8	16	**30**	18	15	
Гентамицин	4	4	**10**	15	15	
Нетилмицин	4	4	**10**	12	12	
Тобрамицин	4	4	**10**	16	16	

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Тейкопланин	-	-		-	-	
Телаванцин	-	-		-	-	
Ванкомицин	-	-		-	-	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	-	-		-	-	
Кларитромицин	-	-		-	-	
Эритромицин	-	-		-	-	
Рокситромицин	-	-		-	-	
Телитромицин	-	-		-	-	
Клиндамицин	-	-		-	-	
Хинупристин-далфопристин	-	-		-	-	

Тетрациклины, глицилциклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	-	-		-	-	
Тетрациклин	-	-		-	-	
Миноциклин	-	-		-	-	
Тигециклин	-	-		-	-	

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	-	-		-	-	
Колистин	4	4		Примечание А	Примечание А	**А.** Следует использовать только метод определения МПК.
Полимиксин В	2	4		Примечание А	Примечание А	Σ Пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S24).
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в[1]	-	-		-	-	**1.** Отдельные наблюдения позволяют предположить возможную эффективность комбинаций фосфомицина и других антимикробных препаратов для терапии инфекций, вызванных изолятами "дикого типа" (ECOFF: ДТ ≤ 128 мг/л).
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Линезолид	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Мупироцин	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-		-	-	

Таблица 3. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Stenotrophomonas maltophilia*: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

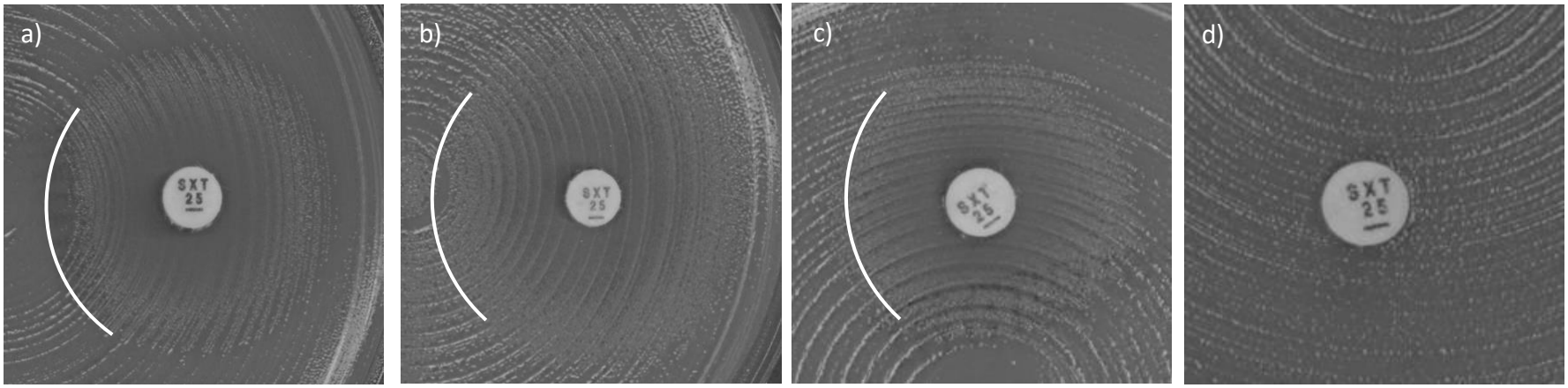
Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35±1ºС, 18±2ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления 80% видимого роста.
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922

В настоящее время пограничные значения EUCAST установлены только для триметоприма-сульфаметоксазола. Дополнительная информация содержится в пояснении

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	4	4	**1,25-23,75**	16[A]	16[A]	**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму. **А.** Тонкий рост внутри зоны подавления роста не учитывается (см. рисунок ниже).



Варианты зон подавления роста при определении чувствительности *Stenotrophomonas maltophilia* к триметоприму-сульфаметоксазолу.

a-c) Измерение проводится по внешнему краю зоны подавления роста. Если диаметр зоны ≥ 16 мм, изолят рассматривается как чувствительный.

d) Зона подавления роста отсутствует.

Микрорганизм

Stenotrophomonas maltophilia –микроорганизм, широко распространенный в окружающей среде. Выделение его из клинического материала пациентов чаще всего свидетельствует о колонизации,

однако в редких случаях *S. maltophilia* может являться причиной развития инфекций, особенно у пациентов с иммуносупрессией или муковисцидозом.

Резистентность к АМП

Множественные эффлюксные системы и модификации белков внешней мембраны приводят к резистентности различного уровня к широкому кругу АМП. Хромосомно-кодируемые бета-лактамазы гидролизуют все бета-лактамные соединения, включая карбапенемы. В подавляющем большинстве случаев изоляты *S. maltophilia* продуцируют аминогликозид-ацетил-трансферазу, а также имеют SmQnr гены, экспрессия которых обуславливает снижение чувствительности к фторхинолонам [3]. Также, резистентность ко многим АМП, включая триметоприм-сульфаметоксазол (ко-тримоксазол), может быть связана с приобретением новых генов [17]. Кроме того, эффективность антимикробных препаратов снижается за счет образования биопленок.

Терапия

Ко-тримоксазол является препаратом с наиболее подтвержденной клинической активностью и единственным препаратом, для которого установлены пограничные значения EUCAST.

Если ко-тримоксазол не может быть использован для терапии из-за резистентности или непереносимости сульфанилнамидов выбор терапии становиться проблематичным. В этих случаях возможно применение различных комбинаций антимикробных препаратов, включающих тикарциллин-клавуланат, миноциклин, тигециклин, колистин, хлорамфеникол и цефалоспорины [5].

Согласно данным опубликованных клинических случаев, хорошей клинической эффективностью обладают фторхинолоны (при системных инфекциях, вызванных *S. maltophilia*, клиническая эффективность терапии фторхинолонами отмечена в 81,4% из 43 случаев по сравнению с 81,7% из 60 случаев терапии триметоприм-сульфаметоксазолом). Левофлоксацин и моксифлоксацин более активны *in vitro*, чем ципрофлоксацин. Кроме того, i*n vitro*, обнаружен синергизм между рядом β-лактамов и ципрофлоксацином при МПК ципрофлоксацина ≤ 16 мг/л [10, 14, 15, 18].

Теоретическое обоснование и данные *in vitro* исследований, позволяют предполагать возможную активность азтреонама в комбинации с препаратами, содержащими клавуланат (амоксициллин-клавуланат или тикарциллин-клавуланат [7, 11]. Однако, клинические наблюдения, подтверждающие эти результаты, полученные *in vitro*, крайне ограничены [4,6].

Определение чувствительности к АМП

Определение чувствительности *S. maltophilia* затруднительно, так как на результаты оказывает существенное влияние температура инкубации, используемые среды и методика исследования (разведения в агаре, микроразведения в бульоне, диско-диффузионный метод, метод градиентной диффузии) [1, 2, 8,9, 12, 13, 16,19]. Результаты определения чувствительности, за исключением ко-тримоксазола, должны оцениваться с осторожностью, так как нет доказательств взаимосвязи между результатами определения чувствительности и клиническими.

Результаты определения чувствительности к ко-тримоксазолу характеризуются большей воспроизводимостью по сравнению с результатами исследования других АМП. Определение чувствительности к ко-тримоксазолу можно проводить диско-диффузионным методом и методом градиентной диффузии [8,12,13,16]. Следует учитывать зону подавления 80% видимого роста.

Литература

1. Bonfiglio, G. and D. M. Livermore. Effect of media composition on the susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to beta-lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 1991; 28: 837-842.
2. Carroll, K. C., S. Cohen, R. Nelson, D. M. Campbell, J. D. Claridge, M. W. Garrison, J. Kramp, C. Malone, M. Hoffmann, and D. E. Anderson. Comparison of various in vitro susceptibility methods for testing *Stenotrophomonas maltophilia*. Diag Microbiol Infect Dis 1998; 32: 229-235.
3. Crossman, L. C., V. C. Gould, J. M. Dow, G. S. Vernikos, A. Okazaki, M. Sebaihia, D. Saunders, C. Arrowsmith, T. Carver, N. Peters, E. Adlem, A. Kerhornou, A. Lord, L. Murphy, K. Seeger, R. Squares, S. Rutter, M. A. Quail, M. A. Rajandream, D. Harris, C. Churcher, S. D. Bentley, J. Parkhill, N. R. Thomson, and M. B. Avison. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants.
Genome Biol 2008; 9: R74.
4. Downhour, N. P., E. A. Petersen, T. S. Krueger, K. V. Tangella, and D. E. Nix. Severe cellulitis/myositis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. Ann Pharmacother 2002; 36: 63-66.
5. Falagas, M. E., P. E. Valkimadi, Y. T. Huang, D. K. Matthaiou, and P. R. Hsueh. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. J AntimicrobChemother 2008; 62: 889-894.
6. Garcia Sanchez, J. E., M. L. Vazquez Lopez, A. M. Blazquez de Castro, J. A. Perez Simon, N. G. Gutierrez, I. T. Martin, and J. A. Garcia-Rodriguez. Aztreonam/clavulanic acid in the treatment of serious infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in neutropenic patients: case reports. J Chemother 1997; 9: 238-240.
7. Garcia-Rodriguez, J. A., J. E. Garcia Sanchez, J. L. Munoz Bellido, M. I. Garcia Garcia, and E. Garcia Sanchez. Kinetics of antimicrobial activity of aztreonam/clavulanic acid (2:1) against *Xanthomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 1991; 27: 552-554.
8. Gulmez, D., A. Cakar, B. Sener, J. Karakaya, and G. Hascelik. Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for *Stenotrophomonas maltophilia* and results of synergy testing. J Infect Chemother 2010; 16: 322-328.
9. Hawkey, P. M., D. Birkenhead, K. G. Kerr, K. E. Newton, and W. A. Hyde. Effect of divalent cations in bacteriological media on the susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to imipenem, with special reference to zinc ions [see comments]. J Antimicrob Chemother 1993; 31: 47-55.
10. Isenberg, H. D., P. Alperstein, and K. France. In vitro activity of ciprofloxacin, levofloxacin, and trovafloxacin, alone and in combination with b-lactams, against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia*. Diag Microbiol Infect Dis 1999; 33: 81-86.
11. Kataoka, D. and Y. Tanaka. The combination of aztreonam and cefozopran against *Stenotrophomonas maltophilia*. J Infect Chemother 2004; 10: 62-64.
12. Masgala, A., I. Galani, M. Souli, and H. Giamarellou. Discrepancies between various methods in susceptibility testing and epidemiological analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. Cent Eur J Public Health 2010; 18: 119-123.
13. Nicodemo, A. C., M. R. Araujo, A. S. Ruiz, and A. C. Gales. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 604-608.
14. Poulos, C. D., S. O. Matsumura, B. M. Willey, D. E. Low, and A. McGeer. In vitro activities of antimicrobial combinations against *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2220-2223.
15. San, G. P., J. Zhou, S. Tabibi, Y. Chen, M. Trauzzi, and L. Saiman. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 168-171.
16. Tatman-Otkun, M., S. Gurcan, B. Ozer, B. Aydoslu, and S. Bukavaz. The antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates using three different methods and their genetic relatedness. BMC Microbiol 2005; 5: 24.
17. Toleman, M. A., P. M. Bennett, D. M. Bennett, R.N. Jones, and T. R. Walsh. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. Emerg Infect Dis 2007; 13: 559-565.
18. Valdezate, S., A. Vindel, F. Baquero, and R. Canton. Comparative in vitro activity of quinolones against *Stenotrophomonas maltophilia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 908-911.
19. Wheat, P. F., T. G. Winstanley, and R. C. Spencer. Effect of temperature on antimicrobial susceptibilities of *Pseudomonas maltophilia*. J Clin Pathol 1985; 38: 1055-1058.

Таблица 4. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Burkholderia cepacia* complex: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

В настоящее время EUCAST не рекомендует проводить рутинное определение чувствительности для представителей *Burkholderia cepacia* complex. Дополнительная информация содержится в пояснении

Пояснение

Микроорганизм

B. cepacia complex (BCC) – группа близкородственных видов бактерий, повсеместно распространенных в окружающей среде и особенно часто обнаруживаемых в почве и воде [1-4]. Имеют клиническое значение преимущественно при хронических инфекционных заболеваниях легких у пациентов с муковисцидозом, но так же могут быть причиной инфекции у пациентов с иммуносупрессией, включая пациентов с хроническим гранулематозом.

Резистентность к АМП

Бактерии группы BCC резистентны ко многим антимикробным препаратам. Отсутствие локусов для связывания на липополисахаридах (клеточной стенки) является причиной их природной резистентности к катионоактивным антимикробным препаратам, полимиксинам и аминогликозидам [5]. Изоляты BCC также могут быть резистентны ко многим или всем доступным β-лактамным препаратам из-за сочетания таких механизмов, как снижение проницаемости и продукция индуцибельных хромосомных β-лактамаз [6-7]. Кроме природно обусловленной пониженной проницаемости внешней мембраны, описана как минимум одна система эффлюкса, которая приводит к природной резистентности к тетрациклинам, хлорамфениколу и ципрофлоксацину [9]. Возможное присутствие этих механизмов резистентности означает, что полирезистентность бактерий группы BCC является широко распространенным явлением. Результаты одного из исследований свидетельствуют, что 50% изолятов были резистентны *in vitro* ко всем 10 из протестированных АМП, которые широко используются на практике [10].

Терапия

Результаты недавно опубликованного Кокрановского систематического обзора свидетельствуют об отсутствии достаточного количества доказательных данных для создания рекомендаций по выбору оптимальных режимов антибактериальной терапии инфекций, вызванных представителями группы *B. cepacia* complex, у пациентов с муковисцидозом. Врач должен оценивать каждого пациента индивидуально, принимая во внимание результаты определения чувствительности выделенного изолята к АМП, полученные *in vitro*, предшествующие клинические наблюдения и свой собственный опыт [11]. К сожалению, в настоящее время нет достаточного количества доказательств взаимосвязи между результатами определения чувствительности *in vitro* ко всем специфичным АМП и клиническими исходами. Возможно, это связано с несоответствием между экспрессией механизмов резистентности *in vitro* и *in vivo* в связи с известной способностью бактерий группы BCC к формированию биопленки *in vivo*, а также к проникновению и выживанию внутри эпителиальных клеток и макрофагов [12]. В связи с тем, что при инфекциях, вызванных бактериями группы BCC, часто назначаются комбинации антимикробных препаратов, как при лечении смешанных инфекций, оценить корреляцию между исходом терапии и специфической активностью конкретного препарата в отношении данного возбудителя не представляется возможным.

Определение чувствительности к АМП

В настоящее время установить пограничные значения МПК для BCC не представляется возможным, так как:
- не установлена взаимосвязь между МПК и клиническими исходами;
- бактерии группы BCC часто обнаруживают в составе смешанных микробных ассоциаций;
- значения МПК для клинически значимых антимикробных препаратов находятся в широком диапазоне, который охватывает и неспецифические фармакодинамические пограничные концентрации.

Поэтому значения эпидемиологической точки отсечения (ECOFF) не может использоваться ни для выделения популяции дикого типа, ни для разграничения популяции на чувствительную и резистентную.

Выбор методологии определения чувствительности к АМП является затруднительным, так как:
- определение МПК методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтон в соответствии со стандартом ИСО обеспечивает получение воспроизводимых результатов;
- определение МПК методом градиентной диффузии (эпсилометрический тест) характеризуется меньшей воспроизводимостью по сравнению с методом микроразведений в бульоне;
- выявлена низкая корреляция между значениями МПК, полученными методом микроразведений в бульоне согласно стандарту ИСО, и диаметрами зон подавления роста, полученными при использовании методологии EUCAST (на агаре Мюллера-Хинтон) или BSAC (на агаре Изосенситест (Isosensitest)).

Рекомендации

Так как только метод микроразведений в бульоне, выполняемый в соответствии со стандартом ИСО, обеспечивает получение воспроизводимых значений МПК (метод градиентной диффузии и диско-диффузионный метод не дают воспроизводимых результатов), в настоящее время не представляется возможным рекомендовать определение чувствительности бактерий группы BCC для выбора антимикробного препарата для терапии инфекций, вызванных данным возбудителем.

Литература

1. Coenye, T., P. Vandamme, J. R. Govan, and J. J. Lipuma . 2001. Taxonomy and identification of the *Burkholderia cepacia* complex. J.Clin.Microbiol. 39:3427-3436.doi:10.1128/JCM.39.10.3427-3436.2001 [doi].
2. Vanlaere, E., J. J. Lipuma, A. Baldwin, D. Henry, B. E. De, E. Mahenthiralingam, D. Speert, C.Dowson, and P. Vandamme. 2008. *Burkholderia latens* sp. nov., *Burkholderia diffusa* sp. nov., *Burkholderia arboris* sp. nov., *Burkholderia seminalis* sp. nov. and *Burkholderia metallica* sp. nov., novel species within the *Burkholderia cepacia* complex. Int.J.Syst.Evol.Microbiol.58:1580-1590.doi:58/7/1580[pii];
10.1099/ijs.0.65634-0 [doi].
3. Vanlaere, E., A. Baldwin, D. Gevers, D. Henry, B. E. De, J. J. Lipuma, E. Mahenthiralingam, D. P. Speert, C. Dowson, and P. Vandamme. 2009. Taxon K, Taxon K, a complex within the *Burkholderia cepacia* complex, comprises at least two novel species, *Burkholderia contaminans* sp. nov. and *Burkholderia lata* sp. nov. Int.J.Syst.Evol.Microbiol. 59:102-111. doi:59/1/102 [pii];10.1099/ijs.0.001123-0 [doi].
4. Mahenthiralingam, E., A. Baldwin, and C. G. Dowson. 2008. *Burkholderia cepacia* complex bacteria: opportunistic pathogens with important natural biology. J.Appl.Microbiol. 104:1539-1551. doi:JAM3706 [pii];10.1111/j.1365-2672.2007.03706.x [doi].
5. Cox, A. D. and S. G. Wilkinson. 1991. Ionizing groups in lipopolysaccharides of *Pseudomonas cepacia* in relation to antibiotic resistance. Mol.Microbiol. 5:641-646.
6. Poirel, L., J. M. Rodriguez-Martinez, P. Plesiat, and P. Nordmann. 2009. Naturally occurring Class A ss-lactamases from the *Burkholderia cepacia* complex. Antimicrob.Agents Chemother. 53:876-882. doi:AAC.00946-08 [pii];10.1128/AAC.00946-08 [doi].
7. Papp-Wallace, K. M., M. A. Taracila, J. A. Gatta, N. Ohuchi, R. A. Bonomo, and M. Nukaga. 2013. Insights into beta-Lactamases from *Burkholderia* spp., Two Phylogenetically Related Yet Distinct Resistance Determinants. J.Biol.Chem. doi:M113.458315 [pii];10.1074/jbc.M113.458315 [doi].
8. Hancock, R. E. 1998. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. Clin.Infect.Dis. 27 Suppl 1:S93-S99.
9. Burns, J. L., C. D. Wadsworth, J. J. Barry, and C. P. Goodall . 1996. Nucleotide sequence analysis of a gene from *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* encoding an outer membrane lipoprotein involved in multiple antibiotic resistance. Antimicrob.Agents Chemother. 40:307-313.
10. Aaron, S. D., W. Ferris, D. A. Henry, D. P. Speert, and N. E. Macdonald. 2000. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*. Am.J.Respir.Crit Care Med. 161:1206-1212.
11. Horsley, A. and A.M. Jones. 2012. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. Cochrane.Database.Syst.Rev. 10:CD009529. doi:10.1002/14651858.CD009529.pub2 [doi].
12. Sajjan, U.S., J.H. Yang, M.B. Hershenson, and J.J. Lipuma. 2006. Intracellular trafficking and replication of *Burkholderia cenocepacia* in human cystic fibrosis airway epithelial cells. Cell Microbiol.
8:1456-1466. doi:CMI724 [pii];10.1111/j.1462-5822.2006.00724.x [doi].

Таблица 5. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Acinetobacter* spp.: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35±1ºС, 18±2ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

Пенициллины[1] и сульбактам	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
						1. Определение чувствительности *Acinetobacter* spp. к пенициллинам не обеспечивает получения достоверных результатов. В большинстве случаев *Acinetobacter* spp. резистентны к пенициллинам.
Бензилпенициллин	-	-		-	-	
Ампициллин	-	-		-	-	
Амоксициллин-сульбактам[2/A]	8/4[2]	16/8[2]	**10/10**	15[A]	12[A]	**2/A. Σ.** Пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S24). Большинство изолятов *Acinetobacter* spp. резистентны к ампицилллину. При наличии чувствительности сульбактам-содержащие препараты могут использоваться в максимально высоких дозах, обычно в комбинации с другими антибиотиками.
Сульбактам	4	8		-	-	**2. Σ.**
Амоксициллин	-	-		-	-	
Амоксициллин-клавуланат	-	-		-	-	
Пиперациллин	НД	НД		НД	НД	
Пиперациллин-тазобактам	НД	НД		НД	НД	
Тикарциллин	НД	НД		НД	НД	
Тикарциллин-клавуланат	НД	НД		НД	НД	
Феноксиметилпенициллин	-	-		-	-	
Оксациллин	-	-		-	-	
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуклоксациллин	-	-		-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
						1. Σ. EUCAST не рекомендует проводить определение чувствительности *Acinetobacter* spp. к цефалоспоринам, учитывая их низкую природную активность в отношении большинства представителей данного рода. Ниже представлены пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S24). В случае выявления чувствительности *in vitro* цефалоспорины могут использоваться в максимально высоких дозах в комбинации с другими антибиотиками.
Цефаклор	-	-		-	-	
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		-	-	
Цефазолин	-	-		-	-	
Цефепим	8	16	**30**	18	15	Σ
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	8	32		-	-	Σ
Цефокситин	-	-		-	-	
Цефподоксим	-	-		-	-	
Цефтаролин	-	-		-	-	
Цефтазидим	8	16		-	-	Σ
Цефтибутен	-	-		-	-	
Цефтриакон	-	-		-	-	
Цнфуроксим в/в	-	-		-	-	
Цефуроксим перорально	-	-		-	-	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем	1[1]	2	**10**	23	20	**1.** Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (применимы при использовании высоких доз).
Эртапенем	-	-		-	-	
Имипенем	2[1]	8	**10**	23	17	
Меропенем	2	8	**10**	21	15	

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	-	-		-	-	

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	1	1	5	21	21	
Левофлоксацин	1	2	5	21	18	
Моксифлоксацин	-	-		-	-	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП		НП	НП	
Норфлоксацин	-	-		-	-	
Офлоксацин	-	-		-	-	

Аминогликозиды[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
						1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз аминогликозидов, назначаемых 1 раз в сутки. Наиболее часто аминогликозиды используются в комбинации с β-лактамными препаратами.
Амикацин	8	16	30	18	15	
Гентамицин	4	4	10	17	17	
Нетилмицин	4	4	10	16	16	
Тобрамицин	4	4	10	17	17	

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Тейкопланин	-	-		-	-	
Телаванцин	-	-		-	-	
Ванкомицин	-	-		-	-	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	-	-		-	-	
Кларитромицин	-	-		-	-	
Эритромицин	-	-		-	-	
Рокситромицин	-	-		-	-	
Телитромицин	-	-		-	-	
Клиндамицин	-	-		-	-	
Хинупристин-далфопристин	-	-		-	-	

Тетрациклины, глицилциклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	-	-		-	-	
Тетрациклин	-	-		-	-	
Миноциклин	НД	НД		НД	НД	
Тигециклин[1]	-	-		-	-	**1.** Σ. Отдельные наблюдения позволяют предположить возможную эффективность терапии инфекций, вызванных изолятами "дикого типа" (ECOFF тигециклина: ДТ ≤ 1 мг/л) с использованием комбинаций тигециклина (в максимально высоких дозах) с другими антимикробными препаратами.

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	-	-		-	-	
Колистин	2	2		A	A	**A.** Следует использовать метод определения МПК.
Полимиксин B[1]	2	2		A	A	**1**. Σ. Пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S24). **A.** Следует использовать метод определения МПК.
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в	-	-		-	-	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Линезолид	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Мупироцин	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	2	4	**1,25-23,75**	16	13	**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 6. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Staphylococcus* spp.: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35±1ºС, 18±2ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
						1/A. Большинство стафилококков продуцируют пенициллиназу. Такие изоляты резистентны к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Изоляты, не продуцирующие пенициллиназу и чувствительные к метициллину, оцениваются как чувствительные к выше перечисленным препаратам. Изоляты, продуцирующие пенициллиназу и чувствительные к метициллину**,** оцениваются как чувствительные к комбинациям β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз и изоксазилпенициллинам (оксациллин, клоксациллин, флуклоксациллин). Изоляты, резистентные к метициллину, являются резистентными ко все β-лактамным препаратам, за небольшим исключением.
Бензилпенициллин, *S. aureus*	0,12[1]	0,12[1,2]	**1 ЕД**	26[A,B]	26[A,B]	**B**. Для выявления продукции пенициллиназы у *S. aureus* ДДМ является более надежным методом по сравнению с определением МПК. При учете результатов требуется тщательный просмотр границы зоны подавления роста и измерение ее диаметра (см. рисунок под таблицей). Если диаметр зоны подавления роста < 26 мм, изолят расценивается как резистентный. Если диаметр зоны ≥26 мм **и** край зоны четкий, изолят оценивается как резистентный. Если край зоны подавления роста нечеткий, изолят оценивается как чувствительный. Если, результат неопределенный (край зоны сложно оценить), изолят оценивается как резистентный. Тесты для выявления β-лактамаз, основанные на использовании хромогенных цефалоспоринов, не обеспечивают получения достоверных результатов.
Бензилпенициллин, *S. lugdunensis*	0,12[1]	0,12[1,2]	**1 ЕД**	26[A]	26[A]	
Бензилпенициллин, Коагулазонегативные стафилококки	-[3]	-[3]		Примечание[C]	Примечание[C]	**3/C.** В настоящее время нет надежных методов выявления продукции пенициллиназы у коагулазонегативных стафилококков.
Ампициллин, *S. saprophyticus*	Примечание[1]	Примечание[1]	**2**	18[A,D]	18[A,D]	**4/D.** Чувствительные к ампициллину изоляты *S. saprophyticus* не имеют *mecA*-гена и являются чувствительными к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (и их комбинациям с ингибиторами β-лактамаз).
Ампициллин-сульбактам	Примечание[1,4]	Примечание[1,4]		Примечание[A,D]	Примечание[A,D]	
Амоксициллин	Примечание[1,4]	Примечание[1,4]		Примечание[A,D]	Примечание[A,D]	
Амоксициллин-клавуланат	Примечание[1,4]	Примечание[1,4]		Примечание[A,D]	Примечание[A,D]	

Пиперациллин	Примечание[1,4]	Примечание[1,4]		Примечание[A,D]	Примечание[A,D]	
Пиперациллин-тазобактам	Примечание[1,4]	Примечание[1,4]		Примечание[A,D]	Примечание[A,D]	
Тикарциллин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Тикарциллин-клавуланат	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Феноксиметилпенициллин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Оксациллин[2]	Примечание[1,2]	Примечание[1,2]		Примечание[A]	Примечание[A]	**2.** *S. aureus* и *S. lugdunensis* с МПК оксациллина >2 мг/л чаще всего являются резистентными к метициллину за счет наличия гена *mecA*. У коагулазонегативных стафилококков соответствующим критерием является МПК оксациллина >0,25 мг/л.
Клоксациллин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Диклоксациллин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Флуклоксациллин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	

Цефалоспорины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
						1. Чувствительность стафилококков к цефалоспоринам (за исключением цефтазидима, цефиксима и цефтибутена) оценивается на основании результатов определения чувствительности к цефокситину. Для цефтазидима, цефиксима и цефтибутена пограничные значения не установлены, эти препараты не используются для терапии стафилококковых инфекций. Некоторые метициллин-резистентные изоляты *S. aureus* чувствительны к цефаролину. **Примечание 5/B.**
Цефаклор[2]	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**2.** Для терапии стафилококковых инфекций требуется использование высоких доз. **A.** Чувствительность оценивается по цефокситину.
Цефадроксил	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефалексин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефазолин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефепим	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефокситин (скрининг), *S. aureus, S. lugdunensis* и *S. saprophyticus*	Примечание[3]	Примечание[3]	**30**	22[A]	22[A]	**3.** *S. aureus* и *S. lugdunensis* с МПК цефокситина >4 мг/л являются резистентными к метициллину, чаще всего за счет присутствия гена *mecA*. Определение чувствительности к цефокситину ДДМ позволяет надежно выявить этот вид резистентности.
Цефокситин (скрининг), коагулозонегативные стафилококки кроме *S. lugdunensis* и *S. saprophyticus*	Примечание[4]	Примечание[4]	**30**	25[A]	25[A]	**4.** Для коагулазонегативных стафилококков, кроме *S. lugdunensis,* МПК цефокситина является менее надежным предиктором резистентности к метициллину, чем ДДМ.
Цефокситин (скрининг), *S. pseudintermedius*	Примечание[4]	Примечание[4]	**30**	35[A]	35[A]	

Цефподоксим	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефтаролин, *S. aureus*	1[5]	1[5]	**5**	20[B]	20[B]	**5/B.** Изоляты, чувствительные к метициллину, оцениваются как чувствительные к цефтаролину без дополнительного определения чувствительности.
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтибутен	-	-		-	-	
Цефтриаксон	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефуроксим в/в	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефуроксим перорально	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	

Карбапенемы[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
						1/A. Чувствительность стафилококков к карбапенемам оценивается на основании их чувствительности к цефокситину.
Дорипенем	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Эртапенем	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Имипенем	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Меропенем	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	

Монобактамы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
Азтреонам	-	-		-	-	

Фторхинолоны[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
						1. Национальные рекомендация по определению чувствительности в ряде стран содержат пограничные значения для некоторых других фторхинолонов (например, пефлоксацин и эноксацин).
Ципрофлоксацин[2]	1	1	**5**	20[A]	20[A]	**2.** Пограничные значения предполагают использование высоких доз для терапии. **A.** Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать ДДМ с норфлоксацином. **Примечание B.**
Левофлоксацин	1	2	**5**	22[A]	19[A]	
Моксифлоксацин	0.5	1	**5**	24[A]	21[A]	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП		НП	НП	
Норфлоксацин (скрининг)	НП	НП	**10**	17[B]	Примечание[B]	**B.** Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, также расцениваются как чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к норфлоксацину, следует определять чувствительность к каждому препарату.
Офлоксацин[2]	1	1	**5**	20[A]	20[A]	

Аминогликозиды[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
						1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз аминогликозидов, назначаемых 1 раз в сутки. Наиболее часто аминогликозиды используются в комбинации с β-лактамными препаратами.
Амикацин[2], *S. aureus*	8	16	**30**	18	16	**2.** Наиболее надежный метод выявления резистентности к амикацину - определение чувствительности к канамицину (пограничные значения диаметров зон подавления роста находятся в стадии разработки).
Амикацин[2], коагулазонегативные стафилококки	8	16	**30**	22	19	
Гентамицин, *S. aureus*	1	1	**10**	18	18	
Гентамицин, коагулазонегативные стафилококки	1	1	**10**	22	22	
Нетилмицин, *S. aureus*	1	1	**10**	18	18	
Нетилмицин, коагулазонегативные стафилококки	1	1	**10**	22	22	
Тобрамицин, *S. aureus*	1	1	**10**	18	18	
Тобрамицин, коагулазонегативные стафилококки	1	1	**10**	22	22	

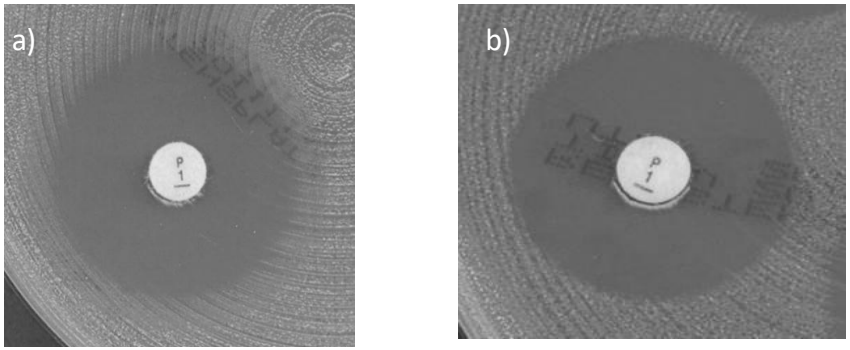
Гликопептиды[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
						1. Результаты определения МПК гликопептидов зависят от использованного метода. МПК гилкопептидов следует определять только методом микроразведений в бульоне (ISO 20776). МПК ванкомицина 2 мг/л – значение эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), разграничивающее популяцию "дикого" и "недикого типа". Клиническая эффективность терапии инфекций, вызванных такими штаммами, может быть сниженной. Пограничное значение для категории "резистентный" снижено до 2 мг/л с той целью, чтобы изоляты "GISA" не оценивались как умеренно-резистентные, так как терапия серьезных инфекций, вызванных "GISA", повышенными дозами ванкомицина и тейкопланина не эффективна.
Тейкопланин, *S. aureus*	2	2		Примечание[A]	Примечание[A]	**A.** ДДМ не позволяет получить достоверный результат. На основании результатов ДДМ нельзя отличить изоляты, резистентность которых не связана с наличием гена *vanA*, от изолятов "дикого типа".
Тейкопланин, коагулазонегативные стафилококки	4	4		Примечание[A]	Примечание[A]	
Телаванцин, MRSA	1	1		Примечание[A]	Примечание[A]	
Ванкомицин, *S. aureus*	2	2		Примечание[A]	Примечание[A]	
Ванкомицин, коагулазонегативные стафилококки	4	4		Примечание[A]	Примечание[A]	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
Азитромицин	1[1]	2[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**1/A.** Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.
Кларитромицин	1[1]	2[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Эритромицин	1[1]	2[1]	**15**	21[A]	18[A]	
Рокситромицин	1[1]	2[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Телитромицин	НД	НД		НД	НД	
Клиндамицин[2]	0,25	0,5	**2**	22[B]	19[B]	**2.** Индуцибельная резистентность к клиндамицину может быть выявлена при обнаружении антагонизма между клиндамицином и макролидами. Если антагонизм не выявлен, изолят оценивается как чувствительный к клиндамицину. Если антагонизм выявляется, изолят оценивается как резистентный. **B.** Для выявления антагонизма следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12-20 мм между краями дисков.
Хинупристин-далфопристин	1	2	**15**	21[C]	18[C]	**C.** При выявлении нечувствительных изолятов диско-дифузионным методом необходимо подтвердить результат одним из методов определения МПК.

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	1[1]	2[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**1/A**. Чувствительные к тетрациклину изоляты являются также чувствительными к доксициклину и миоциклину. Однако некоторые изоляты, резистентные к тетрациклину, могут быть чувствительными к миноциклину и/или доксициклину. При необходимости определения чувствительности к доксициклину у тетрациклин-резистентных изолятов следует использовать один из методов определения МПК.
Миноциклин	0,5[1]	1[1]	**30**	23[A]	20[A]	
Тетрациклин	1[1]	2[1]	**30**	22[A]	19[A]	
Тигециклин	0,5[2]	0,5	**15**	18	18	**2**. Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК.

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	8	8	**30**	18	18	
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин	1	1[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**1.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. **A.** Следует использовать метод определения МПК.
Фосфомицин в/в	32	32		Примечание[A]	Примечание[A]	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	1	1	**10**	24	24	
Линезолид	4	4	**10**	19[B]	19[B]	**B.** Учет результатов следует проводить в проходящем свете.
Метронидазол	-	-		-	-	
Мупироцин	1[2]	256[2]	**200**	30[C]	18[C]	**2/C.** Пограничные значения установлены для назальной деколонизации *S.aureus*. Мупироцин может подавлять рост умеренно-резистентных изолятов в течение короткого периода времени (что может быть использовано для преоперационной профилактики). Однако, в отличие от чувствительных изолятов, длительная эрадикация умеренно-резистентных изолятов встречается реже.

Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	64[3]	64[3]	**100**	13[C]	13[C]	**3/C.** Пограничные значения применимы только для *S. saprophyticus*.
Рифампицин	0,06	0,5	**5**	26	23	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	2	4	**5**	17	14	
Триметоприм-сульфаметоксазол[4]	2	4	**1,25-23,75**	17	14	**4.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.



Варианты зон подавления роста при определении чувствительности *Staphylococcus aureus* к бензилпенициллину.

a) Нечеткая (размытая) граница зоны подавления роста, диаметр зоны ≥ 26 мм. Изолят оценивается как чувствительный.

b) Четкая граница зоны подавления роста, диаметр зоны ≥ 26 мм. Изолят оценивается как резистентный.

Таблица 7. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Enterococcus* spp.: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35±1°С, 18±2ч (24 ч – для гликопептидов)
Учет результатов: Чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста. (Исключение: гликопептиды - см. ниже).
Контроль качества: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

При эндокардитах следует пользоваться пограничными значениями для *Enterococcus* spp., рекомендованными национальными или международными стандартами по лечению эндокардитов

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
						1. Изоляты *E. faecium,* резистентные к пенициллину, могут считаться резистентными ко всем другим бета-лактамными антибиотикам, включая карбапенемы.
Бензилпенициллин	-	-		-	-	
Ампициллин	4	8	**2**	10	8	
Ампициллин-сульбактам[2]	4	8		Примечание[A]	Примечание[A]	**2/A.** Чувствительности *Enterococcus* spp. к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину и их комбинациям с ингибиторами бета-лактамаз определяется на основании их чувствительности к ампициллину.
Амоксициллин[2]	4	8		Примечание[A]	Примечание[A]	
Амоксициллин-клавуланат[2]	4[3]	8[3]		Примечание[A]	Примечание[A]	**3.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавуланата - 2 мг/л.
Пиперациллин[2]	Примечание[2]	Примечание[2]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Пиперациллин-тазобактам[2]	Примечание[2]	Примечание[2]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Тикарциллин	-	-		-	-	
Тикарциллин-клавуланат	-	-		-	-	
Феноксиметилпенициллин	-	-		-	-	
Оксациллин	-	-		-	-	
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуклоксациллин	-	-		-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор	-	-		-	-	
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		-	-	
Цефазолин	-	-		-	-	
Цефепим	-	-		-	-	
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	-	-		-	-	
Цефокситин	-	-		-	-	
Цефподоксим	-	-		-	-	
Цефаролин	-	-		-	-	
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтибутен	-	-		-	-	
Цефтриаксон	-	-		-	-	
Цефуроксим в/в	-	-		-	-	
Цефуроксим перорально	-	-		-	-	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем	-	-		-	-	
Эртапенем	-	-		-	-	
Имипенем	4	8	10	21	18	
Меропенем	-	-		-	-	

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	-	-		-	-	

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин (только при неосложненных ИМП)	4	4	5	Ва[A]	Ва[A]	**А.** Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать ДДМ с норфлоксацином. **См. Примечание В.**
Левофлоксацин (только при неосложненных ИМП)	4	4	5	Ва[A]	Ва[A]	
Моксифлоксацин	-	-		-	-	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП		НП	НП	
Норфлоксацин (скрининг)	НП	НП	10	12[B]	12[B]	**В**. Чувствительность к ципрофлоксацину и левофлоксацину определяется на основании их чувствительности к норфлоксацину.
Офлоксацин	-	-		-	-	

Аминогликозиды[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
						1. Энтерококки природно резистентны к аминогликозидам. Монотерапия аминогликозидами является неэффективной. В отношении изолятов энтерококков, не обладающих приобретенной резистентностью высокого уровня к аминогликозидам, высока вероятность синергизма между аминогликозидами и пенициллинами или гликопептидами. Поэтому следует различать природную резистентность и приобретенную резистентность высокого уровня.
Амикацин	Примечание[2]	Примечание[2]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Гентамицин (для выявления резистентности высокого уровня)	Примечание[2]	Примечание[2]	30	Примечание[A]	Примечание[A]	**2/А. Отрицательный результат:** МПК гентамицина ≤128 мг/л или диаметр зоны подавления роста ≥8 мм. Такие изоляты относятся к "дикому типу" и характеризуются природной резистентностью низкого уровня к гентамицину. Это правило не всегда применимо для других аминогликозидов. Если такие изоляты являются чувствительными к пенициллинам или гликопептидам, возможен синергизм между гентамицином и пенициллинами или гликопептидами. **Положительный результат:** МПК гентамицина >128 мг/л или диаметр зоны подавления роста <8 мм, что свидетельствует о наличии у изолята резистентности высокого уровня к гентамицину и другим аминогликозидам, за исключением стрептомицина, чувствительность к которому, при необходимости, следует определять отдельно (см. Примечание 3/В). В этом случае синергизма с пенициллинами или гликопептидами не наблюдается.
Нетилмицин	Примечание[2]	Примечание[2]		Примечание[A]	Примечание[A]	

Стрептомицин (для выявления резистентности высокого уровня)	Примечание[3]	Примечание[3]	**300**	Примечание[B]	Примечание[B]	**3/B.** Изоляты с высоким уровнем резистентности к гентамицину могут не проявлять резистентность высокого уровня к стрептомицину. **Отрицательный результат:** Изоляты с МПК стрептомицина ≤512 мг/л или диаметром зоны подавления роста ≥19 мм. Это изоляты, относящиеся к "дикому типу" резистентности к стрептомицину и природной резистентностью низкого уровня. Синергизм с пенициллинами или гликопептидами возможен у изолятов, чувствительных к пенициллинам или гликопептидам. **Положительный результат:** Изоляты с МПК стрептомицина >512 мг/л или диаметром зоны подавления роста <19 мм. Это изолят с высоким уровнем резистентности к стрептомицину. В этом случае синергизма с пенициллинами или гликопептидами не наблюдается.
Тобрамицин	Примечание[2]	Примечание[2]		Примечание[A]	Примечание[A]	

Гликопептиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
Тейкопланин	2	2	**30**	16	16	
Телаванцин	НД	НД		НД	НД	
Ванкомицин	4	4	**5**	12[A]	12[A]	**A.** Для энтерококков, чувствительных к ванкомицину, характерно формирование четкого края зоны подавления роста. Нечеткий край зоны подавления роста или наличие изолированных колоний внутри зоны может свидетельствовать о резистентности к ванкомицину (см. рисунок внизу таблицы). Учет результатов должен проводиться в проходящем свете. Заключение о чувствительности изолята к ванкомицину может быть сделано только после 24 ч инкубации.

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≥**	**Р <**	
Азитромицин	-	-		-	-	
Кларитромицин	-	-		-	-	
Эритромицин	-	-		-	-	
Рокситромицин	-	-		-	-	
Телитромицин	-	-		-	-	
Клиндамицин	-	-		-	-	
Хинупристин-далфопристин	1[1]	4[1]	**15**	22[A]	20[A]	**1/A.** Пограничные значения для хинупристина-далфопристина применимы только для *E. faecium.*

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	-	-		-	-	
Миноциклин	-	-		-	-	
Тетрациклин	-	-		-	-	
Тигециклин	0.25[1]	0.5	15	18	15	**1.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК.

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	-	-		-	-	
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин	НД	НД		НД	НД	
Фосфомицин в/в	-	-		-	-	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Линезолид	4	4	10	19	19	
Метронидазол	-	-		-	-	
Мупироцин	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	64[1]	64[1]	100	15[A]	15[A]	**1/A.** Пограничные значения для нитрофурантоина применимы только для изолятов *E. faecalis*.
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)[2]	0,03	1	5	50	21	**2.** Активность триметоприма в отношении энтерококков не ясна. Поэтому популяция "дикого типа" относится к категории умеренной резистентности.
Триметоприм-сульфаметоксазол[3]	0,03	1	1,25-23,75	50	21	**3.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Варианты зон подавления проста при определении чувствительности *Enterococcus spp.* к ванкомицину

a) Четкая граница зоны подавления роста; диаметр зоны ≥ 12 мм. Изолят оценивается как чувствительный.

b-d) Нечеткая (размытая) граница зоны подавления роста. Изолят оценивается как резистентный, даже если диаметр зоны подавления роста ≥ 12 мм.

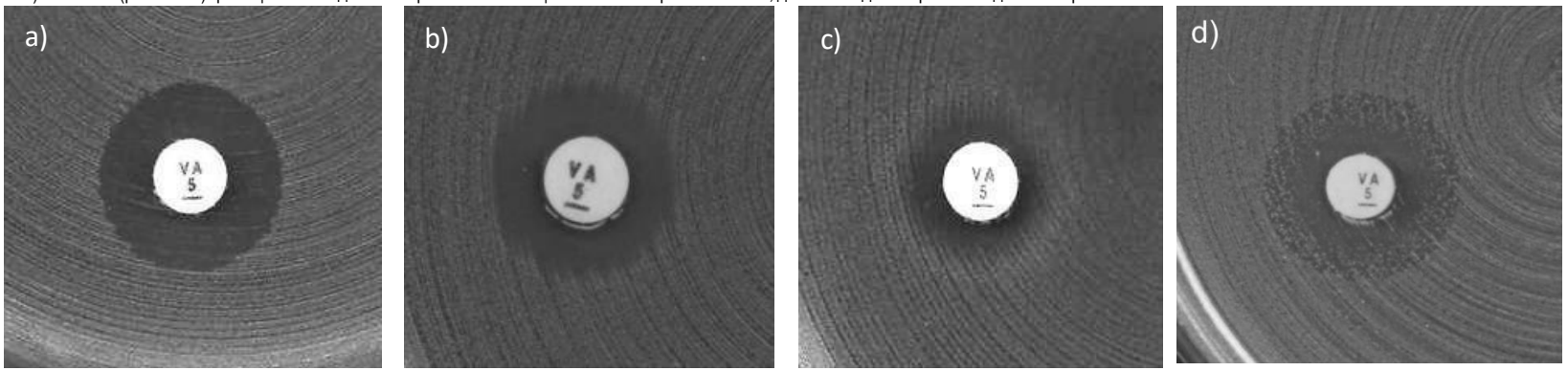


Таблица 8. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности стрептококков групп A, B, C и G: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом
Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO_2 , 35±1ºС, 18±2ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
						1/A. Чувствительность стрептококков групп A, B, C и G к пенициллинам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину, за исключением чувствительности к бензилпенициллину и изоксазилпенициллинам у стрептококков группы B.
Бензилпенициллин[2]	0,25	0,25	**1 ЕД**	18	18	**2.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для всех таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК.
Ампициллин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Ампициллин-сульбактам[3]	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**3**. Стрептококки групп A, B, C и G не продуцируют бета-лактамазы. Ингибиторо-защищенные бета-лактамы преимуществ не имеют.
Амоксициллин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Амоксициллин-клавуланат[3]	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Пиперациллин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Пиперациллин-тазобактам[3]	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Тикарциллин	-	-		-	-	
Тикарциллин-клавуланат	-	-		-	-	
Феноксиметилпенициллин	Примечание[1,4]	Примечание[1,4]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	**4/B.** Пограничные значения можно использовать только для групп A,C и G.
Оксациллин	НП	НП		НП	НП	
Клоксациллин	Примечание[1,4]	Примечание[1,4]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	
Диклоксациллин	Примечание[1,4]	Примечание[1,4]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	
Флуклоксациллин	Примечание[1,4]	Примечание[1,4]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	

Цефалоспорины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
						1/A. Чувствительность стрептококков групп A, B, C и G к цефалоспоринам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину.
Цефаклор	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефадроксил	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефалексин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефазолин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефепим	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефокситин	НП	НП		НП	НП	
Цефподоксим	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефтаролин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтибутен	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефтриаксон	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефуроксим в/в	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефуроксим перорально	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	

Карбапенемы[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
						1/A. Чувствительность стрептококков групп A, B, C и G к карбапенемам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину.
Дорипенем	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Эртапенем	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Имипенем	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Меропенем	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Азтреонам	-	-		-	-	

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Ципрофлоксацин	-	-		-	-	
Левофлоксацин	1	2	5	18[A]	15[A]	**A.** Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга может быть использован ДДМ с норфлоксацином. **См. Примечание B.**
Моксифлоксацин	0,5	1	5	18[A]	15[A]	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП		НП	НП	
Норфлоксацин (скрининг)	НП	НП	10	12[B]	Примечание[B]	**B.** Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, расценивают как чувствительные к левофлоксацину и моксифлоксацину. Для нечувствительных к норфлоксацину изолятов, следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально.
Офлоксацин	-	-		-	-	

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Амикацин	-	-		-	-	
Гентамицин	-	-		-	-	
Нетилмицин	-	-		-	-	
Тобрамицин	-	-		-	-	

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Тейкопланин	2[1]	2	30	15[A]	15[A]	**1.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. **A.** Так как в настоящее время резистентных изолятов не обнаружено, пограничные значения диаметров зон подавления роста установлены на основании распределения значений этого параметра в популяции "дикого типа".
Телаванцин	НД	НД		НД	НД	
Ванкомицин	2[1]	2	5	13[A]	13[A]	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Азитромицин	0,25[1]	0,5[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**1/A.** Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.
Кларитромицин	0,25[1]	0,5[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Эритромицин	0,25[1]	0,5[1]	15	21[A]	18[A]	
Рокситромицин	0,5[1]	1[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Телитромицин	0,25	0,5	15	20	17	
Клиндамицин[2]	0,5	0,5	2	17[B]	17[B]	**2.** Антагонизм между клиндамицином и макролидами свидетельствует о наличии индуцибельной резистентности к клиндамицину. Если антагонизм не выявляется, изолят оценивается как чувствительный. При выявлении антагонизма, изолят оценивается как чувствительный, а результат исследования сопровождается следующим комментарием: "При наличии у пациента тяжелой инфекции, вызванной изолятом с индуцибельной резистентностью к клиндамицину, монотерапия клиндамицином противопоказана из-за возможности развития полной резистентности в процессе терапии". **B.** Для выявления антагонизма (D-феномена) следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12-16 мм между краями дисков.
Хинупристин-далфопристин	-	-		-	-	

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Доксициклин	1[1]	2[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**1/А**. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, также являются чувствительными к доксициклину и миноциклину. Однако некоторые резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительными к миноциклину и/или доксициклину. При необходимости определения чувствительности тетрациклин-резистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определения МПК.
Миноциклин	0,5[1]	1[1]	**30**	23[A]	20[A]	
Тетрациклин	1[1]	2[1]	**30**	23[A]	20[A]	
Тигециклин	0,25[2]	0,5	**15**	19	16	**2.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК.

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Хлорамфеникол	8	8	**30**	19	19	
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин	1[1]	1		Примечание[A]	Примечание[A]	**1.**Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. **А.** Следует использовать один из методов определения МПК.
Фосфомицин в/в	-	-		-	-	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	НД	НД		НД	НД	
Линезолид	2	4	**10**	19	16	
Метронидазол	-	-		-	-	
Мупироцин	-	-		-	-	

Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	64[2]	64[2]	**100**	15[B]	15[B]	**2/B.** Пограничные значения применимы только для *S. agalactiae* (стрептококки группы B).
Рифампицин	0,06	0,5	**5**	21	15	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	2[3]	2[3]	**5**	Ba	Ba	**3.** Пограничные значения концентраций триметоприма применимы только для *S. agalactiae* (стрептококки группы B).
Триметоприм-сульфаметоксазол[4]	1	2	**1,25-23,75**	18	15	**4.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 9. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Streptococcus pneumoniae*: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO_2 , 35±1ºС, 18±2ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), снимают крышку. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
						1. Пограничные значения пенициллинов, кроме бензилпенициллина, применимы для изолятов, выделенных при всех типах инфекций, кроме менингита. Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину (МПК ≤0,06 мг/л и/или чувствительные к **оксациллину** при **проведении скрининга с диском, см. Примечание С**), оцениваются как чувствительные к тем бета-лактамным препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания).
Бензилпенициллин (для всех типов инфекций кроме менингита)	0,06[1,2]	2[1,2]		Примечание[A]	Примечание[A]	**2. При пневмонии** клиническая оценка чувствительности изолятов проводится с учетом режима дозирования бензилпенициллина: - при режиме дозирования 1,2 г х 4 р/сут - как чувствительные оцениваются изоляты с **МПК ≤0,5 мг/л**; - при режиме дозирования 2,4 г х 4 р/сут или 1,2 г х 6 р/сут - как чувствительные оцениваются изоляты с **МПК ≤1 мг/л;** - при режиме дозирования 2,4 г х 6 р/сут - как чувствительные оцениваются изоляты с **МПК ≤2 мг/л**. **А**. Для определения чувствительности к бета-лактамам используется скрининговый метод с диском, содержащим 1 мкг оксациллина. **См. Примечание С**.
Бензилпенициллин (менингит)	0,06[1]	0,06[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Ампициллин	0,5[1]	2[1]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	**B.** Чувствительность оценивается по МПК ампициллина.
Ампициллин-сульбактам	Примечание[1,3]	Примечание[1,3]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	**3.** Чувствительность оценивается по МПК ампициллина.
Амоксициллин	Примечание[1,3]	Примечание[1,3]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	
Амоксициллин-клавуланат	Примечание[1,3]	Примечание[1,3]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	
Пиперациллин	Примечание[1,3]	Примечание[1,3]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	
Пиперациллин-тазобактам	Примечание[1,3]	Примечание[1,3]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	
Тикарциллин	-	-		-	-	
Тикарциллин-клавуланат	-	-		-	-	
Феноксиметилпенициллин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	

Оксациллин (скрининг)	НП	НП	**1**	20[C]	Примечание[C]	**C. Правила интепретации результатов скрининга с оксациллином – в дополнительной таблице внизу страницы.** Для изолятов, нечувствительных к оксациллину, необходимо определять МПК бензилпенициллина.
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуклоксациллин	-	-		-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	

Цефалоспорины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Цефаклор	0,03	0,5	**30**	50	28	
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		**-**	**-**	
Цефазолин	-	-		-	**-**	
Цефепим	1[1]	2		Примечание[A]	Примечание[A]	**1.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным значением МПК. **A.** Для определения чувствительности к бета-лактамам используется скрининговый метод с диском, содержащим 1 мкг оксациллина. **См. дополнительную таблицу внизу страницы.**
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	0,5[1]	2		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефокситин	НП	НП		НП	НП	
Цефподоксим	0,25	0,5		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефтаролин	0,25	0,25		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтибутен	-	-		-	-	
Цефтриаксон	0,5[1]	2		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефуроксим в/в	0,5	1		Примечание[A]	Примечание[A]	
Цефуроксим перорально	0,25	0,5		Примечание[A]	Примечание[A]	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Дорипенем[1]	1[2]	1		Примечание[A]	Примечание[A]	**1.** Не применимо для оценки изолятов, выделенных при менингитах (меропенем - единственный карбапенем, используемый для лечения менингитов). **2.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. **A.** Для определения чувствительности к бета-лактамам используется скрининговый метод с диском, содержащим 1 мкг оксациллина. **См. дополнительную таблицу внизу страницы.**
Эртапенем[1]	0,5[2]	0,5		Примечание[A]	Примечание[A]	
Имипенем[1]	2[2]	2		Примечание[A]	Примечание[A]	
Меропенем[3] (кроме менингитов)	2	2		Примечание[A]	Примечание[A]	**3.** Меропенем – единственный карбапенем, используемый для лечения менингитов.
Меропенем[3] (менингиты)	0,25	1		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	**B.** Для оценки чувствительности к меропенему изолятов, выделенных при менингитах, использовать метод определения МПК.

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Азтреонам	-	-		-	-	

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Ципрофлоксацин[1]	0,12	2	**5**	50[A]	16[A]	**1.** Ципрофлоксацин не обладает высокой активностью в отношении изолятов *S. pneumoniae* дикого типа. Поэтому они оцениваются как умеренно-резистентные. **A.** Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга может быть использован ДДМ с норфлоксацином. **См. Примечание B.**
Левофлоксацин[2]	2	2	**5**	17[A]	17[A]	**2.** Данные пограничные значения для левофлоксацина предполагают использование высоких доз.
Моксифлоксацин	0,5	0,5	**5**	22[A]	22[A]	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП		НП	НП	

Норфлоксацин (скрининг)	НП	НП	**10**	12[B]	Примечание[B]	**B.** Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, расцениваются как чуствительные к левофлоксацину и моксифлоксацину и умеренно-резистентные к ципрофлоксацину и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к норфлоксацину, следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально.
Офлоксацин[3]	0,12	4	**5**	50[A]	13[A]	**3.** Офлоксацин не обладает высокой активностью в отношении изолятов *S. pneumoniae* дикого типа. Поэтому они расцениваются как умеренно-резистентные.

Аминогликозиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Амикацин	-	-		-	-	
Гентамицин	-	-		-	-	
Нетилмицин	-	-		-	-	
Тобрамицин	-	-		-	-	

Гликопептиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Тейкопланин	2[1]	2	**30**	17[A]	17[A]	**1.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. **A.** Так как в настоящее время резистентных изолятов не обнаружено, пограничные значения диаметров зон подавления роста установлены на основании распределения значений этого параметра в популяции "дикого типа".
Телаванцин	НД	НД		НД	НД	
Ванкомицин	2[1]	2	**5**	16[A]	16[A]	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Азитромицин	0,25[1]	0,5[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**1/A.** Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.
Кларитромицин	0,25[1]	0,5[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Эритромицин	0,25[1]	0,5[1]	**15**	22[A]	19[A]	
Рокситромицин	0,5[1]	1[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Телитромицин	0,25	0,5	**15**	23	20	
Клиндамицин[2]	0,5	0,5	**2**	19[B]	19[B]	**2.** Антагонизм между клиндамицином и макролидами свидетельствует о наличии индуцибельной резистентности к клиндамицину. Если антагонизм не выявляется, изолят оценивается как чувствительный. При выявлении антагонизма, изолят оценивается как чувствительный, а результат исследования сопровождается следующим комментарием: "При наличии у пациента тяжелой инфекции, вызванной изолятом с индуцибельной резистентностью к клиндамицину, монотерапия клиндамицином противопоказана из-за возможности развития полной резистентности в процессе терапии". **B.** Для выявления антагонизма следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12-16 мм между краями дисков.
Хинупристин-далфопристин	-	-		-	-	

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Доксициклин	1[1]	2[1]		Note[A]	Note[A]	**1/A**. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, являются чувствительными к доксициклину и миноциклину. Однако некоторые резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительными к миноциклину и/или доксициклину. При необходимости определения чувствительности тетрациклин-резистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определение МПК.
Миноциклин	0,5[1]	1[1]	**30**	24[A]	21[A]	
Тетрациклин	1[1]	2[1]	**30**	25[A]	22[A]	
Тигециклин	НД	НД		НД	НД	

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Хлорамфеникол	8	8	**30**	21	21	
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин	НД	НД		НД	НД	
Фосфомицин в/в	НД	НД		НД	НД	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Линезолид	2	4	**10**	22	19	
Метронидазол	-	-		-	-	
Мупироцин	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин	0,06	0,5	**5**	22	17	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	1	2	**1,25-23,75**	18	15	**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Скрининг резистентности к бета-лактамам у *S. pneumoniae*

Диск: Оксациллин, 1 мкг **Диаметр зоны подавления роста**	**Антимикробный препарат**	**Дальнейшее исследование и/или интерпретация**
≥ 20 мм	Все бета-лактамные препараты, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания)	Чувствительный - независимо от локализации инфекции. Исключение: при необходимости оценки чувствительности к цефаклору, изолят оценивается как умеренно-резистентный к данному препарату.
< 20 мм*	Бензилпенициллин (менингиты) и феноксиметилпенициллин (инфекции любой локализации)	Резистентный
	Бензилпенициллин (инфекции любой локализации, кроме менингита)	Определение МПК и интерпретация результатов в соответствии с пограничными значениями.
	Ампициллин, амоксициллин и пиперациллин (в комбинации и без ингибиторов бета-лактамаз), цефепим, цефотаксим, цефтаролин и цефтриаксон	**Диаметр зоны подавления роста ≥ 8 мм**: чувствительный. При менингитах необходимо определение МПК того препарата, использование которого предполагается для терапии. **Диаметр зоны подавления роста < 8 мм:** Определение МПК бета-лактамного антибактериального препарата, назначение которого планируется для проведения терапии; чувствительность к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (в комбинации и без ингибиторов бета-лактамаз) оценивается на основании МПК ампициллина.
	Другие бета-лактамные препараты	Определение МПК препарата, планируемого для терапии, и интерпретация результатов в соответствии с пограничными значениями.

***Оксациллин 1 мкг < 20 мм: Во всех случаях требуется определение МПК, но это не должно задерживать выдачу результата в соответствии с рекомендациями, приведенными выше.**

Таблица 10. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности стрептококков группы Viridans: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-Г)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO_2 , 35±1ºС, 18±2ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), снимают крышку. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619

При эндокардитах следует пользоваться пограничными значениями для *группы зеленящих стрептококков*, рекомендованными национальными или международными стандартами по лечению эндокардитов

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Бензилпенициллин	0,25	2	**1 ЕД**	18	12	
Бензилпенициллин (скрининг)	НП	НП	**1 ЕД**	18[A]	Примечание[A]	**А**. Диск, содержащий бензилпенициллин 1 ЕД, используется для скрининга резистентности к бета-лактамным антибиотикам у зеленящих стрептококков. Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину, должны расцениваться как чувствительные к бета-лактамным препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания). Для нечувствительных изолятов необходимо определять чувствительность к конкретному препарату.
Ампициллин	0,5	2	**2**	21	15	
Ампициллин-сульбактам	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	**1/В.** Для изолятов, чувствительных к бензилпенициллину, чувствительность оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину или ампициллину. Для изолятов, резистентных к бензилпенициллину, чувствительность оценивается на основании их чувствительности к ампициллину.
Амоксициллин	0,5	2		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	
Амоксициллин-клавуланат	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	
Пиперациллин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	
Пиперациллин-тазобактам	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	
Тикарциллин	НД	НД		НД	НД	
Тикарциллин-клавуланат	НД	НД		НД	НД	
Феноксиметилпенициллин	НД	НД		НД	НД	
Оксациллин	-	-		-	-	
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуклоксациллин	-	-		-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Цефаклор	-	-		-	-	
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		-	-	
Цефазолин	0,5	0,5	**30**	IP	IP	
Цефепим	0,5	0,5	**30**	25[A]	25[A]	**А**. Для выявления резистентности к бета-лактамным антибиотикам у зеленящих стрептококков в качестве скрининга может использоваться диск, содержащий бензилпенициллин 1 ЕД. **См. Примечание А в строке "Пенициллин".**
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	0,5	0,5	**5**	23[A]	23[A]	
Цефокситин	НП	НП		НП	НП	
Цефподоксим	-	-		-	-	
Цефтаролин	-	-		-	-	
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтибутен	-	-		-	-	
Цефтриаксон	0,5	0,5	**30**	27[A]	27[A]	
Цефуроксим в/в	0,5	0,5	**30**	26[A]	26[A]	
Цефуроксим перорально	-	-		-	-	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Дорипенем	1[1]	1		Примечание[A]	Примечание[A]	**1.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. **А**. Для выявления резистентности к бета-лактамным антибиотикам у зеленящих стрептококков в качестве скрининга может использоваться диск, содержащий бензилпенициллин 1 ЕД. **См. Примечание А в строке "Пенициллин".**
Эртапенем	0,5[1]	0,5		Примечание[A]	Примечание[A]	
Имипенем	2[1]	2		Примечание[A]	Примечание[A]	
Меропенем	2[1]	2		Примечание[A]	Примечание[A]	

Монобактамы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Азтреонам	-	-		-	-	

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Ципрофлоксацин	-	-		-	-	
Левофлоксацин	-	-		-	-	
Моксифлоксацин	-	-		-	-	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП		НП	НП	
Норфлоксацин	-	-		-	-	
Офлоксацин	-	-		-	-	

Аминогликозиды[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
						1. Зеленящие стрептококки природно резистентны к аминогликозидам. Монотерапия аминогликозидами является неэффективной. В отношении изолятов зеленящих стрептококков без приобретенной резистентности высокого уровня к аминогликозидам высока вероятность синергизма между аминогликозидами и пенициллинами или гликопептидами. Поэтому следует различать природную резистентность и приобретенную резистентность высокого уровня.
Амикацин	Примечание[2]	Примечание[2]		-	-	
Гентамицин **(для выявления резистентности высокого уровня)**	Примечание[2]	Примечание[2]		-	-	**2. Отрицательный результат:** МПК гентамицина ≤128 мг/л. Такие изоляты относятся к "дикому типу" и характеризуются природной резистентностью низкого уровня к гентамицину. Это правило не всегда применимо для других аминогликозидов. Если такие изоляты являются чувствительными к пенициллинам или гликопептидам, возможен синергизм между гентамицином и пенициллинами или гликопептидами. **Положительный результат:** МПК гентамицина >128 мг/л, что свидетельствует о резистентности высокого уровня к гентамицину и другим аминогликозидам, за исключением стрептомицина. В этом случае синергизма с пенициллинами или гликопептидами не наблюдается.
Нетилмицин	Примечание[2]	Примечание[2]		-	-	
Тобрамицин	Примечание[2]	Примечание[2]		-	-	

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Тейкопланин	2[1]	2	30	16[A]	16[A]	**1.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. **A.** Так как в настоящее время резистентных изолятов не обнаружено, пограничные значения диаметров зон подавления роста установлены на основании распределения значений этого параметра в популяции "дикого типа".
Телаванцин	НД	НД		НД	НД	
Ванкомицин	2[1]	2	5	15[A]	15[A]	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Азитромицин	НД	НД		НД	НД	
Кларитромицин	НД	НД		НД	НД	
Эритромицин	НД	НД		НД	НД	
Рокситромицин	НД	НД		НД	НД	
Телитромицин	НД	НД		НД	НД	
Клиндамицин[1]	0,5	0,5	2	19[A]	19[A]	**2.** Антагонизм между клиндамицином и макролидами свидетельствует о наличии индуцибельной резистентности к клиндамицину. Если антагонизм не выявляется, изолят оценивается как чувствительный. При выявлении антагонизма, изолят оценивается как чувствительный, а результат исследования сопровождается следующим комментарием: "При наличии у пациента тяжелой инфекции, вызванной изолятом с индуцибельной резистентностью к клиндамицину, монотерапия клиндамицином противопоказана из-за возможности развития полной резистентности в процессе терапии". **B.** Для выявления антагонизма (D-феномена) следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12-16 мм между краями дисков.
Хинупристин-далфопристин	НД	НД		НД	НД	

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Доксициклин	-	-		-	-	
Миноциклин	-	-		-	-	
Тетрациклин	-	-		-	-	
Тигециклин	НД	НД		НД	НД	

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Хлорамфеникол	-	-		-	-	
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в	-	-		-	-	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Линезолид	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Мупироцин	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-		-	-	

Таблица 11. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Haemophilus influenzae*: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0
Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO_2 , 35±1ºС, 18±2ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* NCTC 8468

Пограничные значения EUCAST определены только для *H. influenzae*. Для установления критериев интерпретации результатов определения чувствительности *Haemophilus* spp. нет достаточного количества клинических данных. Распределение МПК основных антибиотиков для *H. parainfluenzae* подобно таковому для *H. influenzae*. Так как критерии для *H. parainfluenzae* не установлены, для оценки чувствительности изолятов этого вида могут быть использованы пограничные значения для *H. influenzae*.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Бензилпенициллин	НД	НД		НД	НД	
Бензилпенициллин (скрининг)	НП	НП	1 ЕД	12[A]	Примечание[A]	**A.** Для скрининга может быть использован диск с бензилпенициллином 1 ЕД. Однако тест не позволяет отличить изоляты, продуцирующие бета-лактамазы от изолятов с мутациями ПСБ. **Рекомендации по интерпретации результатов скрининга с бензилпенициллином представлены в таблице внизу страницы.**
Ампициллин	1[1]	1[1]	2	16[A]	16[A]	**1.** Пограничные значения применимы при использовании внутривенного пути введения препарата. Пограничные значения для незащищенных пенициллинов, применимы только для изолятов, не продуцирующих бета-лактамазы. Изоляты, продуцирующие бета-лактамазы, оцениваются как резистентные к незащищенным пенициллинам.
Ампициллин-сульбактам	1[1,2,3]	1[1,2,3]	10-10	Примечание[A,B]	Примечание[A,B]	**2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама - 4 мг/л. **3/B.** Чувствительность оценивается по чувствительности к амоксициллину-клавуланату.
Амоксициллин	2[1]	2[1]		Примечание[A,C]	Примечание[A,C]	**C.** Чувствительность оценивается по ампициллину.
Амоксициллин-клавуланат	2[1,4]	2[1,4]	2-1	15[A]	15[A]	**4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавуланата - 2 мг/л.
Пиперациллин	Примечание[1,5]	Примечание[1,5]		Примечание[A,D]	Примечание[A,D]	**5/D.** Чувствительность к пиперациллину оценивается по чувствительности к ампициллину или амоксициллину.
Пиперациллин-тазобактам	Примечание[1,3]	Примечание[1,3]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Тикарциллин	НД	НД		НД	НД	
Тикарциллин-клавуланат	НД	НД		НД	НД	
Феноксиметилпенициллин	НД	НД		НД	НД	
Оксациллин	-	-		-	-	
Флуклоксациллин	-	-		-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Цефаклор	-	-		-	-	
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		-	-	
Цефазолин	-	-		-	-	
Цефепим	0,25[1]	0,25	**30**	27[A]	27[A]	**1.**Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. **А.** Для скрининга резистентности к бета-лактамам может быть использован диск с бензилпенициллином 1 ЕД. **См. таблицу внизу страницы.**
Цефиксим	0,12[1]	0,12	**5**	25[A]	25[A]	
Цефотаксим	0,12[1]	0,12	**5**	26[A]	26[A]	
Цефокситин	НП	НП		НП	НП	
Цефподоксим	0,25[1]	0,5	**10**	26[A]	23[A]	
Цефтаролин	0,03	0,03		Ва	Ва	
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтибутен	1[1]	1	**30**	25[A]	25[A]	
Цефтриаксон	0,12[1]	0,12	**30**	30[A]	30[A]	
Цефуроксим в/в	1	2	**30**	26[A]	25[A]	
Цефуроксим перорально	0,12	1	**30**	50	26	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
_____	1[2]	1	10	20[A]	20[A]	**1.** Не применимо для оценки изолятов, выделенных при менингитах. **2.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. **A.** Для скрининга резистентности к бета-лактамам может быть использован диск с бензилпенициллином 1 ЕД. **См. таблицу внизу страницы.**
Эртапенем[1]	0,5[2]	0,5	10	20[A]	20[A]	
Имипенем[1]	2[2]	2	10	20[A]	20[A]	
Меропенем[3] **(все типы инфекций кроме менингита)**	2[2]	2	10	20[A]	20[A]	**3.** Меропенем - единственный карбапенем, используемый для лечения менингитов.
Меропенем[3] **(менингит)**	0,25	1		Примечание[B]	Примечание[B]	**B.** Для оценки чувствительности к меропенему изолятов, выделенных при менингитах, использовать метод определения МПК.

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Азтреонам	НД	НД		НД	НД	

Фторхинолоны[1,2]	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
						1. У *H. influenzae* встречается резистентность низкого уровня к фторхинолонам (МПК ципрофлоксацина 0,12-0,5 мг/л), однако доказательств ее клинического значения при инфекциях дыхательных путей не получено.
Ципрофлоксацин	0,5[2]	0,5	5	26[A]	26[A]	**2.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. **A.** Для скрининга резистентности к фторхинолонам может быть использован диск с налидиксовой кислотой. **См. Примечание B.**

Левофлоксацин	1[2]	1	5	26[A]	26[A]	
Моксифлоксацин	0,5[2]	0,5	5	25[A]	25[A]	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП	30	23[B]	Примечание[B]	**B.** Изоляты, чувствительные к налидиксовой кислоте, следует расценивать как чувствительные к лево-, ципро-, мокси- и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к налидиксовой кислоте, следует определять чувствительность к каждому препарату.
Норфлоксацин	-	-		-	-	
Офлоксацин	0,5[2]	0,5	5	23[A]	23[A]	

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Амикацин	НД	НД		НД	НД	
Гентамицин	НД	НД		НД	НД	
Нетилмицин	НД	НД		НД	НД	
Тобрамицин	НД	НД		НД	НД	

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Тейкопланин	-	-		-	-	
Телаванцин	-	-		-	-	
Ванкомицин	-	-		-	-	

Макролиды[1], линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
						1. Для *H. influenzae* не выявлено корреляции между МПК макролидов и клинической эффективностью. Поэтому согласно установленным пограничным значениям, изоляты *H. influenzae* “дикого типа” относятся к категории "умеренно-резистентный".
Азитромицин	0,12[2]	4[2]		Примечание[A]	Примечание[A]	**2/A.** Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.
Кларитромицин	1[2]	32[2]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Эритромицин	0,5	16	15	50	10	
Рокситромицин	1[2]	16[2]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Телитромицин	0,12	8	15	50	12	
Клиндамицин	-	-		-	-	

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Доксициклин	1[1]	2[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**1/A**. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, являются чувствительными к доксициклину и миноциклину. Однако некоторые резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительными к миноциклину и/или доксициклину. При необходимости определения чувствительности тетрациклин-резистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определение МПК.
Миноциклин	1[1]	2[1]	30	24[A]	21[A]	
Тетрациклин	1[1]	2[1]	30	25[A]	22[A]	
Тигециклин	НД	НД		НД	НД	

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Хлорамфеникол	2	2	30	28	28	
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в	НД	НД		НД	НД	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Линезолид	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Мупироцин	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин (только с целью профилактики)	1	1	5	18	18	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	0,5	1	1,25-23,75	23	20	**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Скрининг резистентности к бета-лактамам у *H. influenzae*

Диск: Бензилпенициллин 1 ЕД Диаметр зоны подавления роста	**Тест для выявления продукция бета-лактамазы**	**Дальнейшее исследование и/или интерпретация**
≥ 12 мм	Не проводился	Чувствительный ко всем перечисленным в документе бета-лактамным препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания). Исключение: при необходимости оценки чувствительности к пероральному цефуроксиму (и включения этих данных в отчет) - изолят оценивается как умеренно-резистентный к данному препарату.
< 12 mm	Отрицательный результат	Не продуцирует бета-лактамазы. Резистентность к бета-лактамам обусловлена другим механизмом. Рекомендовано определять чувствительность к бета-лактамным препаратам, использование которых планируется для терапии, так как влияние механизма резистентности на отдельные бета-лактамные препараты может быть разным.
	Положительный результат	Резистентный к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину.
		Рекомендовано определение чувствительности к тем бета-лактамным препаратам, которые могут быть использованы для терапии, так как на основании результатов скринингового теста нельзя исключить наличия и других механизмов резистентности.

Таблица 22. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Moraxella catarrhalis*: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO_2 , 35±1ºС, 18±2ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* NCTC 8468

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Бензилпенициллин	-	-		-	-	
Ампициллин	-[1]	-[1]		-	-	**1.** Большинство изолятов *M. catarrhalis* продуцируют бета-лактамазу; продукция бета-лактамазы происходит медленно и плохо выявляется при исследовании *in vitro*. Изоляты, продуцирующие бета-лактамазу, являются резистентными к незащищенным пенициллинам и аминопенициллинам.
Ампициллин-сульбактам	1[2,3]	1[2,3]		Примечание[A]	Примечание[A]	**2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама - 4 мг/л. **3/A.** Чувствительность оценивается по чувствительности к амоксициллину-клавуланату.
Амоксициллин	-[1]	-[1]		-	-	
Амоксициллин-клавуланат	1[4]	1[4]	**2-1**	19	19	**4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавуланата - 2 мг/л.
Пиперациллин	-[1]	-[1]		-	-	
Пиперациллин-тазобактам	Примечание[3]	Примечание[3]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Тикарциллин	НД	НД		НД	НД	
Тикарциллин-клавуланат	НД	НД		НД	НД	
Феноксиметилпенициллин	-	-		-	-	
Оксациллин	-	-		-	-	
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуклоксациллин	-	-		-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Цефаклор	-	-		-	-	
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		-	-	
Цефазолин	-	-		-	-	
Цефепим	4	4	30	20	20	
Цефиксим	0,5	1	5	21	18	
Цефотаксим	1	2	5	20	17	
Цефокситин	НП	НП		НП	НП	
Цефподоксим	IP	IP	10	IP	IP	
Цефтаролин	-	-		-	-	
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтибутен	НД	НД		НД	НД	
Цефтриаксон	1	2	30	24	21	
Цефуроксим в/в	4	8	30	21	18	
Цефуроксим перорально	0,12	4	30	50	21	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Дорипенем	1[1]	1	10	30	30	**1.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК.
Эртапенем	0,5[1]	0.5	10	29	29	
Имипенем	2[1]	2	10	29	29	
Меропенем	2[1]	2	10	33	33	

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Азтреонам	НД	НД		НД	НД	

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Ципрофлоксацин	0.5	0.5	5	23[A]	23[A]	**A.** Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга может быть использован ДДМ с налидиксовой кислотой. **См. Примечание B.**
Левофлоксацин	1	1	5	23[A]	23[A]	
Моксифлоксацин	0.5	0.5	5	23[A]	23[A]	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП	30	23[B]	Note[B]	**B.** Изоляты, чувствительные к налидиксовой кислоте, следует расценивать как чувствительные к левофлоксацину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к налидиксовой кислоте, следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально, так как такие изоляты могут быть резистентными к фторхинолонам.
Норфлоксацин	-	-		-	-	
Офлоксацин	0.5	0.5	5	25[A]	25[A]	

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Амикацин	НД	НД		НД	НД	
Гентамицин	НД	НД		НД	НД	
Нетилмицин	НД	НД		НД	НД	
Тобрамицин	НД	НД		НД	НД	

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Тейкопланин	-	-		-	-	
Телаванцин	-	-		-	-	
Ванкомицин	-	-		-	-	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Азитромицин	0,25[1]	0,5[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**1/А**. Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.
Кларитромицин	0,25[1]	0,5[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Эритромицин	0,25	0,5	**15**	23[A]	20[A]	
Рокситромицин	0,5[1]	1[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Телитромицин	0,25	0,5	**15**	23	20	
Клиндамицин	-	-		-	-	
Хинупристин-далфопристин	-	-		-	-	

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Доксициклин	1[1]	2[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**1/А**. . Изоляты, чувствительные к тетрациклину, являются чувствительными к доксициклину и миноциклину. Однако некоторые резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительными к миноциклину и/или доксициклину. При необходимости определения чувствительности тетрациклин-резистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определение МПК
Миноциклин	1[1]	2[1]	**30**	25[A]	22[A]	
Тетрациклин	1	2	**30**	28[A]	25[A]	
Тигециклин	НД	НД		НД	НД	

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Хлорамфеникол	2[1]	2[1]	**30**	30[A]	30[A]	**1/А**. Пограничные значение установлены для топического применения хлорамфеникола.
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в	НД	НД		НД	НД	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Линезолид	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Мупироцин	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	0,5	1	**1,25-23,75**	18	15	**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 33. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Neisseria gonorrhoeae*: пограничные значения МПК (мг/л) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Для определения чувствительности *Neisseria gonorrhoeae* следует использовать один из методов определения МПК. Критерии интерпретации результатов для диско-диффузионного метода не установлены. При использовании коммерческих систем для определения МПК необходимо следовать инструкциям производителя.

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
			1. Проведение теста для выявления продукции бета-лактамаз является обязательным. При положительном результате - изолят оценивается как резистентный к бензилпенициллину, ампициллину и амоксициллину. Чувствительность изолятов, не продуцирующих бета-лактамазу (отрицательный результат теста), к ампициллину и амоксициллину оценивается по их чувствительности к бензилпенициллину.
Бензилпенициллин	0,06	1	
Ампициллин[1]	Примечание[1]	Примечание[1]	
Ампициллин-сульбактам	НД	НД	
Амоксициллин[1]	Примечание[1]	Примечание[1]	
Амоксициллин-клавуланат	Примечание[1]	Примечание[1]	
Пиперациллин	-	-	
Пиперациллин-тазобактам	-	-	
Тикарциллин	-	-	
Тикарциллин-клавуланат	-	-	
Феноксиметилпенициллин	-	-	
Оксациллин	-	-	
Клоксациллин	-	-	
Диклоксациллин	-	-	
Флуклоксациллин	-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Цефаклор	-	-	
Цефадроксил	-	-	
Цефалексин	-	-	
Цефазолин	-	-	
Цефепим	-	-	
Цефиксим	0,12	0,12	
Цефотаксим	0,12	0,12	
Цефокситин	-	-	
Цефподоксим	НД	НД	
Цефтаролин	-	-	
Цефтазидим	-	-	
Цефтибутен	НД	НД	
Цефтриаксон	0,12	0,12	
Цефуроксим в/в	-	-	
Цефуроксим перорально	-	-	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Дорипенем	НД	НД	
Эртапенем	НД	НД	
Имипенем	НД	НД	
Меропенем	НД	НД	

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Азтреонам	IE	IE	

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Ципрофлоксацин	0,03	0,06	
Левофлоксацин	НД	НД	
Моксифлоксацин	НД	НД	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП	
Норфлоксацин	НД	НД	
Офлоксацин	0,12	0,25	

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Амикацин	-	-	
Гентамицин	-	-	
Нетилмицин	-	-	
Тобрамицин	-	-	

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Тейкопланин	-	-	
Телаванцин	-	-	
Ванкомицин	-	-	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Азитромицин	0,25	0,5	
Кларитромицин	-	-	
Эритромицин	-	-	
Рокситромицин	-	-	
Телитромицин	-	-	
Клиндамицин	-	-	
Хинупристин-далфопристин	-	-	

Тетрациклины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
			1. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, являются чувствительными к миноциклину. Однако некоторые резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительными к миноциклину.
Доксициклин	НД	НД	
Миноциклин	НД	НД	
Тетрациклин	0,5	1	
Тигециклин	НД	НД	

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Хлорамфеникол	-	-	
Колистин	-	-	
Даптомицин	-	-	
Фосфомицин в/в	-	-	
Фосфомицин перорально	-	-	
Фузидовая кислота	-	-	
Линезолид	-	-	
Метронидазол	-	-	
Мупироцин	-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Рифампицин	-	-	
Спектиномицин	64	64	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-	

Таблица 44. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Neisseria meningitidis*: пограничные значения МПК (мг/л) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Для определения чувствительности *Neisseria meningitidis* следует использовать один из методов определения МПК. Критерии интерпретации результатов для диско-диффузионного метода не установлены. При использовании коммерческих систем для определения МПК необходимо следовать инструкциям производителя.

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Бензилпенициллин	0,06	0,25	
Ампициллин	0,12	1	
Ампициллин-сульбактам	НД	НД	
Амоксициллин	0,12	1	
Амоксициллин-клавуланат	-	-	
Пиперациллин	-	-	
Пиперациллин-тазобактам	-	-	
Тикарциллин	-	-	
Тикарциллин-клавуланат	-	-	
Феноксиметилпенициллин	-	-	
Оксациллин	-	-	
Клоксациллин	-	-	
Диклоксациллин	-	-	
Флуклоксациллин	-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Цефаклор	-	-	
Цефадроксил	-	-	
Цефалексин	-	-	
Цефазолин	-	-	
Цефепим	-	-	
Цефиксим	-	-	
Цефотаксим	0,12[1]	0,12	**1.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК.
Цефокситин			
Цефподоксим	-	-	
Цефтаролин	-	-	
Цефтазидим	-	-	
Цефтибутен	-	-	
Цефтриаксон	0,12[1]	0,12	
Цефуроксим в/в	-	-	
Цефуроксим перорально	-	-	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Дорипенем	НД	НД	
Эртапенем	-	-	
Имипенем	-	-	
Меропенем[1]	0,25[2]	0,25	**1.** Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. **2.** Только для изолятов, выделенных при менингитах.

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Азтреонам	-	-	

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Ципрофлоксацин	0,03[1]	0,06[1]	**1.** Только для профилактики менингококковой инфекции.
Левофлоксацин	НД	НД	
Моксифлоксацин	НД	НД	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП	
Норфлоксацин	-	-	
Офлоксацин	НД	НД	

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Амикацин	-	-	
Гентамицин	-	-	
Нетилмицин	-	-	
Тобрамицин	-	-	

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Тейкопланин	-	-	
Телаванцин	-	-	
Ванкомицин	-	-	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Азитромицин	-	-	
Кларитромицин	-	-	
Эритромицин	-	-	
Рокситромицин	-	-	
Телитромицин	-	-	
Клиндамицин	-	-	
Хинупристин-далфопристин	-	-	

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Доксициклин	-	-	
Миноциклин[1]	1	2	**1.** Тетрациклин может быть использован для прогнозирования чувствительности к миноциклину, для использования с целью профилактики менингококковой инфекции.
Тетрациклин	1	2	
Тигециклин	НД	НД	

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Хлорамфеникол	2	4	
Колистин	-	-	
Даптомицин	-	-	
Фосфомицин в/в	-	-	
Фосфомицин оральный	-	-	
Фузидовая кислота	-	-	
Линезолид	-	-	
Метронидазол	-	-	
Мупироцин	-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Рифампицин[1]	0,25	0,25	**1. Только для профилактики менингита** (в соответствии с национальными рекомендациями).
Спектиномицин	-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-	

Таблица 55. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности грамположительных анаэробных бактерий (кроме *Clostridium difficile*): пограничные значения МПК (мг/л) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Для определения чувствительности анаэробных бактерий следует использовать один из методов определения МПК. Критерии интерпретации результатов для диско-диффузионного метода не установлены. При использовании коммерческих систем для определения МПК необходимо следовать инструкциям производителя.

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Бензилпенициллин[1]	0,25	0,5	**1.** Чувствительность к незащищенным ампициллину, амоксициллину и пиперациллину оценивается на основании результатов определения чувствительности к бензилпенициллину.
Ампициллин[1]	4	8	
Ампициллин-сульбактам[1]	4[2]	8[2]	**2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л.
Амоксициллин[1]	4	8	
Амоксициллин-клавуланат[1]	4[3]	8[3]	**3.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавуланата – 2 мг/л.
Пиперациллин[1]	8	16	
Пиперациллин-тазобактам[1]	8[4]	16[4]	**4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л.
Тикарциллин [1]	8	16	
Тикарциллин-клавуланат[1]	8[3]	16[3]	
Феноксиметилпенициллин	НД	НД	
Оксациллин	-	-	
Клоксациллин	-	-	
Диклоксациллин	-	-	
Флуклоксациллин	-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Цефаклор	-	-	
Цефадроксил	-	-	
Цефалексин	-	-	
Цефазолин	-	-	
Цефепим	-	-	
Цефиксим	-	-	
Цефотаксим	-	-	
Цефокситин			
Цефподоксим	-	-	
Цефтаролин	-	-	
Цефтазидим	-	-	
Цефтибутен	-	-	
Цефтриаксон	-	-	
Цефуроксим в/в	-	-	
Цефуроксим перорально	-	-	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Дорипенем	1	1	
Эртапенем	1	1	
Имипенем	2	8	
Меропенем	2	8	

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Азтреонам	-	-	

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Ципрофлоксацин	-	-	
Левофлоксацин	-	-	
Моксифлоксацин	НД	НД	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП	
Норфлоксацин	-	-	
Офлоксацин	-	-	

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Амикацин	-	-	
Гентамицин	-	-	
Нетилмицин	-	-	
Тобрамицин	-	-	

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Тейкопланин	НД	НД	
Телаванцин	НД	НД	
Ванкомицин	2	2	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Азитромицин	-	-	
Кларитромицин	-	-	
Эритромицин	НД	НД	
Рокситромицин	-	-	
Телитромицин	-	-	
Клиндамицин	4	4	
Хинупристин-далфопристин	-	-	

Тетрациклины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
			1. Имеются данные о клинической эффективности тетрациклинов в отношении анаэробных бактерий при интраабдоминальных инфекциях смешанной этиологии. Однако корреляции между значением МПК, ФК/ФД параметрами и исходами терапии не обнаружено. По этой причине пограничные значения для клинической интепретации не приводятся.
Доксициклин	Примечание[1]	Примечание[1]	
Миноциклин	Примечание[1]	Примечание[1]	
Тетрациклин	Примечание[1]	Примечание[1]	
Тигециклин	Примечание[1]	Примечание[1]	

Другие антимикробные препараты	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Хлорамфеникол	8	8	
Колистин	-	-	
Даптомицин	-	-	
Фосфомицин в/в	-	-	
Фосфомицин перорально	-	-	
Фузидовая кислота	-	-	
Линезолид	-	-	
Метронидазол	4	4	
Мупироцин	-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Рифампицин	-	-	
Спектиномицин	-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-	

Таблица 66. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Clostridium difficile*: пограничные значения МПК (мг/л) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Для определения чувствительности *Clostridium difficile* следует использовать один из методов определения МПК. Критерии интерпретации результатов для диско-диффузионного метода не установлены. При использовании коммерческих систем для определения МПК необходимо следовать инструкциям производителя.

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Моксифлоксацин	-[1]	-[1]	**1.** С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности проводится только в целях эпидемиологического мониторинга (эпидемиологическая точка отсечения (ECOFF): "дикий тип" ≤ 4 мг/л).

Гликопептиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Ванкомицин	2[1]	2[1]	**1.** Пограничные значения установлены на уровне значения эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.

Тетрациклины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Тигециклин	-[1]	-[1]	**1.** С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности проводится только в целях эпидемиологического мониторинга (эпидемиологическая точка отсечения (ECOFF): "дикий тип" ≤ 0.25 мг/л).

Другие антимикробные препараты	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Даптомицин	-[1]	-[1]	**1.** С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности проводится только в целях эпидемиологического мониторинга (эпидемиологическая точка отсечения (ECOFF): "дикий тип" ≤ 4 мг/л).
Фузидиевая кислота	-[2]	-[2]	**2.** С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности проводится только в целях эпидемиологического мониторинга (эпидемиологическая точка отсечения (ECOFF): "дикий тип" ≤ 2 мг/л).
Метронидазол	2[3]	2[3]	**3.** Пограничные значения установлены на уровне значения эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.
Рифампицин	-[4]	-[4]	**4.** С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности проводится только в целях эпидемиологического мониторинга (эпидемиологическая точка отсечения (ECOFF): "дикий тип" ≤ 0,004 мг/л).

Таблица 77. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности грамотрицательных анаэробных бактерий: пограничные значения МПК (мг/л) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Для определения чувствительности анаэробных бактерий следует использовать один из методов определения МПК. Критерии интерпретации результатов для диско-диффузионного метода не установлены. При использовании коммерческих систем для определения МПК необходимо следовать инструкциям производителя.

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Бензилпенициллин[1]	0,25	0,5	**1.** Чувствительность к незащищенным ампициллину, амоксициллину и пиперациллину оценивается на основании результатов определения чувствительности к бензилпенициллину.
Ампициллин[1]	0,5	2	
Ампициллин-сульбактам[1]	4[2]	8[2]	**2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л.
Амоксициллин[1]	0,5	2	
Амоксициллин-клавуланат[1]	4[3]	8[3]	**3.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавуланата – 2 мг/л.
Пиперациллин[1]	16	16	
Пиперациллин-тазобактам[1]	8[4]	16[4]	**4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л.
Тикарциллин [1]	16	16	
Тикарциллин-клавуланат[1]	8[3]	16[3]	
Феноксиметилпенициллин	НД	НД	
Оксациллин	-	-	
Клоксациллин	-	-	
Диклоксациллин	-	-	
Флуклоксациллин	-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП)	-	-	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Цефаклор	-	-	
Цефадроксил	-	-	
Цефалексин	-	-	
Цефазолин	-	-	
Цефепим	-	-	
Цефиксим	-	-	
Цефотаксим	-	-	
Цефокситин	НП	НП	
Цефподоксим	-	-	
Цефтаролин	-	-	
Цефтазидим	-	-	
Цефтибутен	-	-	
Цефтриаксон	-	-	
Цефуроксим в/в	-	-	
Цефуроксим перорально	-	-	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Дорипенем	1	1	
Эртапенем	1	1	
Имипенем	2	8	
Меропенем	2	8	

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Азтреонам	-	-	

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Ципрофлоксацин	-	-	
Левофлоксацин	-	-	
Моксифлоксацин	НД	НД	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП	
Норфлоксацин	-	-	
Офлоксацин	-	-	

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Амикацин	-	-	
Гентамицин	-	-	
Нетилмицин	-	-	
Тобрамицин	-	-	

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Тейкопланин	-	-	
Телаванцин	-	-	
Ванкомицин	-	-	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Азитромицин	-	-	
Кларитромицин	-	-	
Эритромицин	НД	НД	
Рокситромицин	-	-	
Телитромицин	-	-	
Клиндамицин	4	4	
Хинупристин-далфопристин	-	-	

Тетрациклины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
			1. Имеются данные о клинической эффективности тетрациклинов в отношении анаэробных бактерий при интраабдоминальных инфекциях смешанной этиологии. Однако корреляции между значением МПК, ФК/ФД параметрами и исходами терапии не обнаружено. По этой причине пограничные значения для клинической интерпретации не приводятся.
Доксициклин	Примечание[1]	Примечание[1]	
Миноциклин	Примечание[1]	Примечание[1]	
Тетрациклин	Примечание[1]	Примечание[1]	
Тигециклин	Примечание[1]	Примечание[1]	

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Хлорамфеникол	8	8	
Колистин	-	-	
Даптомицин	-	-	
Фосфомицин в/в	-	-	
Фосфомицин перорально	-	-	
Фузидовая кислота	-	-	
Линезолид	-	-	
Метронидазол	4	4	
Мупироцин	-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Рифампицин	-	-	
Спектиномицин	-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-	

Таблица 88. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Helicobacter pylori*: пограничные значения МПК (мг/л) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Для определения чувствительности *Helicobacter pylori* следует использовать один из методов определения МПК. Критерии интерпретации результатов для диско-диффузионного метода не установлены. При использовании коммерческих систем для определения МПК необходимо следовать инструкциям производителя.

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Амоксициллин	0,12[1]	0,12[1]	**1.** Пограничные значения установлены на уровне эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Левофлоксацин	1[1]	1[1]	**1.** Пограничные значения установлены на уровне эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.

Макролиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Кларитромицин	0,25[1]	0,5[1]	**1.** Пограничные значения установлены на уровне эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.

Тетрациклины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Тетрациклин	1[1]	1[1]	**1.** Пограничные значения установлены на уровне эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.

Другие антимикробные препараты	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	
Метронидазол	8[1]	8[1]	**1.** Пограничные значения установлены на уровне эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.
Рифампицин	1[1]	1[1]	

Таблица 99. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Listeria monocytogenes*: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO_2 , 35±1ºС, 18±2ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Бензилпенициллин	1	1	**1 ЕД**	13	13	
Ампициллин	1	1	**2**	16	16	

Карбапенемы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Меропенем	0,25	0,25	**10**	26	26	

Макролиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Эритромицин	1	1	**15**	25	25	

Другие антимикробные препараты	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	0,06	0,06	**1,25-23,75**	29	29	**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 20. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Pasteurella multocida*: пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста (мм) (мг/л) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO_2, 35±1ºС, 18±2ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* NCTC 8468

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Бензилпенициллн	0,5	0,5	**1 ЕД**	17	17	
Ампициллин	1	1	**2**	17	17	
Амоксициллин	1	1		Примечание[A]	Примечание[A]	**A.** Чувствительность оценивается по ампициллину.
Амоксициллин-клавуланат	1	1	**2-1**	15	15	

Цефалоспорины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Цефотаксим	0,03	0,03	**5**	26	26	

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Ципрофлоксацин	0,06	0,06	**5**	27[A]	27[A]	**A.** Определение чувствительности к налидиксовой кислоте диско-диффузионным методом может использоваться для скрининга резистентности к фторхинолонам. Изоляты, чувствительные к налидиксовой кислоте расцениваются как чувствительные к ципрофлоксацину и левофлоксацину. Нечувствительные к налидиксовой кислоте изоляты могут быть резистентными к фторхинолонам, для них следует определять чувствительность к каждому препарату.
Левофлоксацин	0,06	0,06	**5**	27[A]	27[A]	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП	**30**	23[A]	Примечание[A]	

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Доксициклин	1	1		Примечание[A]	Примечание[A]	**А.** Чувствительность определяется по результатам скрининга с тетрациклином.
Тетрациклин (скрининг)	НП	НП	**30**	24[A]	24[A]	

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	0,25	0,25	**1,25-23,75**	23	23	**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 21. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Campylobacter jejuni* и *Campylobacter coli*: пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста (мм) (мг/л) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П). Чашки с агаром МХ-П должны быть подсушены перед инокуляцией для уменьшения роения (при 20-25°С в течение 10-12 ч или при 35°С, со снятой крышкой в течение 15 мин).
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Микроаэрофильные условия, 41±1ºС, 24 ч. При слабом росте изолята после 24 ч инкубации следует продлить инкубацию до 40-48 часов, после чего провести учет результатов.
Учет результатов: Чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Campylobacter jejuni* ATCC 33560

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Ципрофлоксацин	0,5	0,5	**5**	26	26	

Макролиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Азитромицин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**1/A.** Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину и кларитромицину.
Кларитромицин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	
Эритромицин, *C. jejuni*	4[1]	4[1]	**15**	20[A]	20[A]	
Эритромицин, *C. coli*	8[1]	8[1]	**15**	24[A]	24[A]	

Тетрациклины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Доксициклин	Примечание[1]	Примечание[1]		Примечание[A]	Примечание[A]	**1/A.** Тетрациклин может быть использован для определения чувствительности к доксициклину.
Тетрациклин	2[1]	2[1]	**30**	30[A]	30[A]	

Таблица 22. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Corynebacterium* spp., кроме *Corynebacterium diphtheriae*: пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста (мм) (мг/л) АМП

Пограничные значения EUCAST. Версия 4.0

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 4,0) отмечены символом "Σ" и выделены зеленым цветом
Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (Mueller-Hinton-F, MH-F)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO_2 , 35±1ºС, 18±2ч. При слабом росте изолята после 16-20 ч инкубации следует продлить инкубацию до 40-48 часов, после чего провести учет результатов.
Учет результатов: Чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Бензилпенициллин	0,12	0,12	**1 ЕД**	29	29	

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Ципрофлоксацин	1	1	**5**	25	25	
Моксифлоксацин	0,5	0,5	**5**	25	25	

Аминогликозиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Гентамицин	1	1	**10**	23	23	

Гликопептиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Ванкомицин	2	2	**5**	17	17	

Линкозамиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**		**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон (мм)**		**Примечание** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	**Р >**		**Ч ≤**	**Р >**	
Клиндамицин	0,5	0,5	2	20	20	

Тетрациклин	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон(мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Тетрациклин	2	2	30	24	24	

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон (мм)		Примечание Цифрами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≤	Р >	
Линезолид	2	2	10	25	25	
Рифампицин	0,06	0,5	5	30	25	

Раздел III.

Экспертные правила оценки чувствительности к антимикробным препаратам*.

(* Разработаны на основании «Экспертных правил Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST)», вер. 2.0, 2011 г., http://www.eucast.org/expert_rules/)

Правила разработаны на основании современных доказательных микробиологических и клинических данных. Экспертные правила содержат описание фенотипов природной резистентности, а также, так называемых редких фенотипов, которые ранее не были описаны или встречаются крайне редко. Возможность применения экспертных правил зависит от используемых пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) или зон подавления роста. Соответствующие клинические пограничные значения МПК устанавливаются на основании данных об эффективности терапии антимикробными препаратами, а не результатов выявления механизмов резистентности, что может привести к необходимостью изменения некоторых экспертных правил в будущем.

Определение чувствительности к антимикробным препаратам – ежедневная задача, решаемая лабораториями клинической микробиологии во всем мире. Ввиду возрастающей сложности механизмов устойчивости бактерий к антимикробным препаратам, повсеместного распространения резистентности и ее клинических последствий, для интерпретации результатов тестов необходимы специальные знания. Экспертные правила разработаны для клинических микробиологов и описывают действия, необходимые для получения корректных результатов определения чувствительности к антимикробным препаратам. Они включают рекомендации по составлению отчетов (интерпретации результатов определения чувствительности), в том числе по определению чувствительности к другим антимикробным препаратам на основании результатов тестирования одного представителя группы или класса препаратов и изменению категории чувствительности с чувствительной на умеренно-резистентную или резистентную или с умеренно-резистентной на резистентную на основании предполагаемых механизмов резистентности. Правила составлены с учетом действующих клинических пограничных значений МПК и сведений о механизмах резистентности. Экспертные правила облегчают клиническим микробиологам интерпретацию результатов определения чувствительности к АМП, но при изменении пограничных значений и описании новых механизмов резистентности могут потерять актуальность или потребовать модификации. Правила также являются частью системы гарантии качества, так как способствуют обнаружению неправильных или маловероятных результатов. Настоящие правила полностью соответствуют экспертным правилам оценки чувствительности к АМП EUCAST (вер. 2.0, 2011 г., http://www.eucast.org/expert_rules/) и состоят из трех разделов: природная резистентность, необычные (редкие) фенотипы и собственно правила интерпретации полученных результатов.

Природная резистентность

Природная (первичная или врожденная) резистентность к АМП, в отличие от приобретенной (вторичной или мутационной) резистентности, является свойством всех или большинства изолятов данного вида бактерий. Природная резистентность к АМП означает, что данный(е) препарат(ы) не

обладает достаточной активностью в отношении представителей вида, что обуславливает клиническую неэффективность АМП. В таких случаях определение чувствительности проводить не рекомендуется (хотя такие препараты могут входить в панели для определения чувствительности определенной группы бактерий). Результаты исследования, свидетельствующие о чувствительности представителя вида с природной резистентностью к данному АМП, требуют острожной оценки, так как наиболее вероятно являются следствием неправильной идентификации возбудителя или ошибки при определении чувствительности и не могут быть основанием для использования препарата с терапевтической целью, даже если результат определения чувствительности получен неоднократно. В некоторых случаях природная резистентность к АМП может экспрессироваться на низком уровне. Вследствие этого значения МПК могут попадать в диапазон чувствительности, однако, несмотря на это, АМП не должен рассматриваться как клинически эффективный. Кроме того, встречаются ситуации, когда АМП проявляет активность *in vitro* (МПК соответствует уровню чувствительности для штаммов дикого типа), но не является активным *in vivo*. Такие ситуации не отражены в таблицах, поскольку, в основном, являются предметом рассмотрения рекомендаций по терапии АМП. Примерами природной резистентности является устойчивость представителей семейства *Enterobacteriaceae* к гликопептидам и линезолиду, резистентность *Proteus mirabilis* к нитрофурантоину и колистину, *Serratia marcescens* – к колистину, *Stenotrophomonas maltophilia* – к карбапенемам, грамположительных микроорганизмов – к азтреонаму, энтерококков – к фузидиевой кислоте (таблица 1-4).

Необычные (редкие) фенотипы резистентности

Под необычными (редкими) фенотипами резистентности понимают фенотипы резистентности некоторых видов бактерий к отдельным антимикробным препаратам, неописанные ранее или встречающиеся очень редко. При обнаружении необычного фенотипа в лаборатории следует провести повторное исследование для подтверждения результата, так как причиной его появления может быть ошибка идентификации или определения чувствительности. При подтверждении полученного ранее результата в локальной лаборатории, изолят следует направить для независимой оценки в референтную или любую другую лабораторию, специализирующуюся в области выявления механизмов резистентности. В связи с непрерывным ростом и распространением резистентности перечень редких фенотипов может меняться с течение времени. Локальные, региональные и национальные различия в распространенности резистентных штаммов могут являться причиной того, что фенотипы, редкие для одного стационара, региона, страны, могут значительно чаще встречаться в других.

Примерами необычных фенотипов являются резистентность *Streptococcus pyogenes* к пенициллину, *Staphylococcus aureus* – к ванкомицину, чувствительность *Enterococcus faecium* к ампициллину, резистентность представителей семейства *Enterobacteriaceae* к карбапенемам (хотя частота выделения подобных штаммов неуклонно возрастает), резистентность анаэробов к метронидазолу (Таблицы 5-7).

Интерпретация результатов и экспертные правила

Интерпретация результатов – это отдельный раздел экспертных правил, которые позволяют на основании полученных результатов определения чувствительности предположить наличие механизмов резистентности данного изолята и далее, с учетом предполагаемых механизмов резистентности, сделать заключение о его клинической чувствительности. Возможность использования этих правил напрямую зависит от того, сколько и какие АМП, используются для исследования. Поэтому каждая

лаборатория должна выбирать антибиотики для определения чувствительности с учетом локальных потребностей. Возможность использования любых правил интерпретации также зависит и от тех пограничных значений МПК, которые были использованы при их разработке. Некоторые интерпретационные правила EUCAST достаточно просты. Например, если изолят *S. aureus* резистентен к оксациллину или цефокситину, то он является резистентным ко всем β-лактамам. Другие правила являются более сложными. Например, если представители семейства *Enterobacteriaceae* умеренно резистентны к тобрамицину, резистентны к гентамицину и чувствительны к амикацину – их следует расценивать, как резистентные к тобрамицину. Действующая версия правил основывается на современных опубликованных данных, с указанием уровня их доказательности, а изменения правил (в случае получения новых данных) должны быть отражены последующих версиях. В таблицах 8-13 уровень доказательности правил ранжируются следующим образом:

1. Есть убедительные клинические данные, свидетельствующие о том, что интерпретация результата исследования изолята как «чувствительный» приведет к клинической неэффективности.
2. Данные менее убедительны, основаны только на нескольких сообщениях или на экспериментальных моделях. Интерпретация результата исследования изолята как «чувствительный» может привести к клинической неэффективности.
3. Клинические данные отсутствуют, однако результаты микробиологических исследований позволяют предположить, что клиническое использование данного АМП является нецелесообразным.

Экспертные правила EUCAST содержат рекомендации по составлению отчета о результатах исследования, включая заключение о чувствительности изолята к другим препаратам группы по результатам тестирования одного представителя данной группы; изъятию некорректных результатов, а также изменению категории «чувствительный» на «умеренно-резистентный» или «умеренно-резистентный» на «резистентный» на основании предполагаемых механизмов резистентности. Следует обратить внимание, что никогда не рекомендуется изменять категорию «резистентный» на «чувствительный», или «резистентный» на «умеренно-резистентный», или «умеренно-резистентный» на «чувствительный», даже в том случае, если такая резистентность ранее не была описана, так как подобный фенотип может быть обусловлен, неизвестными механизмами, что может привести к неэффективности терапии. Для принятия соответствующих мер и предупреждения персонала лечебного учреждения о выявленной проблеме в отчете о результатах исследования может быть добавлен соответствующий комментарий. В таких случаях может быть рекомендовано проведение соответствующих дополнительных тестов или направление изолята в референтную лабораторию для подтверждения результатов определения чувствительности или видовой идентификации.

Применение экспертных правил предъявляет определенные требования к проведению исследования в клинических лабораториях. Многие правила требуют точной идентификации микроорганизма, даже если это не является необходимым для принятия клинического решения, или проведения исследования с использованием расширенного диапазона концентраций соответствующих АМП. Кроме того, правила интерпретации могут потребовать исследования тех АМП, определение чувствительности к которым с клинической целью не требуется.

Представляется также важным обеспечить доступность действующих экспертных правил, как для сотрудников лаборатории, так и для других сотрудников лечебного учреждения (лечащих врачей), что является необходимым условием для оптимизации применения АМП в клинической практике.

Настоящие экспертные правила представляют собой свод рекомендаций, представленных в письменном виде, которые могут использоваться вручную, а также могут быть инкорпорированы в автоматизированные системы определения чувствительности к АМП и лабораторные информационные системы (ЛИС).

Несмотря на то, что одной из основных задач использования настоящих экспертных правил является распознавание механизмов резистентности, главной и конечной целью их применения является рациональное и обоснованное использование АМП в клинической практике.

Правила интерпретации результатов определения чувствительности к β-лактамам

Представители класса β-лактамов – наиболее часто используемые АМП. Они взаимодействуют с пенициллин-связывающими белками (ПСБ), являющимися ферментами, участвующими в терминальной стадии синтеза пептидогликана, и оказывают бактерицидный эффект вследствие возникновения дисбаланса между клеточными аутолитическими ферментами. Резистентность к этим соединениям преимущественно обусловлена продукцией β-лактамаз, которые являются представителями многочисленной группы гидролаз, разрушающих и инактивирующих β-лактамные структуры. Эти ферменты по-разному воздействуют на различные β-лактамные соединения, приводя, таким образом, к формированию различных фенотипов и/или разных уровней резистентности, преимущественно у грамотрицательных палочек. Также к снижению активности β-лактамов может приводить модификация мишени (ПСБ). Этот механизм встречается преимущественно у грамположительных кокков. У грамотрицательных бактерий вклад модификации ПСБ в формирование резистентности к β-лактамам обычно менее значим. Модификации порина и гиперэкспрессия механизмов эффлюкса у грамотрицательных организмов также может приводить к снижению активности β-лактамных соединений, но уровни резистентности, связанные только с этими механизмами обычно ниже тех, которые наблюдаются при резистентности, вызываемой различными β-лактамазами. Экспертные правила EUCAST по интерпретации результатов определения чувствительности к β-лактамам у грамположительных кокков сформулированы для стафилококков, стрептококков, включая β-гемолитические, группы зеленящих стрептококков, *Streptococcus pneumoniae* и энтерококков (Таблица 8).

Стафилококки. Продукция пенициллиназ у стафилококков является очень частой (>90% штаммов *S. aureus* в большинстве стран) и приводит к фенотипу, который характеризуется резистентностью ко всем пенициллинам, за исключением изоксазолил-пенициллинов (правило 8.2). Стафилококки также могут быть резистентны к изоксазолил-пенициллинам, что связано с продукцией атипичных ПСБ (ПСБ2a, кодируемого геном *mec*A и, реже, ПСБ2c, кодируемого геном *mec*C), что приводит к перекрестной резистентности ко всем β-лактамам, за исключением нескольких с низкой степенью сродства к ПСБ2a/2c (правило 8.1). Резистентность, связанная с *mec*A/*mec*C, обычно называется метициллинорезистентностью (или оксациллинорезистентностью), так как исторически эти антимикробные препараты широко использовались для определения чувствительности *in vitro*. Для клинических изолятов *S. aureus* выявление метициллинорезистентности является обязательным. Все стафилококки, резистентные к метициллину, оксациллину и/или цефокситину и/или имеющие положительный результат выявления генов *mec*A/*mec*C или ПСБ2a/2c, должны рассматриваться как резистентные ко всем β-лактамам, а препараты этой группы не должны использоваться для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами стафилококков. Исключением являются анти-MRSA-цефемы (цефтобипрол и цефтаролин). В редких случаях гиперпродукция пенициллиназ может являться причиной повышения МПК оксациллина (но не цефокситина) *in vitro* до пограничных

значений, что связано с низкой стабильностью оксациллина. В то же время, убедительных доказательств клинического значения устойчивости, связанной с гиперпродукцией пенициллиназ, не получено. В настоящее время наиболее надежными методами выявления *mecA/mecC*-опосредованной резистентности к β-лактамам у стафилококков являются молекулярно-генетические методы, включая зарегистрированные коммерчески доступные тесты.

Стрептококки. β-гемолитические стрептококки, как правило, чувствительны к пенициллинам. Нет сообщений о снижении чувствительности к β-лактамам, за исключением β-гемолитических стрептококков серогруппы B (описано повышение МПК бензилпенициллина до 1 мг/л). Изоляты, чувствительные к пенициллину, могут рассматриваться как чувствительные к аминопенициллинам, цефалоспоринам и карбапенемам. При выявлении изолята, резистентного к пенициллину, следует повторно провести идентификацию и определение чувствительности (правило 8.3). В тоже время, штаммы *Streptococcus pneumoniae*, резистентные к пенициллину встречаются достаточно часто, что связано с продукцией мутантных или мозаичных ПСБ, обуславливающих различные профили резистентности к β-лактамам. Традиционно для скрининга чувствительности к бензилпенициллину используется диск с оксациллином. Тем не менее, в случае клинической необходимости, при получении результата скрининга с оксациллином, свидетельствующего о резистентности, необходимо дополнительно проводить определение МПК бензилпенициллина, цефалоспоринов и карбапенемов (правило 8.4). У зеленящих стрептококков, продукция мозаичных ПСБ также приводит к формированию различных фенотипов резистентности к β-лактамам. Использование в качестве скринингового теста диска с оксациллином, разработанного для *Streptococcus pneumoniae*, для прогнозирования чувствительности к пенициллину может давать ложные результаты. Кроме того, чувствительность к цефалоспоринам и карбапенемам не может быть предсказана на основании чувствительности к бензилпенициллину (правило 8.5).

Энтерококки. Все энтерококки рассматриваются как природно резистентные к цефалоспоринам (Таблица 4), но резистентность к ампициллину является приобретенной и связана с изменениями в ПСБ5, особенно у *Enterococcus faecium*. Эти изменения приводят к снижению аффинности β-лактамов, включая все пенициллины и карбапенемы (правило 8.6). Штаммы энтерококков, продуцирующие пенициллиназы, встречаются редко, однако такие случаи были выявлены в Европе.

***Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp.** У грамотрицательных бактерий интерпретация антибиотикограммы в основном проводится на основании анализа данных о чувствительности к β-лактамам и продукции β-лактамаз. β-лактамазы грамотрицательных бактерий чрезвычайно разнообразны, однако наиболее важное клиническое значение имеют так называемые β-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL) и цефалоспориназы (AmpC), гидролизующие пенициллины и оксиимино-β-лактамы, а также карбапенемазы различных молекулярных классов, способные расщеплять различные β-лактамы, включая карбапенемы. Экспертная оценка результатов определения чувствительности изолятов, продуцирующих ESBL и карбапенемазы, до настоящего времени остается предметом дискуссий. Согласно рекомендациям EUCAST, новые пограничные значения МПК оксииминоцефалоспоринов и азтреонама (и соответствующих зон подавления роста при использовании диско-диффузионного метода) позволяют отнести подавляющее большинство изолятов, продуцирующих ESBL и AmpC, к категории «резистентных» к данным препаратам. Аналогичным образом, новые пограничные значения для карбапенемов позволяют классифицировать большинство

штаммов, продуцентов карбапенемаз, как «резистентные» к карбапенемам. На основании этого, а также учитывая данные отдельных исследований на животных моделях, анализа фармакодинамических и фармакокинетических параметров, моделирования по методу Монте-Карло и результатов некоторых клинических наблюдений, рекомендации об обязательном изменении категорий чувствительности с «чувствительных» на «умеренно-резистентные» и с «умеренно-резистентных» на «резистентные» ко всем цефалоспоринам и азтреонаму для изолятов с подтвержденной продукцией ESBL и ко всем карбапенемам в случае выявления у изолятов продукции карбапенемаз были исключены из 2-й версии экспертных правил EUCAST [http://www.eucast.org/expert_rules/]. В то же время, ряд международных экспертов считает использование вышеуказанных правил по-прежнему необходимым, основываясь на следующих положениях: 1) Несмотря на то, что есть сообщения о случаях эффективной терапии цефалоспоринами и карбапенемами инфекций, вызванных, соответственно, продуцентами ESBL и карбапенемаз с низкими значениями МПК, которые соответствуют категориям «чувствительности», имеется такое же количество сообщений о неэффективности подобного рода терапии. Таким образом, эффективность использования цефалоспоринов и карбапенемов (по крайней мере в виде монотерапии) в случае инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами, продуцирующими β-лактамазы, способные расщеплять данные антибиотики, не является доказанной; 2) *In vitro* оценка уровней устойчивости к β-лактамам у штаммов, продуцирующих ESBL или карбапенемазы, способные расщеплять данные антибиотики, может быть недостаточно точной и воспроизводимой, особенно в рутинной практике. При этом чувствительность продуцентов ESBL и карбапенемаз с установленными в референтных лабораториях значениями МПК, находящимися в области пограничных концентраций, может варьировать между различными категориями в зависимости от используемых материалов, методов исследования и квалификации персонала. Данные положения не отражены в виде отдельных экспертных правил в таблице 9, однако представлены в виде комментариев в таблице пограничных значений МПК и диаметров зон подавления роста для представителей семейства *Enterobacteriaceae*. В отличие от правил EUCAST настоящие рекомендации предписывают в случае выявления продукции ESBL у клинических изолятов энтеробактерий включать в отчет о результатах определения их чувствительности, выдаваемый микробиологической лабораторией, обязательный комментарий о возможной нечувствительности ко всем цефалоспоринам и азтреонаму, а в случае обнаружения карбапенемаз, соответственно, – о возможной нечувствительности к карбапенемам. Учитывая широкое распространение ESBL среди клинических штаммов энтеробактерий в России (более 70% среди возбудителей нозокомиальных инфекций и 10-15% среди возбудителей внебольничных инфекций), определение продукции ESBL, прежде всего с использованием тестов для выявления синергизма оксииминоцефалоспоринов (цефтазидима, цефотаксима, цефепима) с клавулановой кислотой, рекомендуется проводить регулярно, одновременно с определением чувствительности к другим АМП. Дополнительные тесты для выявления продукции карбапенемаз у клинических изолятов энтеробактерий рекомендуется использовать в случаях обнаружения пониженной чувствительности к меропенему (МПК >0,12 мг/л; зона подавления роста <27 мм) или эртапенему (МПК >0,12 мг/л; зона подавления роста <25 мм). В целях получения эпидемиологических данных и осуществления инфекционного контроля, выявление карбапенемаз рекомендуется также проводить у всех нечувствительных к карбапенемам изолятов *Pseudomonas* и *Acinetobacter* spp. Специальные методы выявления продукции карбапенемаз могут включать, как фенотипические тесты: оценку гидролиза карбапенемов или определение синергизма между β-лактамами и специфическими ингибиторами карбапенемаз (производными

бороновой кислоты для KPC карбапенемаз или Zn-хелатирующими агентами для металло-β-лактамаз), так и молекулярно-генетические методы. Преимуществами последних является высокая специфичность и скорость анализа.

Экспертное правило 9.1 подчеркивает неясный исход применения ингибиторозащищенных пенициллинов для лечения инфекций различной локализации, кроме ИМП, вызванных штаммами энтеробактерий, умеренно-резистентными или резистентными к любому цефалоспорину 3-4 поколений. Эти данные также лежат в основе экспертного правила 9.2, которое имеет уровень доказательности А для *Enterobacter* spp. и В для *Citrobacter freundii, Serratia* spp. и *Morganella morganii*. Данное правило рекомендует исключить использование цефтазидима, цефотаксима и цефтриаксона в качестве монотерапии или не сообщать результаты определения чувствительности к этим АМП, учитывая риск селекции резистентности у продуцентов AmpC. Согласно некоторым публикациям, риск селекции снижается при назначении комбинированной терапии, которая включает фторхинолоны, но не аминогликозиды.

Другие грамотрицательные микроорганизмы. Экспертные правила EUCAST по интерпретации результатов определения чувствительности других грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*, представлены в таблице 10. Для *H. influenzae* ампициллин рассматривается как маркер чувствительности к амоксициллину. Резистентность к ампициллину главным образом является следствием продукции β-лактамаз. Изоляты, продуцирующие β-лактамазы, преимущественно TEM-1, должны считаться резистентными как к ампициллину, так и к амоксициллину (правило 10.1). Резистентность к ампициллину при отсутствии продукции β-лактамаз может быть связана с мутациями в *ftsI*-гене, что приводит к модификации ПСБ и снижению аффиности β-лактамов. Эти штаммы называются β-лактамазонегативные ампициллинорезистентные (BLNAR), и должны рассматриваться как резистентные к ингибиторозащищенным аминопенициллинам (амоксициллин-клавуланат, ампициллин-сульбактам и пиперациллин-тазобактам) и цефалоспоринам 1-2 поколений (правило 10.2). Хотя пиперациллин и пиперациллин-тазобактам характеризуются меньшей чувствительностью к влиянию механизмов резистентности, связанных с изменениями ПСБ, доказательств, подтверждающих их клиническую эффективность в настоящее время недостаточно.

Изоляты *H. influenzae* имеющие модифицированные ПСБ и одновременно продуцирующие β-лактамазы (BLPACR), встречаются все чаще. Фенотипически такие изоляты резистентны к амоксициллину-клавуланату и ампициллину-сульбактаму (β-лактамазопозитивные и резистентные к амоксициллину-клавуланату) и должны также рассматриваться как резистентные к пиперациллину-тазобактаму и цефалоспоринам 1-2 поколений (правило 10.3). До настоящего времени среди представителей вида *H. influenzae* не было обнаружено продуцентов ESBL, хотя ESBL TEM-типа была найдена у *Haemophilus parainfluenzae* [54]. Кроме того, экспрессия генов ESBL у *H. influenzae* в лабораторных условиях также приводила к формированию резистентности к цефалоспоринам III поколения при одновременном наличии модифицированного ПСБ-3.

β-Лактамазопозитивные изоляты *N. gonorrhoeae* должны рассматриваться как резистентные к бензилпенициллину, ампициллину и амоксициллину. Хромосомные мутации, приводящие к снижению аффинности к ПСБ, нарушение проницаемости или эффлюкс, приводят к резистентности к ингибиторозащищенным β-лактамам. Эта резистентность может быть выявлена при использовании соответствующих пограничных значений МПК (правило 10.4).

Экспертные правила для *Moraxella catarrhalis* включены в таблицу пограничных значений.

Правила интерпретации результатов определения чувствительности к макролидам, линкозамидам и стрептограминам

Несмотря на то, что макролиды, линкозамиды и стрептограмины имеют разную химическую структуру, они обладают сходным механизмом действия и подвержены воздействию одних и тех же механизмов резистентности. Экспертные правила касаются интерпретации результатов определения чувствительности стафилококков, стрептококков, *Peptostreptococcus* spp. и *Bacteroide*s spp. (таблица 11, правило 11.1-11.5). Чувствительность других бактерий, например, *H. influenzae,* к макролидам, линкозамидам и стрептограминам упоминается в данном документе, только при описании природной устойчивости.

Считается, что эритромицин является типичным представителем класса для 14-членных (кларитромицин) и 15-членных (азитромицин) макролидов, за исключением кетолидов (телитромицин). Резистентность к этим соединениям обычно связана с продукцией рибосомных метилаз, кодируемых *erm*-генами, которые обуславливают фенотип В резистентности к макролидам-линкозамидам-стрептограминам (MLS_B), который может быть конститутивным или индуцибельным. Другой причиной развития резистентности является эффлюкс (М фенотип, обуславливающий резистентность к эритромицину, но не к клиндамицину и/или стрептограмину). В обоих случаях имеет место перекрестная резистентность между эритромицином и другими 14- и 15-членными макролидами (правило 11.1). При этом может наблюдаться (но не обязательно) перекрестная резистентность к клиндамицину и линкозамидам. У стафилококков и стрептококков, резистентных к эритромицину, но чувствительных к клиндамицину, необходимо провести выявление возможного индуцибельного MLS_B фенотипа.

Рекомендуемый диско-диффузионный тест для выявления индуцибельной MLS_B резистентности предполагает размещение дисков с эритромицином и клиндамицином в непосредственной близости друг от друга. Уплощение зоны подавления роста вокруг диска с клиндамицином или линкозамидом со напротив диска с эритромицином (D-образная зона) является индикатором MLS_B фенотипа, опосредованного наличием *erm* гена. Отрицательный результат, т.е. отсутствие уплощения зоны подавления роста, свидетельствует о наличие эффлюкса (связанного с наличием *mef*-гена). С клинической точки зрения, использование клиндамицина или линкомицина не рекомендуется для терапии инфекций, вызванных изолятами, проявляющими индуцибельным MLS_B фенотип. Такие изоляты должны расцениваться как резистентные, или отчет о результатах бактериологического исследования должен содержать предупреждение о возможной клинической неэффективности терапии клиндамицином или линкомицином (правило 11.2). Для изолятов стафилококков резистентных как к эритромицину, так и клиндамицину или линкомицину, отчет о результатах определения чувствительности должен содержать предупреждение о пониженной чувствительности и потере бактерицидной активности комбинации хинупристин-далфопристин (правило 11.5).

Для стрептококковых инфекций имеется меньше доказательных клинических данных. Тем не менее, у изолятов стрептококков, резистентных к эритромицину, но чувствительных к клиндамицину, необходимо проводить выявление возможной индуцибельной MLS_B резистентности. При получении положительного результата этого теста, изолят может расцениваться как чувствительный к клиндамицину, но отчет о результатах определения чувствительности должен содержать предупреждение о возможном развитии резистентности при длительной терапии данным препаратом (правило 11.3).

В случаях, когда *Peptostreptococcus* spp. и *Bacteroides* spp. экспрессируют индуцибельный MLS_B фенотип, резистентность к клиндамицину *in vitro* выявить трудно, поэтому этот препарат не должен рассматриваться как клинически эффективный (правило 11.4).

Правила интерпретации результатов определения чувствительности к аминогликозидам

Аминогликозиды проявляют бактерицидное действие в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий. Они связываются с 16-S-рибосомной РНК 30S субъединицы бактериальной рибосомы и, таким образом, ингибируют синтез белка. Известно несколько механизмов, снижающих активность аминогликозидов: (i) мутации, приводящие к повреждению механизмов пассивной диффузии или активного транспорта, повреждение поринов и/или липополисахаридов (только для грамотрицательных микроорганизмов) и гиперэкспрессия эффлюксных систем, которая ведет к снижению проницаемости клеточной стенки и/или накопления аминогликозидов (ii) модификация мишени (рибосомы), обусловленная мутациями рибосомных белков (S3, S4, S5, S6, S12, S17 и L6) и действием 16S-РНК-метилаз, (iii) продукция аминогликозид-модифицирующих ферментов, таких как, ацетилтрансферазы, фосфотрансферазы и нуклеотидилтрансферазы (также известные как аденилилтрансферазы).

Фенотипическая дифференциация этих механизмов резистентности обычно является более сложной по сравнению с определением фенотипов резистентности к β-лактамам. Снижение проницаемости и/или механизмы резистентности, связанные с активным выведением (эффлюкс), обычно приводят к резистентности низкого уровня практически ко всем аминогликозидам. Исходя из фенотипа резистентности, предположить наличие этого механизма достаточно трудно, за исключением *P. aeruginosa* [68]. Перекрестная резистентность к другими классами антимикробных препаратов, таких как фторхинолоны или тетрациклины, может являться индикатором их потенциального присутствия. Мутации в рибосомных генах встречаются чрезвычайно редко и не приводят к резистентности ко всем препаратам класса и никогда не приводят к резистентности высокого уровня. Напротив, метилирование 16S РНК обуславливает резистентность высокого уровня, преимущественно к 4,6-дизамещенным соединениям (таким как канамицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин и нетилмицин), но не к 4,5-дизамещенным (неомицин и парамомицин), стрептомицину и/или аминоциклическому агенту спектиномицину.

Продукция аминогликозид-модифицирующих ферментов – самый широко распространенный механизм резистентности к аминогликозидам, причем ферментативная модификация аминогликозидов может быть опосредована разными ферментами. Такая резистентность не всегда проявляется фенотипически при определении чувствительности, но может быть выявлена более четко при использовании in vitro аминогликозидов, не предназначенных для клинического применения у человека. Другой проблемой, осложняющей интерпретацию результатов определения чувствительности для данной группы АМП, является тот факт, что, с одной стороны один и тот же фермент может действовать на разные аминогликозиды, а с другой – фременты разных групп могут приводить к появлению похожих фенотипов резистентности. Кроме того, один и тот же изолят может экспрессировать различные ферменты, что затрудняет интерпретацию фенотипов резистентности, а в некоторых случаях, делает её недостоверной.

Однако, несмотря на эти очевидные сложности, при анализе результатов определения чувствительности к аминогликозидам могут использоваться некоторые интерпретациионные правила, представленные в Таблице 12. Для грамположительных микроорганизмов эти правила помогают

выявлять отсутствие синергизма между отдельными аминогликозидами и β-лактамами или гликопептидами (правила 12.1-12.6). Для энтерококков эти правила основаны на клинических данных и имеют уровень доказательности А и В. Однако, для стафилококков большинство правил имеют уровень доказательности категории С, в виду того, что микробиологическое проявление синергизма между аминогликозидами и активными компонентами клеточной стенки *in vitro* отсутствуют, даже у изолятов, которые несомненно чувствительны к аминогликозидам.

Для грамотрицательных микроорганизмов правила по интерпретации результатов определения чувствительности к аминогликозидам обычно рекомендуют изменять категорию «чувствительный» или «умеренно-резистентный» на категорию «резистентный» (правила 12.7-12.10). Эти правила имеют доказательства категории С, и преимущественно базируются на результатах биохимических исследований, доказывающих, ферментативное разрушения этих АМП. В большинстве случаев увеличение значений МПК или уменьшение диаметра зон подавления роста являются очень незначительными, а изменение категории на «резистентный» предупреждает клиническое использование этих соединений.

У отдельных грамотрицательных бактерий, таких как *Providencia stuartii* (но не *Providencia rettgerii*) и *Serratia marcescens*, аминогликозид-модифицирующие ферменты кодируются хромосомно и экспрессируются на низком уровне. Однако изоляты, проявляющие резистентность фенотипически вследствие мутационных событий, должны рассматриваться как резистентные (природно) к препаратам этого класса (Таблица 1, правила 1.12 и 1.14). *E. faecium* характеризуется продукцией природного хромосомно-кодируемого аминогликозид-модифицирующего фермента, что также обуславливает отсутствие синергизма между отдельными аминогликозидами и препаратами, действующими на клеточную стенку бактерий (Таблица 4, правило 4.8).

Правила интерпретации результатов определения чувствительности к фторхинолонам

Фторхинолоны обладают быстрым бактерицидным действием в пределах определенного диапазона концентраций, но при более высоких концентрациях их (бактерицидное) действие уменьшается. Фторхинолоны взаимодействуют с топоизомеразой II типа (ДНК гиразой), кодируемой генами *gyrA* и *gyrB,* и топоизомеразой IV, кодируемой генами *parC* и *parE* (у стафилококков – *grl*A и *grl*B), которые являются предпочтительными мишенями у грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, соответственно. Мутации в генах топоизомераз *gyrA u parC,* наряду с механизмами, нарушающими доступ к мишени – модификацией поринов и активацией эффлюкса, являются классическими хромосомно-опосредованными механизмами резистентности к фторхинолонам. Мутации в генах топоизомераз могут приводить к развитию резистентности высокого уровня, главным образом посредством поэтапной селекции нескольких мутаций в генах одной и той же или разных топоизомераз.

В последние десятилетия у грамотрицательных палочек появились плазмидно-опосредованные механизмы резистентности к фторхинолонам, которые сейчас часто встречаются во многих странах мира. Все они характеризуются низким уровнем устойчивости и часто затрагивают не всех представителей группы фторхинолонов. Первыми описанными плазмидно-кодируемыми механизмами резистентности были механизмы защиты мишени, включая гены, кодирующие Qnr белки. В настоящее время описано несколько семейств гомологичных белков Qnr типа, преимущественно у представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Кроме того, у энтеробактерий был обнаружен механизм ферментативной инактивации с участием измененного аминогликозид-модифицирующего фермента, осуществляющего ацетилирование некоторых фторхинолонов. Данный фермент (ACC(6')-Ib-cr) осуществляет

модификацию пиперазинильной группы в позиции С7 ципрофлоксацина и норфлоксацина, но не левофлоксацина. Позднее были описаны два плазмидно-опосредованных механизма эффлюкса - насосы QerA и OqxAB. Все эти механизмы обуславливают развитие низкого уровня резистентности, фенотипическое выявление которой часто является затруднительным.

В целом, ранние фторхинолоны имеют более низкую активность по сравнению с препаратами, появившимися позднее. Наиболее очевидно это проявляется у грамотрицательных бактерий, особенно у представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Однако, особенно в случае резистентности, связанной с мутациями в генах топоизомераз, снижение чувствительности к одному фторхинолону свидетельствует о сниженной чувствительности к другим фторхинолонам (резистентность ко всему классу). Одновременное присутствие нескольких мутаций у этих изолятов приводит к повышению уровня резистентности ко всем фторхинолонам. Механизмы резистентности, связанные с продукцией Qnr белков, эффлюксом и модификацией ферментов, обуславливают устойчивость низкого уровня и могут не вызывать перекрестную резистентность ко всем фторхинолонам.

При оценке результатов определения чувствительности к фторхинолонам, следует учитывать, что резистентность к наиболее активному *in vitro* препарату данной группы свидетельствует о резистентности ко всем фторхинолонам, как у грамположительных, так и у грамотрицательных микроорганизмов. Исключением из этого правила является потенциальная продукция у грамотрицательных бактерий фермента AAC(6')-Ib-cr фермента, который действует на ципрофлоксацин, но не действует на левофлоксацин. Этот подход, поддерживаемый доказательствами уровней B и C, лежит в основе всех правил для интерпретации результатов определения чувствительности к фторхинолонам (правило 13.2, 13.4, 13.5, 13.6 и 13.8). Для некоторых микроорганизмов (таких как, представители семейства *Enterobacteriaceae* и *H. influenzae*) в качестве предиктора резистентности к фторхинолонам может использоваться налидиксовая кислота. Однако у энтеробактерий с помощью налидиксовой кислоты невозможно выявить резистентность, опосредованную белками Qnr или другими плазмидно-кодируемыми механизмами, которые все больше распространяются во всем мире. По этой причине в таблицу пограничных значений МПК и диаметров зон подавления роста внесен комментарий о том, что налидиксовая кислота может быть использована для скрининга устойчивости к фторхинолонам у *Salmonella* spp., но позволяет эффективно выявлять только хромосомные механизмы резистентности. Использование дисков с ципрофлоксацином для определения устойчивости *Salmonella* spp. к фторхинолонам не рекомендуется, а в случае определения МПК необходимо учитывать, что, согласно новым рекомендациям, изоляты с МПК >0,064 мг/л должны рассматриваться как резистентные, поскольку имеются четкие клинические доказательства низкой клинической эффективности ципрофлоксацина при лечении системных инфекциях, вызванных *Salmonella* spp. с низким уровнем резистентности к фторхинолонам (правило 13.6). Имеющиеся доказательства касаются преимущественно инфекций, вызванных *Salmonella* Typhi*,* однако описаны отдельные клинические случаи, свидетельствующие о низкой эффективности терапии инфекций, вызванных *Salmonella* spp. других серотипов. В тоже время правило 13.6 не применимо для других представителей семейства *Enterobacteriaceae* из-за недостаточного количества четких клинических наблюдений. Тем не менее, ответ лаборатории может содержать предупреждение для клиницистов о том, что у представителей семейства *Enterobacteriaceae* с низким уровнем резистентности к фторхинолонам при использовании препаратов этой группы может появиться резистентность высокого уровня.

У стафилококков и зеленящих стрептококков устойчивость к наименее активным *in vitro* фторхинолонам свидетельствует о возможном наличии мутация первого уровня. В этом случае заключение о результатах определения чувствительности должно содержать предупреждение для клиницистов о возможном появлении дополнительных мутаций, приводящих к возникновению резистентности высокого уровня (правило 13.1 и 13.3).

Определение специфических механизмов резистентности к фторхинолонам может быть затруднительным у полирезистентных микроорганизмов, поскольку у них могут присутствовать различные факторы, оказывающие совместной действие на фенотип устойчивости и приводящие к резистентности низкого или высокого уровеня. Кроме того, интерпретации фенотипов резистентности, связанных с любыми новыми плазмидно-опосредованными механизмами всегда ограничена. В некоторых случаях, наблюдается незначительное снижение чувствительности ко всем фторхинолонам, в других – более значительное снижение чувствительности к фторхинолонам по сравнению с налидиксовой кислотой.

Заключение

Экспертные правила разработаны для оказания помощи клиническим микробиологам при интерпретации результатов определения чувствительности к антимикробным препаратам. Основной целью правил является изменение клинической категории чувствительности после того, как будет проведена интерпретация (ранжирование) результатов определения чувствительности в соответствии со значениями пограничных концентраций. В большинстве случаев клиническая интерпретация меняется с категории «чувствительный» или «умеренно-резистентный» на категорию «резистентный», для того, чтобы показать присутствие механизмов резистентности, имеющих клиническое значение. Эти рекомендации основаны на имеющихся клинических и/или микробиологических доказательствах. Наличие таких рекомендаций по изменению клинической категории также означает, что используемые пограничные значения не являются оптимальными и применять их следует только с учетом экспертных правил. При этом важно отметить, что экспертные правила должны применяться только в случае использования представленных выше значений клинических пограничных концентраций, и не могут применяться в полной мере для интерпретации результатов определения чувствительности, полученных с использованием других систем. В случае пересмотра в будущем значений клинических пограничных концентраций на основании уточненных данных о корреляции между значениями МПК и вероятными клиническими исходами, отдельные экспертные правила могут терять свою актуальность или требовать пересмотра.

Таблица 1. Природная устойчивость энтеробактерий*;* энтеробактерии также обладают природной устойчивостью к бензилпенициллину, гликопептидам, фузидиевой кислоте и макролидам (с некоторыми исключениями: азитромицин эффективен *in vivo* при лечении тифойдной лихорадки), линкосамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину и линезолиду.

№ правила	Микроорганизм	Ампициллин	Амоксициллин-клавуланат	Тикарциллин	Пиперациллин	Цефазолин	Цефокситин	Цефамандол	Цефуроксим	Аминогликозиды	Тетрациклины, Тигециклин	Полимиксин В, Колистин	Нитрофурантоин
1.1	*Citrobacter koseri*	P	—	P	P	—	—	—	—	—	—	—	—
1.2	*Citrobacter freundii*	P	P	—	—	P	P	—	—	—	—	—	—
1.3	*Enterobacter cloaceae*	P	P	—	—	P	P	—	—	—	—	—	—
1.4	*Enterobacter aerogenes*	P	P	—	—	P	P	—	—	—	—	—	—
1.5	*Escherichia hermannii*	P	—	P	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.6	*Hafnia alvei*	P	P	—	—	P	—	—	—	—	—	—	—
1.7	*Klebsiella* spp.	P	—	P	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.8	*Morganella morganii*	P	P	—	—	P	—	—	P	—	P	P	P
1.9	*Proteus mirabilis*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P	P	P
1.10	*Proteus vulgaris*	P	—	—	—	P	—	P	P	—	P	P	P
1.11	*Proteus penneri*	P	—	—	—	P	—	P	P	—	P	P	P
1.12	*Providencia rettgeri*	P	P	—	—	P	—	—	—	—	P	P	P
1.13	*Providencia stuartii*	P	P	—	—	P	—	—	—	Примечание 1	P	P	P
1.14	*Serratia marcescens*	P	P	—	—	P	—	P	P	Примечание 2	—	P	P
1.15	*Yersinia enterolitica*	P	P	P	—	P	P	P	—	—	—	—	—
1.16	*Yersinia pseudotuberculosis*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P	—

P – резистентен

Примечание 1: *Providencia stuartii* продуцирует хромосомный фермент AAC(2')-Ia и считается устойчивой к используемым в клинике аминогликозидам, за исключением амикацина, арбекацина и стрептомицина. Для некоторых изолятов характерен низкий уровень экспрессии данного фермента, поэтому *in vitro* они могут быть чувствительны к нетилмицину, тем не менее, данные изоляты должны расцениваться как резистентные, так как результатом мутаций может быть гиперэкспрессия этого фермента.

Примечание 2: Все изоляты *Serratia marcescens* продуцируют фермент AAC(6')-Ic, который влияет на активность наиболее часто используемых в клинике аминогликозидов, за исключением стрептомицина, гентамицина и арбекацина.

Таблица 2. Природная устойчивость у грамотрицательных неферментирующих бактерий; грамотрицательные неферментирующие бактерии обладают природной устойчивостью к бензилпенициллину, цефокситину, цефамандолу, цефуроксиму, гликопептидам, фузидиевой кислоте, макролидам, линкосамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину и линезолиду.

№ правила	Микроорганизм	Ампициллин	Амоксициллин-клавуланат	Тикарциллин	Тикарциллин-клавуланат	Пиперациллин	Пиперациллин-тазобактам	Цефазолин	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Эртапенем	Имипенем	Меропенем	Ципрофлоксацин	Хлорамфеникол	Аминогликозиды	Триметоприм	Триметоприм/-сульфометаксозол	Фосфомицин	Тетрациклины, Тигециклин	Полимиксин В, Колистин
2.1	*Acinetobacter baumannii* *Acinetobacter calcoaceticus*	P[1]	P[1]	—	—	—	—	P	P	P	—	P	—	—	—	—	—	P	—	P	—	—
2.2	*Achromobacter xylosoxidans*	P	—	—	—	—	—	P	P	P	—	P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.3	*Burkholderia cepacia complex*[2]	P	P	P	P	—	—	P	—	—	—	P	P	—	P	P	P[3]	P	—	P	—	P
2.4	*Elizabethkingia meningoseptica*	P	—	P	P	—	—	P	P	P	P	P	P	P	—	—	—	—	—	—	—	P
2.5	*Ochrobactrum anthropi*	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.6	*Pseudomonas aeruginosa*	P	P	—	—	—	—	P	P	P	—	P	—	—	—	P	—[4]	P[5]	P[5]	—	P	—
2.7	*Stenotrophomonas maltophilia*	P	P	P	—	P	P	P	P	P	P[6]	P	P	P	—	—	P[3]	P[7]	—	P	—	—

P – резистентен

P[1] – *Acinetobacter baumannii* может проявлять чувствительность к ампициллину-сульбактаму за счет активности сульбактама в отношении этого вида микроорганизмов.

P[2] – *Burkholderia cepacia complex* включает различные виды. Некоторые штаммы могут проявлять чувствительность к некоторым бета-лактамным антибиотикам *in vitro*, но клинически они к ним устойчивы, поэтому в таблице стоит P.

P[3] – *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia* обладают природной устойчивостью к аминогликозидам, что является результатом низкой проницаемости мембран и развитой системы эффлюкса. К тому же, большинство изолятов *Stenotrophomonas maltophilia* продуцируют фермент AAC(6')-Iz.

P[4] – *Pseudomonas aeruginosa* природно устойчива к канамицину и неомицину, что обусловлено низким уровнем активности фермента APH(3')-IIb.

P[5] – *Pseudomonas aeruginosa* обычно устойчива к триметоприму и умеренно чувствительна к сульфонамидам. Несмотря на возможную чувствительность *in vitro* к комбинации триметоприма с сульфометаксозолом, изоляты *Pseudomonas aeruginosa* должны расцениваться как резитстетные к триметоприму и триметоприму/сульфометоксазолу.

P[6] – *Stenotrophomonas maltophilia* может характеризоваться низким уровнем МПК цефтазидим, однако должна расцениваться как резистентная к данному препарату.

P[7] – *Stenotrophomonas maltophilia* обычно чувствительна к комбинации триметоприма с сульфометаксозолом, но устойчива к триметоприму.

Таблица 3. Природная устойчивость у других грамотрицательных бактерий (не представителей семейства *Enterobacteriaceae* и грамотрицательных неферментирующих бактерий); другие грамотрицательные бактерии, не относящиеся к этеробактериям и грамотрицательным неферментирующим бактериям, обладают природной устойчивостью к гликопептидам, линкосамидам, даптомицину и линезолиду.

№ правила	Микроорганизм	Макролиды	Фузидиевая кислота	Стрептограмины	Триметоприм	Налидиксовая кислота
3.1	*Haemophilus influenzae*	У/Р	Р	—	—	—
3.2	*Moraxella catarrhalis*	—	—	—	Р	—
3.3	*Neisseria* spp.	—	—	—	Р	—
3.4	*Campylobacter fetus*	—	Р	Р	Р	Р
3.5	*Campylobacter jejuni, Campylobacter coli*	—	Р	Р	Р	—

Р – резистентен

У/Р- умеренно резистентен

Таблица 4. Природная устойчивость у грамположительных бактерий; Грамположительные бактерии обладают природной устойчивостью к азтреонаму, темоциллину, полимиксину В/колистину и налидиксовой кислоте.

Микроорганизм	Фузидиевая кислота	Цефтазидим	Цефалоспорины (искл. цефтазидим)	Аминогликозиды	Эритромицин	Клиндамицин	Хинупристин-дальфопристин	Ванкомицин	Тейкопланин	Фосфомицин	Новобиоцин	Сульфаниламиды
Staphylococcus saprophyticus	P	P	—	—	—	—	—	—	—	P	P	—
Staphylococcus cohnii, Staphylococcus xylosus	—	P	—	—	—	—	—	—	—	—	P	—
Staphylococcus capitis	—	P	—	—	—	—	—	—	—	P	—	—
Другие КНС и *Staphylococcus aureus*	—	P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Steptococcus spp.	P	—	—	P[1]	—	—	—	—	—	—	—	—
Enterococcus faecalis	P	P	P	P[1]	P	P	P	—	—	—	—	P
Enterococcus gallinarium, Enterococcus casseliflavus	P	P	P	P[1]	P	P	P	P	—	—	—	P
Enterococcus faecium	P	P	P	P[1,2]	P	—	—	—	—	—	—	P
Corynebacterium spp.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	P	—	—
Listeria monocytogenes	—	P	P	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Leuconostoc spp., *Pediococcus* spp.	—	—	—	—	—	—	—	P	P	—	—	—
Lactobacillus spp. *(некоторые виды)*	—	—	—	—	—	—	—	P	P	—	—	—
Clostridium ramosum, *Clostridium innocuum*	—	—	—	—	—	—	—	P	—	—	—	—

P – резистентен

P[1] – Низкий уровень устойчивости к аминогликозидам. Комбинация аминогликозидов с ингибиторами синтеза клеточной стенки (пенициллины или гликопептиды), благодаря взаимному усилению активности друг друга, обладает бактерицидным эффектом в отношении изолятов, чувствительных к ингибиторам синтеза клеточной стенки и не обладающих высоким уровнем устойчивости к аминогликозидам.

P[2] – в дополнении к низкому уровню устойчивости к аминогликозидам *Enterococcus faecalis* продуцирует хромосомный фермент AAC(6'), *который* обуславливает снижение синергизма между аминогликозидами (за исключением гентамицина, амикацина, арбекацина и стрептомицина) и пенициллинами (или гликопептидами).

Таблица 5. Исключительные фенотипы грамотрицательных бактерий

№ правила	Микроорганизм	Исключительный фенотип устойчивости
5.1	Любые энтеробактерии (искл. *Proteae*)	Устойчивость к меропенему и/или имипенему[1]
5.2	*Serratia marcescens* и *Proteae*	Чувствительность к колистину
5.3	*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.	Устойчивость к колистину
5.4	*Haemophilus influenzae*	Устойчивость к любым цефалоспринам III поколения, карбапенемам и фторхинолонам
5.5	*Moraxella catarrhalis*	Устойчивость к ципрофлоксацину и любым цефалоспринам III поколения.
5.6	*Neisseria meningitidis*	Устойчивость к любым цефалоспринам III поколения и фторхинолонам
5.7	*Neisseria gonorrhoeae*	Устойчивость к любым цефалоспринам III поколения и спектиномицину

Примечание 1: Исключая страны с широком распространением энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы.

Таблица 6. Исключительные фенотипы грамположительных бактерий

№ правила	Микроорганизм	Исключительный фенотип устойчивости
6.1	*Staphylococcus aureus*	Устойчивость к ванкомицину, тейкопланину, линезолиду, хинупристину-дальфопристину, даптомицину и тигециклину
6.2	КНС	Устойчивость к ванкомицину, линезолиду[1], хинупристину-дальфопристину[1], даптомицину и тигециклину
6.3	Коринеформные бактерии JK	Устойчивость к ванкомицину, тейкопланину, линезолиду, хинупристину-дальфопристину, даптомицину и тигециклину
6.4	*Streptococcus pneumoniae*	Устойчивость к имипенему, меропенему, ванкомицину, тейкопланину, линезолиду, хинупристину-дальфопристину, даптомицину, тигециклину и рифампицину
6.5	Стрептококки групп A, B, C и G бета-гемолитические стрептококки	Устойчивость к пенициллину, цефалоспоринам, ванкомицину, тейкопланину, линезолиду, хинупристину-дальфопристину, даптомицину и тигециклину
6.6	*Enterococcus* spp.	Устойчивость к линезолиду, даптомицину и тигециклину. Устойчивость к тейкопланину, но не к ванкомицину
6.7	*Enterococcus faecalis, Enterococcus gallinarium, Enterococcus casseliflavus, Enterococcus avium*	Чувствительность к хинупристину-дальфопристину, вероятно, связана с неправильной идентификацией. Если данные изоляты проявляют устойчивость к ампициллину, то, скорей всего, это *Enterococcus faecium*
6.8	*Enterococcus faecium*	Устойчивость к хинупристину-дальфопристину, вероятно, связана с неправильной идентификацией, особенно если данные изоляты чувствительны к ампициллину

Примечание 1: Исключая страны с широким распространением изолятов коагулазонегативных стафилококков, резистентных к линезолиду и хинупристину-дальфопристину.

Таблица 7. Исключительные фенотипы анаэробов

№ правила	Микроорганизм	Исключительный фенотип устойчивости
7.1	*Bacteroides* spp.	Устойчивость к метронидазолу и карбапенемам
7.2	*Clostridium difficile*	Устойчивость к метронидазолу и ванкомицину

Таблица 8. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к бета-лактамам у грамположительных кокков

№ правила	Микроорганизм	Тестирумое вещество	Действующее вещество	Правило	Исключения, научное обоснование и комментарии	*Степень доказательства*
8.1	*Staphylococcus* spp.	Оксациллин, цефокситин (диско-диффузный метод) или определение гена *mecA* или ПСБ2а	Все β-лактамы	Если микроорганизм устойчив к антистафилококковым пенициллинам (устойчивость определенна тестом с оксациллином, цефокситином или детекцией генов *mecA/mecC* или ПСБ2а), то можно считать его устойчивым ко всем β-лактамам, за исключением, β-лактамов, используемых в клинике при лечении инфекций, вызванных MRSA и имеющих высокое сродство к ПСБ2а	Выработка ПСБ2а, кодируемого геном *mecA/mecC,* приводит к перекрестной устойчивости к β-лактамам, за исключением анти-MRSA цефемов (цефтобипрол и цефтаролин)	*A*
8.2	*Staphylococcus* spp.	Бензилпени-циллин (и детекция β-лактамаз)	Пенициллины, *кроме* изоксазолил-пенициллинов и комбинаций с ингибиторами β-лактамаз	Если микроорганизм устойчив к бензилпенициллинам или если детектируется продукция β-лактамаз, то данный изолят расценивается как устойчивый ко всем пенициллинам, несмотря на значения МПК, за исключением, изоксазолилпенициллинов и комбинаций с ингибиторами β-лактамаз	Не рекомендуется определять продукцию β-лактамаз, так как в большинстве стран более 90% микроорганизмов являются продуцентами β-лактамаз, а определение β-лактамаз может вызвать технические трудности. В этом случае, целесообразно считать все изоляты устойчивыми к бензилпенициллину, ампициллину и амоксициллину.	*C*
8.3	B-гемолитические стрептококки (групп A, B, C, G)	Бензилпени-циллин	Аминопеницил-лины, цефалоспорины и карбапенемы	Если микроорганизм чувствителен к бензилпенициллину, то можно считать его чувствительным к аминопенициллинам, цефалоспоринам и карбапенемам.	Редко встречаются изоляты стрептококков группы B, характеризующиеся пониженной чувствительностью к пенициллинам. Не выявлено ни одного случая устойчивости к β-лактамам, за исключением стрептококков группы B, (МПК бензилпенициллина более 1 мг/л)	*C*
8.4	*Steptococcus pneumoniae*	Оксациллин (диско-диффузный метод)	Бензилпени-циллин, аминопеницил-лины, цефалоспорины и карбапенемы	Если микроорганизм устойчив к оксациллину (диско-диффузный метод), далее необходимо определить МПК бензилпенициллина и др. значимых β-лактамов.	Выработка мутантных и мозаичных ПСБ приводит к различным вариантам устойчивости к β-лактамам. Вывод о чувствительности/устойчивости делается отдельно для каждого тестируемого препарата.	*B*
8.5	Стрептококки группы Viridans	Бензилпени-циллин	Аминопеницил-лины и цефотаксим (или цефтриаксон)	Если микроорганизм устойчив к бензилпенициллину, далее необходимо определить МПК ампициллина (или амоксициллина) и цефотаксима (или цефтриаксона), вывод о чувствительности/устойчивости изолята интерпретируется для каждого препарата, так как результаты чувствительности к данным препаратам не могут быть выведены только на основании данных о чувствительности к бензилпенициллину	Выработка мозаичных ПСБ приводит к различным вариантам устойчивости к β-лактамам.	*C*
8.6	*Enterococcus* spp.	Ампициллин	Уреидопенициллины и карбапенемы	При выявлении учтойчивости к ампициллину, штамм расценивается как устойчивый к уреидопенициллинам и карбапенемам.	Модификации ПСБ приводят к снижению аффиности к β-лактамам. В некоторых странах отмечены случаи выделения штаммов, продуцирующих β-лактамазы.	*C*

ПСБ – пенициллин-связывающий белок
MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк
МПК – минимальная подавляющая концентрация

Таблица 9. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к бета-лактамам у представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.

№ правила	Микроорганизм	Тестирумое вещество	Действующее вещество	Правило	Исключения, научное обоснование и комментарии	*Степень доказательства*
9.1	*Enterobacteriaceae*	Цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим, амоксициллин-клавуланат, ампициллин-сульбактам и пиперациллин-тазобактам	Амоксициллин-клавуланат, ампициллин-сульбактам и пиперациллин-тазобактам	Если изолят резистентен или умеренно-резистентен к любому из ЦС III поколения (цефотаким, цефтриаксон, цефтазидим) или ЦС IV поколения (цефепим) и чувствителен к амоксициллину-клавуланату, ампициллину-сульбактаму или пиперациллину-тазобактаму, то он расценивается в соответствии с полученной категорией чувствительности, но результат сопровождается предупреждением о неясном терапевтическом исходе для всех инфекций, за исключением ИМП	Продуценты ESBL часто относятся к категории чувствительных к комбинациям пенициллинов и ингибиторов β-лактамаз. За исключением ИМП и вторичных бактериемий, осложнивших ИМП, возможность использования комбинаций этих препаратов остается спорной и требует осторожного подхода. Нет опубликованных данных о использовании тикарциллина-клавуланата.	*B*
9.2	*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii, Serratia* spp. и *Morganella morganii*	Цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим	Цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим	При выявлении изолятов, in vitro чувствительных к цефотаксиму, цефтриаксону или цефтазидиму, учитывая риск селекции резистентности, необходимо отметить недопустимость использования данных препаратов в качестве монотерапии или не сообщать результаты определения чувствительности к данным препаратам.	Селекция AmpC-дерепресированных целалоспорин-резистентных мутантов может происходить во время терапии. Использование ЦС III поколения в комбинации с аминогликозидами также может быть клинически неэффективным из-за селекции резистентных штаммов. Комбинации ЦС III поколения с фторхинолонами могут быть более эффективными. Риск селекции резистентых мутанных штаммов отсутствует или значительно снижается при использовании цефепима или цефпирома.	*A (Enterobacter), B (другие)*
9.3	*Enterobacteriaceae (*в основном *Klebsiella* spp. и *Escherichia coli)*	Тикарциллин, пиперациллин	Пиперациллин	Штамм, резистентный к тикарциллину, но чувствительный к пиперациллину, должен рассматриваться как резистентный к пиперациллину	Тикарциллин-гидролизующие β-лактамазы активны и в отношении пиперациллина, но резистентность может быть менее очевидна при низком уровне экспрессии. Данное правило не распространяется на комбинации этих пенициллинов с ингибиторами β-лактамаз.	*C*

Таблица 10. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к β-лактамам у других грамотрицательных бактерий

№ правила	Микроорганизм	Тестирумое вещество	Действующее вещество	Правило	Исключения, научное обоснование и комментарии	*Степень доказательства*
10.1	*Haemophilus influenzae*	Ампициллин или амоксициллин (и выявление β-лактамаз)	Ампициллин, амоксициллин и пиперациллин	β-лактамазопродуцирующие штаммы рассматриваются как резистентные к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину	Ампициллин рассматривается как маркер чувствительности к амоксициллину. При использовании диско-диффузионного метода чувствительность к ампициллину может быть некорректно определена, поэтому для выявления продукции β-лактамаз рекомендуется использовать хромогенные тесты	*A*
10.2	*Haemophilus influenzae*	Ампициллин или амоксициллин (и выявление β-лактамаз)	Ампициилин, амоксициллин, амоксициллин-клавуланат, ампициллин-сулбактам, цефаклор, цефуроксим, цефуроксим аксетил, пиперациллин и пиперациллин-тазобактам	Если штамм не является продуцентом β-лактамаз, но резистентен к ампициллину (BLNAR), то он рассматривается как резистентный к ампициллину, амоксициллину, амоксициллину-клавуланату, ампициллину-сульбактаму, пиперациллину, пиперациллину-тазобактаму	Изоляты BLNAR характеризуются снижением аффиности ПСБ для β-лактамов. Хотя пиперациллин и пиперациллин-тазобактам характеризуются меньшей чувствительностью к влиянию механизмов резистентности, связанных с изменениями ПСБ, доказательств, подтверждающих их клиническую эффективность в настоящее время недостаточно	*C*
10.3	*Haemophilus influenzae*	Амоксициллин-клавуланат (и выявление β-лактамаз)	Ампициллин-сульбактам, цефаклор, цефуроксим, цефуроким-аксетил, пиперациллин и пиперациллин-тазобактам	Если штамм продуцирует β-лактамазы и резистентен к амоксициллину-клавуланату (BLPACR), то он рассматривается как резистентный к ампициллину, амоксициллину, амоксициллину-клавуланату, ампициллину-сульбактаму, цефаклору, пиперациллину, пиперациллину-тазобактаму, цефуроксиму и цефуроксиму аксетилу	BLPACR изоляты являются продуцентами β-лактамаз и характеризуются сниженной аффиностью ПСБ к β-лактамам. Хотя пиперациллин и пиперациллин-тазобактам характеризуются меньшей чувствительностью к влиянию механизмов резистентности, связанных с изменениями ПСБ, доказательств, подтверждающих их клиническую эффективность в настоящее время недостаточно	*C*
10.4	*Neisseria gonorrhoeae*	Бензилпенициллин, ампициллин или амоксициллин (и выявление β-лактамаз)	Бензилпенициллин, ампициллин или амоксициллин	β-лактамазопродуцирующие штаммы рассматриваются как резистентные к бензилпенициллину, ампициллину и амоксициллину	Резистентность к пенициллину может быть обусловлена продукцией плазмидно-кодируемых β-лактамаз (TEM-1). Хромосомные мутации, приводящие к снижению аффинности к ПСБ, нарушение проницаемости или эффлюкс, приводят к резистентности к ингибиторозащищенным β-лактамам. У β-лактамазо-негативных изолятов чувствительность к пенициллину определяется на основании использования пограничных значений	*A*

Таблица 11. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к макролидам, линкозамидам и стрептограминам

№ правила	Микроорганизм	Тестирумое вещество	Действующее вещество	Правило	Исключения, научное обоснование и комментарии	*Степень доказательства*
11.1	Все м/о	Эритромицин	Азитромицин, кларитромицин и рокситромицин	Определяется чувствительность к эритромицину, выявленная категория чувствительности распространяется на азитромицин, кларитромицин и ростромицин	Эритромицин является типичным представителем класса 14- и 15-членных макролидов. Резистентность к эритромицину обычно связана с продукцией рибосомных метилаз, кодируемых *erm*-генами, что обуславливает фенотип В резистентности к макролидам-линкозамидам-стрептограминам (MLS_B) или с экспрессией эффлюксных систем. В обоих случаях имеет место перекрестная резистентность между эритромицином и другими 14- и 15-членными макролидами	*C*
11.2	*Staphylococcus* spp.	Эритромицин и клиндамицин	Клиндамицин	Если изолят резистентен к эритромицину, но чувствителен к клиндамицину, то проводится тест для выявления индуцибельной MLS_B резистентности. При отрицательном результате теста, изолят рассматривается как чувствительный к клиндамицину, при положительном – как резистентный, или выдается как чувствительный, но с предупреждением о возможной клинической неэффективности терапии клиндамицином из-за возможности селекции резистентных штаммов, в связи с чем, следует избегать использования данного препарата для терапии тяжелых инфекций	Стафилококки, резистентные к макролидам, но чувствительные к клиндамицину, продуцируют Erm рибосомные метилазы, обуславливающие индуцибельный MLS_B фенотип, или экспрессируют эффлюксные системы. В случае индуцибельной MLS_B резистентности, при использовании клиндамицина может происходить селекция конститутивных мутантных штаммов, резистентных к клиндамицину. В случаях, когда резистентность связана с эффлюксом, риск селекции мутантных штаммов, резистентных к клиндамицину, не выше, чем для эритромицин-чувствительных изолятов. Описаны случаи, как успешной, так и неуспешной терапии клиндамицином при инфекциях, вызванных стафилококками с индуцибельным MLS_B фенотипом. В случае использования диско-диффузионного теста индуцибельный MLS_B фенотип может быть выявлен при наличии D-образного уплощения зоны подавления роста вокруг диска с клиндамицином напротив диска с эритромицином.	*B*
11.3	*Streptococcus spp.*	Эритромицин и клиндамицин	Клиндамицин	Если изолят резистентен к эритромицину, но чувствителен к клиндамицину, то проводится тест для выявления индуцибельной MLS_B резистентности. При положительном результате теста – изолят выдается как чувствительный, но с предупреждением о возможном развитии резистентности с в ходе терапии данным препаратом	Стрептококки могут быть резистентны к макролидам из-за продукции рибосомных *erm* метицилаз, обуславливающих MLS_B фенотип, или за счет экспрессии эффлюксных насосов, кодируемых генами класса *mef(A)*. В случае индуцибельной MLS_B резистентности клиндамицин может сохранять или утрачивать активностьв засвисимости от типов и уровней экспрессии *erm* генов. В случае резистентности, вызванной эффлюксом, риск селекции мутантных штаммов, устойчивых к клиндамицину, не выше, чем для эритромицин-чувствительных изолятов. При использовании диско-дифузионного теста индуцибельный MLS_B фенотип определяется при наличии D-образного уплощения зоны подавления роста вокруг диска с клиндамицином напротив диска с эритромицином. В этом случае данный препарат не рекомендуется использовать для терапии тяжелых инфекций	*C*
11.4	*Peptostreptococcus* spp. и *Bacteroides* spp.	Эритромицин и клиндамицин	Клиндамицин	Если МПК эритромицина для *Peptostreptococcus* spp. >8 мг/л, а для *Bacteroides* spp. >32 мг/л, но изолят чувствителен к клиндамицину, то штамм расценивается как резистентный к клиндамицину	Резистентность к макролидам у *Peptostreptococcus* spp. и *Bacteroides* spp. обычно связана с продукцией рибосомных *erm* метилаз, обуславливающих MLS_B фенотип. В случаях индуцибельной MLS_B резистентности устойчивость к клиндамицину плохо выявляется *in vitro*, поэтому данный препарат не должен рассматриваться как клинически эффективный	*C*
11.5	*Staphylococcus* spp.	Клиндамицин	Хинупристин-далфопристин	Для изолятов, резистентных к клиндамицину, отчет о результатах определения чувствительности должен содержать предупреждение о потере бактерицидной активности комбинации хинупристин-далфопристин	Резистентность к клиндамицину (одновременно с резистентностью к эритромицну) является маркером конститутавивного MLS_B фенотипа. Перекрестная резистентность со стрептограмином – фактор, приводящий к снижению бактерицидной активности комбинации хинупристин-далфопристин. Экспериментальные модели по лечению стафилококковых эндокардитов у животных, вызванных MLS_B изолятами, дают противоречивые результаты	*C*

Таблица 12. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к аминогликозидам

№ правила	Микроорганизм	Тестирумое вещество	Действующее вещество	Правило	Исключения, научное обоснование и комментарии	*Степень доказательства*
12.1	*Staphylococcus* spp.	Канамицин	Амикацин	Штаммы с МПК канамицина >8 мг/л рассматриваются как резистентные к амикацину	Резистентность к канамицину обычно связана с продукцией APH(3')-1-3, ANT(4')(4'')-I или бифункциональных APH (2')-ACC(6) ферментов, которые определяют снижение синергизма между канамицином или амикацином и β-лактамами и гликопептидами независимо от уровней МПК	*C*
12.2	*Staphylococcus* spp.	Тобрамицин	Канамицин и амикацин	Штаммы, резистентные к тобрамицину, рассматриваются как резистентные к канамицину и амикацину	Резистентность к тобрамицину обычно связана с продукцией ANT(4')(4'')-I или бифункциональных APH (2')-ACC(6) ферментов, которые определяют снижение синергизма между канамицином, тобрамицином или амикацином и β-лактамами и гликопептидами независимо от уровней МПК	*C*
12.3	*Staphylococcus* spp.	Гентамицин	Все аминогликозиды	Штаммы, резистентные к гентамицину, рассматриваются как резистентные ко всем аминогликозидам	Резистентность к гентамицину обычно связана с продукцией бифункциональных APH (2')-ACC(6) ферментов, которые определяют снижение синергизма между всеми аминогликозидами (за исключением стрептомицина и арбекацина) и β-лактамами и гликопептидами независимо от уровней МПК	*B*
12.4	*Enterococcus* spp. и *Streptococcus* spp.	Стрептомицин	Стрептомицин	Если определяется высокие значения МПК стрептомицина (>512 мг/л), то изолят рассматривается как высоко-резистентный к стрептомицину	Высокий уровень резистентности определяется продукцией ANT (6) или других ферментов или рибосомными мутациями. У энтерококков с высоким уровнем резистентости к стрептомицину эффект синергизма между стрептомицином и β-лактамами отсутствует	*A (Enterococcus)* *C (Streptococcus)*
12.5	*Enterococcus* spp. и *Streptococcus* spp.	Канамицин	Амикацин	Если определяется высокие значения МПК канамицина (>512 мг/л), то изолят рассматривается как высоко-резистентный к амикацину	Высокий уровень резистентности к канамицину обычно связан с продукцией APH(3')-1-3 или бифункциональных APH (2')-ACC(6) ферментов, определяющих снижение синергизма между канамицином и амикацином и β-лактамами и гликопептидами независимо от уровней МПК	*B (Enterococcus)* *C (Streptococcus)*
12.6	*Enterococcus* spp. и *Streptococcus* spp.	Гентамицин	Все аминогликозиды, за исключением стрептомицина	Если определяется высокие значения МПК гентамицина (>128 мг/л), то изолят рассматривается как высоко-резистентный ко всем аминогликозидам, за исключением стрептомицина	Высокий уровень резистентности к гентамицину обычно обусловлен продукцией бифункциональных APH (2')-ACC(6) ферментов, которые определяют снижение синергизма между всеми аминогликозидами (за исключением стрептомицина и арбекацина) и бета-лактамами и гликопептидами независимо от уровней МПК	*A (Enterococcus)* *C (Streptococcus)*
12.7	Все энтеробактерии, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*	Тобрамицин, гентамицин и амикацин	Амикацин	При выявлении резистентности или умеренной-резистентности к тобрамицину и чувствительности к гентамицину и амикацину, представители *Enterobacteriaceae* должны рассматриваться как умеренно-резистентные к амикацину, а *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* – как резистентные к амикацину	Продукция приобретенных ACC(6') ферментов может не сопровождаться фенотипическими проявлениями резистентности, несмотря на модификацию амикацина	*C*
12.8	Все энтеробактерии	Гентамицин и другие аминогликозиды	Гентамицин	Если изолят умеренно резистентен к гентамицину, но чувствителен к другим аминогликозидам, то он рассамтривается как резистентный к гентамицину	Фермент AAC(3)-I может экспрессироваться на низком уровне, что сопровождается снижением чувствительности к гентамицину	*C*
12.9	Все энтеробактерии	Тобрамицин, гентамицин и амикацин	Тобрамицин	Если изолят умеренно резистентен к тобрамицину, но резистентен к гентамицину и чувствителен к амикацину, то он рассматривается как резистентный к тобрамицину	Фермент ANT(2'') может экспрессироваться на низком уровне, что сопровождается снижением чувствительности к тобрамицину	*C*
12.10	Все энтеробактерии	Нетилмицин и гентамицин	Нетилмицин	Если изолят умеренно резистентен к нетилмицину и умерено резистентен или резистентен к гентамицину и чувствителен к амикацину, то он рассматривается как резистентный к нетилмицину	Ферменты AAC(3'')-II и AAC(3'')-IV могут экспрессироваться на низком уровне, что сопровождается снижением чувствительности к нетилмицину	*C*

Таблица 13. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к фторхинолонам

№ правила	Микроорганизм	Тестирумое вещество	Действующее вещество	Правило	Исключения, научное обоснование и комментарии	*Степень доказательства*
13.1	*Staphylococcus* spp.	Офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин	Все фторхинолоны	Если изолят резистентен к офлоксацину или ципрофлоксацину, но не к левофлоксацину или моксифлоксацину, то ответ должен содержать предупреждение о риске развития резистентности при терапии фторхинолонами	Приобретение как минимум одной целевой мутации в генах *grl*A	*C*
13.2	*Staphylococcus* spp.	Левофлоксацин и моксифлоксацин	Все фторхинолоны	Если изолят резистентен к левофлоксацину или моксифлоксацину, то он рассматривается как резистентный ко всем фторхинолонам	Приобретение сочетанных мутаций в генах *gyrA* и *grl*A ведет к полной или частичной резистентности ко всем фторхинолонам	*C*
13.3	*Streptococcus pneumoniae*	Офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин	Все фторхинолоны	Если изолят резистентен к офлоксацину или ципрофлоксацину, но не к левофлоксацину или моксифлоксацину, то ответ должен содержать предупреждение о том, что наличие мутаций первого порядка может привести к формированию резистентности при терапии другими фторхинолонами	Приобретение как минимум одной целевой мутации, например, в *parC* (*parE*). Мутаций первого порядка могут быть выявлены более достоверно при постановке теста с норфлоксацином	*C*
13.4	*Streptococcus pneumoniae*	Левофлоксацин и моксифлоксацин	Все фторхинолоны	Если изолят резистентен к левофлоксацину или моксифлоксацину, то он рассматривается как резистентный ко всем фторхинолонам	Приобретение сочетанных мутаций, например, в *parC* и *gyrA* ведет к полной или частичной перекрестной резистентности ко всем фторхинолонам	*B*
13.5	Энтеробактерии	Ципрофлоксацин	Все фторхинолоны	Если изолят резистентен к ципрофлоксацину, то он рассматривается как резистентный ко всем фторхинолонам	Приобретение как минимум двух целевых мутаций или в *gyrA*, или в *gyrA* и *parC*. Исключением является продукция фермента AAC(6')-Ib-cr, который действует на ципрофлоксацин, но не действует на левофлоксацин.	*B*
13.6	*Salmonella spp.*	Ципрофлоксацин	Все фторхинолоны	Если МПК ципрофлоксацина >0,06 мг/л, то изолят рассматривается как резистентный ко всем фторхинолонам	Существуют доказательства клинической неэффективности фторхинолонов при наличии как минимум одной целевой мутации в *gyrA*	*A (Salmonella typhi.)* *B (др. Salmonella spp.)*
13.7	*Haemophilus influenzae*	Налидиксовая кислота	Все фторхинолоны	Если диско-диффузионным методом выявлена резистеность к налидиксовой кислоте, то необходимо определять МПК всех используемых для терапии фторхинолонов (офлоксацина, ципрофлоксацина, левофлоксацина или моксифлоксацина)	Снижение чувствительности к фторхинолонам у *H. influenzae*, связанное с мутациями топоизомераз, наиболее надежно выявляется при определении чувствительности к налидиксовой кислоте. Высокий уровень резистентности к фторхинолонам у данных микроорганизмов встречается редко. Несмотря на то, что клиническое значение резистентности низкого уровня окончательно не установлено, такие изоляты должны рассматриваться как резистентные.	*C*
13.8	*Neisseria gonorrhoeae*	Ципрофлоксацин или офлоксацин	Все фторхинолоны	Если изолят резистентен к ципрофлоксацину или офлоксацину, то он должен рассматриваться как резистентный ко всем фторхинолонам	Приобретение как минимум двух целевых мутаций в *gyrA*, или в *gyrA* и *parC*	*C*

Литература

1. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton JW, Nordmann P, Rodloff AC, Rossolini GM, Soussy CJ, Steinbakk M, Winstanley TG, Kahlmeter G. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Infect. 2013 19(2):141-60.
2. Winstanley T, Courvalin P. Expert systems in clinical microbiology. Clin Microbiol Rev 2011; 24: 515–556.
3. Courvalin P. Interpretive reading of antimicrobial susceptibility tests. ASM News 1992; 58: 368–375.
4. Courvalin P. Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme). Clin Microbiol Infect 1996; 2 (suppl 1): S26–S34.
5. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. J Antimicrob Chemother 2001; 48 (suppl 1): 87–102.
6. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho PL, Keness Y, Doi Y, Paterson D, Woodford N. Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? J Antimicrob Chemother. 2012;67(7):1569-77.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДРОЖЖЕЙ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ

Раздел I.
Методология оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам

1. Общие положения

Тесты по определению чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам выполняют в отношении патогенных дрожжей, особенно, если вызванная ими инфекция тяжелая, устойчивая к лечению или вызвана редкими видами. Кроме того, определение противогрибковой чувствительности также необходимо для контроля резистентности, эпидемиологических исследований и сравнения *in vitro* активности новых и используемых препаратов.

Методы разведения используют, чтобы установить минимальные подавляющие концентрации (МПК) противогрибковых препаратов. Методы разведения являются референтными для определения противомикробной чувствительности и используются, чтобы установить активность новых противогрибковых препаратов, а также, чтобы подтвердить чувствительность микроорганизмов, показывающих сомнительные результаты в рутинных тестах, и определить чувствительность грибов тогда, когда рутинные тесты могут быть неточными.

2. Референтный метод оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам – количественное определение минимальных подавляющих концентраций противогрибковых препаратов

2.1. Введение

Метод последовательных разведений определяет способность грибов расти в лунках планшетов для микроразведений, содержащих жидкую питательную среду, и последовательные разведения противогрибковых препаратов (микроразведение в жидкой питательной среде). Метод последовательных разведений позволяет определить минимальную концентрацию противогрибкового препарата (мг/л), подавляющую рост грибов, которую определяют как самую низкую концентрацию (МПК). МПК предоставляет информацию о чувствительности или резистентности организма к противогрибковому препарату и может помочь в принятии правильного решения о лечении.

Метод, описанный в этом документе, предназначен для исследования чувствительности медицински значимых дрожжей (в первую очередь *Candida* и *Cryptococcus* spp.).

В повседневной практике большинства лабораторий референтный метод практически не используется, его применяют в основном для эпидемиологических исследований и сравнения *in vitro* активности новых и используемых препаратов, т.е. в научных целях. Также этот метод может быть использован в целях контроля сопоставимости результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам между лабораториями.

Метод отличается от документа M27 Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) для определения чувствительности дрожжей к антимикотикам [(2)], поскольку используются более высокая концентрацию глюкозы в среде (для оптимизации роста), больший размер инокулюма (для обеспечения чтения после 24 часов инкубации для большинства видов), а также планшеты с плоскодонными лунками, что позволяет осуществлять спектрофотометрическое, а не визуальное чтение результатов.

Настоящий документ основан на стандарте, предложенном Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) EDef 7.2 [1].

2.2. Область применения

Стандартный метод, описанный здесь, обеспечивает точность метода для исследования чувствительности дрожжей путем определения МПК противогрибковых препаратов. МПК указывают на активность противогрибкового препарата при описанных условиях исследования, и могут быть использованы в принятии решений, касающихся ведения пациента после учета других факторов, например, фармакокинетики, фармакодинамики и механизмов резистентности. МПК также позволяет классифицировать грибы как "чувствительные" (Ч), "умеренно-резистентные" (УР), или "резистентные" (Р) к противогрибковым препаратам, если установлены клинические пограничные точки. Кроме того, распределение МПК может быть использована для подразделения популяции грибов на «дикий» или «не дикий» тип, и таким образом, для определения изолятов с МИК выше значения «эпидемиологической точки разделения» (ECOFF - точка, установленная, как верхний предел популяции дикого типа) и способно, скрывать механизмы резистентности.

2.3. Термины и определения

В данном разделе представлены следующие термины с соответствующими определениями.

Противогрибковый препарат: вещество биологического, полусинтетического или синтетического происхождения, которое подавляет рост или жизнеспособность грибов, и таким образом применимо для лечения инфекций. Дезинфектанты, антисептики и консерванты не входят в это определение.

Свойства противогрибковых препаратов

Активность: фракция испытуемого вещества, проявляющая противогрибковую активность.

Примечание - Активность выражается как массовая доля в мг/г или как доза активности в Международных Единицах (IU) на грамм, или как объемная доля или массовая доля в процентах, или как концентрация количества вещества (массовая доля) в молях на литр компонентов в испытуемом веществе.

Концентрация: количество противогрибкового препарата в определенном объеме жидкости.

Примечание 1 - концентрация выражена в мг/л.
Примечание 2 - мг/л = мкг/мл, единицу мкг/мл использовать не рекомендуют.

Основной раствор: первоначальный раствор, используемый для дальнейших разведений.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК): наименьшая концентрация, которая, при определенных условиях *in vitro*, предотвращает видимый рост грибов в пределах определенного периода времени.

Примечание - МПК выражается в мг/л.

Пограничные концентрации:

Пограничные значения – определенные значения параметров, например, МПК, на основе которых грибы могут быть распределены на клинические категории «чувствительные», «промежуточные», и «резистентные».

Примечание - значения пограничных концентраций могут быть пересмотрены в связи с изменением обстоятельств (напр. изменение в общепринятой дозировке препарата).

Чувствительный (Ч) - изолят гриба, подавляемый *in vitro* концентрацией противогрибкового препарата, которая достигается в тканях и жидкостях при применении терапевтических доз препарата и обеспечивает высокую вероятность эффективной терапии.

Примечание - Грибы относят к категории «чувствительный» на основании сопоставления экспериментально полученного значения МПК препарата и величины пограничной концентрации.

Умеренно-резистентный (УР) - изолят гриба, подавляемый *in vitro* концентрацией противогрибкового препарата, которая может быть достигнута в тканях и жидкостях при применении высоких доз препарата, но связана с сомнительным терапевтическим эффектом.

Примечание - Грибы оцениваются, как «умеренно-резистентные» к противогрибковому препарату, если уровень активности последнего не обеспечивает высокую вероятность эффективности терапии. Предполагается, что инфекция, вызванная данным изолятом, может быть соответственно купирована в тех участках тела, где препарат физиологически концентрируется, или создает значимые концентрации при применении высоких доз. Данная категория также обозначает «буферную зону», которая позволяет нивелировать роль неконтролируемых технических факторов в возникновении серьезных ошибок при оценке результатов определения чувствительности микроорганизма.

Резистентный (Р) - изолят гриба, подавляемый *in vitro* концентрацией противогрибкового препарата, которая не может быть достигнута в органах и тканях даже при применении высоких доз препарата и связана с высокой вероятностью терапевтической неэффективности.

Примечание 1 - Грибы оцениваются, как «резистентные» к противогрибковому препарату, если уровень активности последнего позволяет предположить высокую вероятность неэффективной терапии.
Примечание 2 - Грибы относят к категории «резистентные» на основании сопоставления экспериментально полученного значения МПК препарата и величины пограничной концентрации.

«Дикий тип»: отсутствие приобретенных механизмов резистентности к противогрибковому препарату у данного изолята.

Референтный штамм: каталогизируемые, охарактеризованные штаммы грибов с устойчивыми, определенными противогрибковыми фенотипами и/или генотипами чувствительности.

Примечание: Референтные штаммы могут быть получены из коллекций культур и использованы для контроля качества.

Метод разведений в жидкой питательной среде - способ определения чувствительности, когда последовательные разведения (обычно двухкратные) противогрибковых препаратов делают в жидкой питательной среде, которая инокулируется стандартизированным количеством организмов и инкубируется заданное время.

Примечание: Цель этого метода – определение МПК.

Метод микроразведений в жидкой питательной среде – проведение исследований в жидкой питательной среде в микропланшетах, состоящих из лунок с номинальной вместительностью приблизительно 300 мкл.

Среда - жидкая питательная среда, используемая для роста грибов in vitro.

Инокулюм (посевной материал): суспензия дрожжей заданной концентрации.

Примечание – концентрация дрожжевых клеток в инокулюме выражена как число колоний, образующихся на плотной питательной среде при посеве 1 миллилитра инокулюма (КОЕ/мл).

2.4. Процедура исследования

2.4.1. Общие положения

Исследования выполняются в планшетах для микроразведений. Метод основан на приготовлении рабочих растворов противогрибкового препарата в объеме 100 мкл в каждой лунке (с добавлением инокулюма также в объеме 100 мкл).

2.4.2. Питательная среда

Используется полностью синтетическая питательная среда RPMI-1640 с глутамином (таблица А. 1) и добавлением глюкозы к конечной концентрации 20г/л (2%). Рекомендуется pH индикатор, но без бикарбоната. [(3-5)]. Цвиттерион буфер предпочтительнее трис буфера, который противодействует активности флуцитозина и также фосфатного буфера, который может дать непредвиденное взаимодействие с противогрибковыми препаратами. Подходящим для среды RPMI 1640Буфер 3-(N-морфолино) пропансульфоновая кислота (МОПС) к конечной концентрации 0,165 моль/л, pH 7,0 является. Рекомендуемая (в том числе для определения чувствительности к амфотерицину B) питательная среда RPMI-1640 с 2% глюкозой готовится следующим образом:

1. Добавьте компоненты, указанные в табл.1 к 900 мл дистиллированной воды.
2. Размешайте компоненты до их полного растворения.
3. При помешивании, доведите pH к 7,0 при 25^{0}C с 1M NaOH.
4. Добавьте воды до конечного объема -1 литр.
5. Простерилизуйте фильтрацией, используя фильтр с диаметром пор 0,22 мкм.
6. Храните при 4^{0}C.
7. С целью контроля качества, используйте пробу стерильной среды для проверки стерильности, для повторной проверки pH (приемлемо 6,9-7,1) и как контроль роста референтного штамма.

Таблица 1. Компоненты среды RPMI 2% G

Компонент	1 х концентрация	2 х концентрация
Дистиллированная вода	900 мл	900 мл
RPMI 1640 (Таблица А.1)	10,4 г	20,8г
MOPS (3- N-морфолин пропансульфониевая кислота)	34.53г	69,06г
Глюкоза	18г	36г

2.4.3. Противогрибковые препараты.

Все растворы противогрибковых препаратов должны быть приготовлены в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств. Противогрибковые препараты в виде субстанций должны быть получены непосредственно от изготовителя или из надежных коммерческих источников. Лекарственные формы препаратов не должны использоваться, поскольку они часто содержат вспомогательные вещества, которые могут препятствовать исследованию чувствительности. Для субстанции противогрибковых препаратов должны быть указаны международное непатентованное название, номер партии, активность, срок годности и рекомендуемый режим хранения. Субстанции следует хранить в закрытых контейнерах при -20^{0}С или ниже с влагопоглотителями, кроме тех случаев, когда производители рекомендует иное. Гигроскопичные вещества должны быть распределены в виде аликвот, для каждого исследования необходимо использовать одну аликвоту. Чтобы избежать конденсации влаги, перед открытием следует согревать контейнеры до комнатной температуры.

2.4.4. Приготовление основного раствора

Растворы противогрибковых препаратов должны быть приготовлены после проверки активности партии субстанции противогрибкового препарата.
Расчет массы субстанции препарата или объема разбавителя, необходимого для приготовления основного раствора, вычисляют по формулам:

$$Вес\ (г) = \frac{Объем(\ л) \times Концентрация(\ мг/л)}{Активность\ (мг/г)}$$

$$Объем\ (л) = \frac{Вес(г) \times Активность(мг/г)}{Концентрация\ (мг/л)}$$

Взвесить субстанцию противогрибкового препарата на аналитических весах, калиброванных с точностью до двух десятичных знаков при взвешивании 100 мг. Рекомендуется, чтоб взвешивалось как минимум 25 мг субстанции. Информация о растворимости противогрибковых препаратов должна быть приведена поставщиком.

Чтобы растворить некоторые противогрибковые препараты, необходимы альтернативные растворители (Таблица 2). Стерилизовать основной раствор обычно не является необходимостью. Если она требуется, стерилизация должна быть проведена с помощью мембранной фильтрации. Других фильтрующих материалов лучше избегать, так как они могут адсорбировать значительное количество препарата. Образцы до и после стерилизации необходимо сравнить, чтобы гарантировать, что препарат не адсорбировался на фильтре.

Если производителем препарата не указано иное, хранение растворов препарата осуществляется в небольших объемах в стерильной полипропиленовой или полиэтиленовой мелкой таре - флаконах при -70^{0}С или ниже [6-7]. Препараты могут храниться при -70^{0}С как минимум 6 месяцев без значительного снижения активности. При хранении в холодильнике -70^{0}С препараты можно использовать, только через несколько дней, после их размораживания. Если препарат не используется в этот день, его необходимо выбросить. Значительное снижение качества противогрибкового препарата будет отражаться на результатах исследования чувствительности контрольных штаммов (Таблица 4). Если необходимо, препарат должен быть проверен, чтобы определить его активность.

Таблица 2. Растворители для приготовления основных растворов, свойства и соответствующие диапазоны исследуемых концентраций для противогрибковых препаратов
ДМСО[а] -диметилсульфоксид

Противогрибковый препарат	Растворитель	Свойства	Исследуемые диапазоны (мг/л)
Амфотерицин Б	ДМСО[а]	Гидрофобный	0,03-16
Флуконазол	ДМСО/Вода[б]	Гидрофобный/ гидрофильный	0,12-64
Итраконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,016-8
Вориконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,016-8
Позаконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,016-8
Флуцитозин	Вода	Гидрофильный	0,12-64
Каспофунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,016-8
Микафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,016-8
Анидулафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,016-8

[б] - В соответствии с инструкциями производителя. Оригинальная чистая субстанция выпускаемая Pfizer легко растворима в воде. Субстанция, приобретаемая в Sigma-Aldrich, однако, обладает высокой гидрофобностью, и плохо растворима в воде и поэтому ее следует растворять в ДМСО в соответствии с рекомендациями производителя (http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=en&N4=F8929|SIG MA & N5 = SEARCH_CONCAT_PNO | BRAND_KEY & F = SPEC)

2.4.5. Приготовление рабочих растворов

Диапазон концентраций, выбранных для исследования, зависит от микроорганизма и противогрибкового препарата. Выбранный диапазон концентраций должен позволять определение МПК для соответствующих контрольных штаммов. Рекомендуемые диапазоны концентраций препаратов приведены в таблице 1. Серии двукратных разведений из расчета 1мг/л готовят в двойной концентрации 2% RPMI G. 2% среду RPMI G используют в планшетах, готовят двойную конечную концентрацию, чтобы обеспечить 50% разведение после добавления инокулята, приготовленного в дистиллированной воде.

Разведения следует готовить согласно рекомендациям ISO [8]. Альтернативные схемы разведений могут использоваться, если они рекомендованы для выполнения, также как и референтный метод [9]. Например, альтернатива, которая использует меньшие объемы, чтобы приготовить серии разведений с конечной концентрацией 0.125-64 мг/л, это показано в таблице 3 (см. таблицу 2, чтобы проверить растворитель, необходимый для каждого противогрибкового препарата).

Таблица 3. Схема приготовления серии разведений противогрибковых препаратов с конечной концентрацией 0,12-64 мг/л

Этап	Концентрация (мг/л)	Источник	Объем противогрибкового препарата (мкл)	Объем растворителя[а] (мкл)	Промежуточная концентрация	Концентрация (мг/л) после разведения 1:100 с двойной крепостью RPMI 2% G[б]
1	12 800[в]	основной раствор	200	0	12,800	128
2	12 800	основной раствор	100	100	6,400	64
3	12 800	основной раствор	50	150	3,200	32
4	12 800	основной раствор	50	350	1,600	16
5	1600	Этап 4	100	100	800	8
6	1600	Этап 4	50	150	400	4
7	1600	Этап 4	50	350	200	2
8	200	Этап 7	100	100	100	1
9	200	Этап 7	50	150	50	0,5
10	200	Этап 7	25	175	25	0,25

[а] - Обратитесь в таблице 2 для растворителей, необходимых, чтобы сделать разведения противогрибковых препаратов.
[б] - Разведение 1: 1 с инокулюмом дает конечные концентрации половина тех, что указано.
[в] - Для последовательных разведений с самыми высокими конечными концентрациями 16 мг/л или 8 мг/л начинают с основных концентраций 3200 мг/л и 1600 мг/л соответственно.

Краткое содержание этапов необходимых, чтобы приготовить рабочие растворы (2-ые конечные концентрации) в этой альтернативной схеме следующее:

1. Возьмите пробирку с раствором противогрибкового препарата из холодильника с температурой -70^{0}C.

2. Отмерьте соответствующие объемы растворителя (см Таблицу 2 для растворителей и таблицу 3 для объема растворителей) в 9 таких же пробирок.
3. Следующие шаги описаны в таблице 3 , чтобы приготовить серию разведений 200-кратной конечной концентрации.
4. Отмерьте 9,9 мл двойной концентрации среды RPMI G 2% в 10 пробирок.
5. Возьмите 100 мкл из каждой пробирки с 200-кратной конечной концентрацией противогрибкового препарата в растворителе и перенесите в 10 пробирок с 9,9 мл питательной среды (разведение 1:100). Концентрация растворителя в пробирке питательной среды = 1% и концентрация противогрибкового препарата = 2-кратная конечная концентрация.

2.4.6. Приготовление микроразведений в планшетах

Используйте стерильные одноразовые пластиковые 96-луночные планшеты для микроразведений с плоскодонными лунками, которые имеют номинальную ёмкость примерно 300 мкл. В лунки планшеты для микроразведений в каждый столбец, от 1 до 10, отмерьте 100 мкл из каждой пробирки, содержащей соответствующую концентрацию (2х конечная концентрация) противогрибкового препарата. Например, с итраконазолом, вориконазолом или позаконазолом, отмерьте в 1 столбец питательную среду, содержащую 16 мг/л, во второй столбец питательную среду, содержащую 8 мг/л, и далее в 10 столбец питательную среду, содержащую 0,03 мг/л. В каждую лунку 11 и 12 столбца отмерьте 100 мкл двойной концентрации 2% RPMI G. Таким образом, каждая лунка в столбце с 1 по 10 будет содержать 100 мкл двойной конечной концентрации противогрибкового препарата в двойной концентрации 2% RPMI G с 1% растворителем.

2.4.7. Хранение планшет для микроразведений.

Планшеты могут быть запечатаны в пластиковые пакеты или фольгу и храниться замороженными при температуре -70^{0}C или ниже сроком до 6 месяцев или -20^{0}C не более 1 месяца без потерь активности препарата [(7)]. Когда планшеты разморожены, они не должны повторно замораживаться.

2.4.8. Приготовление инокулюма

Стандартизация инокулюма важна для точной и воспроизводимой оценки противогрибковой чувствительности. Инокулюм должен быть приготовлен путем суспендирования в стерильной дистиллированной воде 5 типичных колоний, полученных из 18-24 часовых культур на питательном агаре. Конечная концентрация инокулюма должна составлять 0,5x10^5 -2,5x10^5 КОЕ/мл.

2.4.9. Метод суспендирования колоний

1. Культивируйте все дрожжи при температуре 35$\pm$ 2^{0}C в аэробных условиях на неселективном питательном агаре (агар Сабуро или картофельно-глюкозный агар) за 18-48 часов до исследования.
2. Приготовьте инокулюм, смешав 5 отдельных колоний 24-часовой культуры, $\geq$1мм в диаметре, как минимум, в 3 мл стерильной дистиллированной воды.
3. Равномерно размешайте инокулюм интенсивным встряхиванием на вортексе 15 сек. Сравните плотность клеток с плотностью стандарта 0,5 МакФарланд (Таблица А.2) по коэффициенту поглощения света спектрофотометром при длине волны 530 нм и добавьте стерильной дистиллированной воды, если необходимо. Получится суспензия дрожжей 1-5x10^6 КОЕ/мл. Приготовьте рабочую суспензию, разведя в соотношении 1:10 стандартизированную суспензию в стерильной дистиллированной воде до 1-5x10^5 КОЕ/мл.

Cryptococcus spp.

Cryptococcus spp. являются неферментирующими дрожжами. Отсутствие ферментации препятствует росту в планшетах для микроразведений подготовленных в соответствии с протоколами CLSI и EUCAST. Недавно комплексное изучение выявило влияние проверки в методологии исследования чувствительности EUCAST по сравнению со стандартной процедурой для *Candida* spp. [10].

Модификации включили:

1) ростовую среду (среда RPMI вместо дрожжевой азотистой основы (YNB),
2) 2.концентрацию глюкозы (0,2% вместо 2%),
3) 3.источник азота (сульфат аммония),
4) температуру (30^0C вместо 35^0C),
5) встряхивание
6) плотность инокулюма (10^3,10^4 и 10^5 клеток).

Сравнили скорость роста и МПК. Несмотря на то, что использовали среду YNB, снижение температуры инкубации до 30^0C и встряхивание планшетов в течение инкубации увеличился темп роста, но никаких существенных различий между МПК, полученными различными методами не наблюдалось. Оценивая совпадения между значениями МПК, считали, что значения МПК, которые различались, менее чем на два 2-кратные разведения существенно не отличаются. Поэтому в настоящее время рекомендуется методология EUCAST, принятая для исследования *Cryptococcus* spp., когда планшеты читаются при значении оптической плотности (ОП) выше 0,2. В случае, когда рост недостаточный, считается, что тест должен быть повторен, но с инкубацией планшет при 30^0C.

2.4.10. Инокуляция планшет для микроразведений

Инокулюм должен быть внесен в планшеты для микроразведений в течение 30 минут с момента его приготовления, чтобы поддержать концентрацию живых клеток.

Инокулируйте 100 мкл 1-5x10^5 КОЕ/мл суспензии дрожжей в каждую лунку планшета для микроразведений. Это даст требуемую конечную концентрацию препарата и плотность инокулюма (конечная концентрация инокулюма = 0,5-2,5 x10^5 КОЕ/мл). Также, инокулируйте лунку контроля роста (столбец 11), содержащую 100 мкл стерильной, не содержащей препарата среды, 100 мкл суспензией инокулюма. Заполните 12 столбец планшеты для микроразведений 100 мкл стерильной дистиллированной водой, используемой для приготовления инокулюма, как контроль стерильности среды и дистиллированной воды (только не содержащей препарата среды). Используйте как контроль качества референтный штамм, всегда когда проводите исследование.

2.4.11. Инкубация планшет для микроразведений

Инкубируйте планшеты для микроразведений без встряхиваний при температуре 35 ± 2^0C в аэробных условиях 24±2 часа. Коэффициент поглощения света $\leq$ 0.2 показывает плохой рост и чаще всего наблюдаются среди штаммов *Candida parapsilosis* и *Candida guilliermondii.* Такие планшеты следует повторно инкубировать еще 12-24 часа и затем повторно прочитать результаты. Неспособность достичь коэффициента поглощения света равного 0.2 после 48 часовой инкубации указывает на неудачное исследование. Как указано выше, при коэффициенте поглощения света $\leq$ 0.2 после 48 часов инкубации *Cryptococcus spp.* следует рекомендовать повторить исследование с инкубацией при 30^0C [(10)].

2.4.12. Учет результатов

Планшеты для микроразведений должны быть прочитаны ридером планшет для микроразведений. Рекомендуемая длина волны для измерения коэффициента поглощения света планшетов равна 530 нм, однако, можно использовать, например 405 нм или 450 нм. Значение фонового значения должно быть вычтено из результатов учета в лунках.

Амфотерицин B

МПК амфотерицина B - наименьшая концентрация вызывающая подавление роста $\geq$ 90% от значения лунки с контролем без препарата.

Флуцитозин, азолы и эхинокандины

МПК флуцитозина (5-флуцитозин), азоловых противогрибковых препаратов и эхинокандинов - наименьшая концентрация вызывающая подавление роста $\geq$ 50% от от значения лунки с контролем без препарата.

2.4.13. Интерпретация результатов

EUCAST рекомендует пограничные значения для амфотерицина B, анидулафунгина, флуконазола, позаконазола и вориконазола и видов *Candida* (таблица 7).

2.4.14. Контроль качества

Контролирующие процедуры являются средством, с помощью которых достигается необходимое качество результатов, они подробно описаны в протоколе CLSI [(2)]. Порядок качества результатов испытаний отслеживается с помощью контрольных штаммов. МПК для контрольных штаммов должны быть в пределах диапазонов, указанных в таблице 4.

Таблица 4. Допустимые диапазоны МПК (мг/л) противогрибковых препаратов для штаммов контроля качества

[1] ATCC: Американская коллекция типовых культур

Противогрибковый препарат	Candida krusei ATCC[1] 6258	Candida parapsilosis ATCC 22019	Candida albicans CL-CNM[2] F 8555	Candida krusei CL-CNM CL3403
Амфотерицин Б	0,12-1,0	0,12-1,0	0,06-0,5	0,25-1,0
Флуцитозин	1,0-4,0	0,12-0,5	0,06-0,25	2,0-8,0
Флуконазол	16,0-64,0	0,5-2,0	32,0-128,0	16,0-64,0
Итраконазол	0,03-0,12	0,03-0,12	0,25-1,0	0,12-0,5
Вориконазол	0,03-0,25	0,015-0,06	0,5-2,0	0,12-0,5
Позаконазол	0,015-0,06	0,015-0,06	0,12-0,5	0,06-0,25
Каспофунгин	данные отсутствуют	данные отсутствуют	данные отсутствуют	данные отсутствуют
Анидулафунгин	< 0,06	0,25-1,0	данные отсутствуют	данные отсутствуют
Микафунгин	данные отсутствуют	данные отсутствуют	данные отсутствуют	данные отсутствуют

[2] CL-CNM: Коллекция дрожжей испанского национального центра микробиологии

2.4.15. Контрольные штаммы

МПК контрольных штаммов, в идеале, должны быть близки к середине диапазона исследуемых двукратных серий; контрольные штаммы должны давать стабильные спектры чувствительности к противогрибковым препаратам. Рекомендуемые контрольные штаммы приведены в таблице 4, и были отобраны в соответствии со следующими критериями [11; 12]. Недавнее исследование показало, что два наиболее используемых контрольных штамма - *C. parapsilosis* ATCC22019 и *C. krusei* ATCC 6258 являются недостаточно чувствительными для выявления изменений активности каспофунгина и что *C. albicans* ATCC 64548 или *C. albicans* ATCC 64550 превосходно подходят для этой цели [12].

Контрольные штаммы должны быть получены из надежного источника, такого как Американская коллекция типовых культур (ATCC), Национальная коллекция патогенных грибов (NCPF), Центральное бюро культур грибов (CBS) или коммерческих поставщиков, предлагающие подобные гарантии качества.

Хранение контрольных штаммов

Дрожжи могут быть сохранены лиофилизированными или замороженными при -60° С или ниже [13]. Культуры могут быть сохранены на короткий срок на агаре Сабуро или картофельно-глюкозном агаре при 2-8°С, новые культуры готовятся из замороженных запасов каждые две недели.

Общие рекомендации и рутинное использование контрольных штаммов

Для повседневного использования контрольных штаммов, свежие культуры на питательной агаризованной среде (например, агаре Сабуро или картофельно-глюкозном агаре) должны быть получены со скошенного агара, или замороженных или лиофилизированных культур.

1. Как минимум, два контрольных штамма должны быть включены в каждое проводимое исследование, и МПК должны быть в пределах диапазонов контроля, приведенных в таблице 4. Если более чем один из 20 тестов вне диапазона, должен быть исследован источник ошибки.
2. Каждое испытание должно включать в себя лунку со средой без противогрибкового препарата, чтобы демонстрировать рост исследуемых организмов и обеспечивать контроль мутности для чтения конечных точек.
3. Пересев культуры на подходящую агаризированную среду (предпочтительно хромогенный среда), чтобы обеспечить чистоту культуры и новые колонии, если требуется повторное исследование.
4. Исследуйте каждую новую партию среды, большое число планшет для микроразведений и большое количество среды RPMI 1640 2% G, по меньшей мере, двумя штаммами контроля качества, перечисленных в Таблице 4, чтобы гарантировать, что МПК попадает в ожидаемый диапазон.

В таблице 5 представлен состав основной состав среды RPMI 1640 с содержанием 0,2% глюкозы

Таблица 5. Состав среды RPMI 1640

Компонент	г/л
L-аргинин (свободное основание)	0,200
L-аспарагин (безводный)	0,050
L-аспарагиновая кислота	0,020
L-цистеин 2HCl	0.0652
L-глютаминовая кислота	0,020
L-глютамин	0,300
Глицин	0,010
L-гистидин (свободное основание)	0,015
L-гидроксипролин	0,020
L-изолейцин	0,050
L-лейцин	0,050
L-лизин HCl	0,040
L-метионин	0,015
L-фенилаланин	0,015
L-пролин	0,020
L-серин	0,030
L-треонин	0,020
L-триптофан	0,005
L-тирозин 2Na	0.02883
L-валин	0,020
Биотин	0,0002
D-пантоненовая кислота	0,00025
Холина хлорид	0,003
Фолиевая кислота	0,001
Мио-инозитол	0,035
Ниацинамид	0,001
Парааминобензойная кислота	0,001
Пиридоксин HCl	0,001
Рибофлавин	0,0002
Тиамин HCl	0,001
Витамин B_{12}	0,000005
Нитрат кальция H_2O	0.100
Хлористый калий	0,400
Сульфат магния (безводный)	0,04884
Натрий хлорид	6,000
Фосфат натрия, двухосновный (безводный)	0,800
D-глюкоза[a]	2,000
Глютатион,восстановленный	0,001
Феноловый красный, Na	0.0053

[a] Следует отметить, что эта среда содержит 0,2% глюкозу

Таблица 6. Приготовление стандарта мутности 0,5 МакФарланда

Этап	Процедура
1	Добавить 0,5 мл 0,048 моль/л $BaCl_2$ (1.175% масса/объем BaCl2·2H20) к 99.5 мл 0.18 моль/л (0.36 N) H_2S0_4 (объемное содержание 1%) и как следует, смешайте
2	Проверьте плотность с помощью спектрофотометра, имеющего световой путь 1 см и соответствующую кювету. Поглощение при длине волны 530 нм должно быть от 0,12 до 0.15
3	Распределите в пробирки с завинчивающейся крышкой такого же размера, как те, которые используются для сравнения исследуемого инокулюма.
4	Храните запечатанные стандарты в темноте при комнатной температуре
5	Как следует, перемешайте стандарт на вортексе непосредственно перед использованием
6	Обновите стандарты или проверьте их поглощение после хранения в течение 3 месяцев

Литература

1. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Arendrup MC, Cuenca-Estrella M et al.Document E.DEF 7.2: Method for the determination of broth dilution of antifungal agents for fermentative yeasts; revised March, 2012
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard - third edition. CLSI document M27-A3[28]. 2008. Clinical and laboratory Standards Institute, Pennsylvania, USA.
3. Fromtling RA, Galgiani JN, Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Bartizal KF, Bartlett MS, et al. Multicenter evaluation of a broth macrodilution antifungal susceptibility test for yeasts. Antimicrob Agents Chemother 1993 Jan;37(1):39-45.
4. Pfaller MA, Rinaldi MG, Galgiani JN, Bartlett MS, Body BA, Espinel-Ingroff A, et al. Collaborative investigation of variables in susceptibility testing of yeasts. Antimicrob Agents Chemother 1990 Sep;34(9):1648-54.
5. Rodriguez-Tudela JL, Martinez-Suarez JV. Improved medium for fluconazole susceptibility testing of Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother 1994 Jan;38(1):45-8.
6. Anhalt JP, Washington JA. Preparation and storage of antimicrobials. In: Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy H, editors. Manual of Clinical Microbiology. 5th ed. Washinhton, DC: American Society for Microbiology; 1991. p. 1199-200.
7. Arendrup MC, Rodriguez-Tudela JL, Park S, Garcia-Effron G, Delmas G, Cuenca-Estrella M, et al. Echinocandin susceptibility testing of Candida spp. using the EUCAST EDef 7.1 and CLSI M27-A3 standard procedures: Analysis of the influence of Bovine Serum Albumin Supplementation, Storage Time and Drug Lots. Antimicrob Agents Chemother 2011 Jan 18;55(4):1580-7.
8. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - part 1: reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Geneva: ISO; 2006.
9. Gomez-Lopez A, Arendrup MC, Lass-Floerl C, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Multicenter Comparison of the ISO Standard 20776-1 and the Serial 2-Fold Dilution Procedures to Dilute Hydrophilic and Hydrophobic Antifungal Agents for Susceptibility Testing. J Clin Microbiol 2010 Mar 10.
10. Zaragoza O, Mesa-Arango AC, Gomez-Lopez A, Bernal-Martinez L, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Process Analysis of Variables for Standardization of Antifungal Susceptibility Testing of Nonfermentative Yeasts. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2011 Apr 1;55(4):1563-70.
11. Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, Espinel-Ingroff A, Johnson EM, Andes D, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints. J Clin Microbiol 2006 Mar;44(3):819-26.
12. Pfaller MA, Bale M, Buschelman B, Lancaster M, Espinel-Ingroff A, Rex JH, et al. Quality control guidelines for National Committee for Clinical Laboratory Standards recommended broth macrodilution testing of amphotericin B, fluconazole, and flucytosine. J Clin Microbiol 1995 May;33(5):1104-7.
13. Rex JH, Pfaller MA, Lancaster M, Odds FC, Bolmstrom A, Rinaldi MG. Quality control guidelines for National Committee for Clinical Laboratory Standards--recommended broth macrodilution testing of ketoconazole and itraconazole. J Clin Microbiol 1996 Apr;34(4):816-7.

Раздел II.

Пограничные значения МПК для определения клинических категорий чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам

Таблица 6. **Критерии интерпретации результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам: пограничные значения МПК (мг/л)**

	Пограничные значения МПК (мг/л)													
Препарат	***C. albicans***		***C. glabrata***		***C. krusei***		***C. parapsilosis***		***C. tropicalis***		***C. guilliermondii***		**Пограничные значения не связанные с видом [1]**	
	Ч <	Р >	Ч <	Р >	Ч <	Р >	Ч <	Р >	Ч <	Р >	Ч <	Р >	Ч <	Р >
Амфотерицин В	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	НД	НД	НД	НД
Анидулофунгин	0,03	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	0,002	4	0,06	0,06	НД[2]	НД[2]	НД	НД
Каспофунгин	примечание[3]	примечание[3]	примечание[3]	примечание[3]	примечание[3]	примечание[3]	примечание[3]	примечание[3]	примечание[3]	примечание[3]	НД[2]	НД[2]	НД	НД
Флуконазол	2	4	0,02	32	-	-	2	4	2	4	НД[2]	НД[2]	2	4
Итраконазол	0,06	0,06	НД[2]	НД[2]	НД[2]	НД[2]	0,12	0,12	0,12	0,12	НД[2]	НД[2]	НД	НД
Микафунгин	0,016	0,016	0,03	0,03	НД[4]	НД[4]	0,002	2	НД[4]	НД[4]	НД[4]	НД[4]	НД	НД
Позаконазол	0,06	0,06	НД[2]	НД[2]	НД[2]	НД[2]	0,06	0,06	0,06	0,06	НД[2]	НД[2]	НД	НД
Вориконазол	0,12[5]	0,12[5]	НД	НД	НД	НД	0,12[5]	0,12[5]	0,12[5]	0,12[5]	НД[2]	НД[2]	НД	НД

Примечания

1. Пограничные значения не связанные с видом - в основном определяются на основании данных фармакокинетики и фармакодинамики и являются независимыми от распространения МПК специфичных видов. Применяются для дрожжей, не имеющих специфических пограничных значений.
2. Эпидемиологической точки разделения для этих видов выше, чем у *C. albicans.*
3. Изоляты чувствительные к анидулофунгину, так же хорошо как и к микафунгину следует считать чувствительным и к каспофунгину, до тех пор пока не установят пограничных значений для каспофунгина. Аналогично, изоляты *C. parapsilosis* имеющие промежуточную чувствительность к андидулофунгину и микафунгину можно считать промежуточно чувствительными к каспофунгину. Пограничные значения EUCAST все еще не установлены для каспофунгина, в связи со значительными межлабораторными различиями в диапазонах МПК для каспокфунгина.
4. МПК для *C. tropicalis* выше чем МПК *C. albicans u C. glabrata* на 1-2 лунки двухкратного разведения. В клинических исследованиях успешный исход лечения был численно ниже для *C. tropicalis* , чем для *C. albicans* в обоех дозировках (100 и 150 мг в день). Однако, различия были незначительные и будет ли это иметь клиническое значение неизвестно. МПК *C. krusei* приблизительно на 3 лунки двухкратного разведения выше, чем у *C. albicans,* и аналогично, для *C. guilliermondii,* выше приблизительно на 8 лунок двухкратного разведения. Кроме того, малое число случаев, вызванных этим видом, включены в клинические исследования. Это означает, что недостаточно данных для указания, можно ли считать популяций дикого типа этих патогенов чувствительной к микафунгину.
5. Штаммы с МПК значениями между чувствительными и промежуточными пограничными значениями являются редкими или о таких еще не сообщалось. Идентификация и определение противогрибковой чувствительности каждого изолята должно быть повторено и если результат подтверждается, изолят должен быть отправлен в референтную лабораторию. До тех пор пока не будет данных относительно клинического ответа на изоляты с доказанным МПК выше существующего пограничного значения резистентности, их следует считать резистентными.

«-»- определять чувствительность не рекомендуется, поскольку виды являются плохой мишенью для препарата. Изоляты могут быть названы Р (резистентными) без первичного тестирования.

НД – недостаточно данных о том, что виды являются хорошей мишенью для препарата. МПК указывается с комментариями, но без указания возможной категории Ч (чувствительные), УР (умеренно-резистентные) или Р (резистентные).