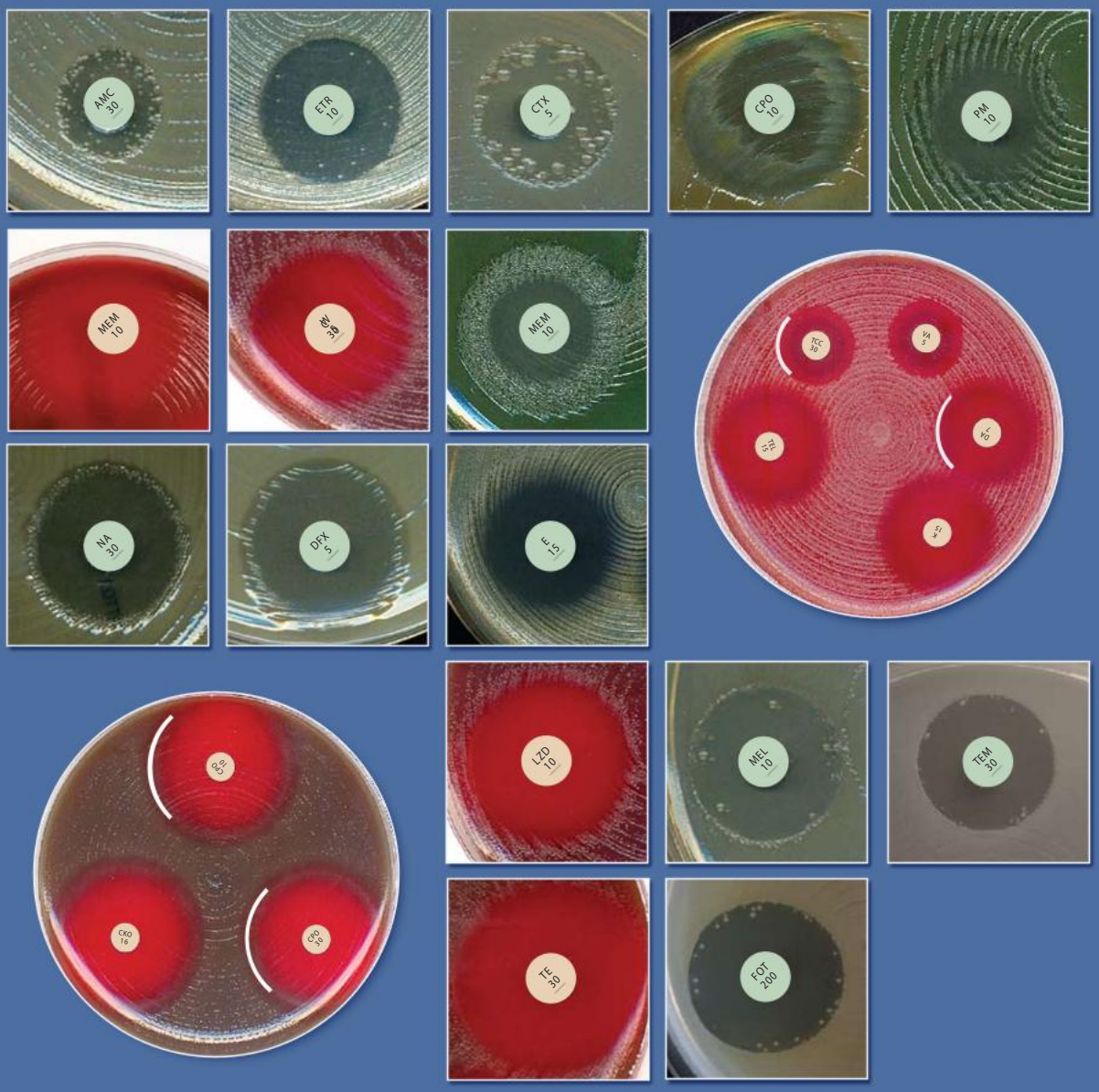


РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Версия 2025-01

КМАХ | Том 27 | 2025
Приложение 2

AMRhub

ВСЕ ПРОЕКТЫ >>

AMRHUB

ВИРТУАЛЬНАЯ ТОЧКА ВХОДА ЭКОСИСТЕМЫ УНИКАЛЬНЫХ ВЕБ-ПРОДУКТОВ, ПОСВЯЩЕННЫХ ВОПРОСАМ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ



AMRexpert

Сервис для интерпретации и валидации антибиотикограммы

AMRnote

Онлайн-платформа для создания, редактирования и обмена протоколами и алгоритмами терапии

AMRbook

Онлайн-справочник по антимикробной терапиии

РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Версия 2025-01

КМАХ | Том 27 | 2025
Приложение 2

Одобрены Профильной комиссией по клинической микробиологии и антимикробной резистентности



Подготовлены на основе рекомендаций Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, v.15.0)
Иллюстрации заимствованы из документа EUCAST disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing. Reading guide, v 11.0 (1 January, 2025)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО «СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МЕТОДИЧЕСКИЙ ВЕРИФИКАЦИОННЫЙ ЦЕНТР ПО ВОПРОСАМ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ – РЕФЕРЕНС-ЦЕНТР ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

2025

УДК 579.61
Р76

РЕКОМЕНДАЦИИ ПОДГОТОВЛЕНЫ:

– Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск (*Козлов Р.С., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Романов А.В., Веселов А.В., Кузьменков А.Ю., Дехнич А.В.*).
– ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва (*Сухорукова М.В.*).
– ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург (*Сидоренко С.В., Партина И.В., Гостев В.В., Агеевец В.А.*).
– ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург (*Кафтырева Л.А., Макарова М.А., Краева Л.А., Матвеева З.Н.*).
– Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург (*Васильева Н.В., Климко Н.Н., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Рябинин И.А., Борзова Ю.В., Ковыршин С.В.*).
– ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва (*Тартаковский И.С.*).
– ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента Здравоохранения Москвы» (*Тимофеева О.Г.*).
– ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (*Попов Д.А.*).

Область применения. Настоящие рекомендации содержат единые требования к процедуре определения чувствительности к антимикробным препаратам изолятов бактерий и грибов с целью выбора тактики антимикробной терапии пациентов с инфекционными заболеваниями, а также эпидемиологического наблюдения за антибиотикорезистентностью основных бактериальных и грибковых возбудителей инфекций у человека.

Ключевые слова: определение чувствительности, антибиотикорезистентность, бактерии, антибиотики, антибактериальная терапия, грибы, противогрибковая терапия.

Р76 **Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам.** Версия 2025-01. Год утверждения (частота пересмотра): 2025 (пересмотр ежегодно). – МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2025. – 208 с.

ISBN 978-5-91812-271-6

УДК 579.61

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

© МАКМАХ, 2025
© СГМУ, 2025

ISBN 978-5-91812-271-6

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений 5

Часть I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ 6

Раздел 1. Методология оценки чувствительности бактерий к антибиотикам 6

Введение: общие положения 6

1. Методы определения МПК 7

2. Диско-диффузионный метод оценки чувствительности бактерий к АМП 8

2.1. Введение 8

2.2. Приготовление и хранение питательной среды 8

2.2.1. Процедура приготовления агара МХ и МХ-П 9

2.2.2. Приготовление чашек с агаром 9

2.2.3. Хранение чашек с агаром 9

2.2.4. Контроль качества 9

2.3. Приготовление бактериальной суспензии (инокулюма) 9

2.4. Инокуляция чашек с агаром МХ и МХ-П 10

2.5. Нанесение дисков с антибиотиками 10

2.6. Инкубация 11

2.6.1. Контроль качества проведения исследования после инкубации 12

2.7. Измерение зон подавления роста и интерпретация результатов определения чувствительности 12

2.7.1. Общие требования 12

2.7.2. Измерение диаметров зон подавления роста: особые ситуации 12

2.7.3. Измерение диаметров зон подавления роста: частные случаи 15

2.8. Особенности определения чувствительности к антибиотикам *Campylobacter jejuni* и *coli* диско-диффузионным методом 18

2.9. Контроль качества 18

2.9.1. Общая информация 18

2.9.2. Контрольные штаммы для повседневной и расширенной программ контроля качества 19

2.9.3. Хранение и обращение контрольных штаммов 19

2.9.4. Периодичность контроля качества 20

2.9.5. Оценка результатов контроля качества 20

2.9.6. Возможные источники ошибок 22

2.10. Повседневная программа контроля качества: целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольных штаммов 23

2.10.1. Контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз 30

2.11. Расширенная программа контроля качества: целевые и допустимые значения диаметров зон подавления роста контрольных штаммов для выявления механизмов резистентности диско-диффузионным методом 31

2.11.1. Продукция ESBL у *Enterobacterales* 31

2.11.2. Резистентность к метициллину у *Staphylococcus aureus* 32

2.11.3. *vanB*-опосредованная резистентность к гликопептидам у *Enterococcus* spp. 32

2.11.4. Резистентность высокого уровня к аминогликозидам у *Enterococcus* spp. 32

2.11.5. Целевые и допустимые значения диаметров зон подавления роста контрольных штаммов, рекомендуемых для выявления механизмов резистентности диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтон с добавлением 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П) 32

2.11.6. Сниженная чувствительность к бета-лактамам вследствие мутаций в генах, кодирующих ПСБ, у *Haemophilus influenzae* 32

2.12. Диско-диффузионный метод и критерии контроля качества определения чувствительности отдельных быстро растущих анаэробных бактерий на агаре для прихотливых анаэробных бактерий (Fastidious Anaerobe Agar, FAA) 33

2.12.1. Питательная среда 33

2.12.2. Приготовление инокулюма 33

2.12.3. Инокуляция чашек с агаром 33

2.12.4. Нанесение дисков с антибиотиками 33

2.12.5. Инкубация 34

2.12.6. Измерение зон подавления роста 34

2.12.7. Контроль качества 34

2.12.8. Возможные источники ошибок 34

2.12.9. Критерии контроля качества диско-диффузионного метода для определения чувствительности к антибиотикам с использованием агара для прихотливых анаэробных бактерий (FAA) 37

2.12.10. Контроль анаэробных условий при определении чувствительности анаэробных бактерий диско-диффузионным методом с использованием агара FAA 38

Литература 38

Раздел 2. Пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности бактерий к антибиотикам 39

2.1. Пояснения 39

Рекомендации по использованию таблиц пограничных значений 42
Таблица 2.1. Режимы дозирования, использованные при установлении клинических пограничных значений 43
2.2. Как работать с зоной технической неопределенности при определении чувствительности к антибиотикам 49
Таблица 2.2. *Enterobacterales* 51
Таблица 2.3. *Pseudomonas* spp 59
Таблица 2.4. *Stenotrophomonas maltophilia* 65
Таблица 2.5. *Acinetobacter* spp 70
Таблица 2.6. *Staphylococcus* spp 75
Таблица 2.7. *Enterococcus* spp 82
Таблица 2.8. Стрептококки групп A, B, C и G 88
Таблица 2.9. *Streptococcus pneumoniae* 94
Таблица 2.10. Стрептококки группы Viridans 100
Таблица 2.11. *Haemophilus influenzae* 106
Таблица 2.12. *Moraxella catarrhalis* 113
Таблица 2.13. *Neisseria gonorrhoeae* 117
Таблица 2.14. *Neisseria meningitidis* 120
Таблица 2.15. Анаэробные бактерии 123
Таблица 2.16. *Helicobacter pylori* 127
Таблица 2.17. *Listeria monocytogenes* 128
Таблица 2.18. *Pasteurella spp* 130
Таблица 2.19. *Campylobacter jejuni* и *coli* 132
Таблица 2.20. *Corynebacterium* spp. (кроме *C. diphtheriae* и *C. ulcerans*) 133
Таблица 2.21. *Corynebacterium diphtheriae* и *C. ulcerans* 135
Таблица 2.22. *Aerococcus sanguinicola* и *urinae* 137
Таблица 2.23. *Kingella kingae* 139
Таблица 2.24. *Aeromonas* spp 141
Таблица 2.25. *Achromobacter xylosoxidans* 143
Таблица 2.26. *Vibrio* spp 145
Таблица 2.27. *Bacillus* spp. кроме *B. anthracis* 147
Таблица 2.28. *B. anthracis* 148
Таблица 2.29. *Brucella melitensis* 150
Таблица 2.30. *Burkholderia pseudomallei* 152
Таблица 2.31. *Burkholderia cepacia* complex 154
Таблица 2.32. *Legionella pneumophila* 156
Таблица 2.33. *Mycobacterium tuberculosis* 156
Таблица 2.34. Топические антимикробные препараты 157
Таблица 2.35. ФК/ФД (невидоспецифические) пограничные значения 160

Раздел 3. Экспертные правила оценки чувствительности бактерий к антибиотикам 161
1. Введение: общие положения 161
1.1. Ожидаемые фенотипы 161
1.2. Ожидаемые фенотипы резистентности (ожидаемая резистентность) 161
1.3. Ожидаемый фенотип чувствительности (ожидаемая чувствительность) 161
1.4. Экспертные правила 161
2. Ожидаемая резистентность 162
3. Ожидаемая чувствительность 165
4. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности 166

Часть II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГРИБОВ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ 184
Раздел 1. Референтный метод оценки чувствительности дрожжей и конидиеобразующих мицелиальных грибов к противогрибковым лекарственным средствам – количественное определение МПК противогрибковых средств 184
1.1. Введение 184
1.2. Область применения 185
1.3. Термины и определения 185
1.3.5. Пограничные значения 186
1.3.9. Метод определения чувствительности 186
1.4. Процедура исследования 186
1.4.1. Общие положения 186
1.4.2. Питательная среда 187
1.4.3. Противогрибковые лекарственные средства 188
1.4.4. Подготовка микроразведений в планшетах 190
1.4.5. Хранение планшетов 190
1.4.6. Подготовка инокулюма 190
1.4.7. Инокуляция планшетов для микроразведений 191
1.4.8. Инкубация планшетов для микроразведений 192
1.4.9. Учет результатов 193
1.4.10. Интерпретация результатов 194
1.4.11. Контроль качества 195

Раздел 2. Диско-диффузионный метод оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым лекарственным средствам 202
2.1. Введение 202
2.2. Приготовление и хранение питательных сред 202
2.2.1. Необходимые реагенты 203
2.2.2. Варианты приготовления агара Мюллера-Хинтон (Таблица 2.1) 203
2.3. Приготовление инокулюма 204
2.4. Инокуляция чашек с МХА 204
2.5. Нанесение дисков с противогрибковыми ФС на засеянные чашки с МХА 204
2.6. Инкубация 204
2.7. Контроль качества проведения исследования после инкубации 205
2.8. Учет результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым ЛС диско-диффузионным методом 205
2.9. Интерпретация результатов 205
2.10. Контроль качества 205
Литература 207

Приложение 1 ..... 3 (обложка)

Содержание

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМП	Антимикробный препарат
Бета-НАД	Бета-никотинамидадениндинуклеотид
ДДМ	Диско-диффузионный метод
Изотонический раствор	Раствор 0,85% NaCl в воде
КК	Контроль качества
ЛС	Лекарственное средство
МПК	Минимальная подавляющая концентрация
МХ	(агар, бульон) Мюллера-Хинтон
МХ-П	(агар, бульон) Мюллера-Хинтон для микроорганизмов со сложными питательными потребностями (МХА с добавлением 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД)
ПСБ	Пенициллинсвязывающий белок
Р	Резистентный
РКПГ	Российская коллекция патогенных грибов (г. Санкт-Петербург, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России).
У	Чувствительный при увеличенной экспозиции
ФС	Фармацевтическая субстанция
Ч	Чувствительный
ATCC	American Type Culture Collection http://www.atcc.org (Американская коллекция типовых культур)
BLNAR	ß-Lactamase negative, ampicillin resistant (ß-лактамазоотрицательный, устойчивый к ампициллину)
CCUG	Culture Collection Universtity of Göteborg http://www.ccug.se (Коллекция культур университета Гетеборга)
CECT	Colección Española de Cultivos Tipo. http://www.cect.org (Испанская коллекция 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)
CNM-CM	Spanish National Centre for Microbiology (Испанский национальный центр микробиологии)
DSM	Bacterial cultures from Deutsche Stammsammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) have DSM numbers http://www.dsmz.de/index.htm (Бактериальные культуры из Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (DSMZ) имеют номера DSM)
ECOFF	Epidemiological cut-off values (Эпидемиологические точки отсечения)
EMA	European Medicines Agency (Европейское медицинское агентство)
ESBL	Extended Spectrum β-lactamase (бета-лактамаза расширенного спектра)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing http://www.eucast.org (Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам)
HLAR	High-Level Aminoglycoside Resistance (Резистентность к аминогликозидам высокого уровня)
MRSA	Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (Метициллиноустойчивый золотистый стафилококк (вследствие наличия генов *mecA* или *mecC*))
NCTC	National Collection of Type Cultures http://www.hpacultures.org.uk (Английская национальная коллекция типовых культур)
VRE	Vancomycin-resistant Enterococcus (энтерококк резистентный к ванкомицину/ванкомицинорезистентный энтерококк)

Часть I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ

Раздел 1. Методология оценки чувствительности бактерий к антибиотикам

Введение: общие положения

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

Использование унифицированных методов определения чувствительности и подходов к интерпретации результатов является необходимым условием для формирования единой системы обработки, анализа, составления отчетов и обмена данными для повышения эффективности системы эпидемиологического наблюдения за антибиотикорезистентностью.

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

Основным параметром, характеризующим взаимоотношения между микроорганизмом и антибиотиком, является величина минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата.

МПК – это минимальная концентрация антибиотика, подавляющая видимый рост микроорганизма.

Относительно значений МПК, установленных референтным методом микроразведений в бульоне, «калибруются» как наиболее распространенный в рутинной практике диско-диффузионный метод (ДДМ), так и различные коммерческие методы определения чувствительности.

Результаты оценки антибиотикочувствительности бактерий, полученные с помощью референтного метода, используют для обоснования микробиологических и клинических критериев оценки чувствительности.

Идеология системы оценки чувствительности к антибиотикам основана на признании факта существования различий между микробиологической и клинической чувствительностью/устойчивостью микроорганизмов. С микробиологической точки зрения в пределах популяций отдельных видов бактерий выделяют следующие типы:

- Дикий тип (wild type – WT), к которому относятся микроорганизмы, не имеющие мутационных или других приобретенных механизмов устойчивости к конкретному антибиотику.
- Недикий тип (non-wild type – NWT), к которому относятся микроорганизмы, обладающие мутационными или другими приобретенными механизмами устойчивости к конкретному антибиотику.

Принадлежность микроорганизма к одному из данных типов определяется на основании значений МПК антибиотиков, получивших название «эпидемиологические точки отсечения» (epidemiological cut-off values, ECOFF).

ECOFF это наибольшее значение МПК (или наименьшее значение диаметра зоны подавления роста) микроорганизма, не имеющего фенотипически выявляемых приобретенных механизмов резистентности к препарату.

Значения ECOFF для конкретных комбинаций микроорганизм-антибиотик определяют статистическими методами на основании анализа характера распределения МПК антибиотика в отношении репрезентативной выборки изолятов соответствующего микроорганизма. Эти значения являются постоянными видовыми признаками микроорганизмов и не зависят от изменяющихся обстоятельств.

Значения ECOFF используются для дифференциации микроорганизмов, обладающих и не обладающих приобретенными механизмами резистентности, и сами по

себе не позволяют прогнозировать их чувствительность к антибиотику.

С практической точки зрения более важным является классификация возбудителей инфекции по клиническим категориям чувствительности на основании вероятности клинической эффективности препарата. Для этой цели устанавливаются клинические пограничные значения МПК и соответствующие диаметры зон подавления роста, для обоснования которых изучаются закономерности зависимости между величиной МПК антибиотика в отношении возбудителя, фармакологическими (фармакокинетическими/фармакодинамическими) характеристиками препарата и эффективностью лечения.

В настоящее время выделяют следующие клинические категории чувствительности микроорганизма к антибиотику:

Чувствительный при стандартном режиме дозирования (Ч)/Susceptible, standard dosing regimen (S) – микроорганизм оценивается как «Чувствительный при стандартном режиме дозирования» при высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования.

Чувствительный при увеличенной экспозиции антимикробного препарата (У)/Susceptible, Increased exposure (I) – микроорганизм оценивается как «Чувствительный при увеличенной экспозиции», при высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путем коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции.

Резистентный (Р)/Resistant (R) – микроорганизм оценивается как «Резистентный» при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата.

Экспозиция отражает зависимость влияния антимикробного препарата на возбудителя в очаге инфекции от пути введения, дозы, интервала дозирования, продолжительности инфузии препарата, а также его распределения и пути выведения.

Пограничные значения для оценки клинических категорий чувствительности/устойчивости (МПК и ДДМ) могут изменяться при появлении новых данных о фармакокинетике и фармакодинамике антибиотиков и рекомендаций по режиму их применения.

Информация о режимах дозирования и путях введения антибиотиков, связанных с установленными пограничными значениями, представлена в таблице «Режимы дозирования» (см. раздел 2).

Эти определения категорий чувствительности должны использоваться только при условии соблюдения методологии исследования и оценки результатов в соответствии с данными методическими рекомендациями.

При использовании данных определений и соответствующих пограничных значений для терапии могут использоваться антибиотики, чувствительность возбудителя к которым оценена как «Ч» («S»), так и «У» («I»). Категория «У» («I») означает, что экспозиция препарата должна быть увеличена (Раздел 2, табл. «Режимы дозирования», инструкции по применению лекарственных препаратов). В большинстве случаев (за исключением инфекций мочевых путей) это требует увеличения дозы, уменьшения интервала дозирования или изменения пути введения, например, с перорального на в/в или с короткой в/в инфузии на продленную инфузию.

Для препаратов, экспозиция которых не может быть значимо увеличена, категория «У» («I») не существует.

Данные, обосновывающие выбор клинических пограничных значений для ряда антибиотиков, приведены на веб-сайте EUCAST в разделе «Documents» – «Rationale Documents» (https://www.eucast.org/documents/rd/).

1. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МПК

МПК – минимальная концентрация антибиотика, подавляющая видимый рост микроорганизма, –основной параметр, характеризующий взаимоотношения между микроорганизмом и антибиотиком.

Основным методом определения МПК является метод последовательных разведений. Для определения МПК заданные концентрации антибиотика (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 в присутствии различных концентраций антибиотика. 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).

Метод последовательных микроразведений в бульоне является референтным методом определения МПК и регламентируется международным стандартом ISO 20776–1:2019 (“Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Broth micro-dilution 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 10 ноября 2022 г. N 1266-ст утвержден и введен в действие Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776–1-2022, идентичный международному стандарту.

Для определения МПК неприхотливых бактерий следует использовать метод микроразведений в бульоне в точном соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776–1-2022; для определения МПК прихотливых бактерий (*Streptococcus* spp., включая *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella* spp., *Kingella kingae*, *Aerococcus* spp., *Campylobacter* spp. и др.) – эту же методологию с использованием бульона Мюллера-Хинтон с добавлением лизиро-

ванной лошадиной крови и бета-НАД (бульон МХ для прихотливых бактерий, МХ-П), см. раздел 2.2.

В настоящее время для практических лабораторий доступен целый ряд суррогатных методов определения МПК с использованием коммерческих расходных материалов, например, коммерческие варианты метода микроразведений в бульоне, градиентный метод, полуавтоматические устройства и т.д.

Качество коммерческих продуктов должно быть гарантировано производителем и соответствовать требованиям международного стандарта ISO 20776–2 (2021), а контроль качества результатов, получаемых при их использовании в лаборатории, является ответственностью пользователей.

2. ДИСКО-ДИФФУЗИОННЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ К АМП

2.1. Введение

ДДМ является одним из первых методов определения чувствительности к антибиотикам и до настоящего времени остается наиболее распространенным в практических бактериологических лабораториях. Метод может применяться для исследования большинства бактериальных возбудителей, в том числе и наиболее распространенных бактерий со сложными питательными потребностями. Метод является универсальным для широкого круга антибиотиков и не требует использования специального оборудования.

ДДМ является стандартизированным методом, в основе которого лежат принципы, изложенные в отчете о Международном совместном исследовании по определению чувствительности к антибиотикам 1972 г. (International Collaborative Study of Antimicrobial Susceptibility Testing, 1972) и опыт работы экспертных лабораторий во всем мире.

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

2.2. Приготовление и хранение питательной среды

Для оценки чувствительности бактерий к антибиотикам следует использовать агар Мюллера-Хинтон (МХА): без дополнительных ингредиентов (добавок) – для бактерий с обычными питательными потребностями и с добавлением 5% механически дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД для бактерий со сложными питательными потребностями (агар Мюллера-Хинтон для прихотливых бактерий, МХА-П): *Streptococcus* spp. (включая *S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni* и *coli*, *Pasteurella multocida*, *Corynebacterium* spp., *Aerococcus sanguinicola* и *urinae* и *Kingella kingae* (Таблица 1.1).

Возможно использование коммерческих готовых питательных сред в чашках Петри, а также приготовление чашек Петри с питательной средой непосредственно в лаборатории из дегидратированной среды в соответствии с инструкцией производителя, для прихотливых бактерий – с добавлением ингредиентов, перечисленных ниже (3.2.1.1).

Дегидратированная среда Мюллера-Хинтон должна соответствовать требованиям Технического стандарта ИСО, ИСО/ТС 16782 2016 и критериям контроля качества (см. п. 2.9).

Для определения чувствительности анаэробных бактерий диско-диффузионным методом рекомендует использовать агар для прихотливых анаэробных бактерий (Fastidious Anaerobe Agar, FAA). Методика приготовления FAA – см. п. 2.12.1.

Таблица 1.1. Питательные среды для определения чувствительности к антибиотикам

Микроорганизм	Питательная среда
Enterobacterales	Агар МХ
Pseudomonas spp.	Агар МХ
Stenotrophomonas maltophilia	Агар МХ
Acinetobacter spp.	Агар МХ
Staphylococcus spp.	Агар МХ
Enterococcus spp.	Агар МХ
Стрептококки групп A, B, C и G	Агар МХ-П[1]
Streptococcus pneumoniae	Агар МХ-П[1]
Стрептококки группы Viridans	Агар МХ-П[1]
Haemophilus influenzae	Агар МХ-П[1]
Moraxella catarrhalis	Агар МХ-П[1]
Listeria monocytogenes	Агар МХ-П[1]
Pasteurella multocida	Агар МХ-П[1]
Campylobacter jejuni и coli	Агар МХ-П[1] (п. 2.8)
Corynebacterium spp.	Агар МХ-П[1]
Aerococcus sanguinicola и urinae	Агар МХ-П[1]
Kingella kingae	Агар МХ-П[1]
Aeromonas spp.	Агар МХ
Achromobacter xylosoxidans	Агар МХ
Vibrio spp.	Агар МХ
Bacillus spp.	Агар МХ
Brucella melitensis	Агар МХ-П[1]
Burkholderia pseudomallei	Агар МХ

[1] Агар МХ-П – агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови + 20 мг/л β-НАД.

2.2.1. Процедура приготовления агара МХ и МХ-П

Материалы

- Агар МХ сухой, полученный из коммерческих источников.
- Механически дефибринированная лошадиная кровь.
- Бета-никотинамидадениндинуклеотид (β-НАД), чистота ⩾ 98%.

Приготовление основного раствора бета-НАД

- Растворить необходимое количество β-НАД в стерильной деионизированной воде для получения раствора с концентрацией 20 мг/мл (основной раствор).
- Простерилизовать раствор через мембранный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм.
- Основной раствор можно хранить в аликвотах при температуре -20°C и размораживать по мере необходимости. Нельзя повторно замораживать неиспользованный раствор.

2.2.2. Приготовление чашек с агаром

- Приготовить и автоклавировать агар МХ согласно инструкции производителя.
- Охладить до 42–45°C.
- Для приготовления агара МХ-П к 1 л среды асептически добавить 50 мл механически дефибринированной лошадиной крови и 1 мл основного раствора β-НАД. Тщательно перемешать и сразу разлить по чашкам.
- Разлить среду в стерильные чашки Петри, таким образом, чтобы толщина слоя агара составляла 4 ± 0,5 мм (приблизительно 25 мл в круглую чашку диаметром 90 мм, 31 мл – в круглую чашку диаметром 100 мм, 71 мл – в круглую чашку диаметром 150 мм, 40 мл – в квадратную чашку размером 100 × 100 мм). Точный объем среды для каждого типа чашек рассчитывается на основании измерения истинной глубины слоя агара, получающейся в используемых в лаборатории чашках Петри. Размеры чашек могут отличаться у разных производителей.
- Не следует перемещать чашки до полного застывания агара.
- Перед использованием необходимо убедиться, что поверхность агара сухая. На поверхности агара или на внутренней стороне крышки не должно быть видимых капель влаги. При необходимости чашки следует подсушить при 20–25°C в течение 16–20 ч или при 35°C с открытыми крышками в течение 15 мин. Чашки нельзя пересушивать.

2.2.3. Хранение чашек с агаром

- Чашки с агаром, приготовленные в лаборатории, должны храниться при 4–8°C.
- Процедура подсушивания, условия и длительность хранения чашек с агаром, приготовленных в лаборатории, должны быть определены программой внутрилабораторного контроля качества.
- Готовые чашки с агаром коммерческого производства должны храниться в соответствии с инструкциями производителя и использоваться до истечения срока годности, указанного на упаковке.
- Для чашек с агаром (коммерческого производства или приготовленные в лаборатории), хранящихся в плотно закрытых контейнерах или пластиковых пакетах, может потребоваться подсушивание перед использованием, так как при высокой влажности поверхности среды возможно формирование нечеткого края зоны подавления роста и вуалеобразного роста внутри зоны подавления.

2.2.4. Контроль качества

- С помощью поверхностно-активного электрода следует убедиться в том, что pH среды находится в пределах 7,2–7,4.
- Необходимо проверить глубину агара. Требуемая толщина слоя агара 4 ± 0,5 мм.
- Необходимо проверить, что среда обеспечивает надлежащий рост контрольного(ых) микроорганизма(ов) тех видов, для определения чувствительности которых она предназначается.

Контроль качества с использованием рекомендованных контрольных штаммов в соответствии и оценкой соответствия диаметров зон подавления роста допустимым диапазонам необходимо выполнять для всех исследуемых комбинаций микроорганизм-антибиотик (см. п. 2.9).

2.3. Приготовление бактериальной суспензии (инокулюма)

- Для приготовления инокулюма используется метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда (приготовление стандарта мутности в лаборатории – см. Таблица 1.2), что приблизительно соответствует нагрузке 1–2 × 10^8 КОЕ/мл (для *Escherichia coli*). Данный метод может быть использован для приготовления суспензий всех бактерий, включая прихотливые, перечисленные в таблице 1.1.
- Стерильной бактериологической петлей или хлопковым тампоном необходимо собрать колонии, выросшие на неселективном агаре в течение 16–20 ч. По возможности следует собирать несколько морфологически идентичных колоний, чтобы избежать отбора атипичных вариантов. Суспендировать полученный материал в стерильном изотоническом

Таблица 1.2. Приготовление стандарта мутности 0,5 по МакФарланду

Шаг	Действие
1	Добавить 0,5 мл раствора $BaCl_2$ с концентрацией 0,048 моль/л (1,175% раствор $BaCl_2 \times 2H_2O$) к 99,5 мл раствора H_2SO_4 с концентрацией 0,18 моль/л (0,36 N) (1% по объему) 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.

растворе и тщательно перемешать до получения однородной мутности.

- Довести плотность бактериальной суспензии до 0,5 (допустимые вариации – 0,4–0,6) по стандарту мутности МакФарланда путем добавления в суспензию микробной массы или разбавления ее стерильным изотоническим раствором. Использование суспензии более высокой или низкой плотности может приводить к формированию зоны подавления роста меньшего или большего диаметра, соответственно.
- Для измерения концентрации суспензии рекомендуется использовать фотометрические устройства, которые должны быть калиброваны по стандарту мутности 0,5 по МакФарланду в соответствии с инструкцией производителя.
- Плотность суспензии также может быть определена путем визуального сравнения со стандартом мутности 0,5 по МакФарланду. Сравнение приготовленной суспензии со стандартом следует проводить на белом фоне с черными линиями.
- Для приготовления суспензии *Streptococcus pneumoniae* предпочтительно использовать колонии, выросшие на кровяном агаре. В этом случае плотность суспензии должна соответствовать 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. При использовании культуры, выросшей на шоколадном агаре, плотность суспензии должна быть доведена до 1,0 (допустимые вариации – 0,9–1,1) по стандарту мутности МакФарланда.
- Оптимально бактериальную суспензию следует нанести на агар в течение 15 минут, но не позже, чем через 60 минут после ее приготовления.*

2.4. Инокуляция чашек с агаром МХ и МХ-П

- Перед инокуляцией необходимо убедиться, что чашки с агаром достигли комнатной температуры.
- Оптимально бактериальную суспензию следует нанести на агар не позже, чем через 15 минут после приготовления.[1]
  - Бактериальная суспензия должна быть всегда нанесена на агар не позже, чем через 60 минут после ее приготовления.
- Погрузить стерильный хлопковый тампон в суспензию.
  - При работе с грамотрицательными бактериями, чтобы избежать нанесения избыточного количества суспензии, следует тщательно отжать тампон о внутренние стенки пробирки.
  - При работе с грамположительными бактериями не следует отжимать тампон о внутренние стенки пробирки.
- При нанесении одной и той же суспензии на несколько чашек с агаром, следует повторить процедуру, описанную в предыдущем пункте для каждой чашки.
- Инокуляция чашек может производиться вручную путем равномерного нанесения суспензии штриховыми движениями на всю поверхность агара в трех направлениях или с использованием автоматического вращающего устройства. Важно следить за тем, чтобы суспензия была равномерно распределена по всей поверхности агара и между штрихами не оставалось промежутков.
  - Особенно важно следить за плотностью нанесения штрихов при работе с грамположительными бактериями.
- Диски на поверхность агара необходимо нанести не позже, чем через 15 минут после инокуляции агара[1]. Длительное нахождение инокулированных чашек при комнатной температуре может привести к началу роста бактериальной культуры и ложному уменьшению зоны подавления роста.

2.5. Нанесение дисков с антибиотиками

- Требуемые концентрации антибиотиков в дисках представлены в таблицах контроля качества и пограничных значений и (раздел 1, п. 2.9; раздел 2).
- Чтобы избежать быстрого снижения качества дисков из-за образования конденсата на них, не следует открывать картриджи или контейнеры для

* Часть правила 15–15-15 минут: инокулировать суспензию на агар в течение 15 минут после приготовления, нанести диски в течение 15 минут после инокуляции чашек с агаром, начать инкубацию в течение 15 минут после нанесения дисков.

хранения дисков до достижения ими комнатной температуры.

- Диски с антибиотиками должны быть нанесены на поверхность агара не позже, чем через 15 минут* после инокуляции бактериальной суспензии. Контакт диска с агаром должен быть полным и 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 и взаимодействия между антибиотиками. Очень важно обеспечить возможность точного измерения диаметров зон подавления роста. Максимальное количество дисков на одной чашке Петри зависит от вида микроорганизма и исследуемых антибиотиков. На одну чашку диаметром 90 мм следует помещать не более 6 дисков, а на чашку диаметром 150 мм – не более 12 дисков.
  - Для выявления 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.
- Снижение активности АМП в дисках приводит к 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 с индикаторным влагопоглотителем, защищенных от действия света (некоторые препараты, включая метронидазол, хлорамфеникол и фторхинолоны, инактивируются при длительном воздействии света).
  - Основное количество дисков с антибиотиками должно храниться в соответствии с рекомендациями производителя. Некоторые препараты являются менее стабильными (например, амоксициллин-клавулановая кислота, цефаклор и карбапенемы) и могут требовать специальных условий хранения.
  - Рабочие наборы дисков следует хранить в соответствии с инструкцией производителя. После открытия упаковки диски должны быть использованы в течение времени, указанного производителем.
  - По истечении срока годности, указанного на упаковке, диски должны быть уничтожены.
  - Для контроля надлежащей сохранности активности дисков с антибиотиками во время хранения необходимо проводить регулярный контроль качества рабочих материалов (п. 2.9).

2.6. Инкубация

- Перед инкубацией следует перевернуть чашки дном кверху и убедиться, что диски не падают с поверхности агара. Начать инкубацию следует не позже, чем через 15 минут* после нанесения дисков с антибиотиками. Пре-диффузия АМП в агар в случае нахождения чашек при комнатной температуре после нанесения дисков может быть причиной ошибки определения чувствительности – получения зон подавления роста большего диаметра.
- 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 в каждой стопке, должен быть частью программы внутрилабораторного контроля качества. Для большинства термостатов пять чашек в стопке является оптимальным количеством.
- Условия инкубации для разных групп бактерий представлены в табл. 1.3.

Таблица 1.3. Условия инкубации при определении чувствительности диско-диффузионным методом

Микроорганизм	Условия инкубации
Enterobacterales	35 ± 1°C, обычная атмосфера, 18 ± 2 ч
Pseudomonas spp.	35 ± 1°C, обычная атмосфера, 18 ± 2 ч
Stenotrophomonas maltophilia	35 ± 1°C, обычная атмосфера, 18 ± 2 ч
Acinetobacter spp.	35 ± 1°C, обычная атмосфера, 18 ± 2 ч
Staphylococcus spp.	35 ± 1°C, обычная атмосфера, 18 ± 2 ч
Enterococcus spp.	35 ± 1°C, обычная атмосфера, 18 ± 2 ч (24 ч – для гликопептидов)
Aeromonas spp.	35 ± 1°C, обычная атмосфера, 18 ± 2 ч
Achromobacter xylosoxidans	35 ± 1°C, обычная атмосфера, 18 ± 2 ч
Vibrio spp.	35 ± 1°C, обычная атмосфера, 18 ± 2 ч
Bacillus spp.	35 ± 1°C, обычная атмосфера, 18 ± 2 ч
Burkholderia pseudomallei	35 ± 1°C, обычная атмосфера, 18 ± 2 ч
Bacillus anthracis	35 ± 1°C, обычная атмосфера, **17 ± 1 ч**
Стрептококки групп A, B, C и G	35 ± 1°C, атмосфера с 4–6% CO_2, 18 ± 2 ч
Streptococcus pneumoniae	35 ± 1°C, атмосфера с 4–6% CO_2, 18 ± 2 ч
Стрептококки группы Viridans	35 ± 1°C, атмосфера с 4–6% CO_2, 18 ± 2 ч
Haemophilus influenzae	35 ± 1°C, атмосфера с 4–6% CO_2, 18 ± 2 ч
Moraxella catarrhalis	35 ± 1°C, атмосфера с 4–6% CO_2, 18 ± 2 ч
Listeria monocytogenes	35 ± 1°C, атмосфера с 4–6% CO_2, 18 ± 2 ч

* Часть правила 15–15-15 минут: инокулировать суспензию на агар в течение 15 минут после приготовления, нанести диски в течение 15 минут после инокуляции чашек с агаром, начать инкубацию в течение 15 минут после нанесения дисков.

Окончание таблицы 1.3

Микроорганизм	Условия инкубации
Pasteurella multocida	35 ± 1°C, атмосфера с 4–6% CO_2, 18 ± 2 ч
Brucella melitensis	35 ± 1°C, атмосфера с 4–6% CO_2, **48 ± 2 ч**
Campylobacter jejuni и coli	См. **п. 2.8 – Табл.**
Corynebacterium spp.	35 ± 1°C, атмосфера с 4–6% CO_2, 18 ± 2 ч. При слабом росте изолята после 16–20 ч инкубации следует немедленно продлить инкубацию до 40–44 ч, после чего провести учет результатов.
Aeromonas sanguinicola и urinae	35 ± 1°C, атмосфера с 4–6% CO_2, 18 ± 2 ч. При слабом росте изолята после 16–20 ч инкубации следует немедленно продлить инкубацию до 40–44 ч, после чего провести учет результатов.
Kingella kingae	35 ± 1°C, атмосфера с 4–6% CO_2, 18 ± 2 ч. При слабом росте изолята после 16–20 ч инкубации следует немедленно продлить инкубацию до 40–44 ч, после чего провести учет результатов.

- Не следует продлевать инкубацию более длительно, чем это рекомендовано. Более длительная инкубация может привести к появлению бактериального роста внутри зоны подавления и ошибочной оценки изолята как резистентного.
- При определении чувствительности *Enterococcus* spp. к гликопептидам резистентные колонии могут быть выявлены только после 24 ч инкубации. Однако учет результатов определения чувствительности можно проводить через 16–20 ч. При обнаружении резистентности инкубацию можно не продолжать. В остальных случаях следует продолжить инкубацию и повторить учет результатов после истечения 24 ч от момента начала инкубации.

2.6.1. Контроль качества проведения исследования после инкубации

При соблюдении правил подготовки бактериальной суспензии и инокуляции чашек с агаром должен сформироваться равномерный сплошной слой бактериального роста (газон).

Формирование отдельных колоний вместо сплошного роста свидетельствует о недостаточной плотности суспензии. В этом случае исследование необходимо повторить.

Газон должен быть равномерным на всей поверхности агара. Край зоны подавления роста вокруг дисков с антибиотиками должны иметь форму окружности. Края зон подавления роста должны быть ровными (не зубчатыми).

Необходимо оценить соответствие диаметров зон подавления роста контрольных штаммов допустимым диапазонам. (п. 2.9).

2.7. Измерение зон подавления роста и интерпретация результатов определения чувствительности

2.7.1. Общие требования

- При измерении зон подавления роста вокруг дисков с любыми АМП следует ориентироваться на зону полного подавления роста микроорганизмов (если другое не указано в п. 2.7.2 «Измерение диаметров зон подавления роста: особые ситуации»), определяемую невооруженным глазом, при расположении чашки на расстоянии примерно 30 см от глаз. Учет результатов можно облегчить, наклонив чашку под углом 45° к рабочей поверхности.
- Измерение зон подавления роста на агаре МХ без добавок проводят в отраженном свете. Чашку Петри с закрытой крышкой располагают дном кверху над темной матовой поверхностью (рисунок 1.1-А).
- Измерение зон подавления роста на агаре МХ-П с добавками проводят в отраженном свете. Чашку Петри помещают дном книзу, крышку снимают (рисунок 1.1-Б).
- Не следует учитывать результаты в проходящем свете или использовать увеличительное стекло, если это не предусмотрено методикой (см. п. 2.7.2 «Измерение диаметров зон подавления роста: особые ситуации»).
- Измерение зон подавления роста необходимо проводить с точностью до миллиметра при помощи линейки или штангенциркуля.
- Используемые автоматические устройства для учета результатов должны быть калиброваны по отношению к визуальному учету.
- Пограничные значения диаметров зон подавления роста для интерпретации результатов и определения клинических категорий чувствительности представлены в разделе 2.

2.7.2. Измерение диаметров зон подавления роста: особые ситуации

- При формировании изолированных колоний внутри зоны подавления роста следует убедиться в чистоте культуры и при необходимости повторить исследование. Если культура чистая, колонии внутри зоны следует учитывать при измерении диаметра зоны подавления роста (Рис.1.2–1.6).
- При формировании двойной зоны подавления роста следует убедиться в чистоте культуры и при необходимости повторить исследование. Если культура чистая, измерение диаметра следует проводить по внутреннему краю зоны подавления роста (Рис.1.7).
- При определении чувствительности *Proteus* spp. роение внутри зоны не принимается во внимание.



А Б

Рис. 1.1. Измерение диаметров зон подавления роста: а) на чашках с агаром МХ; б) на чашках с агаром МХ-П



Рис.1.2. Зона подавления роста учитывается по внутреннему диаметру роста единичных колоний



Рис. 1.3. Зона подавления роста отсутствует



Рис. 1.4. Зона подавления роста учитывается по внутреннему диаметру роста единичных колоний



Рис. 1.5. *E. coli*,продуцент ESBL. Зона подавления роста отсутствует



Рис. 1.6. *H. influenzae* с мутацией ПСБ. Зона подавления роста отсутствует

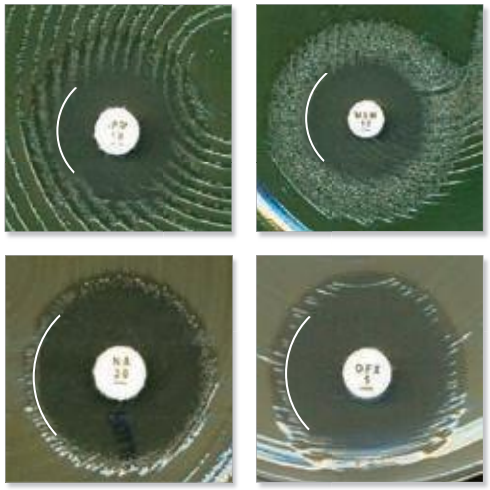


Рис. 1.7. Измерение диаметра при формировании двойной зоны подавления роста

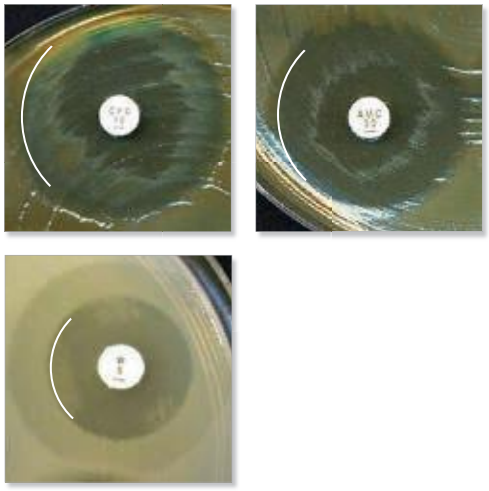


Рис. 1.8. Измерение зон подавления роста *Proteus* spp.

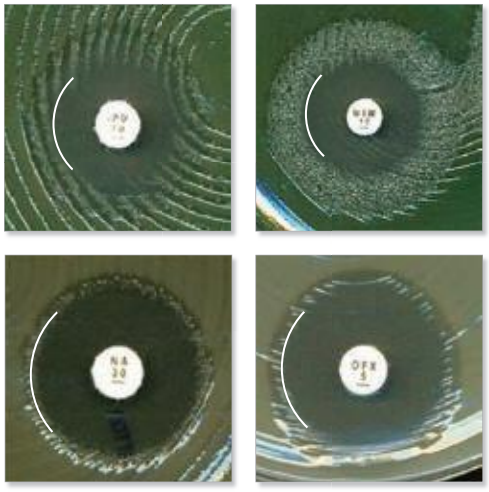


Рис. 1.9. *Enterobacterales*: измерение зоны с нечеткой границей

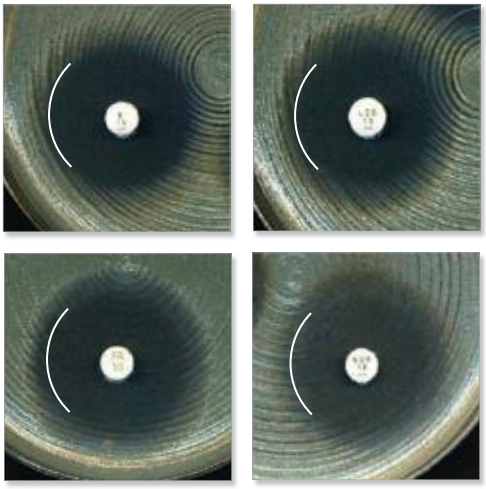


Рис. 1.10. *Staphylococcus* spp.: измерение зоны с нечеткой границей

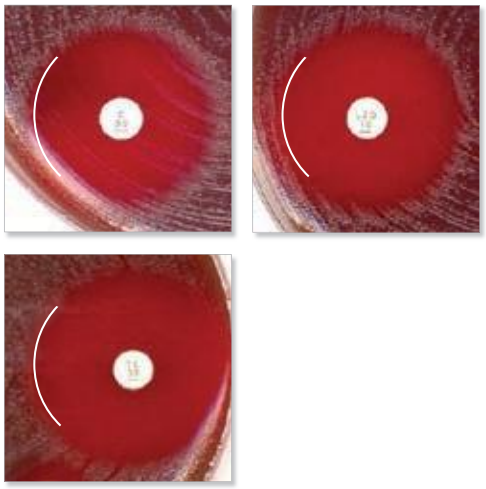


Рис. 1.11. *S. pneumoniae*: измерение зоны с нечеткой границей

Учет результатов проводится по краю зоны подавления роста (Рис. 1.8).

- При формировании нечеткого края зоны подавления роста чашку располагают над темной поверхностью на расстоянии около 30 см от глаз, границу зоны определяют невооруженным глазом. Не следует подносить чашку к источнику света (учитывать в проходящем свете) или использовать увеличительное стекло. Учет нечетких зон подавления роста для *Enterobacterales* и *Staphylococcus* spp. проводится по внутреннему краю наименее заметного роста бактерий (Рис. 1.9, 1.10).
- При определении чувствительности *S. pneumoniae* мелкие колонии, видимые невооруженным глазом с расстояния 30 см при повороте чашки под углом 45° по отношению к рабочей поверхности, должны учитываться при измерении зоны подавления роста. Их присутствие вблизи края зоны может быть связано с чрезмерной влажностью агара МХ-П. Для уменьшения этого эффекта чашки следует подсушивать перед использованием (Рис. 1.11).
- При определении чувствительности гемолитических стрептококков на агаре МХ-П необходимо дифференцировать зону подавления роста (учитывается) и зону гемолиза (не учитывается). Это может вызвать определенные трудности:
  - бета-гемолизины диффундируют в агар, поэтому обычно над зоной гемолиза нет роста микроорганизмов;
  - альфа-гемолизины не диффундируют в агар, поэтому гемолиз часто является маркером роста микроорганизмов.

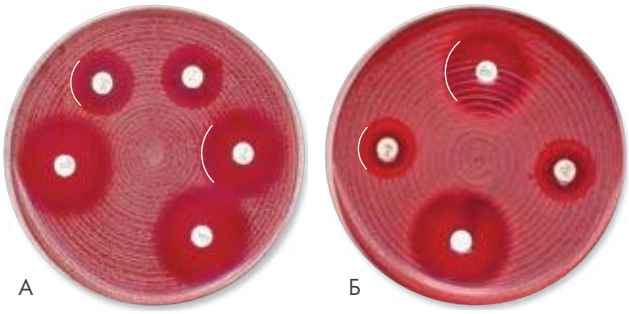


Рис. 1.12. Измерение диаметров зоны подавления роста при определении чувствительности бета-гемолитических стрептококков на агаре МХ-П: *S. pyogenes* (А) и *Streptococcus* гр.С (Б).

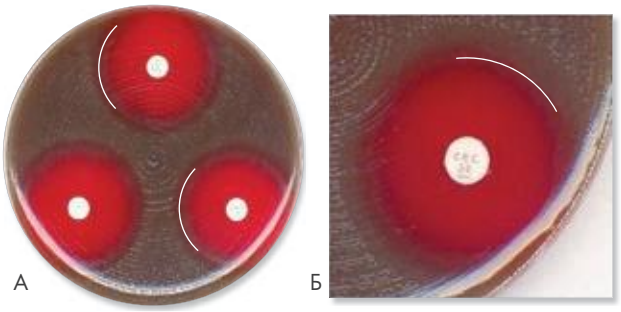


Рис. 1.13. Измерение диаметров зоны подавления роста при определении чувствительности альфа-гемолитических стрептококков на агаре МХ-П.

Край зоны подавления роста и дополнительный край α-гемолиза наиболее характерны при определении чувствительности *S. pneumoniae* к бета-лактамам.

- Для облегчения дифференциации зоны подавления роста и зоны гемолиза, чашку следует просмотреть, поворачивая под разными углами.
  - Над зоной бета-гемолиза рост как правило отсутствует (Рис. 1.12).
  - Обычно рост микроорганизмов наблюдается над всей зоной α-гемолиза (Рис. 1.13 А)
  - В некоторых случаях зона α-гемолиза выходит за пределы границы роста (Рис. 1.13 Б). Для облегчения учета результатов чашку следует рассматривать под разными углами.

2.7.3. **Измерение диаметров зон подавления роста: частные случаи**

- *Enterobacterales* и ампициллин, ампициллин-сульбактам и амоксициллин-клавулановая кислота

При использовании некоторых серий агара МХ внутри основной зоны подавления роста может появляться нежный рост, образующий вторую зону. Этот рост следует игнорировать (Рис. 1.14). При учете результатов только по внешней зоне различия в размерах зон между различными сериями не выявляются.

- *Enterobacterales* и мециллинам

При учете результатов определения чувствительности *Enterobacterales* к мециллинаму изолированные колонии внутри зоны подавления роста не учитываются (Рис. 1.15).

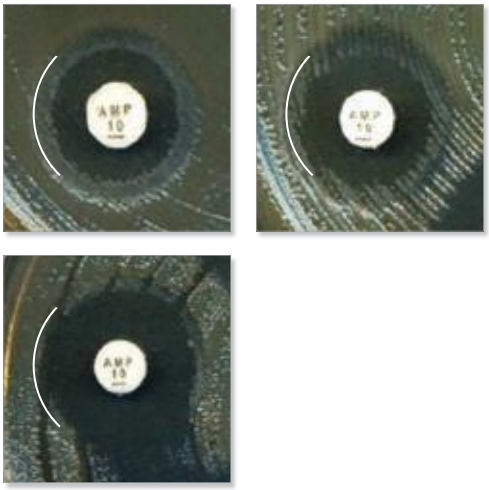


Рис. 1.14. Учет зон подавления роста при оценке чувствительности *Enterobacterales* к ампициллину, ампициллину-сульбактаму и амоксициллину-клавулановой кислоте

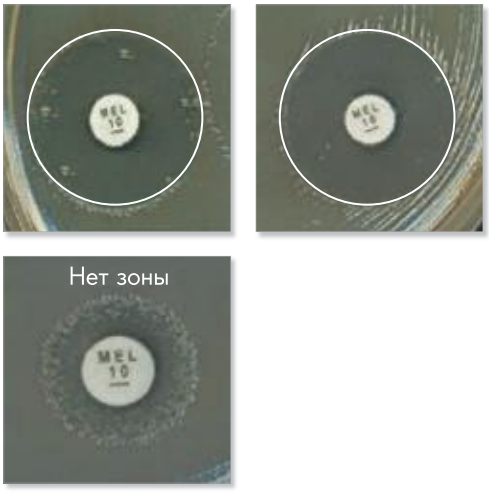


Рис. 1.15. Учет зон подавления роста при оценке чувствительности *Enterobacterales* к мициллинаму



Рис. 1.16. Учет зон подавления роста при оценке чувствительности *Enterobacterales* к темоциллину

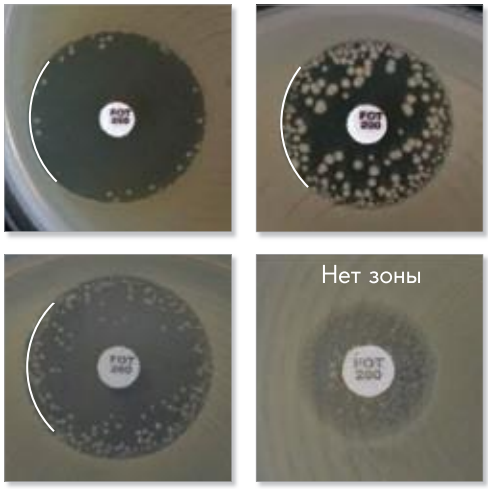


Рис. 1.17. Учет зон подавления роста при оценке чувствительности *E. coli* к фосфомицину



Рис. 1.18. Учет зон подавления роста при определении чувствительности к триметоприму и триметоприму-сульфаметоксазолу

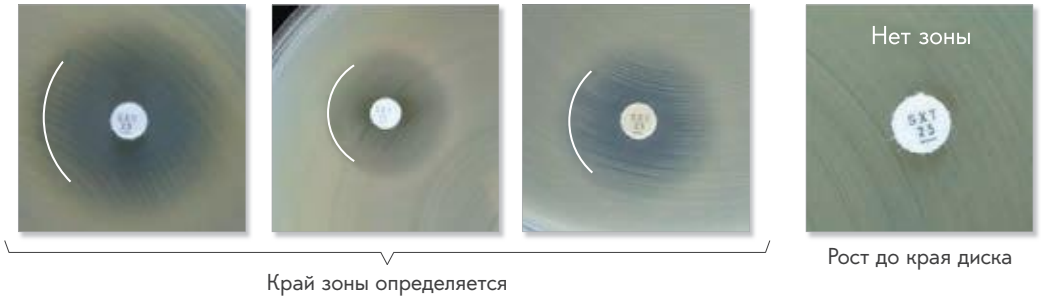


Рис. 1.19. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *S. maltophilia* к триметоприму-сульфаметоксазолу



Рис. 1.20. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *A. xylosoxidans* к триметоприму-сульфаметоксазолу

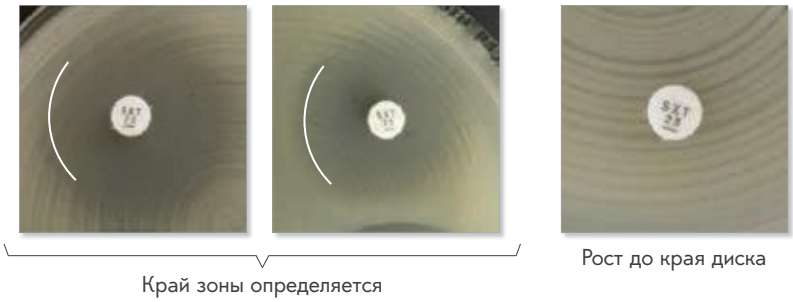


Рис. 1.21. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *B. pseudomallei* к триметоприму-сульфаметоксазолу

- *Enterobacterales* и темоциллин

При учете результатов определения чувствительности *Enterobacterales* к темоциллину изолированные колонии внутри зоны подавления роста не учитываются (Рис. 1.16).

- *Escherichia coli* и фосфомицин

При определении чувствительности *E. coli* к фосфомицину изолированные колонии внутри зоны подавления роста не учитываются. Измерение диаметра проводится по внешнему краю (Рис. 1.17).

- Триметоприм и триметоприм-сульфаметоксазол: общие рекомендации

При определении чувствительности к триметоприму-сульфаметоксазолу внутри зоны подавления может наблюдаться слабый рост, распространяющийся до края диска в результате наличия антагонистов в среде. Такой рост не учитывается, а диаметр измеряется по наиболее четкому краю (Рис. 1.18). При обнаружении двойных зон подавления роста следуйте инструкциям по учету результатов, приведенным выше.

- При определении чувствительности *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* и *B. pseudomallei* к триметоприму-сульфаметоксазолу изоляты, имеющие любые признаки наличия зоны подавления роста, диаметр которой ⩾ пограничного значения для чувствительных изолятов, оцениваются как чувствительные. Внутри зоны подавления может наблюдаться достаточно выраженный рост. Только в тех случаях, если рост распространяется до края диска и не имеется никаких признаков наличия зоны подавления, результат учитывается как отсутствие зоны подавления роста (Рис. 1.19–1.21).
- При определении чувствительности *Aeromonas* spp. и *Brucella melitensis* к триметоприму-сульфа-



Рис. 1.23. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *E. faecalis* и *E. faecium* к ванкомицину

метоксазолу результат учитывается по четкому краю зоны, тонкий или вуалеобразный рост внутри зоны подавления роста не учитывается. Если четкий край зоны не определяется, диаметр зоны подавления следует измерять по внутреннему краю зоны (Рис. 1.22).

- *E. faecalis* и *E. faecium* и ванкомицин. **Если диаметр зоны подавления роста ⩾ 12 мм:** следует тщательно оценить край зоны подавления роста, расположив чашку дном книзу в проходящем свете (поднести чашку к источнику света).
  - Если край зоны подавления роста четкий, изолят оценивается как чувствительный.
  - При нечетком крае зоны подавления роста, наличии изолированных колоний внутри зоны или при неясной ситуации следует оценить изолят как предположительно резистентный к ванкомицину (VRE) и выполнить подтверждающее исследование, даже если d зоны ⩾ 12 мм (Рис. 1.23).
  - Изолят нельзя оценивать как чувствительный до истечения полных 24 ч инкубации.
- *Staphylococcus* spp. и бензилпенициллину **Если диаметр зоны подавления роста ⩾ 26 мм:** следует особенно тщательно осмотреть край зоны подавления роста в проходящем свете (поднести чашку к источнику света). Если диаметр зоны подавления роста ⩾ 26 мм и край зоны четкий (нет истончения газона по мере приближения к границе), изолят должен быть оценен как резистентный (Рис. 1.24). Если диаметр зоны подавления роста ⩾ 26 мм и граница зоны подавления роста размытая (постепенное истончение газона по направлению к границе), изолят следует оценить как чувствительный.
- При оценке результатов выявления резистентности к метициллину у изолятов *Staphylococcus aureus* следует измерить видимую зону подавления роста и тщательно при хорошем освещении осмотреть зону с целью возможно обнаружения изолированных колоний внутри зоны. Эти колонии могут быть как следствием контаминации микроорганизмом другого вида, так и проявлением гетерогенной метициллинорезистентности исследуемого изолята.



Рис. 1.24. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *S. aureus* к бензилпенициллину

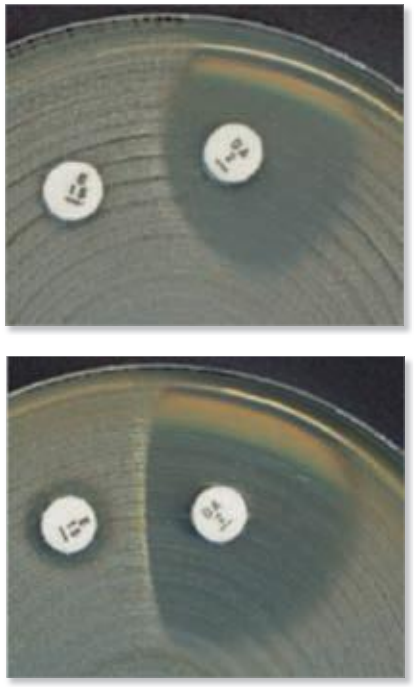


Рис. 1.25. Выявление индуцибельной резистентности к клиндамицину у *Staphylococcus* spp. (D-феномен)

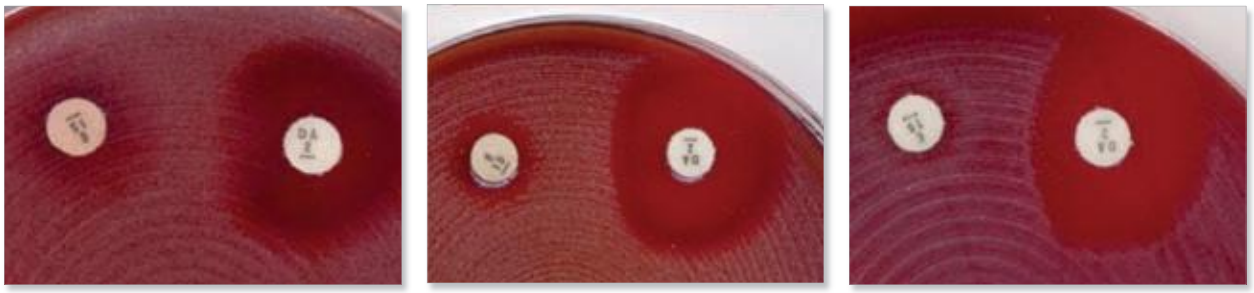


Рис. 1.26. Выявление индуцибельной резистентности к клиндамицину у *Streptococcus* spp. (D-феномен)

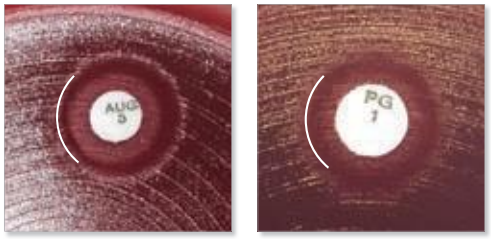


Рис. 1.27. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *H. influenzae* к бета-лактамам

- Выявление индуцибельной резистентности к клиндамицину. Об индуцибельной резистентности к клиндамицину у стафилококков и стрептококков свидетельствует наличие антагонизма между клиндамицином и макролидами. Для выявления антагонизма необходимо поместить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12–20 мм друг от друга (между краями дисков) – у стафилококков (Рис. 1.25) и 12–16 мм (между краями дисков) у стрептококков (Рис. 1.26) и оценить наличие антагонизма (D-феномен).
- *H. influenzae* и бета-лактамы. Если в зоне полного подавления роста наблюдается область роста вокруг диска. В этом случае учет результатов проводится по внешнему краю зоны подавления роста (Рис. 1.27).
- *Brucella melitensis* и рифампицин. Следует тщательно осмотреть зону подавления роста. Колонии, расположенные вблизи края зоны следует учитывать при измерении диаметра. (Рис. 1.27).

2.8. Особенности определения чувствительности к антибиотикам *Campylobacter jejuni* и *coli* диско-диффузионным методом

Особенности методологии определения чувствительности *Campylobacter jejuni* и *coli* к антибиотикам диско-диффузионным методом суммированы в таблице Таблица 1.4.

Таблица 1.4. Диско-диффузионный метод определения чувствительности *Campylobacter jejuni* и *coli*

Питательная среда	Агар М-Х с добавлением 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П) Чтобы уменьшить феномен роения, чашки с агаром МХ-П следует подсушить перед инокуляцией (при 20–25°C в течение 16–24 ч или при 35°C с открытой крышкой в течение 15 мин)
Инокулюм	0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация	Микроаэрофильные условия 41 ± 1°C 24 ч После инкубации должен сформироваться сплошной рост в виде ровного газона. При определении чувствительности некоторых изолятов *C. jejuni* в течение 24 ч не происходит образования достаточного для учета результатов роста. В этом случае следует немедленно продолжить инкубацию и провести учет результатов после 40–48 ч инкубации (общее время инкубации) Температура инкубации 41 ± 1°C выбрана для создания наиболее благоприятных условий для роста *Campylobacter* spp.
Учет результатов	Чашку Петри помещают дном книзу в отраженном свете, крышку снимают. При измерении зон подавления роста следует учитывать зону полного подавления видимого роста при осмотре чашки невооруженным глазом на расстоянии 30 см, наклоняя чашку под углом 45° к рабочей поверхности
Контроль качества	*Campylobacter jejuni* ATCC 33560

2.9. Контроль качества

2.9.1. Общая информация

Мониторинг качества выполнения исследований по определению чувствительности к антибиотикам проводится с использованием специальных контрольных штаммов (Таблица 1.5).

Большинство рекомендованных контрольных штаммовы являются чувствительными к антибиотикам.

Для контроля ингибирующего компонента в дисках, содержащих комбинации бета-лактамов и ингибиторов

бета-лактамаз, рекомендуется использовать специальные штаммы, продуцирующие бета-лактамазы (Таблица 1.5). Контроль ингибирующего компонента таких дисков должен быть частью повседневной программы КК. Активный компонент таких антибиотиков контролируется чувствительными контрольными штаммами.

Повседневная программа контроля качества (КК) предусматривает регулярное определение чувствительности рекомендованных контрольных штаммов. Оптимальным является проведение КК ежедневно, по крайней мере, для тех антибиотиков, которые включены в стандартные наборы.

При повторных исследованиях контрольных штаммов, рекомендованных EUCAST, получаемые значения МПК и диаметров зон подавления роста должны случайным образом располагаться в пределах установленных диапазонов допустимых значений (Табл. 1.10–1.26). При наличии ⩾ 10 результатов тестирования комбинации контрольный штамм-антибиотик, мода полученных значений МПК должна соответствовать целевому значению, а среднее значение диаметров зон подавления роста должно быть близким к целевому значению (оптимально ± 1 мм).

Кроме того, для подтверждения способности метода выявлять резистентность, опосредованную известными механизмами, необходимо использовать резистентные штаммы (Расширенная программа КК выявления отдельных механизмов резистентности (ESBL, MRSA, VRE, HLGR и мутаций ПСБ), Таблица 1.5). Контрольные исследования с использованием дополнительного перечня контрольных штаммов следует выполнять при изменениях любых параметров тестирования (новая партия дисков или среды) и/или ежемесячно.

Контрольные штаммы могут быть получены из коллекций типовых культур или коммерческих источников.

2.9.2. Контрольные штаммы для повседневной и расширенной программ контроля качества

Перечень и краткая характеристика контрольных штаммов, рекомендованных для повседневной программы контроля качества, приведен в таблицах 1.5 (полный перечень) и 1.6 (штаммы, рекомендованные для контроля качества дисков с комбинациями бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз).

В таблице 1.7. приведен перечень основных и дополнительных контрольных штаммов микроорганизмов для повседневной программы контроля качества. Дополнительные контрольные штаммы используются для контроля качества определения чувствительности к препаратам, не имеющим диапазона контрольных значений для основного контрольного штамма и соответствующей группы микроорганизмов.

Перечень контрольных штаммов микроорганизмов, рекомендуемых для выявления механизмов резистентности (расширенная программа КК), приведен в таблице 1.8.

Таблица 1.5. Перечень контрольных штаммов микроорганизмов, рекомендуемых для повседневной программы контроля качества

Микроорганизм	Штамм	Характеристика
Escherichia coli	ATCC 25922 NCTC 12241 CIP 76.24 DSM 1103 CCUG 17620 CECT 434	Чувствительный, дикий тип
Escherichia coli	ATCC 35218 NCTC 11954 CIP 102181 DSM 5923 CCUG 30600 CECT 943	Продуцент TEM-1, устойчивый к ампициллину (для контроля ингибирующего компонента дисков с комбинацией бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз)
Escherichia coli	NCTC 13353	CTX-M-15 и OXA-1 (для контроля ингибирующего компонента дисков с комбинацией бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз)
Klebsiella quasipneumoniae	ATCC 700603 NCTC 13368 CCUG 45421 CECT 7787	Продуцент ESBL (SHV-18) (для контроля ингибирующего компонента дисков с комбинациями бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз)
Klebsiella pneumoniae	ATCC BAA-2814	KPC-3, SHV-11 и TEM-1
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 27853 NCTC 12903 CIP 76.110 DSM 1117 CCUG 17619 CECT 108	Чувствительный, дикий тип
Staphylococcus aureus	ATCC 29213 NCTC 12973 CIP 103429 DSM 2569 CCUG 15915 CECT 794	Слабый продуцент бета-лактамаз
Enterococcus faecalis	ATCC 29212 NCTC 12697 CIP 103214 DSM 2570 CCUG 9997 CECT 795	Чувствительный, дикий тип
Streptococcus pneumoniae	ATCC 49619 NCTC 12977 CIP 104340 DSM 11967 CCUG 33638	Сниженная чувствительность к бензилпенициллину
Haemophilus influenzae	ATCC 49766 NCTC 12975 CIP 103570 DSM 11970 CCUG 29539	Чувствительный, дикий тип
Campylobacter jejuni	ATCC 33560 NCTC 11351 CIP 70.2T DSM 4688 CCUG 11284	Чувствительный, дикий тип Параметры тестирования – см. Приложение А

2.9.3. Хранение и обращение контрольных штаммов

Контрольные штаммы необходимо хранить в условиях, обеспечивающих их жизнеспособность и стабильность фенотипа. Наиболее удобный метод – хранение

Таблица 1.6. Контроль определения чувствительности к комбинациям бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз[1]

Микроорганизм	Контроль активного компонента	Контроль ингибитора бета-лактамаз
Enterobacterales[2]	*E. coli* ATCC 25922	См. стр. 40
Pseudomonas spp.	*P. aeruginosa* ATCC 27853	См. стр. 40
Enterococcus faecalis и *E. faecium*	*E. coli* ATCC 25922	См. стр. 40
Streptococcus pneumoniae	*S. pneumoniae* ATCC 49619	См. стр. 40
Стрептококки группы viridans	*S. pneumoniae* ATCC 49619	См. стр. 40
Haemophilus influenzae	*H. influenzae* ATCC 49766 или *E. coli* ATCC 25922	См. стр. 3540
Moraxella catarrhalis	*H. influenzae* ATCC 49766	См. стр. 3540
Анаэробные бактерии	*C. perfringens* ATCC 13124	*B. fragilis* ATCC 25285
Pasteurella spp.	*H. influenzae* ATCC 49766	См. стр. 40
Vibrio spp.	*E. coli* ATCC 25922	См. стр. 40
Achromobacter xylosoxidans	*P. aeruginosa ATCC 27853*	См. стр. 40
Burkholderia pseudomallei	*E. coli* ATCC 25922	См. стр. 40

[1] Контроль определения чувствительности к комбинациям бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз должен проводиться с использованием двух контрольных штаммов: чувствительного и продуцирующего бета-лактамазу/ы.

[2] В соответствии с недавно выполненными таксономическими исследованиями определение семейства Enterobacteriaceae было сужено. Отдельные роды и виды, ранее входившие в состав семейства, включены в другие семейства внутри порядка *Enterobacterales*.

в бульоне с добавлением глицерина (или коммерческие эквиваленты) при температуре -70°C. Каждый контрольный штамм должен храниться в двух экземплярах, один для регулярного использования, второй – как резервный («архивная» пробирка).

Каждую неделю следует субкультивировать штамм из пробирки, предназначенной для регулярного использования, на соответствующей неселективной среде. После контроля чистоты культуры этот рассев должен использоваться ежедневно для подготовки субкультуры контрольного штамма в течение недели. Прихотливые микроорганизмы, жизнеспособность которых не сохраняется при хранении на чашках в течение недели, следует субкультивировать последовательно ежедневно, используя для пересева суточную культуру. Контрольные штаммы можно субкультивировать максимально в течение 6 дней. Затем следует утилизировать чашки и приготовить новую чашку, взяв культуру из пробирки, хранящейся в заморозке. Когда содержимое пробирки для регулярного использования будет практически израсходовано, следует субкультивировать культуру из резервной пробирки и из данной субкультуры приготовить другую пробирку для регулярного использования.

Для субкультивирования контрольного штамма следует брать несколько колоний, чтобы избежать селекции мутантных вариантов.

Для КК определения чувствительности следует использовать суточную (16–20 ч) культуру контрольного штамма.

При работе с контрольными штаммами необходимо соблюдать все требования к проведению работ с клиническими изолятами.

2.9.4. Периодичность контроля качества

Контроль качества определения чувствительности с использованием набора рекомендованных контрольных штаммов следует проводить ежедневно, или как минимум 4 раза в неделю для тех антибиотиков, которые включены в стандартные панели (наборы).

Учет и оценку результатов контрольных исследований необходимо выполнить до учета результатов клинических изолятов и сообщения результатов исследования лечащему врачу.

Дополнительно к ежедневному контролю качества, необходимо проводить контроль качества каждой новой партии агара Мюллера-Хинтон и убедиться, что диаметры зон подавления роста находятся в пределах допустимых диапазонов. Кроме того, для каждой новой партии приготовленной среды необходимо убедиться, что толщина слоя агара в чашках Петри находится в допустимых пределах.

2.9.5. Оценка результатов контроля качества

Допустимые диапазоны значений для контрольных штаммов представлены в таблицах 1.10–1.26. Таблицы контроля качества EUCAST содержат диапазоны допустимых значений и целевые значения для каждой комбинации контрольный микроорганизм-антибиотик.

При регулярном тестировании контрольных штаммов значения диаметров зон подавления должны находиться в пределах допустимого диапазона и распределяться внутри него случайным образом.

- При наличии ⩾ 10 результатов среднее арифметическое значений диаметров зон должно быть близким к целевому значению (оптимально ± 1 мм от целевого значения).
- Результаты каждого исследования контрольного штамма следует сравнивать с результатами последних 20 исследований этой же комбинации контрольный штамм-антибиотик для своевременного выявления тенденции отклонения значений от целевого в ту или иную сторону.
- Если диаметры зон подавления роста контрольного штамма в 2 непоследовательных случаях из

Таблица 1.7. Перечень основных и дополнительных контрольных штаммов микроорганизмов для повседневной программы контроля качества

Основные рекомендованные штаммы для контроля качества[1]		Контроль качества определения чувствительности к АМП, не имеющим диапазонов допустимых значений для основных контрольных штаммов[1]	
Микроорганизм	**Контрольный штамм**	**Препарат**	**Контрольный штамм**
Enterobacterales[2]	*E. coli* ATCC 25922	Колистин (МПК)	Дополнительно *E. coli* NCTC 13846
Pseudomonas spp.	*P. aeruginosa* ATCC 27853	Пиперациллин (диаметр зоны) Тикарциллин (диаметр зоны) Колистин (МПК)	*E. coli* ATCC 25922 *E. coli* ATCC 25922 Дополнительно *E. coli* NCTC 13846
Stenotrophomonas maltophilia	*E. coli* ATCC 25922		
Acinetobacter spp.	*P. aeruginosa* ATCC 27853	Триметоприм-сульфаметоксазол (МПК и диаметр зоны) Колистин (МПК)	*E. coli* ATCC 25922 Дополнительно *E. coli* NCTC 13846
Staphylococcus spp.	*S. aureus* ATCC 29213	Рокситромицин (МПК)	*H. influenzae* ATCC 49766
Enterococcus faecalis и *E. faecium*	*E. faecalis* ATCC 29212	Ампициллин-сульбактам (МПК) Амоксициллин (МПК) Амоксициллин-клавулановая кислота (МПК)	См. табл. 1.5 *E. coli* ATCC 25922 См. табл. 1.5
Стрептококки групп A, B, C и G	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Тейкопланин (МПК) Миноциклин (МПК) Триметоприм (МПК) Рокситромицин (МПК)	*S. aureus* ATCC 29213 *S. aureus* ATCC 29213 *S. aureus* ATCC 29213 *H. influenzae* ATCC 49766
Streptococcus pneumoniae	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Тейкопланин (МПК) Миноциклин (МПК) Рокситромицин (МПК)	*S. aureus* ATCC 29213 *S. aureus* ATCC 29213 *H. influenzae* ATCC 49766
Стрептококки группы viridans	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Цефазолин (МПК) Тейкопланин (МПК)	*E. coli* ATCC 25922 *S. aureus* ATCC 29213
Haemophilus influenzae	*H. influenzae* ATCC 49766	Пиперациллин-тазобактам (МПК и диаметр зоны) Цефтолозан-тазобактам (МПК)	См. табл. 1.5 См. табл. 1.5
Moraxella catarrhalis	*H. influenzae* ATCC 49766		
Анаэробные бактерии	*B. fragilis* ATCC 25285 *C. perfringens* ATCC 13124		
Listeria monocytogenes	*S. pneumoniae* ATCC 49619		
Listeria monocytogenes	*S. pneumoniae* ATCC 49619		
Pasteurella spp.	*H. influenzae* ATCC 49766	Бензилпенициллин (МПК)	*S. pneumoniae* ATCC 49619
Campylobacter jejuni и *coli*	*C. jejuni* ATCC 33560	Ципрофлоксацин (МПК) Эритромицин (МПК) Тетрациклин (МПК)	*S. aureus* ATCC 29213 *S. aureus* ATCC 29213 *S. aureus* ATCC 29213
Corynebacterium spp.	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Ципрофлоксацин (МПК)	*S. aureus* ATCC 29213
Corynebacterium diphtheriae и *C. ulcerans*	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Ципрофлоксацин (МПК)	*S. aureus* ATCC 29213
Aerococcus sanguinicola и *A. urinae*	*S. pneumoniae* ATCC 49619	Ципрофлоксацин (МПК)	*S. aureus* ATCC 29213
Kingella kingae	*H. influenzae* ATCC 49766	Бензилпенициллин (МПК)	*S. pneumoniae* ATCC 49619
Aeromonas spp.	*P. aeruginosa* ATCC 27853	Триметоприм-сульфаметоксазол (МПК и диаметр зоны)	*E. coli* ATCC 25922
Vibrio spp.	*E. coli* ATCC 25922	Азитромицин (МПК) Доксициклин (МПК) Тетрациклин (диаметр зоны)	*S. aureus* ATCC 29213 *S. aureus* ATCC 29213 *S. aureus* ATCC 29213
Achromobacter xylosoxidans	*P. aeruginosa* ATCC 27853	Триметоприм-сульфаметоксазол (МПК и диаметр зоны)	*E. coli* ATCC 25922
Bacillus spp.	*S. aureus* ATCC 29213	Имипенем (МПК и диаметр зоны) Меропенем (МПК и диаметр зоны) Ванкомицин (диаметр зоны)	*E. coli* ATCC 25922 *E. coli* ATCC 25922 *E. faecalis* ATCC 29212
Bacillus anthracis	*S. aureus* ATCC 29213	Ванкомицин (диаметр зоны)	*E. faecalis* ATCC 29212
Brucella melitensis	*S. aureus* ATCC 29213 (МПК) *S. pneumoniae* ATCC 49619 (диаметр зоны)	Цефтриаксон (МПК) Гентамицин (диаметр зоны) Стрептомицин (диаметр зоны)	*E. coli* ATCC 25922 *E. coli* ATCC 25922 *E. coli* ATCC 25922
Burkholderia pseudomallei	*E. coli* ATCC 25922	Доксициклин (МПК) Тетрациклин (диаметр зоны)	*S. aureus* ATCC 29213 *S. aureus* ATCC 29213

[1] Контроль качества определения чувствительности к комбинациям бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз должен проводиться с использованием двух контрольных штаммов: чувствительного и продуцирующего бета-лактамазу (см. Таблица 2).

[2] В соответствии с недавно выполненными таксономическими исследованиями определение семейства Enterobacteriaceae было сужено. Отдельные роды и виды, ранее входившие в состав семейства, включены в другие семейства внутри порядка *Enterobacterales*.

Таблица 1.8. Перечень контрольных штаммов микроорганизмов, рекомендуемых для выявления механизмов резистентности (расширенная программа КК)

Микроорганизм	Штамм	Характеристика
Klebsiella quasipneumoniae	ATCC 700603 NCTC 13368 CCUG 45421 CECT 7787	Продуцент ESBL (SHV-18)
Staphylococcus aureus	NCTC 12493 CCUG 67181	*mecA*-положительный, гетеро-резистентный MRSA
Enterococcus faecalis	ATCC 51299 NCTC 13379 CIP 104676 DSM 12956 CCUG 34289	Высокий уровень резистентности к аминогликозидам (HLAR) и резистентность к ванкомицину (*vanB*-положительный)
Haemophilus influenzae	ATCC 49247 NCTC 12699 CIP 104604 DSM 9999 CCUG 26214	Сниженная чувствительность к β-лактамам за счет мутаций ПСБ

Таблица 1.9. Возможные источники ошибок определения чувствительности диско-диффузионным методом

Источник ошибок	Возможная причина
Питательная среда	Несоблюдение режима хранения чашек Несоблюдение инструкции при приготовлении Вариации между различными партиями или смена поставщика агара Добавки (вариации между партиями, неправильное количество или истечение срока годности) pH Толщина слоя агара/Объем агара Истекший срок годности
Условия тестирования	Несоблюдение правила «15–15-15 минут» (нанесение суспензии в течение 15 мин, нанесение дисков в течение 15 мин, начало инкубации в течение 15 мин) Инкубация (температура, атмосфера и время) Неправильная инокуляция (слишком малая, слишком большая плотность суспензии, неравномерная инокуляция) Условия учета результатов (фон, освещение) Определение края зоны подавления роста
Диски с антибиотиками	Неправильный выбор диска (другой диск, или диск с другой нагрузкой) Активность антибиотика (неправильное хранение, лабильность антибиотика, истечение срока годности) Использование дисков, не достигших комнатной температуры до открытия контейнера Чрезмерное количество дисков на чашке (взаимодействие между антибиотиками)
Контрольные микроорганизмы	Неправильный выбор контрольного штамма Мутация Контаминация Возраст культуры

20 находятся за пределами допустимого диапазона – результаты определения чувствительности клинических изолятов можно сообщать врачу, но необходимо выяснить причины неудовлетворительных результатов КК.

- Если диаметры зон подавления роста контрольного штамма в 2 последовательных случаях из 20 находятся за пределами допустимого диапазона или зоны подавления роста вокруг нескольких дисков с различными антибиотиками находятся за пределами допустимого диапазона в один и тот же день, необходимо выяснить причины этого несоответствия до сообщения результатов определения чувствительности клинических изолятов. Может возникнуть необходимость в повторении исследований.
- Если при исследовании резистентных контрольных штаммов ожидаемая резистентность не выявляется – результаты определения чувствительности клинических изолятов сообщать нельзя, следует выяснить причины несоответствия и повторить исследование.

2.9.6. Возможные источники ошибок

Возможными источниками ошибок, возникающих при проведении диско-диффузионного метода, могут быть проблемы, связанные с дисками, питательной средой, условиями проведения исследования и качеством контрольных штаммов (Таблица 1.9).

Оценка результатов исследования аминогликозидов может способствовать выявлению неприемлемых вариаций содержания двухвалентных катионов в среде, тигециклина – вариаций в содержании магния, триметоприма-сульфаметоксазола – проблем с содержанием тимина и тимидина, эритромицина – неприемлемый уровень pH. Изменение глубины слоя агара в чашке Петри выше или ниже допустимых значений может привести к формированию зон подавления роста меньшего или большего диаметра.

Уменьшение или увеличение диаметров зон подавления роста вокруг дисков с аминогликозидами при исследовании *P. aeruginosa* ATCC 27853 по отношению к допустимым значениям могут свидетельствовать о высокой или низкой концентрации двухвалентных катионов (Ca^{2+}, Mg^{2+}) в среде, соответственно.

Уменьшение диаметра зоны подавления роста *E. faecalis* ATCC 29212 вокруг диска с тримтопримом-сульфаметоксазолом ниже допустимых значений может свидетельствовать об избытке тимина и тимидина.

2.10. Повседневная программа контроля качества: целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольных штаммов

Таблица 1.10. 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)

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для неприхотливых бактерий (бульон или агар MX). Краткое описание методологии см. Раздел II. Таблицы пограничных значений.

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]
Азитромицин	-	-	15	***17***	***14–20***[3]
Азтреонам	0,125	0,06–0,25	30	32	28–36
Азтреонам-авибактам[5,20]	0,06	0,03–0,125	30–20	35	32–38
Амикацин	1–2	0,5–4	30	22–23	19–26
Амоксициллин	4	***2–8***	-	-	-
Амоксициллин-клавулановая к-та[4,5]	4	2–8	20–10	21	18–24[6]
Ампициллин	4	2–8	10	18–19	15–22[6]
Ампициллин-сульбактам[5,7]	***2***	***1–4***	10–10	21–22	19–24[6]
Биапенем	**-**	0,015–0,06	-	-	-
Гентамицин	0,5	0,25–1	10	22–23	19–26
Делафлоксацин	0,016	0,008–0,03	Ва	Ва	Ва
Дорипенем	0,03	0,016–0,06	10	31	27–35
Имипенем	0,125–0,25	0,06–0,5	10	29	26–32
Имипенем-релебактам[5,8]	0,125–0,25	0,06–0,5	10–25	30	27–33
Колистин[9]	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	31–32	28–35
Меропенем-ваборбактам[5,10]	0,016–0,03	0,008–0,06	20–10	34	31–37
Мециллинам[11]	0,06–0,125	0,03–0,25	10	27	24–30
Моксифлоксацин	0,016–0,03	0,008–0,06	*5*	31–32	28–35
Налидиксовая кислота	2	1–4	30	25	22–28
Неомицин	Прим.[12]	Прим.[12]	10	***17***	***14–20***
Нетилмицин	-	⩽ 0,5–1	10	***21***	***18–24***
Нитроксолин	***4***	***2–8***	30	***21***	***18–24***
Нитрофурантоин	8	4–16	100	***20***	***17–23***
Норфлоксацин	0,06	0,03–0,125	10	31–32	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[5,13]	2–4	1–8	30–6	***24***	***21–27***
Стрептомицин	-	-	10	16	12–20
Тигециклин[14]	0,06–0,125	0,03–0,25	15	23–24	20–27
Тикарциллин	8	4–16	*75*	27	24–30
Тикарциллин-клавулановая к-та[4,5]	8	4–16	75–10	27	24–30
Темоциллин	***16***	***8–32***	30	***19***	***16–22***[18]
Тобрамицин	0,5	0,25–1	10	22	18–26
Триметоприм	1	0,5–2	*5*	24–25	21–28
Триметоприм-сульфаметоксазол[15]	⩽ 0,5	-	1,25–23,75	26	23–29
Фосфомицин[16]	1	0,5–2	200[17]	***30***	***26–34***[18]
Хлорамфеникол	4	2–8	30	24	21–27
Цефадроксил	-	-	30	***17***	***14–20***
Цефазолин	2	1–4	30	24	21–27
Цефалексин	***8***	***4–16***	30	***18***	***15–21***
Цефепим	0,03–0,06	0,016–0,125	30	34	31–37
Цефепим-энметазобактам[5,21]	0,06	0,03–0,125	30–20	35	32–38
Цефепим-сульбактам[5,7]	0,06	0,03–0,125	30–10	34–35	33–36
Цефидерокол[19]	0,125–0,25	0,06–0,5	30	***27***	***24–30***
Цефиксим	0,5	0,25–1	*5*	***23***	***20–26***
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	25–26	23–28
Цефтазидим	0,125–0,25	0,06–0,5	10	***26***	***23–29***
Цефтазидим-авибактам[5,20]	0,125–0,25	0,06–0,5	10–4	***27***	***24–30***

Окончание таблицы 1.10

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]
Цефаролин	0,06	0,03–0,125	5	***27***	***24–30***
Цефтибутен	0,25–0,5	0,125–01	30	31	27–35
Цефтобипрол	0,06	0,03–0,125	5	***28***	***25–31***
Цефтолозан-тазобактам[5,13]	0,25	0,125–0,5	30–10	28	24–32
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	***33***	***29–37***
Эравациклин	0,06	0,03–0,125	20	***21***	***18–24***
Эртапенем	0,008	0,004–0,016	10	32–33	29–36

***Escherichia coli* ATCC 25922**
(NCTC 12241, CIP 76.24, DSM 1103, CCUG 17620, CECT 434)

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] Институт по клиническим и лабораторным стандартам (CLSI), M100-S29, 2019, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.
[3] Тонкий рост внутри зоны подавления роста, который выявляется при использовании некоторых серий МХА, следует учитывать.
[4] Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты 2 мг/л.
[5] Контроль ингибирующего компонента см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз).
[6] Тонкий рост внутри зоны подавления роста, который выявляется при использовании некоторых серий МХА, не учитывается.
[7] Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.
[8] Для определения МПК используется фиксированная концентрация релебактама 4 мг/л.
[9] Для контроля качества определения чувствительности к колистину необходимо использовать два контрольных штамма: чувствительный (*E. coli* ATCC 25922 или *P. aeruginosa* ATCC 27853) и резистентный *E. coli* NCTC 13846 (*mcr*-1 положительный) к колистину. Целевое значение МПК колистина для *E. coli* NCTC 13846 (CCUG 70662, DSM 105182) – 4 мг/л; значения 2 или 8 мг/л допускается лишь в отдельных случаях.
[10] Для определения МПК используется фиксированная концентрация ваборбактама 8 мг/л.
[11] Референтным методом определения чувствительности к мециллинаму является метод разведений в агаре.
[12] В настоящее время допустимые значения МПК для *E. coli* ATCC 25922 и неомицина не установлены.
[13] Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.
[14] Для определения чувствительности к тигециклину методом микроразведений в бульоне питательная среда готовится в день исследования.
[15] Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.
[16] Референтным методом определения чувствительности к фосфомицину является метод разведений в агаре. Питательная среда для определения чувствительности к фосфомицину должна содержать глюкозо-6-фосфат (25 мг/л). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкции производителя.
[17] Диск для определения чувствительности должен содержать 200 мкг фосфомицина и 50 мкг глюкозо-6-фосфата.
[18] Отдельные колонии внутри зоны подавления роста учитывать не следует (пример см. Раздел 1, п. 2.7.3; раздел 2 – Таблицы пограничных значений).
[19] Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов. (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/).
[20] Для определения МПК используется фиксированная концентрация авибактама 4 мг/л.
[21] Для определения МПК используется фиксированная концентрация энметазобактама 8 мг/л.

Ва – в процессе валидации.

Таблица 1.11. 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)

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для неприхотливых бактерий (бульон или агар МХ). Краткое описание методологии см. Раздел II. Таблицы пограничных значений.

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]
Азтреонам	4	2–8	30	26	23–29
Амикацин	2	1–4	30	23	20–26
Гентамицин	1	0,5–2	10	20	17–23
Дорипенем	0,25	0,125–0,5	10	31–32	28–35
Имипенем	2	1–4	10	24	20–28
Имипенем-релебактам[3,4]	0,5	0,25–1	10–25	28–29	26–31
Колистин[5]	1–2	0,5–4	-	-	-
Левофлоксацин	1–2	0,5–4	5	22–23	19–26

Окончание таблицы 1.11

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]
Меропенем	0,25–0,5	0,125–1	10	30	27–33
Меропенем-ваборбактам[3,6]	0,25–0,5	0,125–1	20–10	32	29–35
Нетилмицин	2	0,5–8	10	***18***	***15–21***
Пиперациллин	2–4	1–8	-	-	-
Пиперациллин-тазобактам[3,7]	2–4	1–8	30–6	***26***	***23–29***
Тикарциллин	16	8–32	-	-	-
Тикарциллин-клавулановая к-та[3,8]	16	8–32	75–10	24	20–28
Тобрамицин	0,5	0,25–1	10	23	20–26
Фосфомицин[9]	4	2–8	-	-	-
Цефепим	1–2	0,5–4	30	28	25–31
Цефепим-сульбактам[3,12]	1	0,5–2	30–10	32	31–33
Цефидерокол[10]	0,125–0,25	0,06–0,5	30	***26***	***23–29***
Цефтазидим	2	1–4	10	***24***	***21–27***
Цефтазидим-авибактам[3,11]	1–2	0,5–4	***10–4***	***24***	***21–27***
Цефтолозан-тазобактам[3,7]	0,5	0,25–1	30–10	28	25–31
Ципрофлоксацин	0,25–0,5	0,125–1	5	29	25–33

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] CLSI, M100-S26, 2016; кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.
[3] Контроль ингибирующего компонента см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз).
[4] Для определения МПК используется фиксированная концентрация релебактама – 4 мг/л.
[5] Для контроля качества определения чувствительности к колистину необходимо использовать два контрольных штамма: чувствительный (*E. coli* ATCC 25922 или *P. aeruginosa* ATCC 27853) и резистентный *E. coli* NCTC 13846 (mcr-1 положительный) к колистину. Целевое значение МПК колистина для *E. coli* NCTC 13846 (CCUG 70662, DSM 105182) – 4 мг/л; значения 2 или 8 мг/л допускается лишь в отдельных случаях.
[6] Для определения МПК используется фиксированная концентрация ваборбактама – 8 мг/л.
[7] Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.
[8] Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты 2 мг/л.
[9] Референтным методом определения чувствительности к фосфомицину является метод разведений в агаре. Питательная среда для определения чувствительности к фосфомицину должна содержать глюкозо-6-фосфат (25 мг/л). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкции производителя.
[10] Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов. (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/).
[11] Для определения МПК используется фиксированная концентрация авибактама 4 мг/л.
[12] Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.
Ва – в процессе валидации.

Таблица 1.12. 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 бета-лактамазы

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для неприхотливых бактерий (бульон или агар MX). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

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***
Амоксициллин	***1***	***0,5–2***	-	***-***	***-***
Амоксициллин-клавулановая к-та[4,5]	***0,25***	***0,125–0,5***	2–1	***22***	***19–25***
Ампициллин	1	0,5–2	2	***18***	***15–21***
Бензилпенициллин	0,5–1	0,25–2	1 ЕД	***15***	***12–18***
Ванкомицин	1	0,5–2	-	-	-
Гентамицин	0,25–0,5	0,125–1	10	***22***	***19–25***
Далбаванцин[6]	0,06	0,03–0,125	-	-	-
Даптомицин[7]	0,25–0,5	0,125–1	-	-	-
Делафлоксацин	0,002–0,004	0,001–0,008	Ва	Ва	Ва
Доксициклин	0,25	0,125–0,5	-	-	-

Окончание таблицы 1.12

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]
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***
Лефамулин	0,125	0,06–0,25	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	-	10	***23***	***20–26***
Неомицин	Прим.[11]	Прим.[11]	10	***19***	***16–22***
Нитрофурантоин	16	8–32	100	***20***	***17–23***
Норфлоксацин	1	0,5–2	10	***21***	***18–24***
Оксациллин	Приечание[12]	Приечание[12]	1	***22***	***19–25***
Окситетрациклин	0,5	0,25–1	-	-	-
Оритаванцин[6]	0,03–0,06	0,016–0,125	-	-	-
Офлоксацин	0,25–0,5	0,125–1	5	***24***	***21–27***
Рифампицин	0,008	0,004–0,016	5	***33***	***30–36***
Тедизолид	0,25–0,5	0,125–1	2	***22***	***19–25***
Тейкопланин	0,5	0,25–1	-	-	-
Телаванцин[6]	0,06	0,03–0,125	-	-	-
Телитромицин	0,125	0,06–0,25	15	Ва	Ва
Тетрациклин	0,25–0,5	0,125–1	30	***27***	***23–31***
Тигециклин[8]	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[9]	⩽ 0,5	-	1,25–23,75	***29***	***26–32***
Фосфомицин[10]	1–2	0,5–4	-	-	-
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	5	***27***	***24–30***
Цефтобипрол	0,25–0,5	0,125–1	5	***25***	***22–28***
Ципрофлоксацин	0,25	0,125–0,5	5	***24***	***21–27***
Эравациклин	0,03–0,06	0,016–0,125	20	***23***	***20–26***
Эритромицин	0,5	0,25–1	15	***26***	***23–29***

***Staphylococcus aureus* ATCC 29213**
(NCTC 12973, CIP 103429, DSM 2569, CCUG 15915, CECT 794)
Слабый продуцент бета-лактамазы

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] CLSI, M100-S33, 2023, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.
[3] Установлено и валидировано EUCAST.
[4] Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты 2 мг/л.
[5] *S. aureus* ATCC 29213 – продуцент бета-лактамазы. При определении МПК для контроля активного компонента (амоксициллин) следует использовать штаммы, не продуцирующие бета-лактамазы (*E. coli* ATCC 25922, *S. pneumoniae* ATCC 49619 или *H. influenzae* ATCC 49766).
[6] Для определения МПК среда должна содержать полисорбат-80 (в конечной концентрации 0,002% для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя.
[7] Определение МПК даптомицина проводится в присутствии Ca^{2+} (50 мг/л среды для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя.
[8] Для метода микроразведений питательная среда готовится в день исследования.
[9] Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.
[10] Референтным методом определения чувствительности к фосфомицину является метод разведений в агаре. Питательная среда для определения чувствительности к фосфомицину должна содержать глюкозо-6-фосфат (25 мг/л). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкции производителя.
[11] В настоящее время допустимые значения МПК для *S. aureus* ATCC 29213 и неомицина не установлены.
[12] В настоящее время допустимые значения МПК для *S. aureus* ATCC 29213 и оксациллина не установлены EUCAST. Допустимые значения, установленные CLSI (M 100-S30) – 0,125–0,5 мг/л.
Ва – в процессе валидации.

Таблица 1.13. 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)

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для неприхотливых бактерий (бульон или агар МХ). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

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
Стрептомицин	Прим.[5]	Прим.[5]	300[4]	17	14–20[6]
Тейкопланин	0,5	0,25–1	30	18	15–21
Тигециклин[7]	0,06	0,03–0,125	15	23	20–26
Триметоприм	0,25	0,125–0,5	5	28	24–32
Триметоприм-сульфаметоксазол[8]	⩽ 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
Эравациклин	0,03	0,016–0,06	20	23	20–26

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] CLSI, M100-S33, 2023, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.
[3] Установлено и валидировано EUCAST.
[4] Диск для скрининга приобретенного аминогликозид-модифицирующего фермента (резистентности высокого уровня к аминогликозидам) у энтерококков.
[5] Диапазон допустимых значений МПК стрептомицина для *E. feacalis* ATCC 29212 в настоящее время не установлен.
[6] CLSI, M100-S33, 2023.
[7] Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне питательная среда готовится в день исследования.
[8] Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.
Ва – в процессе валидации.

Таблица 1.14. 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)

Штамм со сниженной чувствительностью к пенициллину.

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для прихотливых бактерий (бульон или агар МХ-П). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

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	-	-	-
Амоксициллин-клавулановая к-та[4,5]	***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***
Далбаванцин[7]	0,016	0,008–0,03	-	-	-
Даптомицин[8]	0,125–0,25	0,06–0,5	-	-	-
Делафлоксацин	0,008	0,004–0,016	Ва	Ва	Ва
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***
Имипенем-релебактам	Прим. [6]	Прим. [6]	-	-	-
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***

Окончание таблицы 1.14

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]
Лефамулин	0,125–0,25	0,06–0,5	5	***18***	***15–21***
Линезолид	0,5–1	0,25–2	10	***26***	***23–29***
Меропенем	0,06–0,125	0,03–0,25	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[9]	-	-	1	***11***	***8–14***[10]
Окситетрациклин	0,25	0,125–0,5	-	***-***	***-***
Оритаванцин[7]	0,002	0,001–0,004	-	-	-
Офлоксацин	2	1–4	5	***21***	***18–24***
Рифампицин	0,03	0,016–0,06	5	***29***	***26–32***
Тедизолид	0,25	0,125–0,5	2	***22***	***19–25***
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[10]	0,03–0,06	0,016–0,125	15	***27***	***24–30***
Триметоприм-сульфаметоксазол[11]	0,25–0,5	0,125–1	1,25–23,75	***22***	***18–26***
Хлорамфеникол	4	2–8	30	***27***	***24–30***
Хлортетрациклин	0,25	0,125–0,5	-	***-***	***-***
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	-	-	-
Цефтобипрол	0,008–0,016	0,004–0,03	-	-	-
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***
Эравациклин	0.008–0.016	0,004–0,03	20	***27***	***24–30***
Эритромицин	0,06	0,03–0,125	15	***29***	***26–32***
Эртапенем	0,06–0,125	0,03–0,25	10	***31***	***28–34***

***Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619* (NCTC 12977, CIP 104340, DSM 11967, CCUG 33638)**
Штамм со сниженной чувствительностью к пенициллину

* Учет результатов проводится по границе зоны подавления роста *S. pneumoniae*, а не по границе зоны гемолиза. Для облегчения измерения диаметра 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.

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] CLSI, M100-S29, 2019, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.
[3] Установлено и валидировано EUCAST.
[4] Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты 2 мг/л.
[5] Контроль ингибирующего компонента см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз).
[6] Использование ингибиторозащищенных бета-лактамов не имеет клинического преимущества.
[7] Для определения МПК среда должна содержать полисорбат-80 (в конечной концентрации 0,002% для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя.
[8] Определение МПК даптомицина проводится в присутствии Ca^{2+} (50 мг/л среды для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя.
[9] Для контроля диска с оксациллином 1 мкг может быть использован *S. aureus* ATCC 29213; целевое значение 22 мм, допустимый диапазон 19–25 мм (методология диско-диффузионного метода для *S. aureus*).
[10] Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне питательная среда готовится в день исследования.
[11] Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.
Ва – в процессе валидации.

Таблица 1.15. 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)

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для прихотливых бактерий (бульон или агар МХ-П). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

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***	-	-	-
Амоксициллин-клавулановая к-та[4,5]	***0,25***	***0,125–0,5***	2–1	***20***	***17–23***
Амоксициллин	***0,25***	***0,125–0,5***	-	-	-
Ампициллин	***0,125***	***0,06–0,25***	2	***22***	***19–25***
Ампициллин-сульбактам[5,6]	***0,125***	***0,06–0,25***	-	-	-
Бензилпенициллин	-	-	1 ЕД	***18***	***15–21***
Доксициклин	***0,5***	***0,25–1***	-	-	-
Дорипенем	0,125	0,06–0,25	10	***29***	***26–32***
Имипенем	0,5	0,25–1	10	***27***	***24–30***
Кларитромицин	***8***	***4–16***	-	-	-
Левофлоксацин	***0,016***	***0,008–0,03***	5	***35***	***31–39***
Меропенем	0,06	0,03–0,125	10	***31***	***27–35***
Миноциклин	***0,25***	***0,125–0,5***	30	***29***	***26–32***
Моксифлоксацин	***0,016***	***0,008–0,03***	5	***33***	***30–36***
Налидиксовая кислота	-	-	30	***29***	***26–32***
Пиперациллин-тазобактам[5,7]	Прим.[8]	Прим.[8]	30–6	***36***	***32–40***
Офлоксацин	***0,03***	***0,016–0,06***	5	***34***	***31–37***
Рифампицин	***0,5***	***0,25–1***	5	***24***	***21–27***
Рокситромицин	***8***	***4–16***	-	-	-
Телитромицин	***2***	***1–4***	15	***17***	***14–20***
Тетрациклин	***0,5***	***0,25–1***	30	***31***	***28–34***
Триметоприм-сульфаметоксазол[9]	***0,03***	***0,016–0,06***	1,25–23,75	***31***	***27–35***
Хлорамфеникол	***0,5***	***0,25–1***	30	***34***	***31–37***
Цефепим	***0,06***	***0,03–0,125***	30	***33***	***30–36***
Цефиксим	***0,03***	***0,016–0,06***	5	***32***	***29–35***
Цефотаксим	***0,008***	***0,004–0,016***	5	***33***	***29–37***
Цефподоксим	***0,06***	***0,03–0,125***	10	***33***	***30–36***
Цефаролин	***0,008***	***0,004–0,016***	-	***-***	***-***
Цефтибутен	***0,03***	***0,016–0,06***	30	***34***	***31–37***
Цефтолозан-тазобактам[5,7]	Прим.[10]	Прим.[10]	30–10	***27***	***24–30***
Цефтриаксон	***0,004***	***0,002–0,008***	30	***38***	***34–42***
Цефуроксим	0,5	0,25–1	30	***30***	***26–34***
Ципрофлоксацин	***0,008***	***0,004–0,016***	5	***36***	***32–40***
Эритромицин	***4***	***2–8***	15	***13***	***10–16***
Эртапенем	0,03	0,016–0,06	10	***30***	***27–33***

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] CLSI, M100-S33, 2023, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.
[3] Установлено и валидировано EUCAST.
[4] Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавуланата 2 мг/л.
[5] Для контроля ингибирующего компонента см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, Табл. 1.17). Исследование проводится в соответствии с методологией для неприхотливых микроорганизмов.
[6] Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.
[7] Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.
[8] Для контроля содержания пиперациллина используется *E. coli* ATCC 25922 (параметры исследования для *E. coli*).
[9] Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.
[10] Для контроля содержания цефтолозана используется *E. coli* ATCC 25922 (параметры исследования для *E. coli*).
Ва – в процессе валидации.

Таблица 1.16. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Campylobacter jejuni* ATCC 33560 (NCTC 11351, CIP 70.2T, DSM 4688, CCUG 11284)

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для прихотливых бактерий (бульон или агар МХ-П). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

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	Прим.[3]	Прим.[3]	5	***38***	***34–42***
Эритромицин	Прим.[3]	Прим.[3]	15	***31***	***27–35***
Тетрациклин	Прим.[3]	Прим.[3]	30	***34***	***30–38***

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] Установлено и валидировано EUCAST.
[3] Следует использовать контрольный штамм *S. aureus* ATCC 29213 и метод микроразведений в бульоне (параметры для *S. aureus*).

Таблица 1.17. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Mannheimia haemolytica* ATCC 33396 (NCTC 9380, DSM 10531, CCUG 12392T)

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для прихотливых бактерий (бульон или агар МХ-П). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

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]
Флорфеникол	1	0,5–2	-	-	-

2.10.1. Контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для неприхотливых бактерий (бульон или агар МХ). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

Таблица 1.18. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Escherichia coli* ATCC 35218 (NCTC 11954, CIP 102181, DSM 5923, CCUG 30600, CECT 943)

Штамм, продуцирующий бета-лактамазу TEM-1 (не ESBL)

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]
Амоксициллин-клавулановая к-та[3]	***8–16***	***4–32***	20–10	19–20	17–22[4]
Ампициллин-сульбактам[5]	***32–64***	***16–128***	10–10	16	13–19[4]
Пиперациллин-тазобактам[6,7]	1	0,5–2	30–6	***24***	***21–27***
Тикарциллин-клавулановая к-та[3]	16	8–32	75–10	23	21–25
Цефтолозан-тазобактам[6,7]	0,125	0,06–0,25	30–10	28	25–31

Таблица 1.19. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Klebsiella quasipneumoniae* ATCC 700603* (NCTC 13368, CCUG 45421, CECT 7787)

Продуцент ESBL SHV-18

* При исследовании данного штамма в норме может наблюдаться образование двух типов колоний; оба типа необходимо учитывать при субкультивировании и определении чувствительности.

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]
Азтреонам-авибактам[8]	0,125–0,25	0,06–0,5	30–20	29	26–32
Пиперациллин-тазобактам[6,7]	16	8–32	30–6	***17***	***14–20***
Цефтазидим-авибактам[8]	0,5–1	0,25–2	10–4	***21***	***18–24***
Цефтолозан-тазобактам[6,7]	1	0,5–2	30–10	21	17–25
Цефепим-сульбактам[4]	0,125–0,25	0,06–0,5	30–10	27–28	25–30

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] CLSI, M100-S29, 2019, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.
[3] Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты 2 мг/л.
[4] Тонкий рост внутри зоны подавления роста, который выявляется при использовании некоторых серий МХА, не учитывается.
[5] Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.
[6] Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.
[7] Для контроля ингибирующего компонента можно использовать *E. coli* ATCC 35218 или *K. quasipneumoniae* ATCC 700603.
[8] Для определения МПК используется фиксированная концентрация авибактама 4 мг/л.
[9] Для определения МПК используется фиксированная концентрация релебактама 4 мг/л.
[10] Для определения МПК используется фиксированная концентрация ваборбактама 8 мг/л.
[11] Для контроля ингибирующего компонента при определении МПК используется *E. coli* ATCC 35218.

Ва – в процессе валидации.

Таблица 1.20. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Klebsiella quasipneumoniae* ATCC BAA-2814

KPC-3, SHV-11 и TEM-1

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]
Имипенем-релебактам[9]	0,125	0,06–0,25	10–25	25	22–28
Меропенем-ваборбактам[10]	0,25	0,125–0,5	20–10	***18***	***15–21***

Таблица 1.21. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Escherichia coli* NCTC 13353 (NCTC 13368, CCUG 45421, CECT 7787) CTX-M-15 и OXA-1

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]
Цефепим-энметазобактам[11]	0,06	0,03–0,125	30–20	30	27–33

Таблица 1.22. 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 бета-лактамаз

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]
Амоксициллин-клавулановая к-та[3]	Прим.[12]	Прим.[12]	2–1	***22***	***19–25***

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] CLSI, M100-S29, 2019, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.
[3] Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты 2 мг/л.
[4] Тонкий рост внутри зоны подавления роста, который выявляется при использовании некоторых серий МХА, не учитывается.
[5] Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.
[6] Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.
[7] Для контроля ингибирующего компонента можно использовать *E. coli* ATCC 35218 или *K. quasipneumoniae* ATCC 700603.
[8] Для определения МПК используется фиксированная концентрация авибактама 4 мг/л.
[9] Для определения МПК используется фиксированная концентрация релебактама 4 мг/л.
[10] Для определения МПК используется фиксированная концентрация ваборбактама 8 мг/л.
[11] Для определения МПК используется фиксированная концентрация энметазобактама 8 мг/л.
[12] Для контроля ингибирующего компонента при определении МПК используется *E. coli* ATCC 35218.

Ва – в процессе валидации.

2.11. Расширенная программа контроля качества: целевые и допустимые значения диаметров зон подавления роста контрольных штаммов для выявления механизмов резистентности диско-диффузионным методом

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для неприхотливых бактерий (бульон или агар MX). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

2.11.1. Продукция ESBL у *Enterobacterales*

Таблица 1.23. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Klebsiella quasipneumoniae* ATCC 700603* (NCTC 13368, CCUG 45421, CECT 7787)

Продуцент ESBL SHV-18

АМП	Содержание в диске (мкг)	Целевая категория чувствительности[1]	Допустимые значения[2] (мм)	Примечание
Азтреонам	30	Р	9–17	
Цефотаксим	*5*	У или Р	***12–18***	
Цефподоксим	10	Р	9–16	
Цефтазидим	10	У или Р	***6–12***	
Цефтриаксон	30	У или Р	***16–22***	

* При исследовании данного штамма в норме может наблюдаться образование двух типов колоний; оба типа необходимо учитывать при субкультивировании и определении чувствительности.

2.11.2. Резистентность к метициллину у *Staphylococcus aureus*

Таблица 1.24. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Staphylococcus aureus* NCTC 12493 (CCUG 67181)

Резистентный к метициллину (MRSA), *mec*A-положительный

АМП	Содержание в диске (мкг)	Целевая категория чувствительности[1]	Допустимые значения[2] (мм)	Примечание
Цефокситин	30	Р	***14–20***	

2.11.3. *vanB*-опосредованная резистентность к гликопептидам у *Enterococcus* spp.

Таблица 1.25. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 (NCTC 13379, CIP 104676, DSM 12956, CCUG 34289)

vanB-положительный штамм

АМП	Содержание в диске (мкг)	Целевая категория чувствительности[1]	Допустимые значения[2] (мм)	Примечание
Тейкопланин	30	Ч	***16–20***	
Ванкомицин	5	Р	***6–12***	Учет результатов проводится в проходящем свете. При нечетком крае зоны подавления роста результат интерпретируется как резистентный, даже если диаметр зоны больше пограничного значения для категории «чувствительный» (примеры учета результатов – см. Разедел 1, п. 2.7.3, рис. 1.20, раздел 2 – Таблицы пограничных значений EUCAST).

2.11.4. Резистентность высокого уровня к аминогликозидам у *Enterococcus* spp.

Таблица 1.26. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 (NCTC 13379, CIP 104676, DSM 12956, CCUG 34289)

Штамм с резистентностью высокого уровня к гентамицину и стрептомицину

АМП	Содержание в диске (мкг)	Целевая категория чувствительности[1]	Допустимые значения[2] (мм)	Примечание
Гентамицин	30	Р	**6**	
Стрептомицин	300	Р	**6**	

[1] Соответствие целевой категории свидетельствует о том, что механизмы резистентности выявляются корректно; оценивается в соответствии с пограничными значениями EUCAST (Ч – чувствительный при стандартном режиме дозирования, У – чувствительный при увеличенной экспозиции, Р – резистентный).

[2] CLSI, M100-S33, 2023, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.

2.11.5. Целевые и допустимые значения диаметров зон подавления роста контрольных штаммов, рекомендуемых для выявления механизмов резистентности диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтон с добавлением 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для прихотливых бактерий (бульон или агар МХ-П). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

2.11.6. Сниженная чувствительность к бета-лактамам вследствие мутаций в генах, кодирующих ПСБ, у *Haemophilus influenzae*

Таблица 1.27. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 (NCTC 12699, CIP 104604, DSM 9999, CCUG 26214)

АМП	Содержание в диске (мкг)	Целевая категория чувствительности[1]	Допустимые значения[2] (мм)	Примечание
Ампициллин	2	Р	***6–12***	При наличии мелких колоний в зоне подавления роста результат учитывается как отсутствие зоны подавления роста. Если в зоне полного подавления роста наблюдается зона роста вокруг диска, учет проводится по внешнему краю зоны подавления роста (см. Раздел 1, п.2.7.3, рис. 1.24, раздел 2 – Таблицы пограничных значений).
Бензилпенициллин	1 ЕД	Р	**6–9**	

[1] Соответствие целевой категории свидетельствует о том, что механизмы резистентности выявляются корректно; оценивается в соответствии с пограничными значениями EUCAST (Ч – чувствительный при стандартном режиме дозирования, У – чувствительный при увеличенной экспозиции, Р – резистентный).

[2] Установлены и подтверждены при повторных тестированиях EUCAST.

2.12. Диско-диффузионный метод и критерии контроля качества определения чувствительности отдельных быстро растущих анаэробных бактерий на агаре для прихотливых анаэробных бактерий (Fastidious Anaerobe Agar, FAA)

Метод валидирован для *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Clostridium perfringens* и *Cutibacterium* при инкубации в течение 16–20 ч и не должен использоваться для других видов анаэробных бактерий и продолжительности инкубации более 20 ч.

2.12.1. Питательная среда

1. Агар для прихотливых анаэробных бактерий (Fastidious Anaerobe Agar, FAA) с добавлением 5% механически дефибринированной лошадиной крови (без дополнительных добавок).
   a. Толщина агара должна составлять 4,0 ± 0,5 мм.
   b. При приготовлении чашек в лаборатории перед добавление крови следует дождаться охлаждения среды до 42–45°C.
   c. Чашки, приготовленные в лаборатории следует хранить при 4–8°C в вентилируемых пакетах/контейнерах в защищенном от света месте. Срок хранения чашек должен быть установлен в рамках выполнения программы управления качеством в лаборатории. Ориентировочный срок хранения чашек 14 дней.
   d. Коммерческие готовые среды должны храниться в соответствие с рекомендациями производителя и использоваться в течение указанного срока годности.
   e. Чашки с агаром FAA следует подсушивать перед использованием, так как лишняя влага может стать причиной формирования нечеткого края зоны подавления роста и вуалеобразного роста внутри зоны подавления. Для этого можно использовать одну из следующих процедур:
      i. подсушить чашки при 20–25°C в ночные часы или
      ii. подсушить при 35°C в течение 15 минут с открытой крышкой; перед использованием чашки должны достичь комнатной температуры;
      iii. при использовании чашек, хранившихся в пластиковых пакетах, может быть необходимым подсушить чашки сначала в соответствии с пунктом (i), затем в соответствии с пунктом (ii).
   f. Не следует выдерживать чашки с агаром FAA в анаэробных условиях перед использованием.

2.12.2. Приготовление инокулюма

1. Стерильной бактериологической петлей или хлопковым тампоном необходимо собрать несколько морфологически идентичных колоний суточной культуры, выросшей на неселективном анаэробном агаре.
2. Суспендировать полученный материал в стерильном изотоническом растворе (0,85%) и тщательно перемешать до получения однородной мутности.
3. Довести плотность бактериальной суспензии до 1,0 (0,9–1,1) по стандарту мутности МакФарланда путем добавления в суспензию микробной массы или разбавления ее стерильным изотоническим раствором. Для измерения концентрации суспензии рекомендуется использовать фотометрические устройства.
4. Инокулюм следует нанести на поверхность агара в течение ⩽ 15 мин после приготовления.

2.12.3. Инокуляция чашек с агаром

1. Погрузить стерильный хлопковый тампон в суспензию (1,0 по стандарту МакФарланда).
   a. При работе с *Bacteroides* spp., чтобы избежать нанесения избыточного количества инокулюма, следует удалить излишки суспензии, вращательными движениями отжимая тампон о внутренние стенки пробирки.
2. Равномерно распределить инокулюм штриховыми движениями по всей поверхности агара в трех направлениях таким образом, чтобы между штрихами не оставалось свободных промежутков.
   a. Это особенно важно для видов, образующих мелкие колонии на агаре FAA, например, *Cutibacterium acnes*.

При соблюдении правил подготовки инокулюма и инокуляции чашек с агаром должен сформироваться равномерный сплошной слой бактериального роста (газон) и зона подавления роста, граница, которой имеет форму правильной окружности.

2.12.4. Нанесение дисков с антибиотиками

1. Требуемые концентрации антибиотиков в дисках представлены в таблицах пограничных значений и контроля качества (Часть I, раздел 1 и http://www.eucast.org).
2. Не следует открывать картриджи или контейнеры с дисками до достижения ими комнатной температуры.
3. Нанести диски на поверхность агара **в течение ⩽ 15 мин** после инокуляции.
   a. Контакт диска с агаром должен быть полным и плотным. После нанесения на поверхность агара диски нельзя передвигать, так как диффузия антибиотика в среду начинается очень быстро.
   b. Количество дисков на одной чашке Петри должно быть ограниченным для предотвращения перекрывания зон подавления роста. Оптимально на чашку Петри диаметром 90 мм следует разместить 3 диска, для *Bacteroides* spp. – 4 диска.

2.12.5. **Инкубация**

1. Перед инкубацией следует перевернуть чашки дном кверху и убедиться, что диски не падают с поверхности агара. Начать инкубацию следует **не позже, чем через 15 минут** после нанесения дисков с антибиотиками.
2. Режим инкубации – анаэробные условия, 35–47°C, 16–20 ч.
   a. Для создания анаэробных условий можно использовать анаэробные станции, контейнеры с газогенерирующими пакетами или газогенерирующие станции, такие как Anoxomat.
   b. Продление инкубации (более 20 ч) не допускается. Это может привести к изменению размера зоны подавления роста и неправильному использованию критериев интерпретации.

2.12.6. **Измерение зон подавления роста**

1. При соблюдении правил подготовки инокулюма и инокуляции чашек с агаром должен сформироваться равномерный сплошной слой бактериального роста (газон).

Если сплошной газон не сформировался, необходимо повторить исследование или использовать метод определения МПК.

2. Измерение зон подавления роста проводят в отраженном свете. Чашку Петри помещают дном книзу, крышку снимают.
3. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления роста микроорганизмов, определяемую невооруженным глазом, при расположении чашки на расстоянии примерно 30 см от глаз, наклонив чашку под углом 45° к рабочей поверхности.
4. Измерение зон подавления роста необходимо проводить с точностью до миллиметра при помощи линейки или штангенциркуля.
   a. Если край зоны подавления роста нечеткий, учет результатов проводится по наиболее четкой линии. При затруднительном определении края зоны учет результатов можно облегчить, поворачиваю чашку в различных направлениях.
   b. При формировании двойной зоны подавления роста, учет результатов проводят по внутреннему краю.
   c. Не следует учитывать зону гемолиза и зону роения.
5. Изолированные колонии внутри зоны подавления роста следует принимать во внимание при измерении диаметра зоны. **Особенно важно тщательно изучить зону подавления роста на предмет формирования изолированных колоний при определении чувствительности к клиндамицину**.
6. Примеры учета результатов определения чувствительности к антибиотикам анаэробных бактерий диско-диффузионным методом с использованием агара FAA – см. рис. 1.28–1.32.
   - *Bacteroides* spp.
   - *Prevotella* spp.
   - *Fusobacterium necrophorum*
   - *Clostridium perfringens*
   - *Cutibacterium acnes*

2.12.7. **Контроль качества**

1. Процедура контроля качества следует выполнять параллельно с определением чувствительности клинических изолятов.
   a. Для контроля качества определения чувствительности используются контрольные штаммы *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 и *Clostridium perfringens* ATCC 13124. Диапазоны допустимых значений и целевые значения для контрольных штаммов представлены в Таблицах 1.28 и 1.29.
   b. Для контроля анаэробной атмосферы следует использовать контрольный штамм *Clostridium perfringens* DSM 25589 и диск с метронидазолом 5 мкг. Данная комбинация является наиболее чувствительным индикатором анаэробных условий. Неадекватная анаэробная атмосфера может повлиять на рост анаэробных бактерий и результаты определения чувствительности. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности представлены в Таблице 1.30.

2.12.8. **Возможные источники ошибок**

1. Для получения корректных результатов определения чувствительности необходимо строго следовать протоколу исследования. Возможно несколько причин получения ненадлежащих результатов исследования контрольных штаммов.

Рекомендации по выявлению причин несоответствий

   a. Питательная среда
      i. Следует убедиться в соблюдении инструкции по приготовлению агара FAA.
      ii. Толщина слоя агара не соответствует допустимой величине – 4,5 ± 0,5 мм. Целевое значение толщины агара – 4,5. Допустимая погрешность ± 0,5 мм может являться причиной случайных, но не систематических отклонений.
   b. Инокуляция чашек
      i. Необходимо обеспечить равномерное распределение инокулюма по всей поверхности агара и отсутствие промежутков между штрихами.
      Это особенно важно для штаммов, формирующих мелкие колонии на агаре FAA, таких как *Cutibacterium acnes*.
      ii. При исследовании *Bacteroides* spp. важно обращать внимание на удаление излишков бактериальной суспензии (инокулюма) путем отжимания тампона о внутренние стенки пробирки.
   c. Диски с антибиотиками
      i. Для предотвращения перекрывания зон

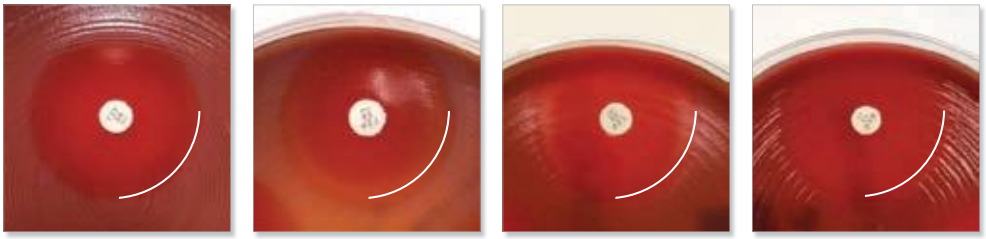


Рис. 1.28. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *Bacteroides* spp.

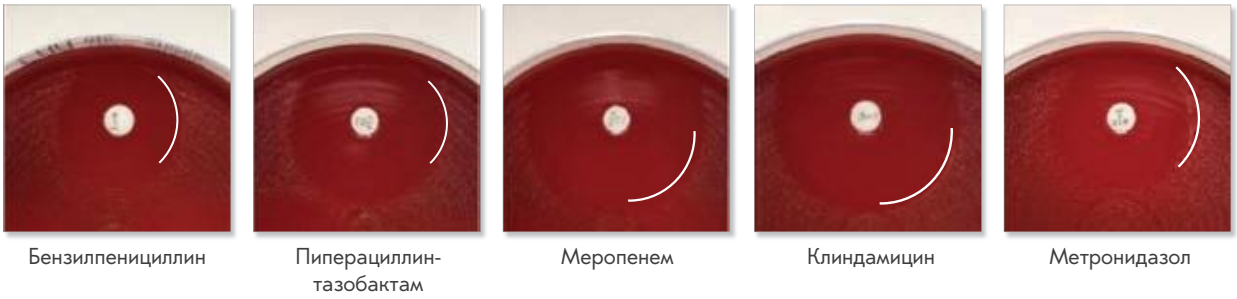


Рис. 1.29. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *Prevotella* spp.

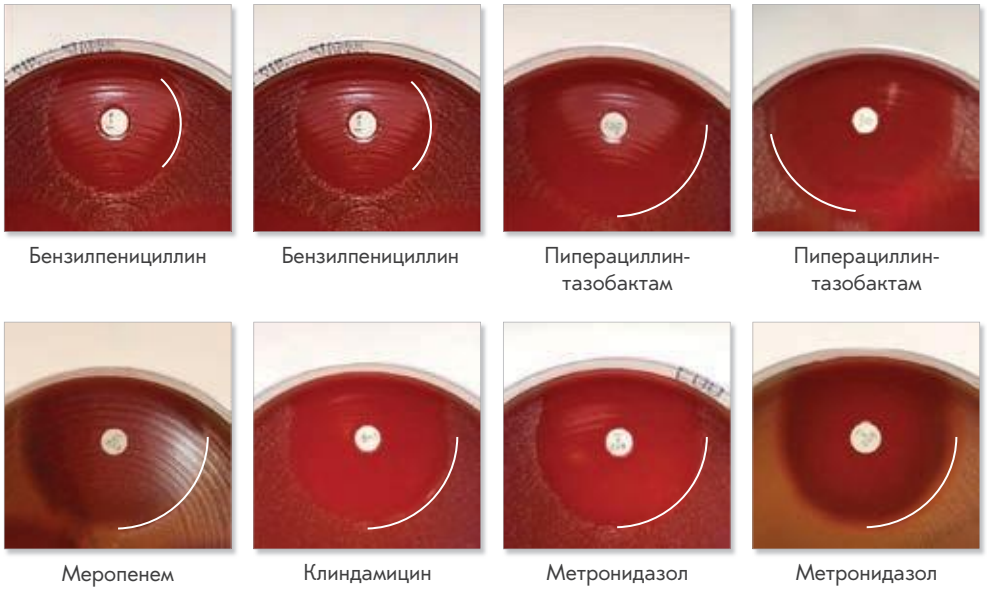


Рис. 1.30. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *Fusobacterium necrophorum*

подавления роста и обеспечения беспрепятственного роста следует использовать ограниченное количество дисков на чашке Петри. Для большинства видов анаэробных бактерий и антибиотиков на круглую чашку Петри диаметром 90 мм следует размещать 3 диска.

ii. Следует убедиться в соблюдении надлежащих условий хранения дисков с антибиотиками. Картриджи с дисками нельзя открывать до достижения ими комнатной температуры.

d. Инкубация

i. Необходимо регулярно проводить контроль анаэробной атмосферы независимо от метода ее получения.

При использовании анаэробных станций для контроля анаэробной атмосферы требуется регулярное техническое обслужива-



Рис. 1.31. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *Clostridium perfringens*



Рис. 1.32. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *Cutibacterium acnes*

C. acnes образует мелкие колонии на агаре для прихотливых анаэробных бактерий (FAA). Слабый рост может быть причиной недостаточного контраста при измерении зон подавления роста.

ние и технический контроль. На атмосферу и температуру внутри станции могут влиять частота загрузки и выгрузки чашек, а также количество чашек, находящихся внутри станции.

При использовании контейнеров для создания анаэробных условий следует убедиться в их герметичности.

Пограничные значения EUCAST и диапазоны допустимых значений валидированы только для 16–20 ч инкубации.

Продленная инкубация не допускается, так как может значительно повлиять на размер зоны подавления роста.

e. Измерение зон подавления роста
   i. Необходимо строго следовать вышеизложенным рекомендациям по измерению зон подавления роста для анаэробных бактерий. Иллюстрации с примерами измерения зон подавления роста приведены в Руководстве по учету результатов по определению чувствительности диско-диффузионным методом для анаэробных бактерий с использованием агара FAA.

2.12.9. Критерии контроля качества диско-диффузионного метода для определения чувствительности к антибиотикам с использованием агара для прихотливых анаэробных бактерий (FAA)

Таблица 1.28. Целевые и допустимые диапазоны значений диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 (NCTC 9343, DSM 2151, CCUG 4856T)

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для анаэробных бактерий (агар FAA). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

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]
Амоксициллин-клавулановая к-та[3,4]	***0,125***	***0,06–0,25***	2–1	***26***	***23–29***
Ампициллин-сульбактам[4,5]	***0,25***	***0,125–0,5***	10–10	***31***	***28–34***
Клиндамицин	1	0,5–2	2	***25***	***22–28***
Эртапенем	***0,125***	***0,06–0,25***	10	***36***	***33–39***
Имипенем	***0,06***	***0,03–0,125***	10	***41***	***38–44***
Меропенем	0,06–0,125	0,03–0,25	10	***35–36***	***32–39***
Метронидазол	0,5	0,25–1	5	32–33	29–36
Пиперациллин-тазобактам[4,6]	0,25	0,125–0,5	30–6	32	29–35

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] Установлено и одобрено EUCAST. Критерии CLSI для метода разведений в агаре (Бруцелла Агар) (CLSI, M100-S33, 2023) использовались в качестве референтных для разработки критериев EUCAST.
[3] Для определения МПК используется фиксированная концентрация амоксициллина-клавулановой кислоты 2 мг/л.
Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.
[4] *B. fragilis* ATCC 25285 является продуцентом бета-лактамазы. Для контроля бета-лактамного компонента следует использовать *C. perfringes* ATCC 13124.
[5] Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.
[6] Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.

Таблица 1.29. Целевые и допустимые диапазоны значений диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Clostridium perfringes* ATCC 13124 (NCTC 8237, CIP 103409, DSM 756, CCUG 1795T, CECT 376 T)

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для анаэробных бактерий (агар FAA). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

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]
Амоксициллин	***0,016–0,03***	***0,008–0,06***	–	**–**	**–**
Амоксициллин-клавулановая к-та[3,4]	***0,016–0,03***	***0,008–0,06***	2–1	***31***	***28–34***
Ампициллин	***0,016–0,03***	***0,008–0,06***	2	***32***	***29–35***
Ампициллин-сульбактам[4,5]	***0,016–0,03***	***0,008–0,06***	10–10	***35***	***23–29***
Бензилпенициллин	0,06	0,03–0,125	1 ЕД	***25***	***22–28***
Цефотаксим	–	–	5	***30***	***27–33***
Цефтриаксон	Ва	Ва	30	***34***	***31–37***
Клиндамицин	0,06	0,03–0,125	2	***23***	***20–26***
Эртапенем	Ва	Ва	10	***34***	***31–37***
Имипенем	Ва	Ва	10	***34***	***31–37***
Линезолид	***4***	***2–8***	10	***24***	***21–27***
Меропенем	***0,008***	***0,004–0,016***	10	***36***	***33–39***
Метронидазол	***2***	***1–4***	5	***23***	***20–26***
Пиперациллин-тазобактам[4,6]	***0,03–0,06***	***0,016–0,125***	30–6	***32***	***29–35***
Ванкомицин	***1***	***0,5–2***	5	***17***	***14–20***

[1] Рассчитано EUCAST.
[2] Установлено и одобрено EUCAST.
[3] Для определения МПК используется фиксированная концентрация амоксициллина-клавулановой кислоты 2 мг/л.
[4] *C. perfringes* ATCC 13124 не продуцирует бета-лактамазу. Для контроля ингибирующего компонента следует использовать *B. fragilis* ATCC 25285.
[5] Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.
[6] Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.

2.12.10. Контроль анаэробных условий при определении чувствительности анаэробных бактерий диско-диффузионным методом с использованием агара FAA

Контрольные исследования выполняются в соответствии с методологией EUCAST для анаэробных бактерий (агар FAA). Краткое описание методологии см. Раздел 2. Таблицы пограничных значений.

Таблица 1.30. Целевые и допустимые диапазоны значений диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Clostridium perfringens* DSM 25589 (NCTC 14679, CCUG 75076)

Антимикробный препарат	Содержание антибиотика в диске (мкг)	Пороговое значение[1]
Метронидазол	5	< 25

[1] Диаметр зоны подавления роста < 25 мм свидетельствует об отсутствии адекватных анаэробных условий. Это может существенно повлиять на рост и результаты определения чувствительности анаэробных бактерий.

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. ISO 20776–1 (2019) "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. Broth micro-dilution reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases
4. Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776–1-2022 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.
5. ISO 20776–2 (2021). Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 2: Evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices against reference broth micro-dilution.
6. Media preparation for EUCAST disk diffusion testing and for determination of MIC values by the broth microdilution method. Version 7.0 January 2022. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/
7. Antimicrobial susceptibility testing. EUCAST disk diffusion manual. Version 13.0. January 2025. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/
8. EUCAST disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing. Slide show. Version 13.0. January 2025. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/
9. EUCAST disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing. Reading guide. Version 11.0. January 2025. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 15.0, 2025. http://www.eucast.org
11. EUCAST disk diffusion methodology for rapidly growing anaerobic bacteria with QC v 1.0 2022. http://www.eucast.org
12. Disk diffusion Anaerobes Reading Guide Version 1.0, 2022 http://www.eucast.org

Раздел 2. Пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности бактерий к антибиотикам

Соответствуют критериям EUCAST, версия 15.0, действует с 01.01.2025

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 15.0) выделены синим цветом

2.1. **Пояснения**

1. Интерпретационные таблицы содержат пограничные значения МПК и соответствующие им пограничные значения диаметров зон подавления роста. Таблицы включают исправленные опечатки, пояснения, пограничные значения для новых препаратов и/или микроорганизмов, пересмотренные пограничные значения МПК и пересмотренные и новые пограничные значения диаметров зон подавления роста. Ячейки, содержащие изменения по отношению к предыдущей версии, выделены желтым цветом. Впервые добавленные или пересмотренные комментарии выделены подчеркиванием. Удаленные комментарии показаны с помощью перечеркнутого шрифта. Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 14) выделены синим цветом.

2. Информация по использованию, ограничениям использования ФК/ФД точек отсечения при установлении пограничных значений описаны отдельно в таблице «ФК/ФД точки отсечения».

3. Примечания, обозначенные цифрами, относятся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Примечания, обозначенные буквами, относятся к диско-диффузионному методу.

4. Названия антибиотиков, выделенные синим цветом шрифта, являются гиперссылками на пояснительные документы EUCAST. Подчеркнутые и выделенные синим цветом пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста являются гиперссылками на разделы сайта, содержащий базу данных EUCAST по распределению МПК и диаметров зон подавления роста.

5. Данный раздел также представлен в виде файла Excel, удобного для просмотра. Реализация всех функций файла Excel®, возможна только при использовании оригинального программного обеспечения Microsoft. Использование файла Excel дает возможность пользователям изменить таблицы в соответствии с перечнем 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.

6. Пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста используются для оценки результата по одной из трех категорий чувствительности:

- **Ч – Чувствительный при стандартном режиме дозирования:** микроорганизм оценивается как «*Чувствительный при стандартном режиме дозирования*» в том случае, если уровень активности антимикробного препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования.
- **У – Чувствительный при увеличенной экспозиции:** микроорганизм оценивается как «*Чувствительный при увеличенной экспозиции*»*, если уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путем коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции.
- **Р – Резистентный**: микроорганизм оценивается как «*Резистентный*» при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата.

7. Если не укзано обратное, пограничные значения применимы при всех показаниях. Информацию по видам и антимикробным препаратам при эндокардите см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.

8. «-» в таблицах пограничных значений указывает на то, что антимикробный препарат не применяется для лечения инфекций, вызванных данным микроорганизмом или группой микроорганизмов. Не следует проводить определение чувствительности. При необходимости оценки результата, оцените как резистентный без предшествующего исследования.

9. «НД» – не получено убедительных доказательств эффективности терапии инфекции, вызванной данным микроорганизмом. В таких ситуациях следуйте рекомендациям «Когда нет пограничных значений» (https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments).

10. Скрининговый тест предполагает использование одного антимикробного препарата для предсказания резистентности или чувствительности к одному или более антимикробным препаратам того же класса. Скрининговые тесты обычно бывают более чувствительными и/или надежными по сравнению с определе-

* Экспозиция отражает зависимость влияния антимикробного препарата на возбудителя в очаге инфекции от пути введения, дозы, интервала дозирования, продолжительности инфузии препарата, а также его распределения и пути выведения.

нием чувствительности к индивидуальному препарату. Использование скриниговых тестов часто уменьшает количество необходимых исследований при определении чувствительности, так как обеспечивает прогнозирование чувствительности и/или резистентности к нескольким препаратам. Рекомендации по дальнейшим действиям в зависимости от результатов скринингового теста описаны в столбце Примечание для каждого скринингового теста.

- **Отрицательный скрининговый тест:** значение МПК используемого для скрининга препарата меньше или равно или значение диаметра зоны подавления роста больше или равно пограничному значению для чувствительных штаммов. Не выявлено механизмов резистентности к исследуемому классу антимикробных препаратов.
- **Положительный скрининговый тест:** значение МПК используемого для скрининга препарата больше или значение диаметра зоны подавления роста меньше пограничного значения для резистентных штаммов. Выявлены механизмы резистентности к исследуемому классу антимикробных препаратов.

11. ECOFF (эпидемиологическая точка отсечения) это наибольшее значение МПК (или наименьшее значение диаметра зоны подавления роста) микроорганизма, не имеющего фенотипически выявляемых приобретенных механизмов резистентности, к препарату. Пограничные значения, приведенные в скобках, основаны на значениях ECOFF для соответствующих видов. Они используются для разграничения между микроорганизмами, обладающими и не обладающими приобретенными механизмами резистентности. Значения ECOFF не позволяют прогнозировать клиническую чувствительность, но в некоторых ситуациях и/или при комбинировании с другими активными антимикробными препаратами, возможность терапии может быть рассмотрена.

12. Пограничные значения, указанные в скобках, разграничивают изоляты, обладающие и не обладающие фенотипически определяемыми механизмами резистентности. Эти пограничные значения основаны на ECOFF, но так как могут использоваться более чем для одного вида, это значение может отражать наибольшее соответствие. Клинических доказательств эффективности монотерапии для таких препаратов недостаточно, однако по отдельным показаниям или в комбинации с другими активными препаратами или мерами они могут использоваться. Резистентные изоляты следует оценивать как Р (резистентный). Если результат определения чувствительности соответствует категории Ч или У, необходимо добавить комментарий, содержащий указанное выше предостережение.

13. Пограничное значение МПК для категории Ч ⩽ 0,001 мг/л – произвольное, выходящее за пределы шкалы измерений пограничное значение (и соответствующее ему значение диаметра зоны подавления роста «Ч ⩾ 50 мм»), которое позволяет оценить микроорганизмы «дикого типа» (микроорганизмы, не имеющие фенотипически выявляемых приобретенных механизмов резистентности к препарату) как «Чувствительные при увеличенной экспозиции» (У). Результаты определения чувствительности для этих комбинаций микроорганизм-антибиотик никогда не оцениваются как «Чувствительный при стандартном режиме дозирования» (Ч).

14. Результат определения чувствительности отдельных комбинаций микроорганизм-антибиотик может оказаться в диапазоне значений, которые невозможно интерпретировать однозначно. Такая ситуация определяется в настоящее время как «Зона технической неопределенности» (ЗТН). ЗТН представляет собой значение МПК и/или интервал значений диаметров зон подавления роста, при которых клиническая интерпретация является сомнительной. Более подробная информация о ЗТН и рекомендуемых действиях при получении результатов, соответствующих ЗТН, см. лист «Техническая неопределенность».

15. Для упрощения чтения таблиц, значения для категории «Чувствительный при увеличенной экспозиции» (У) не приводятся. К категории «У» 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 «Чувствительный при увеличенной экспозиции» будут соответствовать значения МПК 2–8 (формально > 1–8) мг/л; для диаметров зон подавления роста Ч ⩾ 22 мм и Р < 18 мм, категории «Чувствительный при увеличенной экспозиции» соответствуют значения 18–21 мм.

16. При определении чувствительности *Escherichia coli* к фосфомицину, *Stenotrophomonas maltophilia* к триметоприму-сульфаметоксазолу, *S. aureus* к бензилпенициллину, энтерококков к ванкомицину, *Aeromonas* spp., *Achromobacter xylosoxidans* и *Burkholderia pseudomallei* к триметоприму-сульфаметоксазолу и для всех случаев определения чувствительности анаэробных бактерий 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 Части I, раздел I.

17. Для определения МПК в отношении непривередливых микроорганизмов, за некоторым исключением, рекомендуется использовать референтный метод микроразведений в бульоне в соответствии с международным стандартом ISO. Для привередливых микроорганизмов следует пользоваться той же методологией, но с использованием бульона МХ-П (бульон Мюллера-Хинтон с добавлением лизированной лошадиной крови и бета-НАД), см. Часть I, раздел I. Точность коммерчески доступных суррогатных методов определения МПК является ответственностью производителя, а контроль качества получаемых результатов – ответственностью пользователя.

18. Согласно международной конвенции для определения МПК используются последовательные дву-

кратные разведения, выше и ниже концентрации 1 мг/л. При этом концентрации ниже 0,25 мг/л выражаются дробными числами с множеством десятичных знаков. Во избежание использования таких чисел в Рекомендациях используется следующий формат (выделены жирным шрифтом): 0,125→**0,125**, 0,0625→**0,06**, 0,03125→**0,03**, 0,015625→**0,016**, 0,0078125→**0,008**, 0,00390625→**0,004** и 0,001953125→**0,002** мг/л.

19. Определения «неосложненных ИМП» и «Инфекций, источником которых являются мочевые пути», используемые вместе с пограничными значениями в Рекомендациях:

- **Неосложненные ИМП:** острые, спорадические или рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей (неосложненные циститы) при отсутствии известных значимых анатомических и функциональных нарушений мочевых путей или сопутствующих заболеваний.
- **Инфекции, источником которых являются мочевые пути (источник инфекции – мочевые пути)**: Инфекции, происходящие из мочевых путей, но не ограничивающиеся ими, включая острый пиелонефрит и инфекции кровотока, кроме тяжелого сепсиса. Для пероральных препаратов пограничные значения применимы при нетяжелых инфекциях и для пероральной ступенчатой терапии.

Аббревиатура

НП – не применимо.

Ва – в процессе валидации.

Рекомендации по использованию таблиц пограничных значений

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда:
Инокулюм:
Инкубация:
Учет результатов:
Контроль качества:

Параметры определения МПК и рекомендации по проведению контроля качества по методологии EUCAST

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 по методологии EUCAST

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

Произвольное значение за пределами шкалы измерений для оценки микроорганизмов «дикого типа» как «Чувствительные при увеличенной экспозиции»(У)».

Значения для категории У не указаны. К категории У относятся значения, находящиеся в интервале между пограничными значениями категорий Ч и Р. Если пограничные значения категорий Ч и Р равны, то категории У не существует.
Антибиотик A: нет категории У
Антибиотик B: У 4 мг/л, 23–25 мм
Антибиотик H: У: 1–2 мг/л, 24–29 мм

Зона технической неопределенности
См. специальную информацию по оценке технической неопределенности при определении чувствительности к антибиотикам.

Антимикробный препарат	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Примечания, обозначенные цифрами, относятся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Примечания, обозначенные буквами, относятся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
Антимикробный препарат A	1[1]	1[1]		X	20[A]	20[A]		**1.** Примечание, являющееся общим комментарием и/или относящееся к пограничным значениям МПК.
Антимикробный препарат B	2[2]	4		Y	26	23		**2.** Новый комментарий ~~Удаленный комментарий~~
Антимикробный препарат C	0,001	8		X	50	18		
Антимикробный препарат D, *S. aureus*	НД	НД			НД	НД		
Антимикробный препарат E	-	-			-	-		**A.** Комментарий для пограничных значений ДДМ
Антимикробный препарат F	Ва	Ва			Ва	Ва		
Антимикробный препарат G (только скрининг)	НП	НП		Y	25	25		
Антимикробный препарат H	0,5	2		Z	30	24		
Антимикробный препарат I	(8)[1]	(8)[1]		30	(18)[A]	(18)[A]		

Скрининговый тест используется для прогнозирования резистентности или чувствительности к одному или более антимикробным препаратам того же класса

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

Не применимо (только пограничное значение для скрининга диско-диффузионным методом)

Изменения по сравнению с предыдущей версией выделены желтым цветом

Пограничные значения не определены. Определение чувствительности проводить не рекомендуется

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

Гиперссылки на пояснительные документы EUCAST, выделены синим цветом

Пограничные значения, приведенные в скобках, используются для дифференциации микроорганизмов, обладающих и не обладающих приобретенными механизмами резистентности (см. Пояснения)

Не получено убедительных доказательств эффективности терапии инфекции, вызванной данным микроорганизмом или группой микроорганизмов

В процессе валидации

Таблица 2.1. Режимы дозирования, использованные при установлении клинических пограничных значений

Пограничные значения EUCAST установлены с учетом нижеследующих режимов дозирования антимикробных препаратов. Данные режимы дозирования одобрены Европейским медицинским агенством (European Medicines Agency, EMA). Альтернативные режимы дозирования могут обеспечивать эквивалентною экспозицию. Данная информация не должна рассматриваться как исчерпывающее руководство для выбора режима дозирования в клинической практике и не заменяет конкретные локальные, национальные или региональные рекомендации по дозированию. Дозы могут варьировать в зависимости от показаний. Однако, если национальная практика значительно отличается от перечисленного ниже, пограничные значения EUCAST могут оказаться не применимыми. Ситуации, когда используются меньшие стандартные и высокие дозы антибиотиков, должны обсуждаться на локальном или региональном уровнях. Информация о пограничных значениях EUCAST и режимах дозирования в особых ситуациях и при инфекциях в очагах, сложных для антимикробной терапии, приведена под таблицей «Режимы дозирования».

Неосложненные ИМП: острые спорадические и рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей (неосложненные циститы) при отсутствии значимых известных анатомических или функциональных нарушений мочевых путей или сопутствующих заболеваний.

Пенициллины	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Бензилпенициллин	0,6 г (1 млн МЕ) × 4 в/в	1,2 г (2 млн МЕ) × 6 в/в		**Менингит:** 2, 4 г (4 MU) × 6 в/в ~~Менингит, вызванный *S. pneumoniae*:~~ ~~для дозы 2,4 г (4 млн МЕ) × 6 в/в: изоляты с МПК ⩽ 0,06 мг/л – Ч~~ ~~**Пневмония, вызванная *S. pneumoniae*: клиническая интерпретация проводится с учетом режима дозирования:**~~ ~~для дозы 1,2 г (2 млн МЕ) × 4 в/в: изоляты с МПК ⩽ 0,5 мг/л – Ч;~~ ~~для дозы 2,4 г (4 млн МЕ) × 4 в/в или 1,2 г (2 млн МЕ) × 6 в/в: изоляты с МПК ⩽ 1 мг/л – Ч;~~ ~~для дозы 2,4 г (4 млн МЕ) × 6 в/в: изоляты с МПК ⩽ 2 мг/л – Ч.~~
Ампициллин	2 г × 3 в/в	2 г × 4 в/в		**Менингит:** 2 г × 6 в/в
Ампициллин-сульбактам в/в	(2 г ампициллина + 1 г сульбактама) × 3 в/в	(2 г ампициллина + 1 г сульбактама) × 4 в/в		
Ампициллин-сульбактам перорально	Нет	Нет	0,75 г × 2 в/в	
Амоксициллин в/в	1 г × 3–4 в/в	2 г × 6 в/в		**Менингит:** 2 г × 6 в/в
Амоксициллин перорально	0,5 г × 3 внутрь	0,75 г – 1 г × 3 внутрь	0,5 г × 3 внутрь	-
Амоксициллин-клавулановая кислота в/в	(1 г амоксициллина + 0,2 г клавулановой кислоты) × 3–4 в/в	(2 г амоксициллина + 0,2 г клавулановой кислоты) × 3 в/в		
Амоксициллин-клавулановая кислота перорально	(0,5 г амоксициллина + 0,125 г клавулановой кислоты) × 3 внутрь	(0,875 г амоксициллина + 0,125 г клавулановой кислоты) × 3 внутрь	(0,5 г амоксициллина + 0,125 г клавулановой кислоты) × 3 внутрь	Для оценки чувствительности к амоксициллину-клавулановой кислоте установлены разные пограничные значения для системных инфекций и неосложненных ИМП. При формировании ответа о чувствительности к амоксициллину-клавулановой кислоте при неосложненных ИМП должно быть четко указано, что категория чувствительности применима только при неосложненных ИМП.
Пиперациллин	4 г × 4 в/в	4 г × 4 в/в в виде продленной инфузии в течение 3 ч		Высокая доза при более серьезных инфекциях.
Пиперациллин-тазобактам	(4 г пиперациллина + 0,5 г тазобактама) × 4 в/в или 3 в виде продленной инфузии в течение 4 ч	(4 г пиперациллина + 0,5 г тазобактама) × 4 в/в в виде продленной инфузии в течение 3 ч		Более низкая доза (4 г пиперациллина + 0,5 г тазобактама) × 3 в/в является адекватной при лечении некоторых инфекций, таких как ИМП, интраабдоминальные инфекции, «диабетическая стопа»), но не для инфекций, вызванных изолятами, резистентными к цефалоспоринам III поколения.
Тикарциллин-клавулановая кислота	(3 г тикарциллина + 0,1–0,2 г клавулановой кислоты) × 4 в/в	(3 г тикарциллина + 0,1 г клавулановой кислоты) × 6 в/в		-
Темоциллин	2 г × 2 в/в	2 г × 3 в/в		Режим дозирования 2 г × 2 в/в используется для лечения неосложненных ИМП, вызванных бактериями, имеющими механизмы резистентности к бета-лактамам.

Пенициллины	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Феноксиметил-пенициллин	0,5–2 г × 3–4 внутрь в зависимости от вида мо и/или типа инфекции	Нет		
Оксациллин	1 г × 4 в/в	Доза зависит от показаний		
Клоксациллин	0,5 г × 4 внутрь или 1 г × 4 в/в	Доза зависит от показаний		**Менингит:** 2 г × 6 в/в
Диклоксациллин	0,5–1 г × 4 внутрь или 1 г × 4 в/в	Доза зависит от показаний		
Флуклоксациллин	1 г × 3 внутрь или 2 г × 4 в/в (или 1 г × 6 в/в)	Доза зависит от показаний		**Менингит:** 2 г × 6 в/в
Мециллинам перорально (пивмециллинам)	Нет	Нет	0,2–0,4 г × 3 внутрь	

Цефалоспорины	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Цефаклор	0,25–0,5 г × 3 внутрь в зависимости от вида мо и/или типа инфекции	1 г × 3 внутрь		***S. aureus***: минимальная доза 0,5 г × 3
Цефадроксил	0,5–1 г × 2 внутрь	Нет	0,5–1 г × 2 внутрь	
Цефалексин	0,25–1 г × 2–3 внутрь	Нет	0,25–1 г × 2–3 внутрь	
Цефазолин	1 г × 3 в/в	Нет		*S. aureus*: только высокая доза
Цефепим	1 г × 3 в/в или 2 г × 2 в/в	2 г × 3 в/в		**Серьезные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*:** 2 г × 3 в виде продленной 4-часовой инфузии ***S. aureus:*** только высокая доза
Цефепим-сульбактам	(1 г + 1 г сульбактама) × 3 в/в или 2 г цефепима + 2 г сульбактама) × 2 в/в[1]	(2 г цефепима + 2 г сульбактама) × 3 в/в[2]		**1.** Инструкция по применению лекарственного препарата Цефепим+[Сульбактам]. 2018. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=28b026b9-e979-4e34-a829-cc96912b78a7&t=target= **2.** Методические рекомендации Российской общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Общественной организации «Российский Сепсис Форум», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов». Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (Обновление 2024 г.). https://www.vair-journal.com/jour/article/view/1211/797 Превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением врачебной комиссии.
Цефепим-энметазобактам **(ИМП)** Цефепим-энметазобактам **(нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию)**	(2 г цефепима + 0,5 г энметазобактама) × 3 в/в в течение 2 ч (2 г цефепима + 0,5 г энметазобактама) × 3 в/в в течение 4 ч			
Цефидерокол	2 г × 3 в/в в течение 3 ч	Нет		-
Цефиксим	0,2–0,4 г × 2 внутрь	Нет	0,2–0,4 г × 2 внутрь	**Неосложненная гонорея:** 0,4 г внутрь однократно
Цефотаксим	1 г × 3 в/в	2 г × 3 в/в		**Менингит:** 2 г × 4 в/в ***S. aureus***: только высокая доза
Цефподоксим	0,1–0,2 г × 2 внутрь	Нет	0,1–0,2 г × 2 внутрь	

Продолжение таблицы 2.1

Цефалоспорины	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Цефтаролин	0,6 г × 2 в/в в течение 1 часа	0,6 г × 3 в/в в течение 2 часов		***S. aureus* при осложненных инфекция кожи и подкожных структур:** имеются отдельные ФК/ФД доказательства возможной эффективности цефтаролина в высокой дозе при лечении инфекций, вызванных изолятами с МПК 4 мг/л.
Цефтазидим	1 г × 3 в/в	2 г × 3 в/в или 1 г × 6 в/в		-
Цефтазидим-авибактам	(2 г цефтазидима + 0,5 г авибактама) × 3 в/в в течение 2 часов			
Цефтибутен	0,4 г × 1 внутрь	Нет		
Цефтобипрол	0,5 г × 3 в/в в течение 2 часов	Нет		
Цефтолозан-тазобактам **(интра-абдоминальные инфекции и ИМП)**	(1 г цефтолозана + 0,5 г тазобактама) × 3 в/в в течение 1 часа	Нет		
Цефтолозан-тазобактам **(нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию)**	(2 г цефтолозана + 1 г тазобактама) × 3 в/в в течение 1 часа	Нет		
Цефтриаксон	2 г × 1 в/в	2 г × 2 в/в или 4 г 1 в/в		**Менингит:** 2 г × 2 в/в или 4 г × 1 в/в ***S. aureus*:** только высокая доза **Неосложненная гонорея:** 0,5–1 г в/м однократно
Цефуроксим в/в	0,75 г × 3 в/в	1,5 г × 3 в/в		-
Цефуроксим перорально	0,25 г × 2 внутрь	0,5 г × 2 внутрь	0,25 г × 2 внутрь	

Карбапенемы	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Дорипенем	0,5 г × 3 в/в в течение 1 ч	1 г × 3 в/в в течение 1 ч		Для лечения НП/НП-ИВЛ*, вызванной грамотрицательными неферментирующими бактериями (*Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.) следует использовать режим дозирования 1 г × 3 в/в в течение 4 ч
Эртапенем	1 г × 1 в/в в течение 30 минут	Нет		
Имипенем	0,5 г × 4 в/в в течение 30 минут	1 г × 4 в/в в течение 30 минут		-
Имипенем-релебактам	(0,5 г имипенема + 0,25 г релебактама) × 4 в/в в течение 30 минут	Нет		-
Меропенем	1 г × 3 в/в в течение 30 минут	2 г × 3 в/в в течение 3 часов	_	**Менингит:** 2 г × 3 в/в в течение 30 минут (или 3 часов)
Меропенем-ваборбактам	(2 г меропенема + 2 г ваборбактама) × 3 в/в в течение 3 часов		_	-
Биапенем	0,3–0,6 г × 2 в/в (в течение 3 ч)	0,6 × 3 в/в (в течение 3 ч)	_	**1.** Методические рекомендации Российской общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Общественной организации «Российский Сепсис Форум», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов». Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (Обновление 2024 г.). https://www.vair-journal.com/jour/article/view/1211/797 Превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением врачебной комисии.

* НП/НП-ИВЛ – нозокомиальная пневмония / нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ.

Монобактамы	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Азтреонам	1 г × 3 в/в	2 г × 4 в/в		**Серьезные инфекции, вызванные *P. aeruginosa*:** 2 г × 3 в виде продленной 3-часовой инфузии
Азтреонам-авибактам	(2 г азтреонама+ 0,67 г авибактама) × 1 затем (1,5 г азтреонама + 0,5 г авибактама) × 4 в/в в течение 3 ч			

Фторхинолоны	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Ципрофлоксацин	0,5 г × 2 внутрь или 0,4 г × 2 в/в	0,75 г × 2 внутрь или 0,4 г × 3 в/в		**Менингит:** 0,4 г × 3 в/в
Делафлоксацин	0,45 г × 2 внутрь или 0,3 г 2 в/в	Нет		-
Левофлоксацин	0,5 г × 1 внутрь или 0,5 г × 1 в/в	0,5 г × 2 внутрь или 0,5 г × 2 в/в		
Моксифлоксацин	0,4 г × 1 внутрь или 0,4 г × 1 в/в	Нет		**Менингит:** 0,4 г × 1 в/в
Норфлоксацин	Нет	Нет	0,4 г × 2 внутрь	
Офлоксацин	0,2 г × 2 внутрь или 0,2 г × 2 в/в	0,4 г × 2 внутрь или 0,4 г × 2 в/в		-

Аминогликозиды	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Амикацин	25–30 мг/кг × 1 в/в	Нет		-
Гентамицин	6–7 мг/кг × 1 в/в	Нет		-
Нетилмицин	6–7 мг/кг × 1 в/в	Нет		-
Тобрамицин	6–7 мг/кг × 1 в/в	Нет		-

Гликопептиды и липопептиды	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Далбаванцин	1 г × 1 в/в в течение 30 минут в 1-й день При необходимости 0,5 г × 1 в/в в течение 30 минут на 8-й день	Нет		
Оритаванцин	1,2 г × 1 (однократно) в/в в течение 3 часов	Нет		
Тейкопланин	0,4 г × 1 в/в	Дозы зависят от показаний		
Телаванцин	10 мг/кг × 1 в/в в течение 1 часа	Нет		
Ванкомицин	0,5 г × 4 в/в или 1 г × 2 в/в или 2 г × 1 в виде продленной инфузии	Нет	_	С учетом массы тела. Дозирование должно выполняться на основании терапевтического лекарственного мониторинга.

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Азитромицин	0,5 г × 1 внутрь или 0,5 г × 1 в/в	Нет		**Неосложненная гонорея:** 2 г внутрь однократно
Кларитромицин	0,25 г × 2 внутрь	Дозы зависят от показаний		В некоторых странах доступно использование кларитромицина в/в (0,5 г × 2), что является принципиально важным при лечении пневмонии.
Эритромицин	0,5 г × 2–4 внутрь или 0,5 г × 2–4 в/в	Дозы зависят от показаний		
Рокситромицин	0,15 г × 2 внутрь	Нет		
Клиндамицин	0,3 г × 2 внутрь или 0,6 г × 3 в/в	Дозы зависят от показаний		Режим высокой экспозиции относится к тяжести инфекции или экспозиции препарата в очаге инфекции.
Хинупристин-далфопристин	7,5 мг/кг × 2 в/в	Дозы зависят от показаний		

Окончание таблицы 2.1

Тетрациклины	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Доксициклин	0,1 г × 1 внутрь	Дозы зависят от показаний		
Миноциклин	0,1 г × 2 внутрь	Нет		
Тетрациклин	0,25 г × 4 внутрь	Дозы зависят от показаний		
Тигециклин	0,1 г нагрузочная доза, затем по 50 мг × 2 в/в	Нет		
Эравациклин	1 мг/кг × 2 в/в	Нет		

Оксазолидиноны	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Линезолид	0,6 г × 2 внутрь или 0,6 г × 2 в/в	Нет		**Менингит:** 0,6 г × 2 в/в
Тедизолид	0,2 г × 1 внутрь или 0,2 г 1 в/в	Нет		

Другие антимикробные препараты	Стандартная доза	Высокая доза	Цистит	Особые ситуации
Хлорамфеникол	1 г × 4 внутрь или 1 г × 4 в/в	2 г × 4 внутрь или 2 г × 4 в/в	_	**Менингит:** 2 г × 4 в/в
Колистин	4,5 млн МЕ × 2 в/в с нагрузочной дозой до 9 млн МЕ	Нет		
Даптомицин **(оИКМТ** без сопутствующей бактериемии, вызванной *S. aureus*)**	4 мг/кг × 1 в/в	Нет		
Даптомицин **(оИКМТ**, сопровождающиеся сопутствующей бактериемией *S. aureus*; инфекционным эндокардитом правых отделов сердца, вызванным *S. aureus*)**	6 мг/кг × 1 в/в	Нет		**Энтерококковые инфекции кровотока и эндокардиты, см.** http://www.eucast.org/guidance_documents/.
Фидаксомицин	0,2 г × 2 перорально	Нет		
Фосфомицин в/в	16–18 г/день в 3–4 приема	Дозы зависят от показаний		
Фосфомицин перорально	Нет	Нет	3 г × 1 внутрь однократно	
Фузидовая кислота	0,5 г × 2 внутрь или 0,5 г × 2 в/в	Дозы зависят от показаний		
Лефамулин	0,15 г × 2 в/в или 0,6 г × 2 перорально	Нет		
Метронидазол	0,4 г × 3 внутрь или 0,4 г × 3 в/в	Дозы зависят от показаний		
Нитрофурантоин	Нет	Нет	50–100 мг × 3–4 внутрь	Дозирование зависит от лекарственной формы.
Нитроксолин	Нет	Нет	0,25 г × 3 внутрь	
Рифампицин	0,6 г × 1 внутрь или 0,6 г × 1 в/в			
Спектиномицин	2 г × 1 в/м	Нет	-	-
Триметоприм	Нет	Нет	0,16 г × 2 внутрь	
Триметоприм-сульфаметоксазол	(0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфаметоксазола) × 2 внутрь или (0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфаметоксазола) × 2 в/в	(0,24 г триметоприма + 1,2 г сульфаметоксазола) × 2 внутрь или (0,24 г триметоприма + 1,2 г сульфаметоксазола) × 2 в/в	(0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфаметоксазола) × 2 внутрь	**Менингит**: (5 мг/кг до 0,48 г триметоприма + 25 мг/кг до to 2,4 г сульфаметоксазола) × 3 в/в

** оИКМТ – осложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Информация о пограничных значениях и режимах дозирования в особых ситуациях и при инфекциях в очагах, сложно доступных для антимикробной терапии

Пограничные значения установлены EUCAST с учетом стандартной и, если применимо, повышенной экспозиции антимикробных препаратов. Данные режимы дозирования, за исключением цефепима-сульбактама и биапенема, одобрены Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA) (информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов, одобренных EMA) или, особенно для «старых» антимикробных препаратов, основаны на дозах, которые наиболее часто используются в европейских странах. Для отдельных наиболее часто встречающихся инфекций или инфекций, тяжесть которых требует повышенного внимания, EUCAST установил дополнительные рекомендации по дозированию (например, инфекции мочевых путей) и/или дополнительные пограничные значения (например, менингиты).

Кроме того, в ряде других ситуаций – локализация или тип инфекции – воздействие антимикробного препарата на микроорганизм также может быть затруднено или нарушено и для обеспечения необходимой экспозиции может потребоваться увеличение дозы или изменение пути введения. Эти ситуации включают, но не ограничиваются следующими: эндокардит, инфекции костей и суставов, абсцессы центральной нервной системы.

Так как EUCAST – это комитет по установлению пограничных значений, он не дает рекомендаций по дозированию или другому лечению в таких ситуациях, но приводит специфические пограничные значения для сложных инфекций, где это применимо. Для получения дополнительной информации по дозированию антибиотиков в сложных ситуациях следует обратиться к учебной литературе, национальным и международным руководствам по терапии.

Дополнительно к этим клиническим ситуациям, выявление редких механизмов резистентности может потребовать индивидуальных нестандартных терапевтических подходов; такая терапия до сих пор является предметом обсуждения в профессиональных сообществах. Примерами являются *S. aureus* с пограничной резистентностью к оксациллину (boredeline oxacillin resistant *S. aureus*, BORSA), энтерококки с вариабельной чувствительностью к ванкомицину, KPC-продуцирующий *A. baumannii*. Специфические рекомендации по тестированию *in vitro* и выбору надлежащего антимикробного препарата в таких ситуациях в настоящее время отсутствуют.

2.2. Как работать с зоной технической неопределенности при определении чувствительности к антибиотикам

Все измерения подвержены влиянию случайных и, иногда, систематических вариаций. Лаборатория должна стремиться исключить систематические вариации и максимально уменьшить случайные. Определение чувствительности к антимикробным препаратам (АМП), независимо от метода, не является исключением.

EUCAST стремится минимизировать вариации, разрабатывая стандартизированные параметры методов определения МПК и ДДМ и избегая установления пограничных значений, которые серьезно влияют на воспроизводимость результатов исследования. Вариации в определении чувствительности к АМП дополнительно могут быть уменьшены путем установления более строгих стандартов для производителей материалов, используемых при определении чувствительности (бульон, агар, диски с антибиотиками) и критериев контроля качества производственных процессов и лабораторной практики.

Ошибочно полагать, что определение МПК решит все проблемы. Измерения МПК также подвержены вариациям, и однократно полученное значение МПК автоматически не является корректным. Даже при использовании эталонного метода значения МПК, полученные в разные дни и разными исполнителями, могут варьировать. Значение МПК 1,0 мг/л в наилучших обстоятельствах следует рассматривать как значение, находящееся в интервале от 0,5 до 2,0 мг/л, хотя вероятность получения этих трех значений разная и будет варьировать в зависимости от штаммов и антибиотиков. Нередко выявляются и проблемы с коммерческими системами, включая качество дисков и сред для диско-диффузионного метода, коммерческих панелей для метода микроразведений в бульоне, расходных материалов для градиентного метода и полуавтоматических устройств определения чувствительности к АМП.

Несмотря на простоту и эффективность определения чувствительности для большинства видов бактерий и АМП, существуют проблемные области, даже при выполнении исследования в условиях высокой стандартизации. Важно, чтобы лаборатории были предупреждены о них, а также о неопределенности при установлении категорий чувствительности. Анализ данных, собранных за последние годы (http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/calibration_and_validation/), позволил выявить ситуации, названные **«зонами технической неопределенности (ЗТН)»**. ЗТН является **предупреждением для персонала лабораторий** о том, что существует неопределенность, которую необходимо устранить, прежде чем сообщать о результатах определения чувствительности лечащим врачам. ЗТН не является категорией чувствительности и не избавляет лабораторию от необходимости интерпретации результатов определения чувствительности.

Далее приведены варианты действий в случаях, когда значение МПК или диаметр зоны подавления роста находятся в ЗТН. Независимо от возможности консультации с лечащим врачом, выбор необходимых действий будет зависеть от типа образца (напр., кровь или моча), количества доступных альтернативных АМП для терапии, тяжести заболевания.

Повторить исследование

Имеет значение ТОЛЬКО в том случае, если есть основания предполагать возможность технической ошибки при первичном определении чувствительности к АМП. Надлежащая лабораторная практика – повторить исследование одновременно с подтверждением результатов другим методом. При определении МПК результат также может оказаться в ЗТН. В этом случае первичный и альтернативный тесты могут указывать как на результат, так и на ЗТН. В этом случае следует интерпретировать результат в соответствии с пограничными значениями и сообщить лечащему врачу.

Выполнить альтернативное исследование (определение МПК или генотипический тест)

Имеет значение, если согласно результатам определения чувствительности, имеется всего лишь несколько альтернативных АМП для терапии. Если изолят характеризуется множественной резистентностью, рекомендуется определить МПК для нескольких АМП, по-возможности включая новые комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз и колистин для грамотрицательных бактерий. В некоторых случаях может потребоваться выявление механизмов устойчивости генотипическими или фенотипическими методами для получения дополнительной информации, которая может иметь значение и для принятия эпидемиологических решений. При определении МПК результат также может оказаться в ЗТН. В этом случае следует интерпретировать результат в соответствии с пограничными значениями и включить в отчет лечащему врачу.

Снизить категорию чувствительности

Допустимо понизить категорию чувствительности (с Ч до У, с У до Р или с Ч до Р), при наличии в отчете данных о чувствительности изолята к другим препаратам, которые могут использоваться для терапии. Однако отчет о результатах определения чувствительности должен включать комментарий, а изолят сохранен для последующего исследования.

Включить сообщение о неопределенности в отчет

Во многих лабораториях другого профиля включение в отчет информации о неопределенности сообщаемого результата является общепринятой практикой. Это может быть решено несколькоими альтернативными способами:

- Отметить результат, попавший в ЗТН, как «неопределенный»: оставить поле интерпретации пустым и добавить комментарий.
- Настроить в ЛИС возможность устанавливать сноску или примечание (вместо Ч, У или Р) на

комментарий поясняющий, что означает неопределенность.
- Определить категорию чувствительности в соответствии с пограничными значениями, но включить информацию о технических трудностях и/или неопределенности интерпретации. Во многих случаях результат «Р» вызывает меньше сомнений, чем другие варианты, особенно при наличии альтернативных АМП для терапии. Не следует сообщать результат как «Ч», если не будет получено подтверждение этого результата.
- В серьезных ситуациях свяжитесь с лечащими врачами для объяснения ситуации и обсуждения результатов.

Не включайте неопределенный результат в отчет

При наличии нескольких альтернативных препаратов для терапии или невозможности своевременного разрешения неопределенности интерпретации, результат, соответствующий ЗТН, лучше всего не включать в отчет или понизить для него категорию чувствительности (см. выше).

Зона технической неопределенности обычно указывается как определенное значение МПК или диапазон диаметров зон подавления роста в 2–4 мм. ЗТН приведены только в тех случаях, если для этого есть серьезные основания. Отсутствие ЗТН (МПК и/или зоны подавления роста) означает, что в настоящее время необходимость в предупреждении отсутствует. ЗТН также подвергаются регулярному пересмотру, новые ЗТН могут быть добавлены по мере появления дополнительной информации.

Таблица 2.2. *Enterobacterales. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и ожидаемые фенотипы | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1; для мециллинама и фосфомицина используется метод разведений в агаре)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон (для цефидерокола см. http://www.eucast.org/guidance_documents/)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности диско-диффузионным методом».
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента дисков с комбинациями бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

*** В соответствии с недавно выполненными таксономическими исследованиями определение семейства Enterobacteriaceae было сужено. Отдельные члены, ранее входившие в состав семейства, включены в другие семейства внутри порядка *Enterobacterales*. Приведенные в данной таблице пограничные значения, применимы ко всем членам порядка *Enterobacterales*.**

Пенициллины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Бензилпенициллин	-	-			-	-		**1.** Рекомендации по имплементации новых пограничных значений для аминопенициллинов – см. https://www.eucast.org/eucastguidencedocuments/.
Ампициллин в/в[1]	8	8		**10**	14[A]	14[A]		**2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л.
Ампициллин перорально (только цистит)[1]	8	8		**10**	14[A]	14[A]		**3/D.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.
Ампициллин-сульбактам в/в[1]	8[2]	8[2]		**10–10**	14[A]	14[A]		**4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л.
Ампициллин-сульбактам (только цистит)[1]	8[2]	8[2]		**10–10**	14[A]	14[A]		**5.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л.
Амоксициллин в/в[1]	8	8		-	Прим.[B]	Прим.[B]		**6.** Референтный метод определения чувствительности к мециллинаму – метод разведений в агаре.
Амоксициллин перорально (источник инфекции – мочевые пути)[1]	0,001	8		-	Прим.[C]	Прим.[C]		**A.** Не следует учитывать тонкий рост внутри зоны подавления роста, который может выявляться при использовании некоторых партий агара Мюллера-Хинтон.
Амоксициллин перорально (только цистит)[1]	8	8		-	Прим.[B]	Прим.[B]		**B.** Чувствительность оценивается по ампициллину (в/в и перорально).
Амоксициллин перорально (другие инфекции)[1]	(0,001)[3]	(8)[3]		-	Прим.[D,E]	Прим.[D,E]		**C.** Изоляты, чувствительные к ампициллину (в/в и перорально), следует оценивать как «Чувствительные при увеличенной экспозиции» (У) к «амоксициллину перорально (источник инфекции – мочевые пути)». Изоляты, резистентные к ампициллину (в/в и перорально), следует оценивать как резистентные к «амоксициллину перорально (источник инфекции – мочевые пути)».
Амоксициллин-клавулановая кислота в/в[1]	8[4]	8[4]		**20–10**	19[A]	19[A]	19–20	**E.** Изоляты, чувствительные к ампициллину, не имеюту фенотипически выявляемых механизмов резистентности, и «амоксициллин перорально, другие инфекции)» может быть использован в режиме повышенной экспозиции в составе комбинированной терапии (**Примечание 3/D**). Изоляты, резистентные к ампициллину, должны быть оценены как резистентные.
Амоксициллин-клавулановая кислота перорально (источник инфекции – мочевые пути)[1]	0,001[4]	8[4]		**20–10**	50[A]	19[A]	19–20	**F.** Изолированные колонии внутри зоны подавления роста не учитываются.
Амоксициллин-клавулановая кислота перорально (только цистит)[1]	32[4]	32[4]		**20–10**	16[A]	16[A]		
Амоксициллин-клавулановая кислота перорально (другие инфекции)[1]	(0,001)[3,4]	(8)[3,4]		**20–10**	(50)[A,D]	(19)[A,D]	19–20	

Продолжение таблицы 2.2. Enterobacterales

Пенициллины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Пиперациллин	8	8		**30**	20	20		
Пиперациллин-тазобактам	8[4]	8[4]	16	**30–6**	20	20	19	
Тикарциллин-клавулановая кислота	8[3]	16[3]		**75–10**	23	20		
Темоциллин **(источник инфекции – мочевые пути)**, *E. coli*, *Klebsiella* spp. (кроме *K. aerogenes*) и *P. mirabilis*	0,001	16		**30**	50[F]	17[F]		
Феноксиметилпенициллин	-	-			-	-		
Оксациллин	-	-			-	-		
Клоксациллин	-	-			-	-		
Диклоксациллин	-	-			-	-		
Флуклоксациллин	-	-			-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) **(только цистит)**, *E. coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Raoultella* spp., *Enterobacter* spp. и *P. mirabilis*	8[6]	8[6]		**10**	15[F]	15[F]		

Цефалоспорины[1,1a]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор (только цистит)	НД	НД			НД	НД		**1.** Пограничные значения цефалоспоринов для Enterobacterales позволяют выявить все клинически значимые механизмы резистентности (включая продукцияю ESBL и плазмидно-кодируемые AmpC). При использовании данных пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие ESBL, могут быть оценены как чувствительные к цефаолспоринам III-IV поколений. В этом случае изменения категории чувствительности не требуется. То есть присутствие или отсутствие ESBL само по себе не влияет на клиническую оценку результата определения чувствительности. Выявление и характеристику ESBL следует проводить в целях инфекционного контроля и общественного здравоохранения. **1a.** При использовании данных пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие ESBL, могут быть оценены как чувствительные к цефалоспоринам III-IV поколения. В случае выявления продукции ESBL изменение категории чувствительности не требуется. В отчет о результатах определения чувствительности следует включить предупреждение о возможной неэффективности терапии цефалоспоринами (по крайней мере в виде монотерапии и в стандартных дозах) инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами ESBL. **2/A.** Изоляты, чувствительные к цефадроксилу и/или цефалексину, оцениваются как «чувствительные при увеличенной экспозиции» (У) к цефазолину. **3.** Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л. **4.** Пограничные значения МПК цефепима-сульбактама соответствуют пограничным значениям МПК цефепима, установленным EUCAST. **5.** Данные критерии неприменимы для видов с природной продукцией AmpC цефалоспориназ (*C. freundii* complex spp., *Enterobacter* spp., *H. alvei*, *K. aerogenes*, *M. morganii*, *Providencia* spp., *Serratia* spp.)
Цефадроксил (только цистит)	16	16		**30**	12	12		
Цефалексин (только цистит)	16	16		**30**	14	14		
Цефазолин (источник инфекции – мочевые пути), *E. coli* и *Klebsiella* spp. (кроме *K. aerogenes*)	0,001[2]	4[2]		**30**	50[A]	20[A]		
Цефепим	1	4		**30**	27	24		
Цефепим-сульбактам	1[3,4]	4[3,4]		**30–10**	26[5]	26[5]	22–25	
Цефепим-энметазобактам	4[12]	4[12]		**30–20**	22	22	21–22	
Цефидерокол	2[6]	2[6]		**30**	23	23	21–23	
Цефиксим (только цистит)	1	1		**5**	17	17		
Цефотаксим **(при всех инфекциях, кроме менингита)**[7]	1	2		**5**	20	17		
Цефотаксим **(менингит)**[7]	1	1		**5**	20	20		
Цефокситин (только скрининг)[8]	Прим.[8]	Прим.[8]		**30**	19	19		
Цефподоксим (только цистит)	1	1		**10**	21	21		
Цефтаролин	0,5	0,5		**5**	23	23	22–23	
Цефтазидим[7]	1	4		**10**	22	19		
Цефтазидим-авибактам	8[9]	8[9]		**10–4**	13	13		

Продолжение таблицы 2.2. Enterobacterales

Цефалоспорины[1,1a]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефтибутен (источник инфекции – мочевые пути)	1	1		**30**	23	23		**6.** Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов. (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/).
Цефтобипрол	0,25	0,25		**5**	23	23		
Цефтолозан-тазобактам[11]	2[11]	2[11]		**30–10**	22	22	19–21	
Цефтриаксон (при всех инфекциях, кроме менингита)[6]	1	2		**30**	27	24		**7.** Если изоляты, принадлежащие к видам с природной индуцибельной продукцией AmpC-цефалоспориназ (*Enterobacter* spp., *K. aerogenes, C. freundii* complex, *Hafnia alvei, Serratia* spp., *M. morgannii, Providencia* spp.), оцениваются как чувствительные к цефотаксиму, цефтазидиму или цефтриаксону, то в отчет о результатах определения чувствительности следует включить предупреждение о возможной неэффективности цефотаксима, цефтазидима или цефтриаксона в виде монотерапии из-за риска селекции резистентности в процессе терапии.
Цефтриаксон (менингит)[7]	1	1		**30**	27	27		
Цефуроксим в/в, *E. coli, Klebsiella spp.* (кроме *K. aerogenes), Raoultella* spp. и *P. mirabilis*	0,001	8		**30**	50	19		
Цефуроксим перорально (только цистит), *E. coli, Klebsiella* spp. (кроме *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. и *P. mirabilis*	8	8		**30**	19	19		**8.** 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». **9.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация авибактама – 4 мг/л. **10.** Режим дозирования в зависимости от показаний – см. Таблицу «Режимы дозирования». **11.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л. **12.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация энметазобактама – 8 мг/л.

Карбапенемы[1,1a]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем	1	2		**10**	24	21		**1.** При использовании данных пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие карбапенемазы, могут быть оценены как чувствительные к карбапенемам. В этом случае изменение категории чувствительности не требуется. То есть присутствие или отсутствие карбапенемаз само по себе не влияет на клиническую интерпретацию результата определения чувствительности. Выявление и характеристику карбапенемаз следует проводить в целях инфекционного контроля и общественного здравоохранения. Скрининг карбапенемаз рекомендуется проводить для всех изолятов с МПК меропенема > 0,125 мг/л (диаметром зоны подавления роста < 28 мм). **1a.** В случае выявления продукции карбапенемаз в отчет о результатах определения чувствительности рекомендуется включить предупреждение о возможной неэффективности терапии карбапенемами (по крайней мере в виде монотерапии и в стандартных дозах) инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами карбапенемаз.
Эртапенем	0,5	0,5		**10**	23	23		
Имипенем, *Enterobacterales* кроме *Morganellaceae*	2	4		**10**	22	19		
Имипенем[2], *Morganellaceae*	0,001	4		**10**	50	19		
Имипенем-релебактам, *Enterobacterales* роме *Morganellaceae*	2[3]	2[3]		**10–25**	22	22	20–22	
Меропенем **(при всех инфекциях, кроме менингита)**	2	8		**10**	22	16		

Продолжение таблицы 2.2. Enterobacterales

Карбапенемы[1,1a]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Меропенем **(менингит)**	2	2		**10**	22	22		**2.** Природно низкая активность имипенема в отношении видов Morganella morgannii, Proteus spp. и Providencia spp. требует высокой экспозиции имипенема. **3.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация релебактама – 4 мг/л. **4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация ваборбактама – 8 мг/л. **А.** Если результат находится в ЗТН: изолят, резистентный к меропенему, оцените как резистентный к меропенему-ваборбактаму; в другом случае, продолжите исследование.
Меропенем-вабрбактам	8[4]	8[4]		**20–10**	20	20	15–19[A]	
Биапенем	1	2						

Монобактамы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Азтреонам[1]	1	4		**30**	26	21		**1.** Пограничные значения азтреонама для *Enterobacterales* позволяют выявить все клинически значимые механизмы резистентности (включая продукцияю ESBL). При использовании данных пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие ESBL, могут быть оценены как чувствительные к азтреонаму. В этом случае изменения категории чувствительности не требуется. То есть присутствие или отсутствие ESBL само по себе не влияет на клиническую оценку результата определения чувствительности. Выявление и характеристику ESBL следует проводить в целях инфекционного контроля и общественного здравоохранения. **1а.** При использовании данных пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие ESBL, могут быть оценены как чувствительные к азтреонаму. В случае выявления продукции ESBL изменение категории чувствительности не требуется; в отчет о результатах определения чувствительности следует включить предупреждение о возможной неэффективности терапии азтреонамом (по крайней мере в виде монотерапии и в стандартных дозах) инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами ESBL.
Азтреонам-авибактам[3]	4[2]	4[2]		**30–20**	25	25	22–24	**2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация авибактама – 4 мг/л. **3.** В отсутствии зарегистрированных тестов для определения чувствительности к азтреонаму-авибактаму для выявления синергизма между азтреонамом и цефтазидимом-авибактамом следует использовать метод «двойных дисков». При выявлении синергизма изолят оценивается как чувствительный к азтреонаму-авибактаму. См. информацию под таблицей.

Продолжение таблицы 2.2. Enterobacterales

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Ципрофлоксацин[1], *Salmonella* spp.	0,06	0,06	0,06		Прим.[A]	Прим.[A]		**1.** Клинические данные свидетельствуют о низкой эффективности ципрофлоксацина при лечении системных инфекций, вызванных изолятами *Salmonella* spp.со всеми выявляемыми механизмами резистентности к фторхинолонам. В большинстве случаев это касается инфекций, вызванных *Salmonella* Typhi. Имеются данные о низкой эффективности терапии инфекций, вызванных и другими представителями рода *Salmonella*. **2/B.** При менингитах все механизмы резитентности к фторхинолонам должны быть исключены. С этой целью следует использовать метод определения МПК или оценить чувствительность на основании теста с диском с пефлоксацином 5 мкг. **3.** Имеются пограничные значения других фторхинолов.
Ципрофлоксацин **(при всех инфекциях, кроме менингита)**	0,25[5]	0,5[5]	0,5	**5**	25[F]	22	22–24	
Ципрофлоксацин **(менингит)**[2]	0,125	0,125			Прим.[B]	Прим.[B]		
Пефлоксацин (только скрининг), *Salmonella* spp.	НП	НП		**5**	24[A,B,C]	24[A,B,C]	23–25[E]	
Делафлоксацин, *E. coli*	0,125	0,125			Прим.[D]	Прим.[D]		
Левофлоксацин	0,5	1		**5**	23	19		
Моксифлоксацин, *Enterobacterales* кроме *Morganella morganii*, *Proteus* spp. и *Serratia* spp.[3]	0,25	0,25		**5**	22	22		**4/E.** Если результат скрининга с пефлоксацином у изолятов *Salmonella* (особенно у *S. Typhi*) соответствует ЭТН, в качестве альтернативного высокочувствительного метода скрининга хромосомной устойчивости к хинолонам следует использовать ДДМ с налидиксовой кислотой или определить МПК ципрофлоксацина.
Налидиксовая кислота (только скрининг)[4]	НП	НП		**30**	16	16		
Норфлоксацин **(только цистит)**	0,5	0,5		**10**	24	24		**A.** Определение чувствительности с использованием диска с ципрофлоксацином 5 мкг не позволяет надежно исключить все механизмы резистентности к фторхинолонам у *Salmonella* spp. Для скрининга резистентности к ципрофлоксацину следует использовать диск с пефлоксацином 5 мкг. **C.** Скрининговый тест с диском с пефлоксацином 5 мкг также можно использовать для выявления механизмов резистентности к фторхинолонам у других энтеробактерий, таких как *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Shigella* spp. **D.** Процесс валидации диско-диффузионного метода обсуждается с ответственными фармацевтическими компаниями.
Офлоксацин	0,25	0,5		**5**	24	22		**5/F.** По результатам оценки чувствительности к ципрофлоксацину можно оценивать чувствительность к пазуфлоксацину.

Аминогликозиды[1,2]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Амикацин **(системные инфекции)**	(8)[1]	(8)[1]		**30**	(18)[A]	(18)[A]		**1/A.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. **2.** ~~Для *Plesiomonas shigelloides* данные пограничные значения не применимы вследствие низкой природной чувствительности данного вида к аминогликозидам.~~
Амикацин **(источник инфекции – мочевые пути)**	8	8		**30**	18	18		
Гентамицин **(системные инфекции)**	(2)[1]	(2)[1]		**10**	(17)[A]	(17)[A]		
Гентамицин **(источник инфекции – мочевые пути)**	2	2		**10**	17	17		
Нетилмицин	НД	НД			НД	НД		
Тобрамицин **(системные инфекции)**	(2)[1]	(2)[1]		**10**	(16)[A]	(16)[A]		
Тобрамицин **(источник инфекции – мочевые пути)**	2	2		**10**	16	16		

Продолжение таблицы 2.2. Enterobacterales

Гликопептиды и липопептиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Далбаванцин	-	-			-	-		
Оритаванцин	-	-			-	-		
Тейкопланин	-	-			-	-		
Телаванцин	-	-			-	-		
Ванкомицин	-	-			-	-		

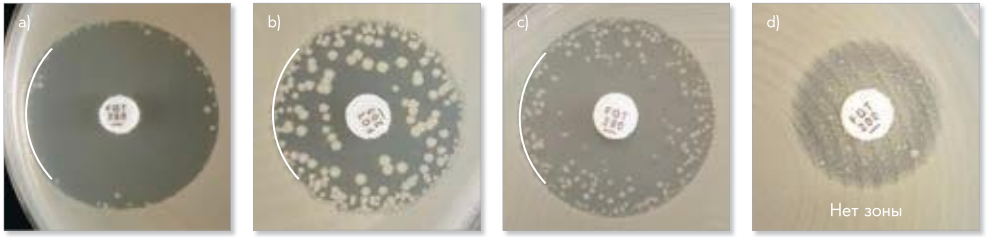
Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Азитромицин[1]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A,B]	Прим.[A,B]		**1/A.** Азитромицин используется при лечении кишечных инфекций, прежде всего вызванных *Salmonella* Typhi и *Shigella* spp. Не смотря на то, что распределение изолятов дикого типа по значениям МПК варьирует, изоляты с МПК > 16мг/л и соответствующим диаметром зоны подавления роста (диск с азитромицином, 15 мкг) < 12 мм, вероятно, имеют механизмы резистентности к азитромицину. **B.** При использовании отдельгых партий агара Мюллера-Хинтон может появляться более тонкая внутренняя зона подавления роста, которую следует принимать во внимание при учете результатов.
Кларитромицин	-	-			-	-		
Эритромицин	-	-			-	-		
Рокситромицин	-	-			-	-		
Клиндамицин	-	-			-	-		
Хинупристин-далфопристин	-	-			-	-		

Тетрациклины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Доксициклин	-	-			-	-		**1.** Тетрациклин является предиктором чувствительности к доксициклину при лечении инфекций, вызванных *Yersinia enterocolitica* (МПК тетрациклина для изолятов дикого типа < 4 мг/л). Соответствующий диаметр зоны подавления роста вокруг диска с тетрациклином 30 мкг, ≥ 19 мм. **2.** Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования. **3/A.** Активность тигециклина в отношении других *Enterobacterales* различается: от недостаточной в отношении *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii* и *Providencia* spp. до вариабельной в отношении других видов. Подробнее см. http://www.eucast.org/guidance_documents/. **B.** Значения диаметров зон подавления роста валидированы только для *E. coli*. Для *C. koseri* следует использовать метод определения МПК.
Миноциклин	-	-			-	-		
Тетрациклин[1]	-	-			-	-		
Тигециклин, *E. coli* и *C. koseri*	0,5[2,3]	0,5[2,3]		**15**	18[A,B]	18[A,B]		
Эравациклин, *E. coli*	0,5	0,5		**20**	17	17		

Окончание таблицы 2.2. Enterobacterales

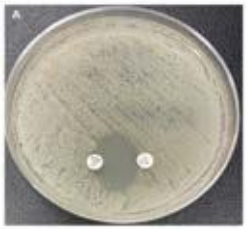
Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	-	-			-	-		
Тедизолид	-	-			-	-		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Клиническая эффективность для этого порядка не определена. Для дифференции изолятов дикого типа от изолятов с приобретенными механизмами резистентности можно использовать скрининговые пограничные значения (МПК > 16 мг/л, диаметр зоны подавления роста < 17 мм (диск 30 мкг). Использование хлорамфеникола при менингите – см. таблицу «Режимы дозирования».
Колистин[2,3]	(2)[4]	(2)[4]			Прим.[B]	Прим.[B]		**2.** МПК колистина следует определять только методом микроразведений в бульоне. Для контроля качества определения чувствительности к колистину необходимо использовать два контрольных штамма: чувствительный (*E. coli* ATCC 25922 или *P. aeruginosa* ATCC 27853) и резистентный *E. coli* NCTC 13846 (*mcr*-1 положительный) к колистину.
Даптомицин	-	-			-	-		
Фосфомицин в/в **(источник инфекции – мочевые пути),** *E. coli*	8[5]	8[5]		**200**[C]	24[D]	24[D]		
Фосфомицин в/в **(другие показания),** *E. coli*	Прим.[6]	Прим.[6]			Прим.[E]	Прим.[E]		
Фосфомицин в/в, *другие Enterobacterales*	Прим.[7]	Прим.[7]			Прим.[F]	Прим.[F]		
Фосфомицин перорально **(только цистит),** *E. coli*	8[5]	8[5]		**200**[C]	24[D]	24[D]		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		**3.** Для оценки чувствительности к колистину можно использовать метод элюции колистина из дисков. См. информацию под таблицей 2.3. «*Pseudomonas* spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)».
Лефамулин	-	-			-	-		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин **(только цистит),** *E. coli*	64	64		**100**	11	11		**4.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.
Нитроксолин **(только цистит),** *E. coli*	16	16		**30**	15	15		**5.** Пограничные значения для фосфомицина в/в находятся в процессе пересмотра.
Рифампицин	-	-			-	-		**6/E.** Клинических данных для установления пограничных значений в настоящее время недостаточго.
Спектиномицин	-	-			-	-		**7/F.** Удалены рекомендации по определению чувствительности. Информацию по использованию фосфомицина в/в в составе комбинированной терапии для других Enterobacterales см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.
Триметоприм **(только цистит)**	4	4		**5**	15	15		**8.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Триметоприм-сульфаметоксазол[8]	2	4		**1,25–23,75**	14	11		**B.** Следует использовать метод определения МПК (только метод микроразведений в бульоне). **C.** Диск с фосфомицином (200 мкг) должен содержать 50 мкг глюкозо-6-фосфата. **D.** Не следует учитывать изолированные колонии внутри зоны подавления роста (см. рисунок ниже).



Варианты зон подавления роста при определении чувствительности *Escherichia coli* к фосфомицину.
a-c) Отдельные колонии внутри зоны подавления росте не учитываются. Измерение проводится по внешнему краю зоны.
d) Зона подавления роста отсутствует.

Enterobacterales: метод скрининга для выявления синергизма между азтреонамом и цефтазидимом-авибактамом
Цель: оценка чувствительности к азтреонаму-авибактаму in vitro в условиях отсутствия зарегистрированных тестов



d) Синергизм

1. Метод «двойных дисков»
Параметры тестирования: см. параметры диско-диффузионного метода
Процедура:
Диски с азтреонамом (30 мкг) и цефтазидимом-авибактамом (10+4 мкг) располагаются на расстоянии 20 мм между центрами дисков.
Синергизм между азтреонамом и цефтазидимом-авибактамом свидетельтвует о чувствительности к азтреонаму-авибактаму (рис. d).

Литература

1. Verschekden G., Noerarast M., Staefs A., Van Honacker E., Vandoorslaer K., Vandervore L., Olbrecht M., Van Damme K., Demuyser T., Pierard D. and Wybo I. Aztreoman-avibactam synergy, a validation and comparison of diagnostic tools.Frontiers in Microbiology. 2023; doi 10.3389/fmicb.2023.1322180

Таблица 2.3. ***Pseudomonas*** **spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и ожидаемые фенотипы | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон (для цефидерокола см. http://www.eucast.org/guidance_documents/)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента дисков с комбинациями бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Pseudomonas aeruginosa **– наиболее часто встречающийся вид рода** ***Pseudomonas*****. Другие виды** ***Pseudomonas*****, реже выделяемые из клинического материала: группа** ***P. fluorescens*****, группа** ***P. putida*****и группа** ***P. stutzeri*****.**

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	-	-			-	-		**1.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л. **2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л.
Ампициллин	-	-			-	-		
Ампициллин-сульбактам	-	-			-	-		
Амоксициллин	-	-			-	-		
Амоксициллин-клавулановая кислота	-	-			-	-		
Пиперациллин	0,001	16		**30**	50	18	18–19	
Пиперациллин-тазобактам	0,001[1]	16[1]		**30–6**	50	18	18–19	
Тикарциллин-клавулановая кислота	0,001[2]	16[2]		**75–10**	50	18		
Темоциллин	-	-			-	-		
Феноксиметилпенициллин	-	-			-	-		
Оксациллин	-	-			-	-		
Клоксациллин	-	-			-	-		
Диклоксациллин	-	-			-	-		
Флуклоксациллин	-	-			-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) **(только цистит)**	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.3. Pseudomonas spp.

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		**1.** Пограничные значения не валидированы для других видов рода *Pseudomonas*. **2.** Пограничные значения МПК цефепима-сульбактама соответствуют пограничным значениям МПК цефепима, установленным EUCAST. **3.** Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л. **5/А.** Добавление ингибиторов бета-лактамаз не обеспечивает клинического преимущества. Бета-лактамазы, продуцируемые данными микроорганизмами, не модифицируют цефалоспорин или не подавляются ингибиторами в достаточной степени. **6.** Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон, с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/). **7.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация авибактама – 4 мг/л. **8.** Режим дозирования в зависимости от показаний – см. Таблицу «Режимы дозирования». **9.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л.
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	0,001	8		**30**	50	21	19–23	
Цефепим-сульбактам, *P. aeruginosa*[1]	0,001[2,3]	8[2,3]		**30–10**	50	25	24–27	
Цефепим-энметазобактам[5]	Прим.[5]	Прим.[5]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефидерокол *P. aeruginosa*	2[6]	2[6]		**30**	22	22	20–21	
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим	-	-			-	-		
Цефокситин	-	-			-	-		
Цефподоксим	-	-			-	-		
Цефаролин	-	-			-	-		
Цефтазидим	0,001	8		**10**	50	17		
Цефтазидим-авибактам, *P. aeruginosa*	8[7]	8[7]		**10–4**	17	17	16–17	
Цефтибутен	-	-			-	-		
Цефтобипрол	НД	НД			НД	НД		
Цефтолозан-тазобактам[8], *P. aeruginosa*	4[9]	4[9]		**30–10**	23	23		
Цефтриаксон	-	-			-	-		
Цефуроксим в/в	-	-			-	-		
Цефуроксим перорально	-	-			-	-		

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем	0,001	2		**10**	50	22		**1.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация релебактама – 4 мг/л. **2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация ваборбактама – 8 мг/л.
Эртапенем	-	-			-	-		
Имипенем	0,001	4		**10**	50	20		
Имипенем-релебактам, *P. aeruginosa*	2[1]	2[1]		**10–25**	22	22		
Меропенем **(при всех инфекциях кроме менингита),** *P. aeruginosa*	2	8		**10**	20	14		

Продолжение таблицы 2.3. Pseudomonas spp.

Карбапенемы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Меропенем **(при всех инфекциях, кроме менингита),** *Pseudomonas* кроме *P. aeruginosa*	2	8		**10**	24	18		
Меропенем **(менингит),** *P. aeruginosa*	2	2		**10**	20	20		
Меропенем-ваборбактам, *P. aeruginosa*	8[2]	8[2]		**20–10**	14	14		

Монобактамы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Азтреонам	0,001	16		**30**	50	18		-
Азтреонам-авибактам	НД	НД			НД	НД		

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Ципрофлоксацин	0,001	0,5		**5**	50	26		
Делафлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Левофлоксацин	0,001	2		**5**	50	18		
Моксифлоксацин	-	-			-	-		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин **(только цистит)**	-	-			-	-		
Офлоксацин	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.3. Pseudomonas spp.

Аминогликозиды[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Амикацин (**системные инфекции**)	(16)[1]	(16)[1]		**30**	(15)[A]	(15)[A]		**1/A.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.
Амикацин (**источник инфекции – мочевые пути**)	16	16		**30**	15	15		
Гентамицин (**системные инфекции**)	НД	НД			НД	НД		
Гентамицин (**источник инфекции – мочевые пути**)	НД	НД			НД	НД		
Нетилмицин	НД	НД			НД	НД		
Тобрамицин (**системные инфекции**)	(2)[1]	(2)[1]		**10**	(18)[A]	(18)[A]		
Тобрамицин (**источник инфекции – мочевые пути**)	2	2		**10**	18	18		

Гликопептиды и липопептиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Далбаванцин	-	-			-	-		
Оритаванцин	-	-			-	-		
Тейкопланин	-	-			-	-		
Телаванцин	-	-			-	-		
Ванкомицин	-	-			-	-		

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

Окончание таблицы 2.3. Pseudomonas spp.

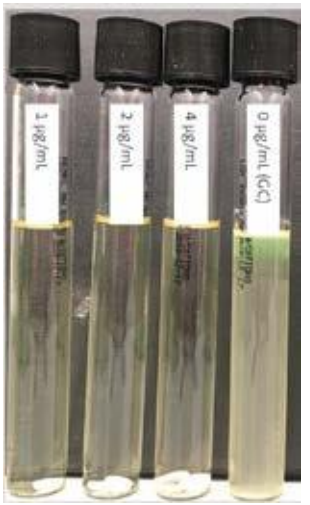
Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	-	-			-	-		
Тетрациклин	-	-			-	-		
Миноциклин	-	-			-	-		
Тигециклин	-	-			-	-		
Эравациклин	-	-			-	-		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	-	-			-	-		
Тедизолид	-	-			-	-		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	-	-			-	-		**1.** МПК колистина следует определять только методом микроразведений в бульоне. Для контроля качества определения чувствительности к колистину необходимо использовать два контрольных штамма: чувствительный (*E. coli* ATCC 25922 или *P. aeruginosa* ATCC 27853) и резистентный *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* положительный) к колистину.
Колистин[1,2]	(4)[3]	(4)[3]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Даптомицин	-	-			-	-		
Фосфомицин в/в	Прим.[4]	Прим.[4]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		**2.** Для оценки чувствительности *P. aeruginosa* к колистину можно использовать метод элюции колистина из дисков. См. информацию под таблицей.
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	-	-			-	-		**3.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. **4/B.** Удалены рекомендации по определению чувствительности. Информацию по использованию фосфомицина в/в в составе комбинированной терапии см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. **A.** Следует использовать метод определения МПК (только метод микроразведений в бульоне).
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин **(только цистит)**	-	-			-	-		
Нитроксолин **(только цистит)**	-	-			-	-		
Рифампицин	-	-			-	-		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм **(только цистит)**	-	-			-	-		
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-			-	-		

Тест элюции колистина из дисков

Группы микроорганизмов: Enterobacterales, *P. aeruginosa*
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон (пробирки по 10 мл)
Диски: колистина сульфат 10 мкг
Конечная концентрация колистина в пробирках: 0 мг/л (контроль), 1 мг/л, 2 мг/л и 4 мг/л
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: обычная атмосфера, 34 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Контроль качества: *E. coli* NCTC 13846 (mcr-1 положительный) – МПК колистина – 4 мг/л (в отдельных случаях – 2 мг/л или 8 мг/л); *P. aeruginosa* ATCC 27853 – диапазон допустимых значений МПК 0,5–2 мг/л, целевое значение – 1 мг/л.
Процедура:
1. Бульон MX и диски с колистином должны быть комнатной температуры
2. Приготовить 4 пробирки, содержащие по 10 мл бульона MX
1) пробирка 1 – промаркировать «1 мг/л», внести 1 диск с колистином
2) пробирка 2 – промаркировать «2 мг/л», внести 2 диска с колистином
3) пробирка 3 – промаркировать «4 мг/л», внести 4 диска с колистином
4) пробирка 4 – промаркировать «0 мг/л», контроль роста
3. Аккуратно перемешать пробирки с дисками на вортексе и оставить для элюции колистина из дисков при комнатной температуре минимум на 30 мин, но не более, чем на 60 мин
4. Приготовить инокулюм
5. Добавить по 50 мкл стандартизированного инокулюма в каждую пробирку (1–4). Окончательная плотность инокулюма в пробирке будет $7{,}5 \times 10^5$ КОЕ/мл.
6. Для контроля чистоты 10 мкл исходного инокулюма с помощью тарированной петли нанести на поверхность кровяного агара.



a) МПК ⩽ 1 мг/л



b) МПК = 2 мг/л

7. Закрыть пробирки крышками и тщательно перемешать на вортексе на низкой скорости. Низкая скорость необходима для предотвращения адгезии колистина к внутренним поверхностям крышек и стекла над уровнем жидкости.
8. Ослабить крышки перед инкубацией.
Учет результатов:
- проверить чистоту культуры на контрольной чашке
- учет результатов проводится только при наличии признаков бактериального роста (помутнение среды) в контрольной пробирке. Примечание. Отдельные изоляты *P. aeruginosa* иногда растут только вблизи поверхности жидкости
- оценить наличие роста в пробирках «1 мг/л» (1 диск), «2 мг/л» (2 диска), «4 мг/л» (4 диска) ; наименьшая концентрация, полностью подавляющая видимый рост, оценивается как МПК (рис. a)
- для Enterobacterales: Ч – (⩽ 2)* мг/л, Р – > 2 мг/л
- для *P. aeruginosa*: Ч – (⩽ 4)* мг/л, Р – > 4 мг/л

* Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.

Литература

1. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 34th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2024

Таблица 2.4. ***Stenotrophomonas maltophilia*** **complex. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность

Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Дополнительную информацию см. пояснительный документ EUCAST (*S. maltophilia*) на вебсайте www.eucast.org.

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон (для цефидерокола см. http://www.eucast.org/guidance_documents/)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: МПК триметоприма-сульфаметоксазола учитывается как наименьшая концентрация препарата, которая подавляет приблизительно 80% роста по сравнению с ростом в контрольной ячейке. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают кверху дном на темную поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете (дополнительные инструкции – см. ниже)). Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефепим	-	-			-	-		
Цефидерокол	Прим.[2]	Прим.[2]		**30**	Прим.[A]	Прим.[A]		**1.** Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/). **2/A.** *In vitro* активность цефидерокола в отношении *Stenotrophomonas maltophilia* сравнима с его активностью в отношении *Enterobacterales*, эти данные подтверждаются также и на животных моделях. Однако клинических данных, необходимых для установления клинических пограничных занчений, недостаточно. Изоляты с МПК ≤ 0,5 мг/л (диаметром зоны подавления роста ≥ 28 мм), в основном не имеют механизмов резистентности. Изоляты с МПК 1–2 мг/л имеют приобретенные механизмы резистентности, результатом чего может быть нарушение клинического ответа. Изоляты с МПК > 2 мг/л (диаметром зоны подавления роста < 22 мм), вероятно, будут резистентными.

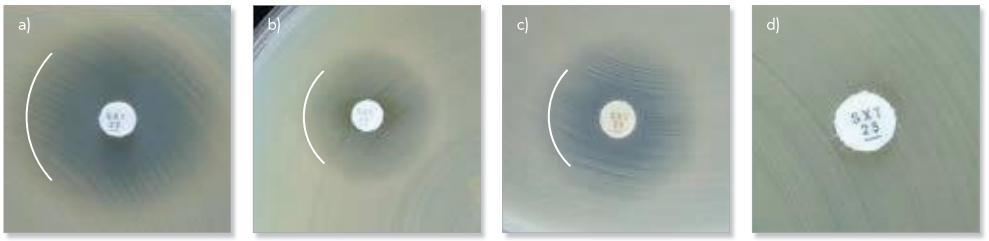
Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Азтреонам	-	-			-	-		1. Для исключения приобретенных механизмов резистентности можно воспользоваться ECOFF азтреонама-авибактама: 8 мг/л
Азтреонам-авибактам	Прим.[1]	Прим.[1]			НД	НД		

Окончание таблицы 2.4. Stenotrophomonas maltophilia

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1.** Фторхинолоны используются в составе комбинированной терапии. Для исключения приобретенных механизмов резистентнности можно воспользоваться ECOFF: ECOFF ципрофлоксацина – 16 мг/л; ECOFF левофлоксацина – 4 мг/л. **A.** Критерии для диско-диффузионного метода не разработаны.
Левофлоксацин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Миноциклин	Прим.[1,2]	Прим.[1,2]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1.** Тетрациклины используются в составе комбинированной терапии. Для исключения приобретенных механизмов резистентнности можно воспользоваться ECOFF: ECOFF миноциклина – 2 мг/л, ECOFF тигециклина – 4 мг/л. **2.** Для внутривенной терапии. Пероральная тераия не приводит к надлежащему эффектиу. **A.** Критерии для диско-диффузионного метода не разработаны.
Тигециклин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	0,001	2		**1,25–23,75**	50[A]	16[A,B]		**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму. **A.** Внутри зоны подавления роста может наблюдаться рост, плотность которого может варьировать от легкой вуалеобразной до достаточно выраженной (**см. рисунок ниже**). В случае если край зоны можно определить, следует игнорировать роста внутри зоны подавления и измерить диаметр зоны. **B.** Резистентность к триметоприму-сульфаметоксазолу у *S. maltophilia* встречается редко и должна быть подтверждена одним из методов определения МПК.



Варианты зон подавления роста при определении чувствительности *Stenotrophomonas maltophilia* complex к триметоприму-сульфаметоксазолу.
a-c) Измерение проводится по внешнему краю зоны подавления роста. Измерьте диаметр зоны подавления роста по внешнему краю и оцените в соответствии с пограничными значениями.
d) Рост до края диска **и** нет признаков подавления роста (зона подавления роста отсутствует). Изолят оценивается как резистентный.

Пояснение

***Stenotrophomonas maltophilia* complex** – микроорганизмы, широко распространенные в окружающей среде. Выделение 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 [1–3].

Резистентность к АМП

Серьезной проблемой является природная резистентность *S. maltophilia* к антибиотикам. Это обусловлено наличием природных механизмами резистентности к большинству антимикробных препаратов. Наличие двух индуцибельных хромосомных генов – L1 (металло-бета-лактамазы B3) и L2 (сериновой бета-лактамазы с цефалоспориназной активностью) – определяет устойчивость ко всем бета-лактамам, включая карбапенемы и азтреонам. Кроме того, представители *S. maltophilia* complex характеризуется ожидаемой устойчивостью к аминогликозидам из-за продукции двух протеаз (ClpA и HtpX), аминогликозид-модифицирующих ферментов, таких как аминогликозид-фосфотрансфераза (APH-3′-IIc) или ацетилтрансфераза (AAC-6′-Iz), и нескольких RND-эффлюксных насосов, таких как SmeYZ [2]. Другие эффлюксные насосы также могут влиять на активность «старых» тетрациклинов. Наличие хромосомно-кодируемого гена Smqnr еще больше снижает активность фторхинолонов. Более того, резистентность к широкому кругу антимикробных препаратов, включая триметоприм-сульфаметоксазол, может быть связана с приобретением новых генов.

Активность АМП

Для нескольких антимикробных препаратов установлены значения эпидемиологических точек отсечения (ECOFF). Однако надежность результатов определения чувствительности к ряду антимикробных препаратов может быть поставлена под сомнение в связи с трудностями определения МПК для *S. maltophilia* и большей по сравнению с большинством других микроорганизмов вариабельностью получаемых результатов между методами. Для некоторых наиболее часто рекомендуемых и используемых для терапии антимикробных препаратов имеются достаточные данные для установления ECOFF или предварительных ECOFF.

Терапия: нерешенные вопросы

Несмотря на результаты последних фармакодинамических исследований *in vitro* и на животных моделях [4–15], а также ряда метаанализов ретроспективных данных [16–23], остается несколько неопределенностей:

- В чем причина таких высоких показателей клинической неэффективности и смертности? Является ли это отражением тяжести или типа сопутствующих заболеваний?
- Означают ли отсутствие бактерицидного эффекта и возможная более низкая эффективность триметоприма-сульфаметоксазола по сравнению с фторхинолонами, необходимость изменения рекомендаций использования триметоприма-сульфаметоксазола в качестве препарата первого выбора для терапии?
  - Если да, то какой(ие) препарат(ы)?
- Предполагаемые пограничные значения ФК/ФД ниже по сравнению со значениями ECOFF для всех препаратов, кроме цефидерокола (и, возможно, миноциклина). Означает ли это, что данные препараты должны стать основным предметом будущих исследований?
  - Когда могут появиться дополнительные клинические данные об эффективности цефидерокола?
- Будет ли полезным использование в клинике комбинации азтреонама с ингибитором бета-лактамаз, таким как авибактам?
  - По оценкам ФК/ФД параметров (Barrasa et al.) можно предположить, что эта комбинация, будет недостаточна эффективна, по крайней мере, в режиме монотерапии.
- Действительно ли комбинированные схемы хуже (или по крайней мере не лучше) монотерапии?
  - В проведенных исследованиях сравнивалась только комбинированная терапия с монотерапией и не рассматривался вопрос о том, могут ли одни комбинации превосходить другие и потенциально превосходить монотерапию. Также, вероятно, в наблюдательных исследованиях более тяжелые пациенты с большей вероятностью получают комбинированную терапию.

Варианты терапии, использующиеся в настоящее время

Наиболее часто для терапии рекомендуется использовать триметоприм-сульфаметоксазол. И это единственный препарат, для которого в 2024 году были установлены пограничные значения: МПК ⩽ 0,001 мг/л – чувствительный; МПК > 4 мг/л – резистентный, что подчеркивает необходимость высокой экспозиции, обычно это ⩾ 15 мг/кг в день (по триметоприму) [1–3]. В 2025 году пограничное значение для категории Р в 2025 было снижено, что явилось следствием пересмотра и снижения ECOFF с 4 до 2 мг/л.

Если триметоприм-сульфаметоксазол не может использоваться для терапии из-за резистентности или, что чаще, непереносимости сульфонамида у пациента, выбор терапии затруднен. В исследованиях *in vitro* проводилось изучение активности различных противомикробных препаратов, но выбор оптимальных комбинаций еще предстоит определить в ходе проспективных клинических исследований [22].

Возможные альтернативные терапевтические подходы в будущем

Цефидерокол характеризуется хорошей активностью *in vitro*, а также используется для лечения серьезных инфекций, вызванных *S. maltophilia*, но опубликованных данных на настоящий момент недостаточно: в рамках пилотных предрегистрационных исследований

описано 5 случаев (CREDIBLE-CR study [26]) и 1 случай (APEKS-NP study [27]. Опубликовано описание нескольких клинических случаев лечения пневмонии, вызванной *S. maltophilia*, с использованием режимов на основе цефидерокола [28, 29]. Результаты изучение модели пневмонии у кроликов показали более высокую эффективность цефидерокола по сравнению с триметоприм-сульфаметоксазолом [30]. Однако клинический опыт использования этого препарата в настящее время крайне ограничен.

Определение чувствительности к АМП

Определение чувствительности *S. maltophilia* затруднительно, так как на результаты оказывает существенное влияние температура инкубации, используемые среды и методика исследования [31–39]. Результаты определения чувствительности к антибиотиком, за исключением ко-тримоксазола, должны оцениваться с осторожностью, так как нет доказательств взаимосвязи между результатами определения чувствительности и клиническими исходами при инфекциях, вызванных *S. maltophilia*.

Результаты определения чувствительности к триметоприму-сульфаметоксазолу характеризуются большей воспроизводимостью по сравнению с результатами исследования других АМП.

Определение чувствительности к **триметоприму-сульфаметоксазолу** можно проводить диско-диффузионным методом. Однако учет результатов имеет определенные особенности и должен проводится в соответствии с рекомендациями, приведеннымы выше (Рисунок), для предотвращения гипердиагностики резистентности.

Определение чувствительности к **цефидероколу**: данных для установления клинических пограничных значений в настоящее время недостаточно; предварительное значение ECOFF – см. выше.

Определение чувствительности к **азтреонаму-авибактмаму**: данных для установления клинических пограничных значений в настоящее время недостаточно.

Выводы и рекомендации

В настоящее время имеется небольшое количество данных для обоснования альтернативных режимов терапии инфекций, вызванных *S. maltophilia*. Исторически препаратом выбора считался триметоприм-сульфаметоксазол, однако ретриспективные клинические данные ставят под сомнение его преимущества по сравнению с другими препаратами.

В качестве альтернативных препаратов обсуждались и использовались фторхинолоны (в основном левофлоксацин и моксифлоксацин), внутривенный миноциклин и цефидерокол, но клинических доказательств их эффективности или корреляции между результатами определения чувствительности и клиническими исходами недостаточно. При отсутствии внутривенного миноциклина может быть использован тигециклин.

Несмотря на результаты метаанализов и других исследований, предполагающих превосходство фторхинолонов над триметоприм-сульфаметоксазолом, их роль оценить сложно из-за неблагоприятных ФК/ФД показателей.

В настоящее время препаратам с наиболее благоприятной активностью *in vitro* является цефидерокол; предполагается, что его использование в качестве терапии первой линии может быть предпочтительнее традиционного триметоприма-сульфаметоксазола. Однако до появления результатов клинических исследований, подтверждающих этот вывод, неопределенность будет сохраняться [40]. Таким образом, эффективность всех антимикробных препаратов и их комбинаций в настоящее время не определена, и лечащие врачи должны проявлять бдительность в случаях сомнительного клинического ответа.

Литература

1. Abbott IJ, Slavin MA, Turnidge JD, Thursky KA, Worth LJ. Stenotrophomonas maltophilia: emerging disease patterns and challenges for treatment. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011; 9:471-88
2. Brooke JS. Stenotrophomonas maltophilia: Advances in the microbiology of Stenotrophomonas maltophilia. Clin Microbiol Rev 2021; 34:e00030-19
3. Maraolo AE, Licciadi F, Gentile I, Saracino Am Belati A, Bavaro DF. Stenotrophomonas maltophilia Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Efficacy of Available Treatments, with Critical Assessment of Novel Therapeutic Options. Antibiotics 2023;12:910.
4. Wei C, Ni W, Zhao J, Cui J. Evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), minocycline, tigecycline, loxifloxacin and ceftazidime alone and in combinations for SXT-susceptible and SXT-resistant Stenotrophomonas maltophilia in *in vitro* time-kill experiments. PLoS ONE 2016, 11, e0152132.
5. Lasko MJ, Gethers ML, Tabor-Rennie JL, Nicolau DP. *In vitro* time-kill studies of trimethoprim/sulfamethoxazole against Stenotrophomonas maltophilia using cation-adjusted Mueller-Hinto broth and IsoSensitest broth. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66:e2167-21
6. Lasko, M.J.; Tabor-Rennie, J.L.; Nicolau, D.P.; Kuti, J.L. Trimethoprim/sulfamethoxazole pharmacodynamics against Stenotrophomonas maltophilia in the *in vitro* chemostat model. J. Antimicrob. Chemother. 2022, 77, 3187–3193.
7. Wei, C.; Ni, W.; Cai, X.; Cui, J. A Monte Carlo pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation to evaluate the efficacy of minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and levofloxacin in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by Stenotrophomonas maltophilia. Infect. Dis. 2015, 47, 846–851
8. Chen IH, Kidd JM, Abdelraouf K, Nicolau DP. Comparative *In Vivo* Antibacterial Activity of Human-Simulated Exposures of Cefiderocol and Ceftazidime against Stenotrophomonas maltophilia in the Murine Thigh Model. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63:e01558-19
9. Fratoni AJ, Nicolau DP, Kuti JL. Levofloxacin pharmacodynamics against Stenotrophomonas maltophilia in a neutropenic murine thigh infection model: implications for susceptibility breakpoint revision. J Antimicrob Chemother. 2021; 77(1):164-168.
10. Fratoni AJ, Nicolau DP, Kuti JL. Minocycline pharmacodynamics against Stenotrophomonas maltophilia in the neutropenic murine infection model: implications for susceptibility breakpoints J Antimicrob Chemother. 2022; 77(4):1052-1060

11. Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, Wajima T. Population Pharmaco kinetic and Pharmacokinetic/Pharmacody namic Analyses of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Patients with Pneumonia, Bloodstream Infection/Sepsis, or Complicated Urinary Tract Infection Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(3):e01437-20.
12. Ramsey, Christopher C; MacGowan A. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam J Antimicrob Chemother, 2016; 71:2704-2712 13. Principe, L.; Lupia, T.; Andriani, L.; Campanile, F.; Carcione, D.; Corcione, S.; De Rosa, F.G.; Luzzati, R.; Stroffolini, G.; Steyde, M.; et al. Microbiological, Clinical, and PK/PD Features of the New Anti-Gram-Negative Antibiotics: β-Lactam/β-Lactamase Inhibitors in Combination and Cefiderocol-An All-Inclusive Guide for Clinicians. Pharmaceuticals 2022, 15, 463.
13. Nichols WW; Newell P.; Critchley IA; Riccobene T; Das S. Avibactam Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Targets. Antimicrob. Agents Chemother. 2018, 62, e02446-17.
14. Barrasa H, Morán MA, Fernández-Ciriza L, Isla A, Solinís MÁ, Canut-Blasco A, Rodríguez-Gascón A. Optimizing Antibiotic Therapy for Stenotrophomonas maltophilia Infections in Critically Ill Patients: A Pharmacokinetic/Pharma codynamic Approach. Antibiotics (Basel) 2024;13:553.
15. Ko JH, Kang CI, Cornejo-Juárez P, Yeh KM, Wang CH, Cho SY, Gözel MG, Kim SH, Hsueh PR, Sekiya N, Matsumura Y, Lee DG, Cho SY, Shiratori S, Kim YJ, Chung DR, Peck KR. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of Stenotrophomonas maltophilia infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2019;25:546-554.
16. Prawang AA, Chanjamlong N, Rungwara W, Santimaleeworagun W, {aiboonvong T, Manapattanasastain T, Pitirattanaworranat, Kitseree P, Kanchanasurakit S. Combination therapy versus monotherapy in the treatment of Stenotrophomonas maltophilia infections: a systematic review and meta-analysis. Antibiotics 2022; 11:1788.
17. Maraolo AE, Licciardi F, Gentile I, Saracino A, Belati A, Bavaro DF. Stenotrophomonas maltophilia: a systematic review and meta-analysus of comparative efficacy of available treatments, with critical assessment of novel therapeutic options. Antibiotics (Basel) 2023; 12, 910.
18. Hevia EC, Wooten L, Carr AL. Trimethoprim/Sulfamethoxazole vs Minocycline for the Treatment of Nonurinary Monomicrobial Stenotrophomonas maltophilia Infections in Hospitalized Patients. Ann Pharmacother 2024; 58:698-704.
19. Alhayani T, Philpott CD, Liao S, Gentene AJ, Mueller EW. Comparison of Doxycycline or Minocycline to Sulfamethoxazole-Trimethoprim for Treatment of Stenotrophomonas maltophilia Pneumonia. Ann Pharmacother 2024; 58:21-27.
20. Almangour TA, Alkherb Z, Alruwaite S, Alsahli R, Alali H, Almohaizeie A, Almuhisen S, Alowais SA, Saleh KB, Fetyani L, Alnashmi F, Alghofaily A, Abouobaid NI, Binkhamis KM, Tawfik EA, Alsowaida YS. J Glob Antimicrob Resist. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus levofloxacin for the treatment of Stenotrophomonas maltophilia infections: A multicentre cohort study. 2024; 38:42-48.
21. Almangour TA, Alali HA, Alkherb Z, Alowais SA, Bin Saleh K, Almuhisen S, Almohaizeie A, Alsahli R, Alruwaite S, Alnashmi F, Fetyani L, Abouobaid NI, Alghofaily A, Binkhamis KM, Alsowaida YS. Monotherapy versus combination for the treatment of Stenotrophomonas maltophilia: a multicenter cohort study. Expert Rev Anti Infect Ther 2024; 13:1-9.
22. Huang C, Lin L, Kuo S. Risk factors for mortality in Stenotrophomonas maltophilia bacteremia – a meta-analysis. Infect Dis (Lond). 2024; 56:335-347.
23. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β-lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections. Clin Infect Dis. 2022; 74(12):2089-2114
24. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024 Aug 7:ciae403.
25. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, Lodise TP, Naas T, Niki Y, Paterson DL, Ports mouth S, Torre-Cisneros J, Toyoizumi K, Wunderink RG, Nagata TD. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2021; 21(2):226-240.
26. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, Kollef M, Menon A, Pogue JM, Shorr AF, Timsit JF, Zeitlinger M, Nagata TD. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2021; 21(2):213-225.
27. Zappulo E, Grimaldi F, Paolillo R, Pinchera B, Buonomo AR, Picardi M, Catania MR, Pane F, Gentile I. Successful treatment of MDR Stenotrophomonas maltophilia-associated pneumonia with cefiderocol-based regimen in a patient with hematological malignancy. Ann Hematol 2022; 101(12):2805-2806.
28. Fratoni AJ, Kuti JL, Nicolau DP. Optimised cefiderocol exposures in a successfully treated critically ill patient with polymicrobial Stenotrophomonas maltophilia bacteraemia and pneumonia receiving continuous venovenous haemodiafiltration.Int J Antimicrob Agents. 2021; 58:106395.
29. Petraitis V, Petraitiene R, Kavaliauskas P, Naing E, Garcia A, Georgiades BN, Echols R, Bonomo RA, Yamano Y, Satlin MJ, Walsh TJ. Efficacy of Cefiderocol in Experimental Stenotrophomonas maltophilia Pneumonia in Persistently Neutropenic Rabbits. Antimicrob Agents Chemother. 2022; 66(10):e0061822
30. Bonfiglio G and Livermore DM. Effect of media composition on the susceptibility of Xanthomonas maltophilia to beta-lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 1991; 28:837-842.
31. Hawkey PM, Birkenhead D, Kerr KG, Newton KE, and Hyde WA. 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.
32. Carroll KC., Cohen S, Nelson R, Campbell DM, Claridge JD, Garrison MW, Kramp J, Malone C, Hoffmann CM, and Anderson DE. Comparison of various *in vitro* susceptibility methods for testing Stenotrophomonas maltophilia. Diag Microbiol Infect Dis 1998; 32: 229-235.
33. Gulmez D, Cakar A, Sener B, Karakaya J, and Hascelik G. Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for Stenotrophomonas maltophilia and results of synergy testing. J Infect Chemother 2010; 16: 322-328.
34. Masgala A Galani I, Souli M, and Giamarellou H. Discrepancies between various methods in susceptibility testing and epidemiological analysis of Stenotrophomonas maltophilia clinical isolates. Cent Eur J Public Health 2010; 18: 119-123.
35. Nicodemo AC, Araujo MR, Ruiz AS, and Gales AC. *In vitro* susceptibility of Stenotrophomonas maltophilia isolates: comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 604-608.
36. Tatman-Otkun M, Gurcan S, Ozer S, Aydoslu B, and Bukavaz S. The antimicrobial susceptibility of Stenotrophomonas maltophilia isolates using three different methods and their genetic relatedness. BMC Microbiol 2005; 5: 24
37. Wheat PF, Winstanley TG, and Spencer RC. Effect of temperature on antimicrobial susceptibilities of Pseudomonas maltophilia. J Clin Pathol 1985; 38: 1055-1058
38. Rhoads DD. Stenotrophomonas maltophilia Susceptibility Testing Challenges and Strategies. J Clin Microbiol. 2021;59(9):e0109421
39. Cai B, Zhou Y, Cooper A, Marcella S. Real-World Experience of Cefiderocol in Treating Bacterial Infection in US Hospitals (Jan 2020-June 2021). Open Forum Infect Disease 2022: 9, Supplement_2, December 2022, (Abstract publication]

Таблица 2.5. ***Acinetobacter*** **spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и ожидаемые фенотипы | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон (для цефидерокола см. http://www.eucast.org/guidance_documents/)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см.Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см.Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Род *Acinetobacter* включает несколько видов. Наиболее часто из клинических образцов выделяются виды, входящие в группу *A. baumannii* group, которая включает *A. baumannii, A. nosocomialis, A. pittii, A. dijkshoorniae* и *A. seifertii*. Другие виды: *A. haemolyticus, A. junii, A. lwoffii, A. ursingii* и *A. variabilis*. Здесь *Acinetobacter* используется как *Acinetobacter* spp., поскольку исследования, лежащие в основе установления пограничных значений, различаются по возможности межвидовой дифференциации.

Пенициллины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	-	-			-	-		**1.** Определение чувствительности *Acinetobacter* spp. к пенициллинам не обеспечивает получения достоверных результатов. В большинстве случаев *Acinetobacter* spp. резистентны к пенициллинам.
Ампициллин	-	-			-	-		
Ампициллин-сульбактам	НД	НД			НД	НД		
Амоксициллин	-	-			-	-		
Амоксициллин-клавулановая кислота	-	-			-	-		
Пиперациллин	НД	НД			НД	НД		
Пиперациллин-тазобактам	НД	НД			НД	НД		
Тикарциллин-клавулановая кислота	НД	НД			НД	НД		
Темоциллин	-	-			-	-		
Феноксиметилпенициллин	-	-			-	-		
Оксациллин	-	-			-	-		
Клоксациллин	-	-			-	-		
Диклоксациллин	-	-			-	-		
Флуклоксациллин	-	-			-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.5. Acinetobacter spp.

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		**1.** Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон, с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/). **2/A.** *In vitro* активность цефидерокола в отношении *Acinetobacter* spp. сравнима с его активностью в отношении Enterobacterales, эти данные подтверждаются также и на животных моделях. Однако клинических данных, необходимых для установления клинических пограничных значений, недостаточно. Изоляты с МПК ≤ 0,5 мг/л (диаметром зоны подавления роста ≥ 21 мм), в основном не имеют механизмов резистентности. Изоляты с МПК 1–2 мг/л имеют приобретенные механизмы резистентности, результатом чего может быть нарушение клинического ответа. Изоляты с МПК > 2 мг/л (диаметром зоны подавления роста < 17 мм), вероятно, будут резистентными.
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	-	-			-	-		
Цефепим-энметазобактам	-	-			-	-		
Цефидерокол[1]	Прим.[2]	Прим.[2]		30	Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим	-	-			-	-		
Цефокситин	-	-			-	-		
Цефподоксим	-	-			-	-		
Цефаролин	-	-			-	-		
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	-	-			-	-		
Цефтобипрол	-	-			-	-		
Цефтолозан-тазобактам	-	-			-	-		
Цефтриаксон	-	-			-	-		
Цефуроксим в/в	-	-			-	-		
Цефуроксим перорально	-	-			-	-		

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем	0,001	2		10	50	22		**1/A**. Бета-лактамазы, продуцируемые микроорганизмами, не модифицируют карбапенемы или недостаточно подавляются ингибиторами. Поэтому добавление ингибитора не имеет клинического преимущества.
Эртапенем	-	-			-	-		
Имипенем	2	4		10	24	21		
Имипенем-релебактам[1]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.А	Прим.А		
Меропенем **(при всех инфекциях кроме менингита)**	2	8		10	21	15		
Меропенем **(менингит)**	2	2		10	21	21		
Меропенем-ваборбактам[1]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Продолжение таблицы 2.5. Acinetobacter spp.

Монобактамы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЭТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЭТН**	
Азтреонам	-	-			-	-		
Азтреонам-авибактам	-	-			-	-		

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЭТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЭТН**	
Ципрофлоксацин	0,001	1		**5**	50	21		
Делафлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Левофлоксацин	0,5	1		**5**	23	20		
Моксифлоксацин	-	-			-	-		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Офлоксацин	-	-			-	-		

Аминогликозиды[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЭТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЭТН**	
Амикацин **(системные инфекции)**	(8)[1]	(8)[1]		**30**	(19)[A]	(19)[A]		**1/A.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.
Амикацин **(источник инфекции – мочевые пути)**	8	8		**30**	19	19		
Гентамицин **(системные инфекции)**	(4)[1]	(4)[1]		**10**	(17)[A]	(17)[A]		
Гентамицин **(источник инфекции – мочевые пути)**	4	4		**10**	17	17		
Нетилмицин	НД	НД			НД	НД		
Тобрамицин **(системные инфекции)**	(4)[1]	(4)[1]		**10**	(17)[A]	(17)[A]		
Тобрамицин **(источник инфекции – мочевые пути)**	4	4		**10**	17	17		

Продолжение таблицы 2.5. Acinetobacter spp.

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин	-	-			-	-		
Оритаванцин	-	-			-	-		
Тейкопланин	-	-			-	-		
Телаванцин	-	-			-	-		
Ванкомицин	-	-			-	-		

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

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	-	-			-	-		**1.** Миноциклин обсуждается как альтернативная терапия при инфекциях, вызванных *Acinetobacter*. «НД» в таблице относится только к внутривенной терапии. Пероральное введение не обеспечит достаточной эффективности.
Миноциклин	НД	НД			НД	НД		
Тетрациклин	-	-			-	-		
Тигециклин	НД	НД			НД	НД		
Эравациклин	НД	НД			НД	НД		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	-	-			-	-		
Тедизолид	-	-			-	-		

Окончание таблицы 2.5. Acinetobacter spp.

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	-	-			-	-		**1.** МПК колистина следует определять только методом микроразведений в бульоне. Для контроля качества определения чувствительности к колистину необходимо использовать два контрольных штамма: чувствительный (*E. coli* ATCC 25922 или *P. aeruginosa* ATCC 27853) и резистентный *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* положительный) к колистину. **2.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. **3/B.** Удалены рекомендации по определению чувствительности. Информацию по использованию фосфомицина в/в в составе комбинированной терапии см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. **4.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму. **A.** Следует использовать метод определения МПК (только метод микроразведений в бульоне).
Колистин[1]	(2)[2]	(2)[2]			Прим. [A]	Прим. [A]		
Даптомицин	-	-			-	-		
Фосфомицин в/в	Прим.[3]	Прим.[3]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	-	-			-	-		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Нитроксолин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Рифампицин	-	-			-	-		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Триметоприм-сульфаметоксазол[4]	2	4		**1,25–23,75**	14	11		

Таблица 2.6. ***Staphylococcus*** **spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и ожидаемые фенотипы | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч (для гликопептидов – 24 ч)
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). Исключение: бензилпенициллин (см. ниже). Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пограничные значения применяются ко всем видам рода *Staphylococcus*, если нет дополнительных указаний. Имеющиеся видоспецифические пограничные значения указаны в таблице.

- **Для коагулазоположительных стафилококков, отличных от *S. aureus* (*S. argenteus, S. schweitzeri,S. intermedius, S. pseudintermedius* и *S. coagulans*) информация о пограничных значениях для большинства препаратов ограничена. Для *S. argenteus* можно использовать пограничные значения для *S. aureus*.**
- **Коагулозонегативные стафилококки включают: *S. capitis, S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. hyicus, S. lugdunensis, S. pettenkoferi, S. saprophyticus, S. schleiferi, S. sciuri, S. simulans, S. warneri* и *S. xylosus*.**
- **Определение чувствительности *S. saccharolyticus* проводится в соответствии с методологией определения чувствительности анаэробных бактерий и рекомендациями по интерпретации результатов при отсутствии пограничных значений (https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/).**

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Бензилпенициллин, *S. aureus*	0,125[1]	0,125[1]		**1 ЕД**	26[A,B]	26[A,B]		**1/A.** Большинство *S. aureus* продуцируют пенициллиназу, а некоторые являются метициллинорезистентными. Оба механизма обеспечивают резистентность к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину и цефокситину, оцениваются как чувствительные ко всем пенициллинам. Изоляты, резистентные к бензилпенициллину, но чувствительные к цефокситину, являются чувствительными к ингибиторозащищенным бета-лактамам, изоксазолилпенициллинам (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин) и нафциллину. Для препаратов, назначаемых перорально, следует учитывать возможность достижения необходимой экспозиции в очаге инфекции. Изоляты, резистентные к цефокситину, являются резистентными ко всем пенициллинам. **2/C.** Большинство стафилококков продуцируют пенициллиназу, а некоторые являются метициллинорезистентными. Оба механизма обеспечивают резистентность к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. В настоящее время нет надежных методов выявления продукции пенициллиназы у всех видов стафилококков. Но метициллинорезистентность выявляется с помощью теста с цефокситином.
Бензилпенициллин, *S. lugdunensis*	0,125	0,125		**1 ЕД**	26	26		
Бензипенициллин, другие стафилококки	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[C]	Прим.[C]		
Ампициллин, *S. saprophyticus*	Прим.[2,3]	Прим.[2,3]		**2**	18[C,D]	18[C,D]		
Ампициллин-сульбактам	Прим.[1,2,3]	Прим.[1,2,3]			Прим.[A,C,D]	Прим.[A,C,D]		
Амоксициллин	Прим.[1,2,3]	Прим.[1,2,3]			Прим.[A,C,D]	Прим.[A,C,D]		
Амоксициллин-клавулановая кислота	Прим.[1,2,3]	Прим.[1,2,3]			Прим.[A,C,D]	Прим.[A,C,D]		
Пиперациллин	Прим.[1,2,3]	Прим.[1,2,3]			Прим.[A,C,D]	Прим.[A,C,D]		
Пиперациллин-тазобактам	Прим.[1,2,3]	Прим.[1,2,3]			Прим.[A,C,D]	Прим.[A,C,D]		

Продолжение таблицы 2.6. Staphylococcus spp.

Пенициллины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Тикарциллин-клавулановая кислота	Прим.[1,2]	Прим.[1,2]			Прим.[A,C]	Прим.[A,C]		**3/D.** Чувствительные к ампициллину изоляты *S. saprophyticus* не имеют *mecA*-гена и являются чувствительными к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (и их комбинациям с ингибиторами бета-лактамаз). **4.** *S. aureus, S. lugdunensis* и *S. saprophyticus* с МПК оксациллина > 2 мг/л чаще всего являются резистентными к метициллину за счет наличия гена mecA или mecC. Некоторые (редкие) штаммы *S. aureus*, не обладающие устойчивостью, ассоциированной с *mec*-геном, имеют высокие значения МПК оксациллина. Такие штаммы получили название BORSA (boredeline oxacillin resistant *S. aureus*). EUCAST не рекомендует проводить систематический скрининг для выявления BORSA. У коагулазонегативных стафилококков, кроме *S. saprophyticus* и *S. lugdunensis*, соответствующим критерием метициллинорезистентности является МПК оксациллина > 0,25 мг/л. **B.** Для выявления продукции пенициллиназы у *S. aureus* ДДМ является более надежным методом по сравнению с определением МПК. В тех случаях, когда диаметр зоны подавления роста ⩾ 26 мм, требуется тщательный осмотр границы зоны подавления роста (**см. рисунок под таблицей**). Край зоны подавления роста следует оценивать в проходящем свете (поднести чашку к источнику света). Если диаметр зоны подавления роста < 26 мм, изолят расценивается как резистентный. Если диаметр зоны ⩾ 26 мм И край зоны четкий (нет истончения газона по направлению к краю зоны, «обрыв»), изолят оценивается как резистентный. Если край зоны подавления роста нечеткий (истончение газона по направлению к краю зоны, «пляж, береговая полоса»), изолят оценивается как чувствительный. Если результат неопределенный, изолят оценивается как резистентный. Тесты, основанные на использовании хромогенных цефалоспоринов, не обеспечивают получения достоверных результатов выявления стафилококковых пенициллиназ. **E.** Скрининг метициллинорезистентности у *S. pseudintermedius, S. intermedius, S. schleiferi* и *S. coagulans*.
Темоциллин	-	-			-	-		
Феноксиметилпенициллин, *S. aureus*	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Феноксметилпенициллин, коагулазонегативные стафилококки	-[2]	-[2]			Прим.[C]	Прим.[C]		
Oxacillin **(только скрининг),** *S. pseudintermedius, S. intermedius, S. schleiferi* и *S. coagulans*	НП	НП		**1**	20[E]	20[E]		
Оксациллин[4], другие стафилококки	Прим.[1,4]	Прим.[1,4]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Клоксациллин	Прим.[1,2]	Прим.[1,2]			Прим.[A,C]	Прим.[A,C]		
Диклоксациллин	Прим.[1,2]	Прим.[1,2]			Прим.[A,C]	Прим.[A,C]		
Флуклоксациллин	Прим.[1,2]	Прим.[1,2]			Прим.[A,C]	Прим.[A,C]		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) **(только цистит)**	-	-			-	-		

Цефалоспорины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ⩾	Р <	ЗТН	
Цефаклор[2]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Чувствительность стафилококков к цефалоспоринам оценивается на основании результатов определения чувствительности к цефокситину, за исключением цефиксима, цефтазидима, цефтазидима-авибактама, цефтибутена и цефтолозана-тазобактама, для которых не установлены пограничные значения, так как эти препараты не используются для терапии стафилококковых инфекций. Для препаратов, назначаемых перорально, следует учитывать возможность достижения необходимой экспозиции в очаге инфекции. Чувствительность метициллиночувствительных стафилококков к цефотаксиму и цефтриаксону, следует оценить как «Чувствительные при увеличенной экспозиции» (У). Некоторые метициллинорезистентные изоляты *S. aureus* чувствительны к цефаролину и цефтобипролу. **См. Примечание 6/D и 8/F**. **2.** См. табл. «Режимы дозирования». **3.** Добавление ингиторов бета-лактамаз не обеспечивает клинического примущества.
Цефадроксил	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефалексин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефазолин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефепим	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефепим-энметазобактам[3]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефидерокол	-	-			-	-		
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим[2]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Продолжение таблицы 2.6. Staphylococcus spp.

Цефалоспорины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Цефокситин **(только скрининг),** *S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки, кроме *S. epidermidis* и *S. lugdunensis*	Прим.[4,5]	Прим.[4,5]		**30**	22[A,B]	22[A,B]		**4.** *S. aureus* и *S. lugdunensis* с МПК цефокситина > 4 мг/л и *S. saprophyticus* с МПК цефокситина > 8 мг/л являются резистентными к метициллину, чаще всего за счет присутствия гена *mecA* или *mecC*. Определение чувствительности к цефокситину ДДМ позволяет надежно выявить этот вид резистентности.
Цефокситин **(только скрининг),** *S. epidermidis* и *S. lugdunensis*	Прим.[4,5]	Прим.[4,5]		**30**	27[A,B]	27[A,B]	27	**5.** Для стафилококков, кроме *S. aureus*, *S. lugdunensis* и *S. saprophyticus*, МПК цефокситина является менее надежным предиктором резистентности к метициллину, чем ДДМ.
Цефокситин **(только скрининг),** *S. pseudintermedius, S. intermedius, S. schleiferi* и *S. coagulans*	Прим.[6]	Прим.[6]			Прим.[C]	Прим.[C]		**6/C**. Для *S. pseudintermedius, S. intermedius, S. schleiferi* и *S. coagulans* скрининг с цефокситином является менее надежным предиктором метициллинорезистентности, чем у других стафилококков. Для скрининга метициллинорезистентности следует использовать скрининг с диском, содержащим 1 мкг оксациллина, и следующие пограничные значения: Ч ≥ 20 мм, Р < 20 мм.
Цефподоксим	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**7/D**. Метициллиночувствительные изоляты оцениваются как чувствительные к цефтаролину без дополнительного определения чувствительности.
Цефтаролин, *S. aureus* **(по всем показаниям, кроме пневмонии)**	1[7]	2[7,8]	1	**5**	20[D]	17[D,E]	19–20	**8/E**. Резистентные изоляты встречаются редко.
Цефтаролин, *S. aureus* **(пневмония)**	1[7]	1[7]	1	**5**	20[D]	20[D]	19–20	**9/F**. Метициллиночувствительные изоляты оцениваются как чувствительные к цефтобипролу без дополнительного определения чувствительности.
Цефтазидим	-	-			-	-		**B.** Если коагулазонегативные стафилококки не идентифицированы до вида, следует использовать следующие пограничные значения диаметров зон подавления роста: Ч ≥ 25 мм, Р < 25 мм и ЗТН 22–24 мм. Если диаметр зоны подавления роста находится в пределах ЗТН: повторите идентификацию изолята, выполните ПЦР для выявления *mecA/mecC* или оцените изолят как резистентный.
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	-	-			-	-		
Цефтобипрол, *S. aureus*	2[9]	2[9]	2	**5**	17[F]	17[F]	16–17	
Цефтолозан-тазобактам	-	-			-	-		
Цефтриаксон[2]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефуроксим в/в	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефуроксим перорально	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Карбапенемы[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Дорипенем	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Чувствительность стафилококков к карбапенемам оценивается на основании их чувствительности к цефокситину.
Эртапенем	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**2.** Добавление ингиторов бета-лактамаз не обеспечивает клинического примущества.
Имипенем	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Имипенем-релебактам[2]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Меропенем	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Меропенем-ваборбактам[2]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Продолжение таблицы 2.6. Staphylococcus spp.

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Азтреонам	-	-			-	-		
Азтреонам-авибактам	-	-			-	-		

Фторхинолоны[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Ципрофлоксацин, *S. aureus*	(0,001)[2]	(2)[2]		**5**	(50)[A,B]	(17)[A,B]		**1.** Национальные рекомендации по определению чувствительности в ряде стран содержат пограничные значения для некоторых других фторхинолонов (например, пефлоксацин и эноксацин). **2/A.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. **3/E.**Так как офлоксацин имеет более низкую активность по сравнению с другими фторхинолонами при лечении системных инфекций, вызванных стафилококками, пограничные значения для оценки чувствительности к офлоксацину были удалены. Для оценки активности норфлоксацина для топического применения см. таблицу «Топические антимикробные препараты». **B.** Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать ДДМ с норфлоксацином. **Примечание D.** **C.** Диско-диффузионный метод еще не разработан. Следует использовать один из методов определения МПК. **D.** Изоляты с отрицательным результатом скрининга оцениваются как чувствительные к моксифлоксацину и «чувствительные при увеличенной экспозиции» (У) к левофлоксацину. Ципрофлоксацин – в отношении изолятов без фенотипически выявляемых механизмов резистентности может использоваться в режиме высокой экспозиции в в составе комбинированной терапии (**см. Примечание 2/A**). Для изолятов с положительным результатом скрининга следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально или оценить их как резистентные.
Ципрофлоксацин, коагулазонегативные стафилококки	(0,001)[2]	(2)[2]		**5**	(50)[A,B]	(22)[A,B]		
Делафлоксацин **(внебольничная пневмония),** *S. aureus*	0,016	0,016			Прим.[C]	Прим.C		
Делафлоксацин **(инфекции кожи и кожных структур),** *S. aureus*	0,25	0,25			Прим.C	Прим.C		
Левофлоксацин, *S. aureus*	0,001	1		**5**	50[B]	22[B]		
Левофлоксацин, коагулазонегативные стафилококки	0,001	1		**5**	50[B]	24[B]		
Моксифлоксацин, *S. aureus*	0,25	0,25		**5**	25[B]	25[B]		
Моксифлоксацин, коагулазонегативные стафилококки	0,25	0,25		**5**	28[B]	28[B]		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин **(только скрининг)**	НП	НП		**10**	17[D]	17[D]		
Офлоксацин	Прим.[3]	Прим.[3]		**5**	Прим.[E]	Прим.[E]		

Аминогликозиды[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Амикацин, *S. aureus*	(16)[1]	(16)[1]		**30**	(15)[A]	(15)[A]		**1/A.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.
Амикацин, коагулазонегативные стафилококки	(16)[1]	(16)[1]		**30**	(15)[A]	(15)[A]		
Гентамицин, *S. aureus*	(2)[1]	(2)[1]		**10**	(18)[A]	(18)[A]		
Гентамицин, коагулазонегативные стафилококки	(2)[1]	(2)[1]		**10**	(22)[A]	(22)[A]		
Нетилмицин	НД	НД			НД	НД		
Тобрамицин, *S. aureus*	(2)[1]	(2)[1]		**10**	(18)[A]	(18)[A]		
Тобрамицин, коагулазонегативные стафилококки	(2)[1]	(2)[1]		**10**	(20)[A]	(20)[A]		

Продолжение таблицы 2.6. Staphylococcus spp.

Гликопептиды и липопептиды[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Далбаванцин[2]	0,25[3]	0,25[3]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1.** Результаты определения МПК гликопептидов зависят от используемого метода. МПК гликопептидов следует определять методом микроразведений в бульоне (ISO 20776-1). МПК ванкомицина 2 мг/л – является границей распределения популяции «дикого типа». Клиническая эффективность терапии инфекций, вызванных такими штаммами, может быть сниженной. **2.** Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **3.** Для определения МПК среда должна содержать полисорбат-80 (в конечной концентрации 0,002% для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя. ~~**4.** Коагулазонегативные стафилококки, чувствительные и к ванкомицину и к тейкопланину следует оценивать как чувствительные к далбаванцину.~~ ~~**5.** Изоляты *S. aureus*, чувствительные к ванкомицину, следует оценивать как чувствительные к далбаванцину и оритаванцину.~~ ~~**6.** Изоляты MRSA, чувствительные к ванкомицину, следует оценивать как чувствительные к телаванцину.~~ **A.** ДДМ не позволяет получить достоверный результат. На основании результатов ДДМ нельзя отличить изоляты «дикого типа» от изолятов, резистентность которых не связана с наличием гена vanA.
Оритаванцин[2], *S. aureus*	0,125[3]	0,125[3]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Тейкопланин[2], *S. aureus*	2	2			Прим.[A]	Прим.[A]		
Тейкопланин, коагулазонегативные стафилококки	4	4			Прим.[A]	Прим.[A]		
Телаванцин[2], MRSA	0,125[3]	0,125[3]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Ванкомицин[2], *S. aureus*	2	2			Прим.[A]	Прим.[A]		
Ванкомицин[2], коагулазонегативные стафилококки	4	4			Прим.[A]	Прим.[A]		

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Азитромицин	2[1]	2[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Определение чувствительности к эритромицину и клиндамицину может использоваться для скрининга резистентности ко всей группе макролидов/линкозамидов. Изоляты, чувствительные к эритромицину, оцениваются как чувствительные ко всем макролидам (азитромицин, джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин, эритромицин). Изоляты, резистентные к эритромицину, репортируются как резистентные ко всем 14- и 15-членным макролидам (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, эритромицин). В случае резистентности к эритромицину и чувствительности к клиндамицину, при отсутствии индуцибельной резистентности к клиндамицину, изолят оценивается как чувствительный к 16-членным макролидам (джозамицин, мидекамицин, спирамицин) и линкозамидам (клиндамицин). **2.** Антагонизм между клиндамицином и макролидами свидетельствует о наличии индуцибельной резистентности к клиндамицину. Если антагонизм не выявляется, изолят оценивается в соответствии с клиническими пограничными значениями. При выявлении антагонизма изолят оценивается как резистентный. **B.** Для выявления антагонизма (D-феномена) следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12–16 мм между краями дисков. **C.** При выявлении нечувствительных изолятов диско-диффузионным методом необходимо подтвердить результат одним из методов определения МПК.
Кларитромицин	1[1]	1[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Эритромицин	1[1]	1[1]		15	21[A]	21[A]		
Рокситромицин	1[1]	1[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Клиндамицин[2]	0,25	0,25		2	22[B]	22[B]		
Хинупристин-далфопристин	1	1		15	21	21[C]		

Продолжение таблицы 2.6. Staphylococcus spp.

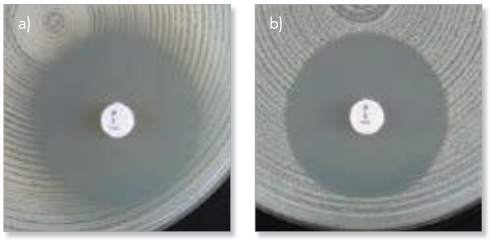
Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	1[1]	1[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Тетрациклин может быть использован для определения чувствительности к тетрациклинам. Изоляты с отрицательным результатом скрининга, оцениваются как чувствительные к доксициклину и миноциклину. Для изолятов с положительным результатом скрининга следует определить чувствительность к каждому препарату или оценить как резистентные. **2.** Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **3.** Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования. **B.** Пограничное значение диаметра зоны подавления роста валидно только для MSSA. Для MRSA следует выполнить один из методов определения МПК.
Миноциклин	0,5[1]	0,5[1]		30	23[A]	23[A]		
Тетрациклин	1[1]	1[1]		30	22[A]	22[A]		
Тигециклин[2]	0,5[3]	0,5[3]		15	19	19		
Эравациклин, *S. aureus*	0,25	0,25		20	20[B]	20[B]		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	4	4		10	21	21		**1/A.** Изоляты, чувствительные к линезолиду, оцениваются как чувствительные к тедизолиду.
Тедизолид	0,5[1]	0,5		2	20[A]	20	19	

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	НД	НД			НД	НД		**1.** Резистентные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **2.** Для определения МПК даптомицина среда должна содержать Ca^{2+} (для метода микроразведений в бульоне – в конечной концентрации 50 мг/л; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя. **3/B.** Удалены рекомендации по определению чувствительности. Информацию по использованию фосфомицина в/в в составе комбинированной терапии см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. **4.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму. **A.** Следует использовать метод определения МПК.
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин[1]	1[2]	1[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Фосфомицин в/в	Прим.[3]	Прим.[3]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	1	1		10	24	24		
Лефамулин, *S. aureus*	0,25	0,25		5	23	23		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин **(только цистит),** *S. saprophyticus*	64	64		100	13	13		

Окончание таблицы 2.6. Staphylococcus spp.

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Нитроксолин **(только цистит)**, *S. saprophyticus*	НД	НД			НД	НД		
Рифампицин, *S. aureus*	0.06	0,06		**5**	26	26		
Рифампицин, коагулазонегативные стафилококки	0.06	0.06		**5**	30	30		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм **(только цистит)**	4	4		**5**	14	14		
Триметоприм-сульфаметоксазол[4]	2	4		**1,25–23,75**	17	14		



Варианты зон подавления роста при определении чувствительности *Staphylococcus aureus* к бензилпенициллину.
a) Нечеткая граница зоны подавления роста (истончение края зоны роста, «пляж»), диаметр зоны ⩾ 26 мм. Изолят оценивается как чувствительный.
b) Четкая граница зоны подавления роста (нет истончения края зоны роста, «обрыв»), диаметр зоны ⩾ 26 мм. Изолят оценивается как резистентный.

Таблица 2.7. *Enterococcus* spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч (для гликопептидов – 24 ч)
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч (24 ч – для гликопептидов)
Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают кверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). (Исключение – ванкомицин, см. ниже). Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Род Enterococcus включает несколько видов. Наиболее часто из клинического материала выделяются *E. faecalis* и *E. faecium*, а также в некоторых случаях – *E. avium, E. casseliflavus, E. durans, E. gallinarum, E. hirae, E. lactis, E. mundtii* и *E. raffinosus*. Если не указано обратное, представленные ниже пограничные значения следует использоватьдля всех перечисленных видов.

Пенициллины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	-	-			-	-		**1/B.** Чувствительность оценивается по ампициллину.
Ампициллин в/в	4	4		**2**	10[A]	10[A]		**2.** Добавление ингибиторов бета-лактамаз не обеспечивает клинического преимущества. Энтерококки, продуцирующие бета-лактамазы, встречаются крайне редко.
Ампициллин-сульбактам в/в[2]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[B]	Прим.[B]		**3/C.** Изоляты, чувствительные к ампициллину, не имеют фенотипически выявляемых механизмов резистентности, указанные антимикробные препараты могут быть использованы в режиме увеличенной экспозиции и в составе комбинированной терапии (см. **Примечание 4D**). Изоляты, резистентные к ампициллину, следует оценить как резистентные.
Амоксициллин в/в	4[1]	4[1]			Прим.[B]	Прим.[B]		**4/D.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.
Амоксициллин перорально **(только цистит)**	4[1]	4[1]			Прим.[B]	Прим.[B]		**5.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л.
Амоксициллин перорально **(инфекции, кроме цистита),** *E. faecalis*	(0,001)[3,4]	(4)[3,4]			Прим.[C,D]	Прим.[C,D]		**A.** Для *E. faecalis* резистентность к ампициллину по результатам диско-диффузионного метода, следует подтвердить одним из методов определения МПК.
Амоксициллин-клавулановая кислота в/в[2]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Амоксициллин-клавулановая кислота перорально[2] **(только цистит)**	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Амоксициллин-клавулановая кислота перорально[2] **(инфекции, кроме цистита),** *E. faecalis*	Прим.[3,4]	Прим.[3,4]			Прим.[C,D]	Прим.[C,D]		
Пиперациллин, *E. faecalis*	0,001	16		**30**	50	18		

Продолжение таблицы 2.7. Enterococcus spp.

Пенициллины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Пиперациллин-тазобактам[2], *E. faecalis*	0,001[5]	16[5]		30–6	50	18		
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-			-	-		
Темоциллин	-	-			-	-		
Феноксиметилпенициллин	-	-			-	-		
Оксациллин	-	-			-	-		
Клоксациллин	-	-			-	-		
Диклоксациллин	-	-			-	-		
Флуклоксациллин	-	-			-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) **(только цистит)**	-	-			-	-		

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	-	-			-	-		
Цефепим-энметазобактам	-	-			-	-		
Цефидерокол	-	-			-	-		
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим	-	-			-	-		
Цефокситин	-	-			-	-		
Цефподоксим	-	-			-	-		
Цефтаролин	-	-			-	-		
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	-	-			-	-		
Цефтобипрол	-	-			-	-		
Цефтолозан-тазобактам	-	-			-	-		
Цефтриаксон	-	-			-	-		
Цефуроксим в/в	-	-			-	-		
Цефуроксим перорально	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.7. Enterococcus spp.

Карбапенемы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Дорипенем	-	-			-	-		**1/A.** Добавление ингибиторов бета-лактамаз не обеспечивает клинического преимущества.
Эртапенем	-	-			-	-		
Имипенем, *E. faecalis*	0,001	4		**10**	50	21		
Имипенем-релебактам	-	-			-	-		
Меропенем	-	-			-	-		
Меропенем-ваборбактам	-	-			-	-		

Монобактамы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Азтреонам	-	-			-	-		
Азтреонам-авибактам	-	-			-	-		

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Ципрофлоксацин **(только цистит)**	4	4		**5**	15[A]	15[A]		**1/B.** Моксифлоксацин используется перорально в ступенчатой терапии эндокардитов, вызванных *Enterococcus faecalis*. Клинические пограничные занчения в настоящее время не установлена, однако приобретенную резистентность следует исключить (изоляты с МПК > 1 мг/л). Для скрининга наличия механизмов резистентности можно использовать диско-диффузионный метод с норфлоксацином. Если приобретенная резистентность исключена, изолят оценивается как «не имеющий механизмов резистентности к фторхинолонам»; но нельзя оценивать его как «чувствительный к моксифлоксацину». **A.** Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать ДДМ с норфлоксацином. **См. Примечание C.** **C.** Чувствительность к ципрофлоксацину и левофлоксацину определяется на основании их чувствительности к норфлоксацину. Моксифлоксацин – **см. Примечание 1/B**.
Делафлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Левофлоксацин **(только цистит)**	4	4		**5**	15[A]	15[A]		
Моксифлоксацин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин **(только скрининг)**	НП	НП		**10**	12[C]	12[C]		
Офлоксацин	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.7. Enterococcus spp.

Аминогликозиды[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амикацин	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		**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. **2/A.** Для скрининга резистентности высокого уровня к аминогликозидам (HLAR) используется гентамицин. **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/B**). В этом случае синергизма с пенициллинами или гликопептидами не наблюдается. **3/B.** Изоляты с высоким уровнем резистентности к гентамицину могут не обладать резистентностью высокого уровня к стрептомицину. **Отрицательный результат:** Изоляты с МПК стрептомицина ⩽ 512 мг/л или диаметром зоны подавления роста ⩾ 14 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 < 14 мм. Это изоляты с высоким уровнем резистентности к стрептомицину. В этом случае синергизма с пенициллинами или гликопептидами не наблюдается.
Гентамицин **(для выявления резистентности высокого уровня)**	Прим.[2]	Прим.[2]		**30**	Прим.[A]	Прим.[A]		
Нетилмицин	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Стрептомицин (для выявления резистентности высокого уровня)	Прим.[3]	Прим.[3]		**300**	Прим.[B]	Прим.[B]		
Тобрамицин	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин	НД	НД			НД	НД		~~**1/A.** Резистентность к ванкомицину – ожидаемый фенотип для *E. casseliflavus* и *E. galinarum*. Определение чувствительности выполнять не требуется.~~
Оритаванцин	НД	НД			НД	НД		
Тейкопланин	2	2		**30**	16	16		**A.** Для *E. faecalis* и *E. faecium*, чувствительных к ванкомицину, характерно формирование четкого края зоны подавления роста и отсутствие изолированных колоний в зоне подавления роста. Необходимо осмотреть край зоны подавления роста в проходящем свете (поднести чашку к источнику света). При выявлении нечеткого края зоны подавления роста, изолированных колоний внутри зоны, а также в случае любых сомнений, следует выполнить подтверждающий тест методом ПЦР или оценить изолят как резистентный. (см. рисунок внизу таблицы), даже если диаметр зоны подавления роста ⩾ 12 мм. Заключение о чувствительности изолята к ванкомицину может быть сделано только после 24 ч инкубации.
Телаванцин	НД	НД			НД	НД		
Ванкомицин, *E. faecalis* и *E. faecium*	4	4		**5**	12[A]	12[A]		

Продолжение таблицы 2.7. Enterococcus spp.

Гликопептиды и липопептиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Ванкомицин, *E. casseliflavus* и *E. gallinarum*	-	-			-	-		
Ванкомицин, другие энтерококки	4	4		**5**	15	15		

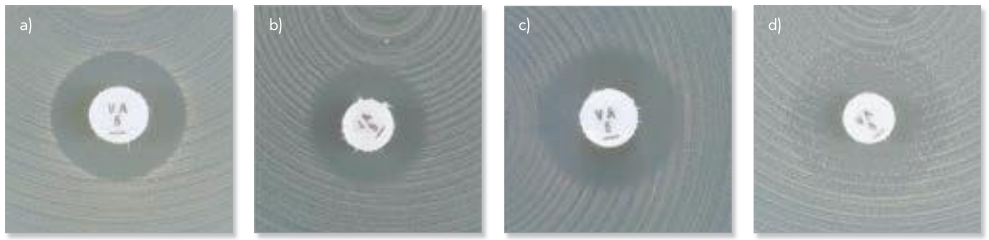
Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Азитромицин	-	-			-	-		-
Кларитромицин	-	-			-	-		
Эритромицин	-	-			-	-		
Рокситромицин	-	-			-	-		
Клиндамицин	-	-			-	-		
Хинупристин-далфопристин, *E. faecium*	1	1		**15**	22	22		

Тетрациклины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Доксициклин	-	-			-	-		**1**. Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **2.** Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования.
Миноциклин	-	-			-	-		
Тетрациклин	-	-			-	-		
Тигециклин[1]	0,5[2]	0,5[2]		**15**	20	20		
Эравациклин	0,25	0,25		**20**	22	22		

Оксазолидиноны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Линезолид	4	4		**10**	20	20		
Тедизолид	НД	НД			НД	НД		

Окончание таблицы 2.7. Enterococcus spp.

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	-	-			-	-		**1.** Более подробная информация – см. http://eucast.org/guidance_documents/. **2/A.** Удалены рекомендации по определению чувствительности. Информацию по использованию фосфомицина в/в в составе комбинированной терапии см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. **3/B.** Лефамулин не обладает достаточной активностью в отношении *E. faecalis*. Для *E. faecium* для разграничения изолятов «дикого типа» и «недикого типа» следует использовать ECOFF 0,5 мг/л. **4/C.** Активность триметоприма и триметоприма-сульфаметоксазола в отношении энтерококков не ясна, и невозможно предсказать клинический исход. Изоляты с МПК > 1 мг/л, вероятно имеют механизмы резистентности к триметоприму и триметоприму-сульфаметоксазолу. Для *E. faecalis* и *E. faecium* соответствующий диаметр зоны подавления роста – < 21 мм для триметоприма и < 23 мм для триметоприма-сульфаметоксазола. **5.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин[1]	НД	НД			НД	НД		
Фосфомицин в/в	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	Прим.[3]	Прим.[3]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин **(только цистит)**, *E. faecalis*	64	64		**100**	15	15		
Нитроксолин (только цистит)	НД	НД			НД	НД		
Рифампицин	-	-			-	-		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм **(только цистит)**	Прим.[4]	Прим.[4]		**5**	Прим.[C]	Прим.[C]		
Триметоприм-сульфаметоксазол[5]	Прим.[4]	Прим.[4]		**1,25–23,75**	Прим.[C]	Прим.[C]		



Варианты зон подавления роста при определении чувствительности *Enterococcus spp.* к ванкомицину.
a) Четкая граница зоны подавления роста **И** диаметр зоны ⩾ 12 мм. Изолят оценивается как чувствительный.
b-d) Нечеткая (размытая) граница зоны подавления роста или колонии внутри зоны. Подтвердите результат с помощью ПЦР или оцените изолят как резистентный, даже если диаметр зоны подавления роста ⩾ 12 мм.

Таблица 2.8. Стрептококки групп A, B, C и G. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч (для гликопептидов – 24 ч)
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Данная группа бактерий включает много видов, которые группируются следующим образом:
Группа A: *S. pyogenes*
Группа B: *S. agalactiae*
Группа C: *S. dysgalactiae* (а также более редко встречающийся вид *S. equi*)
Группа G: *S. dysgalactiae* и *S. canis*
S. dysgalactiae включает подвиды *equisimilis* и *dysgalactiae, S. equi* включает подвиды *equi* и *zooepidemicus*.

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Бензилпенициллин[2], Стрептококки групп A, C и G	0,03	0,03		**1 ЕД**	23	23		**1/A**. Чувствительность стрептококков групп A, B, C и G к пенициллинам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину ~~(инфекции, кроме менингита)~~, за исключением чувствительности к феноксиметилпенициллину и изоксазолилпенициллинам у стрептококков группы B, для которых не получено убедительных доказательств клинической эффективности. **2.** Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **3.** Стрептококки групп A, B, C и G не продуцируют бета-лактамазы. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не имеет клинических преимуществ.
Бензилпенициллин[2], *S. agalactiae* (стрептококки группы B)	0,125	0,125		**1 ЕД**	18	18		
Ампициллин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Ампициллин-сульбактам[3]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Амоксициллин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Амоксициллин-клавулановая кислота[3]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Пиперациллин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Пиперациллин-тазобактам[3]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-			-	-		
Темоциллин	-	-			-	-		
Феноксиметилпенициллин Стрептококки групп A, C и G	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Оксациллин Стрептококки групп A, C и G	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Продолжение таблицы 2.8. Стрептококки групп A, B, C и G

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Клоксациллин Стрептококки групп A, C и G	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Диклоксациллин Стрептококки групп A, C и G	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Флуклоксациллин Стрептококки групп A, C и G	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		

Цефалоспорины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Цефаклор	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A**. Чувствительность стрептококков групп A, B, C и G к цефалоспоринам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину. **2.** Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не имеет клинических преимуществ.
Цефадроксил	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефалексин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефазолин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефепим	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефепим-энметазобактам[2]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Цефидерокол	НД	НД			НД	НД		
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефокситин	НД	НД			НД	НД		
Цефподоксим	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефтаролин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефтобипрол	НД	НД			НД	НД		
Цефтолозан-тазобактам[2]	НД	НД			НД	НД		
Цефтриаксон	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефуроксим в/в	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефуроксим перорально	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Продолжение таблицы 2.8. Стрептококки групп A, B, C и G

Карбапенемы[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Дорипенем	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A**. Чувствительность стрептококков групп A, B, C и G к карбапенемам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину. **2/B.** Стрептококки групп A, B, C и G не продуцируют бета-лактамазы. Назначение ингибитор-защищенных бета-лактамов не имеет клинических преимуществ.
Эртапенем	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Имипенем	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Имипенем-релебактам[2]	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Меропенем	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Меропенем-ваборбактам[2]	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[B]	Прим.[B]		

Монобактамы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Азтреонам	-	-			-	-		
Азтреонам-авибактам	-	-			-	-		

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Ципрофлоксацин	-	-			-	-		**A.** Диско-диффузионный метод еще не разработан. Используйте один из методов определения МПК. **B.** Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга может быть использован ДДМ с норфлоксацином. **См. Примечание C.** **C.** Изоляты с отрицательным результатом скрининга оцениваются как чувствительные к моксифлоксацину и «чувствительные при увеличенной экспозиции» (У) к левофлоксацину. Для изолятов с положительным результатом скрининга следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально или оценить их как резистентные.
Делафлоксацин	0,03	0,03			Прим.[A]	Прим.[A]		
Левофлоксацин	0,001	2		**5**	50[B]	17[B]		
Моксифлоксацин	0,5	0,5		**5**	19[B]	19[B]		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин **(только скрининг)**	НП	НП		**10**	12[C]	Прим.[C]		
Офлоксацин	-	-			-	-		

Аминогликозиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Амикацин	-	-			-	-		
Гентамицин	-	-			-	-		
Нетилмицин	-	-			-	-		
Тобрамицин	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.8. Стрептококки групп A, B, C и G

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Далбаванцин[1]	0,125[2,3]	0,125[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1.** Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **2.** Для определения МПК среда должна содержать полисорбат-80 (в конечной концентрации 0,002% для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя. **3.** Изоляты, чувствительные к ванкомицину, следует оценивать как чувствительные к далбаванцину и оритаванцину. **A.** Критерии оценки ДДМ не определены. Следует использовать методы определения МПК. **B.** Изоляты «недикого типа» были недоступны при установлении пограничных значений диаметра зон подавления. роста.
Оритаванцин[1]	0,25[2,3]	0,25[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Тейкопланин[1]	2	2		30	15[B]	15[B]		
Телаванцин	НД	НД			НД	НД		
Ванкомицин[1]	2	2		5	13[B]	13[B]		

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Азитромицин	0,25[1]	0,25[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Определение чувствительности к эритромицину и клиндамицину может использоваться для скрининга резистентности ко всей группе макролидов/линкозамидов. Изоляты, чувствительные к эритромицину, оцениваются как чувствительные ко всем макролидам (азитромицин, джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин, эритромицин). Изоляты, резистентные к эритромицину, репортируются как резистентные ко всем 14- и 15-членным макролидам (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, эритромицин). В случае резистентности к эритромицину и чувствительности к клиндамицину, при отсутствии индуцибельной резистентности к клиндамицину, изолят оценивается как чувствительный к 16-членным макролидам (джозамицин, мидекамицин, спирамицин) и линкозамидам (клиндамицин). **2.** Антагонизм между клиндамицином и макролидами свидетельствует о наличии индуцибельной резистентности к клиндамицину. Если антагонизм не выявляется, изолят оценивается в соответствии с клиническими пограничными значениями. При выявлении антагонизма изолят оценивается как резистентный. **B.** Для выявления антагонизма (D-феномена) следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12–16 мм между краями дисков.
Кларитромицин	0,25[1]	0,25[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Эритромицин	0,25[1]	0,25[1]		15	21[A]	21[A]		
Рокситромицин	0,5[1]	0,5[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Клиндамицин[2]	0,5	0,5		2	17[B]	17[B]		
Хинупристин-далфопристин	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.8. Стрептококки групп A, B, C и G

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Доксициклин	1[1]	1[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A**. Тетрациклин может быть использован для скрининга резистентности к тетрациклинам. Чувствительные к тетрациклину изоляты, оцениваются как чувствительные к доксициклину и миноциклину. Для резистентных изолятов следует определить чувствительность к каждому препарату или оценить их как резистентные. **2.** Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **3.** Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования.
Миноциклин	0,5[1]	0,5[1]		30	23[A]	23[A]		
Тетрациклин	1[1]	1[1]		30	23[A]	23[A]		
Тигециклин[2]	0,125[3]	0,125[3]		15	19	19		
Эравациклин	НД	НД			НД	НД		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
Линезолид[1]	2	2		10	19	19		**1.** Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **2/A.** Изоляты, чувствительные к линезолиду, оцениваются как чувствительные к тедизолиду.
Тедизолид[1]	0,5[2]	0,5		2	18[A]	18[A]		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Хлорамфеникол	НД	НД			НД	НД		**1.** Резистентные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **2.** Для определения МПК даптомицина среда должна содержать Ca2+ (для метода микроразведений в бульоне – в конечной концентрации 50 мг/л; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя. **3/B.** Активность триметоприма в отношении S. agalactiae ясна, предсказать клиническую эффективность невозможно. Значение ECOFF, отделяющее изоляты дикого типа от изолятов с приобретенными механизмами резистентности – 2 мг/л. **4.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму. **A.** Следует использовать один из методов определения МПК.
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин[1]	1[2]	1[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Фосфомицин в/в	-	-			-	-		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	НД	НД			НД	НД		
Лефамулин	НД	НД			НД	НД		
Метронидазол	-	-			-	-		

Окончание таблицы 2.8. Стрептококки групп A, B, C и G

Другие антимикробные препараты	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Нитрофурантоин **(только при неосложненных ИМП),** *S. agalactiae* (стрептококки группы B)	64	64		**100**	15	15		
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Рифампицин	0,25	0,25		**5**	21	21		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм **(только при неосложненных ИМП),** *S. agalactiae* (стрептококки группы B)[3]	Прим.[3]	Прим.[3]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Триметоприм-сульфаметоксазол[4]	1	2		**1,25–23,75**	18	15		

Таблица 2.9. ***Streptococcus pneumoniae.*** **Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч (для кликопептидов – 24 ч)
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда при приготовлении с кровяного агара или 1,0 – с шоколадного агара
Инкубация: 5% CO_2, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Бензилпенициллин **(инфекции кроме эндокардита и менингита)**	0,06	1		**1 ЕД**[A]	Прим.[A,B]	Прим.[A,B]		**1/B.** Скрининг с диском с оксациллином 1 мкг или определение МПК бензилпенициллина следует использовать для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥ 20 мм или МПК бензилпенициллина ≤ 0,06 мг/л) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамным препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования, за исключением цефаклора, который, при необходимости сообщения результата, должен быть оценен, как «чувствительный при увеличенной экспозиции» (У). При положительном результате скрининга (зона подавления роста < 20 мм или МПК бензилпенициллина > 0,06 мг/л) – **см. схему внизу страницы**.
Бензилпенициллин **(эндокардит и менингит)**	0,06	0,06			Прим.[B]	Прим.[B]		
Ампициллин (инфекции кроме эндокардита и менингита)	0,5	1		**2**	22	19		
Ампициллин в/в (эндокардит и менингит)	0,5	0,5			Прим.[B]	Прим.[B]		
Ампициллин-сульбактам[2]	Прим.[1,3]	Прим.[1,3]			Прим.[B,C]	Прим.[B,C]		~~**2.** Пограничные значения и режимы дозирования при пневмонии – см. Таблицу «Режимы дозирования».~~
Амоксициллин в/в **(инфекции кроме эндокардита и менингита)**	Прим.[1,3]	Прим.[1,3]			Прим.[B,C]	Прим.[B,C]		**2.** Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинического преимущества.
Амоксициллин в/в **(эндокардит и менингит)**	0,5	0,5			Прим.[B]	Прим.[B]		**3/C.** Чувствительность оценивается по ампициллину (для инфекций кроме эндокардита и менингита).
Амоксициллин перорально	0,5	1			Прим.[B,C]	Прим.[B,C]		**4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л.
Амоксициллин-клавулановая кислота в/в[2]	Прим.[1,3]	Прим.[1,3]			Прим.[B,C]	Прим.[B,C]		**A.** Учет и оценка результатов исследования с диском с бензилпенициллинам проводится только для изолятов с зоной подавления роста вокруг диска с оксациллином, 1 мкг < 20 мм. Если зона подавления роста вокргу дискв с бензилпенициллином ≥ 14 мм, изолят оценивается как «чувствительный при увеличенной экспозиции (У), если зона < 14 мм, изолят оценивается как «резистентный» (Р) к бензилпенициллину. **См. схему внизу страницы.**
Амоксициллин-клавулановая кислота перорально[2]	0,5[4]	1[4]			Прим.[B,C]	Прим.[B,C]		**D. Правила интерпретации результатов скрининга с оксациллином – см. схему внизу страницы.**
Пиперациллин	Прим.[1,3]	Прим.[1,3]			Прим.[B,C]	Прим.[B,C]		
Пиперациллин-тазобактам[2]	Прим.[1,3]	Прим.[1,3]			Прим.[B,C]	Прим.[B,C]		
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.9. Streptococcus pneumoniae

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Темоциллин	-	-			-	-		
Феноксиметилпенициллин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Оксациллин **(только скрининг)**[1]	НП	НП		**1**	20[D]	20[D]		
Oxacillin	НД	НД			НД	НД		
Клоксациллин	НД	НД			НД	НД		
Диклоксациллин	НД	НД			НД	НД		
Флуклоксациллин	НД	НД			НД	НД		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		

Цефалоспорины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Цефаклор	0,001	0,5		**30**	50	28		**1/A.** Скрининг с диском с оксациллином 1 мкг или определение МПК бензилпенициллина следует использовать для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥ 20 мм или МПК бензилпенициллина ≤ 0,06 мг/л) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамным препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования, за исключением цефаклора, который, при необходимости сообщения результата, должен быть оценен, как «чувствительный при увеличенной экспозиции» (У). При положительном результате скрининга (зона подавления роста < 20 мм или МПК бензилпенициллина > 0,06 мг/л) – **см. схему внизу страницы**. **2/B.** Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинического преимущества.
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	1	2			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефепим-энмтазобактам[2]	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Цефидерокол	НД	НД			НД	НД		
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим **(инфекции кроме эндокардита и менингита)**	0,5	2			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефотаксим **(эндокардит и менингит)**	0,5	0,5			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефокситин	НД	НД			НД	НД		
Цефподоксим	0,25	0,25			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефаролин	0,25	0,25			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	-	-			-	-		
Цефтобипрол	0,5	0,5			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефтолозан-тазобактам	-	-			-	-		
Цефтриаксон (инфекции кроме эндокардита и менингита)	0,5	2			Прим.[A]	Прим.[A]		

Продолжение таблицы 2.9. Streptococcus pneumoniae

Цефалоспорины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Цефтриаксон (эндокардит и менингит)	0,5	0,5			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефуроксим в/в	0,5	1			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефуроксим перорально	0,25	0,25			Прим.[A]	Прим.[A]		

Карбапенемы[1,2]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Дорипенем	1	1			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Скрининг с диском с оксациллином 1 мкг или определение МПК бензилпенициллина следует использовать для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥ 20 мм или МПК бензилпенициллина ≤ 0,06 мг/л) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамным препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования, за исключением цефаклора, который, при необходимости сообщения результата, должен быть оценен, как «чувствительный при увеличенной экспозиции» (У). При положительном результате скрининга (зона подавления роста < 20 мм или МПК бензилпенициллина > 0,06 мг/л) – **см. схему внизу страницы**. **2.** Меропенем – единственный карбапенем, используемый для лечения менингита. **3/B.** Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинического преимущества.
Эртапенем	0,5	0,5			Прим.[A]	Прим.[A]		
Имипенем	2	2			Прим.[A]	Прим.[A]		
Имипенем-релебактам[3]	Прим.[3]	Прим.[3]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Меропенем **(кроме менингита)**	2	2			Прим.[A]	Прим.[A]		
Меропенем **(менингит)**	0,25	0,25			Прим.[A]	Прим.[A]		
Меропенем-ваборбактам[3]	Прим.[3]	Прим.[3]			Прим.[B]	Прим.[B]		

Монобактамы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Азтреонам	-	-			-	-		
Азтреонам-авибактам	-	-			-	-		

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Ципрофлоксацин	-	-			-	-		**A.** Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга может быть использован ДДМ с норфлоксацином. **См. Примечание B.** **B.** Изоляты с отрицательным результатом скрининга оцениваются как чувствительные к моксифлоксацину и «чувствительные при увеличенной экспозиции» (У) к левофлоксацину. Для изолятов с положительным результатом скрининга следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально или оценить их как резистентные.
Делафлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Левофлоксацин	0,001	2		**5**	50[A]	16[A]		
Моксифлоксацин	0,5	0,5		**5**	22[A]	22[A]		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин **(только скрининг)**	НП	НП		**10**	10[B]	Прим.[B]		
Офлоксацин	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.9. Streptococcus pneumoniae

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Амикацин	-	-			-	-		
Гентамицин	-	-			-	-		
Нетилмицин	-	-			-	-		
Тобрамицин	-	-			-	-		

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Далбаванцин	НД	НД			НД	НД		**1**. Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **A.** Изоляты «недикого типа» были недоступны при установлении пограничных значений диаметра зон подавления роста.
Оритаванцин	НД	НД			НД	НД		
Тейкопланин[1]	2	2		**30**	17[A]	17[A]		
Телаванцин	НД	НД			НД	НД		
Ванкомицин[1]	2	2		**5**	16[A]	16[A]		

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Азитромицин	0,25[1]	0,25[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Определение чувствительности к эритромицину и клиндамицину может использоваться для скрининга резистентности ко всей группе макролидов/линкозамидов. Изоляты, чувствительные к эритромицину, оцениваются как чувствительные ко всем макролидам (азитромицин, джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин, эритромицин). Изоляты, резистентные к эритромицину, репортируются как резистентные ко всем 14- и 15-членным макролидам (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, эритромицин). В случае резистентности к эритромицину и чувствительности к клиндамицину, при отсутствии индуцибельной резистентности к клиндамицину, изолят оценивается как чувствительный к 16-членным макролидам (джозамицин, мидекамицин, спирамицин) и линкозамидам (клиндамицин). **2.** Антагонизм между клиндамицином и макролидами свидетельствует о наличии индуцибельной резистентности к клиндамицину. Если антагонизм не выявляется, изолят оценивается в соответствии с клиническими пограничными значениями. При выявлении антагонизма изолят оценивается как резистентный. **B.** Для выявления антагонизма (D-феномена) следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12–16 мм между краями дисков.
Кларитромицин	0,25[1]	0,25[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Эритромицин	0,25[1]	0,25[1]		**15**	22[A]	22[A]		
Рокситромицин	0,5[1]	0,5[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Клиндамицин[2]	0,5	0,5		**2**	19[B]	19[B]		
Хинупристин-далфопристин	-	-			-	-		

Окончание таблицы 2.9. Streptococcus pneumoniae

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	1[1]	1[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A**. Тетрациклин может быть использован для скрининга резистентности к тетрациклинам. Чувствительные к тетрациклину изоляты, оцениваются как чувствительные к доксициклину и миноциклину. Для резистентных изолятов следует определить чувствительность к каждому препарату или оценить их как резистентные.
Миноциклин	0,5[1]	0,5[1]		30	24[A]	24[A]		
Тетрациклин	1[1]	1[1]		30	25[A]	25[A]		
Тигециклин	НД	НД			НД	НД		
Эравациклин	НД	НД			НД	НД		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	2	2		10	22	22		
Тедизолид	НД	НД			НД	НД		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол[1]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Эффективность хлорамфеникола для данного вида не ясна. Для дифференциации изолятов дикого типа и изолятов с приобретенными механизмами резистентности следует использовать ECOFF (МПК > 8 мг/л, диаметр зоны подавления роста < 21 мм (диск с хлормфениколом, 30 мкг). Использование хлорамфеникола при менингите – см. таблицу «Режимы дозирования». **2.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин	НД	НД			НД	НД		
Фосфомицин в/в	НД	НД			НД	НД		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	0,5	0,5		5	12	12		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Нитроксолин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Рифампицин	0,125	0,125		5	22	22		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Триметоприм-сульфаметоксазол[2]	1	2		1,25–23,75	13	10		

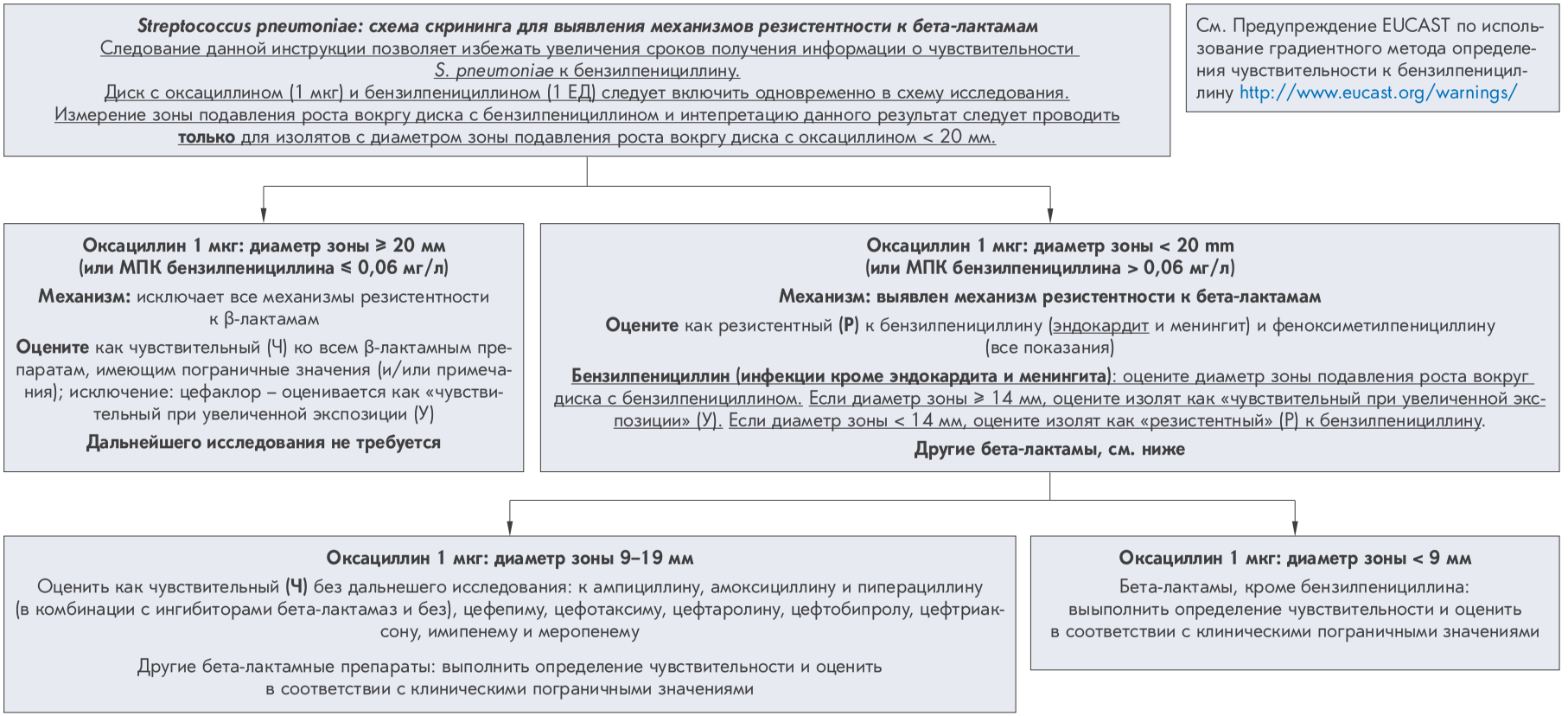

***Streptococcus pneumoniae*: схема скрининга для выявления механизмов резистентности к бета-лактамам**
Следование данной инструкции позволяет избежать увеличения сроков получения информации о чувствительности *S. pneumoniae* к бензилпенициллину.
Диск с оксациллином (1 мкг) и бензилпенициллином (1 ЕД) следует включить одновременно в схему исследования.
Измерение зоны подавления роста вокруг диска с бензилпенициллином и интепретацию данного результат следует проводить **только** для изолятов с диаметром зоны подавления роста вокруг диска с оксациллином < 20 мм.
См. Предупреждение EUCAST по использование градиентного метода определения чувствительности к бензилпенициллину http://www.eucast.org/warnings/
Оксациллин 1 мкг: диаметр зоны ≥ 20 мм (или МПК бензилпенициллина ≤ 0,06 мг/л)
Механизм: исключает все механизмы резистентности к β-лактамам
Оцените как чувствительный (Ч) ко всем β-лактамным препаратам, имеющим пограничные значения (и/или примечания); исключение: цефаклор – оценивается как «чувствительный при увеличенной экспозиции (У)
Дальнейшего исследования не требуется
Оксациллин 1 мкг: диаметр зоны < 20 mm (или МПК бензилпенициллина > 0,06 мг/л)
Механизм: выявлен механизм резистентности к бета-лактамам
Оцените как резистентный **(Р)** к бензилпенициллину (эндокардит и менингит) и феноксиметилпенициллину (все показания)
Бензилпенициллин (инфекции кроме эндокардита и менингита): оцените диаметр зоны подавления роста вокруг диска с бензилпенициллином. Если диаметр зоны ≥ 14 мм, оцените изолят как «чувствительный при увеличенной экспозиции» (У). Если диаметр зоны < 14 мм, оцените изолят как «резистентный» (Р) к бензилпенициллину.
Другие бета-лактамы, см. ниже
Оксациллин 1 мкг: диаметр зоны 9–19 мм
Оценить как чувствительный **(Ч)** без дальнешего исследования: к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз и без), цефепиму, цефотаксиму, цефтаролину, цефтобипролу, цефтриаксону, имипенему и меропенему
Другие бета-лактамные препараты: выполнить определение чувствительности и оценить в соответствии с клиническими пограничными значениями
Оксациллин 1 мкг: диаметр зоны < 9 мм
Бета-лактамы, кроме бензилпенициллина: выыполнить определение чувствительности и оценить в соответствии с клиническими пограничными значениями

Таблица 2.10. Стрептококки группы Viridans. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч (для гликопептидов – 24 ч)
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% лизированной дефибринированной крови и 20 мг/л β-НАД
(МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO_2, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Данная группа бактерий включает много видов, которые могут быть сгруппированы следующим образом:
Группа *S. anginosus*: *S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius*
Группа *S. mitis*: *S. australis, S. cristatus, S. infantis, S. mitis, S. oligofermentans, S. oralis, S. peroris, S. pseudopneumoniae, S. sinensis*
Группа *S. sanguinis*: *S. sanguinis, S. parasanguinis, S. gordonii*
Группа *S. bovis*: *S. equinus, S. gallolyticus (S. bovis), S. infantarius*
Группа *S. salivarius*: *S. salivarius, S. vestibularis, S. thermophilus*
Группа *S. mutans*: *S. mutans, S. sobrinus*

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин (только скрининг)	0,25[1]	0,25[1]		1 ЕД	21[A]	12[A]		1/A. Определение чувствительности к бензилпенициллину (ДДМ или МПК) используется для скрининга резистентности к бета-лактамам у стрептококков группы Viridans. Изоляты с отрицательным результатом скрининга, должны оцениваться как чувствительные к бета-лактамным препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания). Для изолятов с положительным результатом скрининга необходимо определять чувствительность к конкретному препарату или оценить их как резистентные. 2/B. Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. 3. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинических преимуществ. 4/C. Если результат скрининга с бензилпенициллином отрицательный, чувствительность оценивается на основании чувствительности к бензилпенициллину или ампициллину. При положительном результате скрининга с бензилпенициллином, чувствительность оценивается на основании чувствительности к ампициллину. D. Чувствительность может быть оценена на основании скрининга с бензилпенициллином или по «Ампициллин в/в (эндокардит)».
Бензилпенициллин (инфекции кроме эндокардита)	0,25	1		1 ЕД	21	12		
Бензилпенициллин (эндокардит)	0,25	0,25			21	21		
Бензилпенициллин (эндокардит, в комбинации с другими антимикробными препаратами)	(1)[2]	(1)[2]			(12)[B]	(12)[B]		
Ампициллин (инфекции кроме эндокардита)	0,5	2		2	21	15		
Ампициллин в/в (эндокардит)	0,5	0,5		2	21	21		
Ампициллин-сульбактам[3]	Прим.[1,4]	Прим.[1,4]			Прим.[A,C]	Прим.[A,C]		
Амоксициллин (инфекции кроме эндокардита)	0,5	2			Прим.[A,C]	Прим.[A,C]		

Продолжение таблицы 2.10. Стрептококки группы Viridans

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амоксициллин в/в **(эндокардит)**	0,5	0,5			Прим.[A,D]	Прим.[A,D]		
Амоксициллин-клавулановая кислота[3]	Прим.[1,4]	Прим.[1,4]			Прим.[A,C]	Прим.[A,C]		
Пиперациллин	Прим.[1,4]	Прим.[1,4]			Прим.[A,C]	Прим.[A,C]		
Пиперациллин-тазобактам[3]	Прим.[1,4]	Прим.[1,4]			Прим.[A,C]	Прим.[A,C]		
Тикарциллин-клавулановая кислота[3]	НД	НД			НД	НД		
Темоциллин	-	-			-	-		
Феноксиметилпенициллин	НД	НД			НД	НД		
Оксациллин	НД	НД			НД	НД		
Клоксациллин	НД	НД			НД	НД		
Диклоксациллин	НД	НД			НД	НД		
Флуклоксациллин	НД	НД			НД	НД		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		**1.** Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинических преимуществ. **А.** Определение чувствительности к бензилпенициллину (ДДМ или МПК) используется для скрининга резистентности к бета-лактамам у стрептококков группы Viridans. **См. Примечание А в строке «Пенициллины 1/А».**
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	НД	НД			НД	НД		
Цефепим	0,5	0,5		**30**	25[A]	25[A]		
Цефепим-энметазобактам[1]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефидерокол	НД	НД			НД	НД		
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим	0,5	0,5		**5**	23[A]	23[A]		
Цефокситин	НД	НД			НД	НД		
Цефподоксим	-	-			-	-		
Цефаролин	-	-			-	-		
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	-	-			-	-		
Цефтобипрол	-	-						

Продолжение таблицы 2.10. Стрептококки группы Viridans

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Цефтолозан-тазобактам[1], *S. anginosus* group	НД	НД			НД	НД		
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 диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Дорипенем	1	1			Прим.[A]	Прим.[A]		**1.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация релебактама – 4 мг/л. **2/B.** Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинических преимуществ. **A**. Определение чувствительности к бензилпенициллину (ДДМ или МПК) используется для скрининга резистентности к бета-лактамам у стрептококков группы Viridans. **См. Примечание А в разделе «Пенициллины».**
Эртапенем	0,5	0,5			Прим.[A]	Прим.[A]		
Имипенем	2	2			Прим.[A]	Прим.[A]		
Имипенем-релебактам[2]	2[1]	2[1]			Прим.[A,B]	Прим.[A,B]		
Меропенем	2	2			Прим.[A]	Прим.[A]		
Меропенем-ваборбактам[2]	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[B]	Прим.[B]		

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Азтреонам	-	-			-	-		
Азтреонам-авибактам	-	-			-	-		

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Ципрофлоксацин	-	-			-	-		**1/B.** Моксифлоксацин используется перорально в ступенчатой терапии эндокардитов, вызванных стрептококками группы Viridans. Пограничные значения не установлены, но следует исключить приобретенную резистентность: изоляты с МПК > 0,5 мг/л, диаметр зоны подавления роста < 21 мм (диск с моксифлоксацином, 5 мкг). Если приобретенная резистентность исключена, изолят следует оценить как «не имеющий механизмов резистентности к фторхинолонам»; нельзя оценивать изолят как «чувствительный к моксифлоксацину». **A.** Диско-диффузионный метод еще не разработан. Используйте один из методов определения МПК.
Делафлоксацин, *S. anginosus* group	0,03	0,03			Прим.[A]	Прим.[A]		
Левофлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Моксифлоксацин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[B]	Прим.[B]		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Офлоксацин	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.10. Стрептококки группы Viridans

Аминогликозиды[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амикацин	Прим.[2]	Прим.[2]			-	-		**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. **2.** Гентамицин используется для скрининга резистентности высокого уровня к аминогликозидам (HLAR). **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.
Гентамицин **(для выявления резистентности высокого уровня)**	Прим.[2]	Прим.[2]			-	-		
Нетилмицин	Прим.[2]	Прим.[2]			-	-		
Тобрамицин	Прим.[2]	Прим.[2]			-	-		

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин[1], группа *S. anginosus*	0,125[2,3]	0,125[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1.** Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **2**. Для определения МПК среда должна содержать полисорбат-80 (в конечной концентрации 0,002% для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя. **3.** Изоляты, чувствительные к ванкомицину, следует оценивать как чувствительные к далбаванцину и оритаванцину. **A.** Критерии оценки ДДМ не определены. Следует использовать методы определения МПК. **B.** Изоляты «недикого типа» были недоступны при установлении пограничных значений диаметра зон подавления роста.
Оритаванцин[1], группа *S. anginosus*	0,25[2,3]	0,25[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Тейкопланин[1]	2	2		**30**	16[B]	16[B]		
Телаванцин	НД	НД			НД	НД		
Ванкомицин[1]	2	2		**5**	15[B]	15[B]		

Продолжение таблицы 2.10. Стрептококки группы Viridans

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин	НД	НД			НД	НД		**1.** Антагонизм между клиндамицином и макролидами свидетельствует о наличии индуцибельной резистентности к клиндамицину. Если антагонизм не выявлен, изолят оценивается в соответствии с клиническими пограничными значениями. При выявлении антагонизма, изолят оценивается как резистентный к клиндамицину. **А.** Для выявления антагонизма (D-феномена) следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12–16 мм между краями дисков.
Кларитромицин	НД	НД			НД	НД		
Эритромицин	НД	НД		**15**	НД	НД		
Рокситромицин	НД	НД			НД	НД		
Клиндамицин[1]	0,5	0,5		**2**	19[A]	19[A]		
Хинупристин-далфопристин	НД	НД			НД	НД		

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	-	-			-	-		
Миноциклин	-	-			-	-		
Тетрациклин	-	-			-	-		
Тигециклин	НД	НД			НД	НД		
Эравациклин	0,125	0,125		**20**	17	17		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	НД	НД			НД	НД		**1.** Линезолид используется перорально в ступенчатой терапии эндокардитов, вызванных стрептококками группы Viridans. Клинические пограничные занчения в настоящее время не установлена, однако приобретенную резистентность следует исключить (изоляты с МПК > 2 мг/л). Если приобретенная резистентность исключена, изолят оценивается как «не имеющий механизмов резистентности к линезолиду»; но нельзя оценивать его как «чувствительный к линезолиду».
Тедизолид, *S. anginosus* group	0,5	0,5		**2**	18	18		

Окончание таблицы 2.10. Стрептококки группы Viridans

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	-	-			-	-		**1 /A.** Рифампицин используется перорально в ступенчатой терапии эндокардитов, вызванных стрептококками группы Viridans. Пограничные значения не установлены, но следует исключить приобретенную резистентность: изоляты с МПК > 0,25 мг/л, диаметр зоны подавления роста < 21 мм (диск с рифампицином, 5 мкг). Если приобретенная резистентность исключена, изолят следует оценить как «не имеющий механизмов резистентности к рифампицину»; нельзя оценивать изолят как «чувствительный к рифампицину».
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин	-	-			-	-		
Фосфомицин в/в	-	-			-	-		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	НД	НД			НД	НД		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Нитроксолин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Рифампицин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-			-	-		

Таблица 2.11. ***Haemophilus influenzae*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пограничные значения 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*. При отсутствии установленных критериев определения чувствительности *H. parainfluenzae*, для оценки чувствительности изолятов этого вида могут быть использованы пограничные значения МПК для *H. influenzae*.

Пенициллины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Бензилпенициллин	НД	НД			НД	НД		**1/A.** Для исключения механизмов резистентности к β-лактамам следует использовать скрининг с диском с бензилпенициллином 1ЕД. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥ 12 мм) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамным препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования, за исключением амоксициллина перорально и амоксициллина-клавулановой кислоты перорально, которые, при необходимости сообщения результата, должны быть оценены, как «чувствительный при увеличенной экспозиции» (У). При положительном результате скрининга (зона подавления роста < 12 мм) – **см. схему внизу страницы**. **2.** Изоляты, продуцирующие β-лактамазу, оцениваются как резистентные к незащищенным ампициллину, амоксициллину, пиперациллину. Для выявления продукции β-лактамазы можно использовать тесты с хромогенным цефалоспорином. **3.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л. **4/D.** Чувствительность оценивается по чувствительности к амоксициллину-клавулановой кислоте. **5.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л. **6.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л.
Бензилпенициллин **(только скрининг)**[1]	НП	НП		**1 ЕД**	12[A,B]	12[A,B]		
Ампициллин (кроме эндокардита и менингита)[2]	1	1		**2**	18[A,B]	18[A,B]		
Ампициллин (эндокардит и менингит)[2]	НД	НД			НД	НД		
Ампициллин-сульбактам	1[3,4]	1[3,4]		**10–10**	Прим.[A,D]	Прим.[A,D]		
Амоксициллин в/в **(кроме эндокардита и менингита)**[2]	2	2			Прим.[A,E]	Прим.[A,E]		
Амоксициллин в/в **(эндокардит и менингит)**[2]	НД	НД			НД	НД		
Амоксициллин перорально[2]	0,001	2			Прим.[A,F]	Прим.[A,F]		

Продолжение таблицы 2.11. Haemophilus influenzae

Пенициллины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амоксициллин-клавулановая кислота в/в	2[5]	2[5]		**2–1**	15[A,B]	15[A,B]		**B.** Если в зоне полного подавления роста наблюдается область роста вокруг диска, учет результатов проводится по внешнему краю зоны подавления роста. **См. рисунок внизу страницы.** **C.** ЗТН имеет значение только в случае, если результат скрининга с диском с бензилпенициллином 1 ЕД является положительным (зона подавления роста < 12 мм). **E.** Чувствительность оценивается по ампициллину. **F.** Изоляты, чувствительные к ампициллину, можно оценивать как «чувствительные при увеличенной экспозиции» (У) к пероральному амоксициллину. Изоляты, резистентные к ампициллину, могут быть оценены как резистентные к пероральному амоксициллину.
Амоксициллин-клавулановая кислота перорально	0.001[5]	2[5]		**2–1**	50[A,B]	15[A,B]		
Пиперациллин[2]	НД	НД			НД	НД		
Пиперациллин-тазобактам	0,25[6]	0,25[6]		**30–6**	27[A,B]	27[A,B]	26–28[B,C]	
Тикарциллин-клавулановая кислота	НД	НД			НД	НД		
Темоциллин	НД	НД			НД	НД		
Феноксиметилпенициллин	НД	НД			НД	НД		
Оксациллин	-	-			-	-		
Клоксациллин	-	-			-	-		
Диклоксациллин	-	-			-	-		
Флуклоксациллин	-	-			-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		

Цефалоспорины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		**1/A**. Для исключения механизмов резистентности к β-лактамам следует использовать скрининг с диском с бензилпенициллином 1ЕД. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥ 12 мм) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамным препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования. При положительном результате скрининга (зона подавления роста < 12 мм) – **см. схему внизу страницы.** **2/D.** Добавление ингибиторов бета-лактамаз не обеспечивает клинического преимущества. Бета-лактамазы, продуцируемые данными микроорганизмами, не модифицируют цефалоспорин или не подавляются ингибиторами в достаточной степени. **3.** Режим дозирования в зависимости от показаний – см. Таблицу «Режимы дозирования». **4/C.** ЗТН имеет значение только в случае, если результат скрининга с диском бензилпенициллина 1 ЕД является положительным (зона подавления роста < 12 мм).
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	0,25	0,25		**30**	28[A,B]	28[A,B]	28–33[B,C]	
Цефепим-энметазобактам[2]	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[D]	Прим.[D]		
Цефидерокол	НД	НД			НД	НД		
Цефиксим	0,125	0,125		**5**	26[A,B]	26[A,B]		
Цефотаксим **(кроме менингита)**	0,125	0,125		**5**	27[A,B]	27[A,B]	25–27[B,C]	
Цефотаксим **(менингит)**	0,125	0,125		**5**	27[A,B,D]	27[A,B,D]	25–27[B]	
Цефокситин	НД	НД			НД	НД		
Цефподоксим	0,25	0,25		**10**	26[A,B]	26[A,B]	26–29[B,C]	
Цефаролин	0,03	0,03			Прим.[A]	Прим.[A]		
Цефтазидим	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.11. Haemophilus influenzae

Цефалоспорины[1]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		**B.** Если в зоне полного подавления роста наблюдается область роста вокруг диска, учет результатов проводится по внешнему краю зоны подавления роста. См. рисунок внизу страницы. ~~**D.** Для изолятов с положительным результатом скрининга с диском с бензилпенициллином 1 ЕД (зона подавления роста < 12 мм), следует определить МПК меропенема~~.
Цефтибутен	1	1		**30**	25[A,B]	25[A,B]		
Цефтобипрол	НД	НД			НД	НД		
Цефтолозан-тазобактам **(пневмония)**[2]	0,5	0,5		**30–10**	23[A,B]	23[A,B]	22–23[B,C]	
Цефтриаксон (кроме менингита)	0,125	0,125		**30**	32[A,B]	32[A,B]	31–33[B,C]	
Цефтриаксон (менингит)	0,125	0,125		**30**	32[A,B,D]	32[A,B,D]	31–33[B]	
Цефуроксим в/в	1	2	2[3]	**30**	27[A,B]	25[A,B]	25–27[B,C]	
Цефуроксим перорально	0,001	1		**30**	50[A,B]	27[A,B]	25–27[B,C]	

Карбапенемы[1,2]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Дорипенем[1]	1	1		**10**	23[A,B]	23[A,B]		**1/A.** Для исключения механизмов резистентности к β-лактамам следует использовать скрининг с диском с бензилпенициллином 1ЕД. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥ 12 мм) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамным препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования. При положительном результате скрининга (зона подавления роста < 12 мм) – **см. схему внизу страницы**. **2.** Меропенем – единственный карбапенем, используемый для лечения менингитов. **3/E.** Бета-лактамазы, продуцируемые *Haemophilus* spp., не повреждают карбапенемы или не подавляются ингибиторами. Поэтому добавление ингибиторов не обеспечивает клинического преимущества. **B.** Если в зоне полного подавления роста наблюдается область роста вокруг диска, учет результатов проводится по внешнему краю зоны подавления роста. См. иллюстрации внизу страницы. **C.** ЗТН имеет значение только в случае, если результат скрининга с диском бензилпенициллина 1 ЕД является положительным (зона подавления роста < 12 мм). **D.** Для изолятов с положительным результатом скрининга с диском с бензилпенициллином 1 ЕД (зона подавления роста < 12 мм), при менингите следует определить МПК меропенема.
Эртапенем	0,5	0,5		**10**	23[A,B]	23[A,B]		
Имипенем	2	2		**10**	20[A,B]	20[A,B]	6–19[B,C]	
Имипенем-орелебактам[3]	Прим.[3]	Прим.[3]			Прим.[E]	Прим.[E]		
Меропенем **(все типы инфекций, кроме менингита)**	2	2		**10**	20[A,B]	20[A,B]		
Меропенем **(менингит)**	0,25	0,25			Прим.[A,D]	Прим.[A,D]		
Меропенем-ваборбактам[3]	Прим.[3]	Прим.[3]			Прим.[E]	Прим.[E]		

Монобактамы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Азтреонам	НД	НД			НД	НД		
Азтреонам-авибактам	НД	НД			НД	НД		

Продолжение таблицы 2.11. Haemophilus influenzae

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Ципрофлоксацин	0,03[1]	0,03[1]		5	32[A,C]	32[A,C]		**A.** Для скрининга резистентности к фторхинолонам может быть использован диск с налидиксовой кислотой. **См. Примечание С.** ~~**B.** Чувствительность можно оценить на основании скринингового теста с налидиксовой кислотой.~~ **B.** Изоляты с отрицательным результатом скрининга следует расценивать как чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину. Для изолятов с положительным результатом скрининга следует определить чувствительность к каждому препарату или оценить их как резистентные. **1/C.** По результатам оценки чувствительности к ципрофлоксацину можно оценивать чувствительность к пазуфлоксацину.
Делафлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Левофлоксацин	0,06	0,06		5	30[A]	30[A]		
Моксифлоксацин	0,125	0,125		5	28[A]	28[A]		
Налидиксовая кислота **(только скрининг)**	НП	НП		30	23[B]	23[B]		
Норфлоксацин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Офлоксацин	0,06	0,06		5	30[A]	30[A]		

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Амикацин	НД	НД			НД	НД		
Гентамицин	НД	НД			НД	НД		
Нетилмицин	НД	НД			НД	НД		
Тобрамицин	НД	НД			НД	НД		

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Далбаванцин	-	-			-	-		
Оритаванцин	-	-			-	-		
Тейкопланин	-	-			-	-		
Телаванцин	-	-			-	-		
Ванкомицин	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.11. Haemophilus influenzae

Макролиды[1], линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Клинические данные об эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных *H. influenzae*, противоречивы из-за высокой частоты случаев спонтанного излечения. В случае необходимости тестирования макролидов в отношении *H. influenzae* для выявления штаммов с приобретенной резистентностью следует использовать эпидемиологические точки отсечения (ECOFF). ECOFF азитромицина – 4 мг/л, ECOFF кларитромицина – 32 мг/л, ECOFF эритромицина – 16 мг/л и ECOFF телитромицина – 8 мг/л. Для установления ECOFF рокситромицина нет достаточного количества данных.
Кларитромицин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Эритромицин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Рокситромицин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Телитромицин								
Клиндамицин	-	-			-	-		
Хинупристин-далфопристин	-	-			-	-		

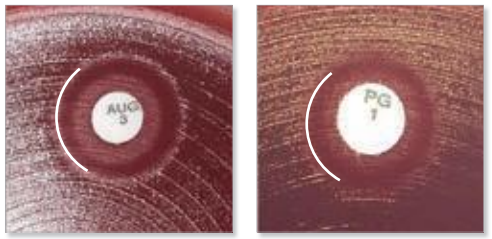
Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	1[1]	1[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Тетрациклин может быть использован для определения чувствительности к тетрациклинам. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, оцениваются как чувствительные к доксициклину и миноциклину. Для резистентных к тетрациклину изолятов следует определить чувствительность к каждому препарату или оценить их как резистентные.
Миноциклин	1[1]	1[1]		30	24[A]	24[A]		
Тетрациклин	2[1]	2[1]		30	25[A]	25[A]		
Тигециклин	НД	НД			НД	НД		
Эравациклин	НД	НД			НД	НД		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	-	-			-	-		
Тедизолид	-	-			-	-		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол[1]	2	2		30	28	28		**1.** Применение хлорамфеникола при менингите – см. Табилицу «Режимы дозирования». **2.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин	-	-			-	-		
Фосфомицин в/в	НД	НД			НД	НД		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	НД	НД			НД	НД		

Окончание таблицы 2.11. Haemophilus influenzae

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Нитроксолин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Рифампицин **(только с целью профилактики)**	1	1		**5**	18	18		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Триметоприм-сульфаметоксазол[2]	0,5	1		**1,25–23,75**	23	20		



Варианты зон подавлени роста при определении чувствительности *H. influenzae* к бета-лактамам: внутри зоны полного подавления роста наблюдается область роста вокруг диска.
Если в зоне полного подавления роста наблюдается область роста вокруг диска, учет результатов проводится по внешнему краю зоны подавления роста.

***Haemophilus influenzae*: схема скрининга с бензилпенициллином (PCG) для выявления механизмов резистентности к бета-лактамам**

Цель: уменьшение числа отдельных исследований по оценке чувствительности к бета-лактамным препаратам
Чтобы использовать все преимущества данной процедуры, в схему исследования необходимо включить диск с амоксициллином-клавулановой кислотой 2–1 мкг, при этом учитывать и интепретировать результат следует только для изолятов, продуцирующих бета-лактамазу.

PCG 1 ЕД: диаметр зоны ≥ 12 мм

Механизм: исключает все механизмы резистентности к бета-лактамам

Оценить как чувствительный (Ч) к бета-лактамам для которых имеются пограничные значения (и/или примечания), за исключением пероральных амоксициллина, амоксициллина-клавулановой кислоты и цефуроксима, которые, при необходимости сообщения результата, должны быть оценены, как «чувствительные при увеличенной экспозиции» (У).

Дальнейшего исследования не требуется

PCG 1 ЕД: диаметр зоны < 12 мм

Механизм: бета-лактамазы и/или мутации PBP3

Дальнейшее исследование: определить продукцию бета-лактамаз.

Меропенем (менингит): определить МПК, и оценить в соответствии с клиническими пограничными значениями

Бета-лактамаза «+»

Механизм: бета-лактамаза и/или мутации ПСБ3

Оценить как резистентный **(Р)** к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (без ингибиторов бета-лактамаз)

Другие бета-лактамные препараты: измерить диаметр зоны подавления роста вокруг диска с амоксициллином-клавулановой кислотой 2–1 мкг и оценить результат, как указано ниже

Бета-лактамаза «-»

Механизм: мутации ПСБ3

Определить чувствительность к соответсвующему препарату и оценить в соответствии с пограничными значениями

Цефепим, цефподоксим и имипенем: если PCG 1 ЕД < 12 мм и выявляется чувствительность при проведении диско-диффузионного метода к указанному/ым препарату/ам – определить МПК препарата и оценить в соответствии с клиническими пограничными значениями

Амоксициллин-клавулановая кислота 2–1 мкг ≥ 15 мм

Механизм: только бета-лактамаза

Оценить как чувствительный (Ч) к препаратам для которых имеются пограничные значения (и/или примечания), включая пограничные значения для менингита, за исключением ампициллина, амоксициллина и пиперациллина

Исключения: пероральный амоксициллин-клавулановая кислота и пероральный цефуроксим оцениваются как «чувствительные при увеличенной экспозиции» (У).

Амоксициллин-клавулановая кислота 2–1 мкг < 15 мм

Механизм: бета-лактамаза И мутации ПСБ3

Определить чувствительность к соответствующим препаратам и интерпретировать в соответствии с пограничными значениями

Цефепим, цефподоксим и имипенем: если PCG 1 ЕД < 12 мм и выявляется чувствительность при проведении диско-диффузионного метода к указанному/ым препарату/ам – определить МПК препарата и оценить в соответствии с клиническими пограничными значениями

Таблица 2.12. ***Moraxella catarrhalis*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое**, ч**ашку 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Для ингибирующего компонента дисков с ингибиторозащищенными β-лактамами – *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	-	-			-	-		**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. **2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л. **3/A.** Чувствительность оценивается по чувствительности к амоксициллину-клавулановой кислоте. **4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л.
Ампициллин	-[1]	-[1]			-	-		
Ампициллин-сульбактам	1[2,3]	1[2,3]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Амоксициллин	-[1]	-[1]			-	-		
Амоксициллин-клавулановая кислота	1[4]	1[4]		**2–1**	19	19		
Пиперациллин	-[1]	-[1]			-	-		
Пиперациллин-тазобактам	Прим.[3]	Прим.[3]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Тикарциллин-клавулановая кислота	НД	НД			НД	НД		
Темоциллин	ЕД	ЕД			НД	НД		
Феноксиметилпенициллин	-	-			-	-		
Оксациллин	-	-			-	-		
Клоксациллин	-	-			-	-		
Диклоксациллин	-	-			-	-		
Флуклоксациллин	-	-			-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		

Продолжение таблицы 2.12. Moraxella catarrhalis

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		**1/А.** Добавление ингибиторов бета-лактамаз не обеспечивает клинического преимущества. Бета-лактамазы, продуцируемые данными микроорганизмами, не модифицируют цефалоспорин или не подавляются ингибиторами в достаточной степени.
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	4	4		**30**	20	20		
Цефепим-энметазобактам[1]	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[А]	Прим.[А]		
Цефидерокол	НД	НД			НД	НД		
Цефиксим	0,5	0,5		**5**	21	21		
Цефотаксим	1	2		**5**	20	17		
Цефокситин	НД	НД			НД	НД		
Цефподоксим	Ва	Ва		**10**	Ва	Ва		
Цефтаролин	НД	НД			НД	НД		
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	НД	НД			НД	НД		
Цефтобипрол	НД	НД			НД	НД		
Цефтолозан-авибактам	НД	НД			НД	НД		
Цефтриаксон	1	2		**30**	24	21		
Цефуроксим в/в	4	8		**30**	21	18		
Цефуроксим перорально	0,001	4		**30**	50	21		

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем[1]	1	1		**10**	30	30		**1.** Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **2/А.** Бета-лактамазы, продуцируемые *Moraxella* spp., не повреждают карбапенемы или не подавляются ингибиторами. Поэтому добавление ингибиторов не обеспечивает клинического преимущества.
Эртапенем[1]	0,5	0,5		**10**	29	29		
Имипенем[1]	2	2		**10**	29	29		
Имипенем-релебактам[2]	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[А]	Прим.[А]		
Меропенем[1]	2	2		**10**	33	33		
Меропенем-ваборбактам[2]	Прим.[2]	Прим.[2]			Прим.[А]	Прим.[А]		

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азтреонам	НД	НД			НД	НД		
Азтреонам-авибактам	НД	НД			НД	НД		

Продолжение таблицы 2.12. Moraxella catarrhalis

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	0,125	0,125		5	31[A]	31[A]		**A.** Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга может быть использован ДДМ с налидиксовой кислотой. **См. Примечание B.** **B.** Изоляты с отрицательным результатом скрининга следует оценивать как чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину. Для изолятов с положительным результатом скрининга следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально или оценить их как резистентные.
Делафлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Левофлоксацин	0,125	0,125		5	29[A]	29[A]		
Моксифлоксацин	0,25	0,25		5	26[A]	26[A]		
Налидиксовая кислота **(только скрининг)**	НП	НП		30	23[B]	23[B]		
Норфлоксацин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Офлоксацин	0,25	0,25		5	28[A]	28[A]		

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амикацин	НД	НД			НД	НД		
Гентамицин	НД	НД			НД	НД		
Нетилмицин	НД	НД			НД	НД		
Тобрамицин	НД	НД			НД	НД		

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин	-	-			-	-		
Оритаванцин	-	-			-	-		
Тейкопланин	-	-			-	-		
Телаванцин	-	-			-	-		
Ванкомицин	-	-			-	-		

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин	0,25[1]	0,25[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A**. Эритромицин может быть использован для скрининга резистентности к макролидам у *Moraxella catarrhalis*. Изоляты, чувствительные к эритромицину, оцениваются как чувствительные к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину. Для резистентных изолятов следует определить чувствительность к каждому препарату индивидуально или оценить их как резистентные.
Кларитромицин	0,25[1]	0,25[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Эритромицин	0,25	0,25		15	23[A]	23[A]		
Рокситромицин	0,5[1]	0,5[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Клиндамицин	-	-			-	-		
Хинупристин-далфопристин	-	-			-	-		

Окончание таблицы 2.12. Moraxella catarrhalis

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	1[1]	1[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A**. Тетрациклин может быть использован для скрининга резистентности к тетрациклинам. Чувствительные к тетрациклину изоляты, оцениваются как чувствительные к доксициклину и миноциклину. Для резистентных изолятов следует определить чувствительность к каждому препарату или оценить их как резистентные.
Миноциклин	1[1]	1[1]		30	25[A]	25[A]		
Тетрациклин	2[1]	2[1]		30	26[A]	26[A]		
Тигециклин	НД	НД			НД	НД		
Эравациклин	НД	НД			НД	НД		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	-	-			-	-		
Тедизолид	-	-			-	-		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A**. Топическое применение хлорамфеникола – см. Таблицу «Топические антимикробные препараты». **2.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин	-	-			-	-		
Фосфомицин в/в	НД	НД			НД	НД		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	НД	НД			НД	НД		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Нитроксолин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Рифампицин	-	-			-	-		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм **(только при неосложненных ИМП)**	-	-			-	-		
Триметоприм-сульфаметоксазол[2]	0,5	1		**1,25–23,75**	18	15		

Таблица 2.13. ***Neisseria gonorrhoeae*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Информация о режиме дозировании препаратов, используемых при установлении пограничных значений – см. в таблице «Режимы дозирования».

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. При небольшом количестве изолятов, выделяемых в лаборатории, рекомендуется отправлять их для определения чувствительности в референтную лабораторию.

Пенициллины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Бензилпенициллин **(индикаторный препарат)**[1]	0,06[1]	1		**1.** Проведение теста для выявления продукции бета-лактамаз является обязательным (можно использовать тесты на основе хромогенных цефалоспоринов). При положительном результате – изолят оценивается как резистентный к ампициллину и амоксициллину. Для изолятов, не продуцирующих бета-лактамазу, следует определить МПК бензилпенициллина и на основании МПК бензипенициллина оценить чувствительность (чувствительность к бензилпенициллину в отчете не указывается).
Ампициллин[1]	Прим.[1]	Прим.[1]		
Ампициллин-сульбактам	НД	НД		
Амоксициллин[1]	Прим.[1]	Прим.[1]		
Амоксициллин-клавулановая кислота	Прим.[1]	Прим.[1]		
Пиперациллин	-	-		
Пиперациллин-тазобактам	-	-		
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-		
Темоциллин	НД	НД		
Феноксиметилпенициллин	-	-		
Оксациллин	-	-		
Клоксациллин	-	-		
Диклоксациллин	-	-		
Флуклоксациллин	-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) **(только при неосложненных ИМП)**	-	-		

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Цефаклор	-	-		
Цефадроксил	-	-		
Цефалексин	-	-		
Цефазолин	-	-		
Цефепим	-	-		
Цефепим-энметазобактам	-	-		
Цефидерокол	НД	НД		
Цефиксим	0,125	0,125		
Цефотаксим	0,125	0,125		
Цефокситин	НД	НД		
Цефподоксим	-	-		
Цефтаролин	-	-		
Цефтазидим	-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-		
Цефтибутен	-	-		
Цефтобипрол	-	-		
Цефтолозан-тазобактам	-	-		
Цефтриаксон	0,125	0,125		
Цефуроксим в/в	-	-		
Цефуроксим перорально	-	-		

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Дорипенем	НД	НД		
Эртапенем	НД	НД		
Имипенем	НД	НД		
Имипенем-релебактам	НД	НД		
Меропенем	НД	НД		
Меропенем-ваборбактам	НД	НД		

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Азтреонам	НД	НД		
Азтреонам-авибактам	IE	IE		

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Ципрофлоксацин	0,03	0,06		
Левофлоксацин	НД	НД		
Делафлоксацин	НД	НД		
Моксифлоксацин	НД	НД		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП		
Норфлоксацин **(только при неосложненных ИМП)**	-	-		
Офлоксацин	0,125	0,25		

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Амикацин	-	-		
Гентамицин	-	-		
Нетилмицин	-	-		
Тобрамицин	-	-		

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Далбаванцин	-	-		
Оритаванцин	-	-		
Тейкопланин	-	-		
Телаванцин	-	-		
Ванкомицин	-	-		

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Азитромицин	Прим.[1]	Прим.[1]		**1.** Азитромицин всегда используется в сочетании с другими эффективными препаратами. При проведении исследования с целью оценки наличия приобретенных механизмов резистентности следует пользоваться ECOFF: 1 мг/л.
Кларитромицин	-	-		
Эритромицин	-	-		
Рокситромицин	-	-		
Клиндамицин	-	-		
Хинупристин-далфопристин	-	-		

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Доксициклин	НД	НД		-
Миноциклин	НД	НД		
Тетрациклин	0,5	0,5		
Тигециклин	НД	НД		
Эравациклин	НД	НД		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Линезолид	-	-		
Тедизолид	-	-		

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

Таблица 2.14. ***Neisseria meningitidis*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

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[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Бензилпенициллин (все показания)	0,25	0,25		**1.** Все пограничные значения применимы при внутривенном использовании препаратов.
Ампициллин (кроме менингита)	0,125	1		
Ампициллин (менингит)	НД	НД		
Ампициллин-сульбактам	НД	НД		
Амоксициллин (кроме менингита)	0,125	1		
Амоксициллин (менингит)	НД	НД		
Амоксициллин-клавулановая кислота	-	-		
Пиперациллин	-	-		
Пиперациллин-тазобактам	-	-		
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-		
Темоциллин	-	-		
Феноксиметилпенициллин	-	-		
Оксациллин	-	-		
Клоксациллин	-	-		
Диклоксациллин	-	-		
Флуклоксациллин	-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) (только при неосложненных ИМП)	-	-		

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Цефаклор	-	-		**1.** Резистентные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию.
Цефадроксил	-	-		
Цефалексин	-	-		
Цефазолин	-	-		
Цефепим	-	-		
Цефидерокол	НД	НД		
Цефиксим	-	-		
Цефотаксим (все показания)[1]	0,125	0,125		
Цефокситин	-	-		
Цефподоксим	-	-		
Цефаролин	-	-		
Цефтазидим	-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-		
Цефтибутен	-	-		
Цефтобипрол	-	-		
Цефтолозан-тазобактам	-	-		
Цефтриаксон (все показания, включая профилактику)[1]	0,125	0,125		
Цефуроксим в/в	-	-		
Цефуроксим перорально	-	-		

Карбапенемы[1,2]	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**	
Дорипенем	Прим.[2]	Прим.[2]		**1.** Резистентные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. **2.** Пограничные значения для оценки чувствительности *N. meningitidis*, выделяемых при системных инфекциях (менингит с сопутствующей бактериемией или без), установлены только для меропенема. **3.** Добавление ингибиторов не обеспечивает клинического преимущества.
Эртапенем	НД	НД		
Имипенем	Прим.[2]	Прим.[2]		
Имипенем-релебактам[3]	Прим.[2,3]	Прим.[2,3]		
Меропенем (все показания)[1,2]	0,25	0,25		
Меропенем-ваборбактам[3]	Прим.[2,3]	Прим.[2,3]		

Монобактамы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**	
Азтреонам	-	-		

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**	
Ципрофлоксацин (все показания, включая менингит и профилактику)	0,016	0,016		-
Делафлоксацин	НД	НД		
Левофлоксацин	НД	НД		
Моксифлоксацин	НД	НД		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП		
Норфлоксацин (только при неосложненных ИМП)	-	-		
Офлоксацин	НД	НД		

Аминогликозиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**	
Амикацин	-	-		
Гентамицин	-	-		
Нетилмицин	-	-		
Тобрамицин	-	-		

Гликопептиды и липопептиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**	
Далбаванцин	-	-		
Оритаванцин	-	-		
Тейкопланин	-	-		
Телаванцин	-	-		
Ванкомицин	-	-		

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**	
Азитромицин	-	-		
Кларитромицин	-	-		
Эритромицин	-	-		

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Рокситромицин	-	-		
~~**Телитромицин**~~	-	-	-	
Клиндамицин	-	-		
Хинупристин-далфопристин	-	-		

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

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Линезолид	-	-		
Тедизолид	-	-		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Хлорамфеникол (менингит)[1]	2	2		**1.** Применение хлорамфеникола при менингите – см. Табилицу «Режимы дозирования».
Колистин	-	-		
Даптомицин	-	-		
Фосфомицин в/в	-	-		
Фосфомицин перорально	-	-		
Фузидовая кислота	-	-		
Лефамулин	-	-		
Метронидазол	-	-		
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-		
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	-	-		
Рифампицин (только для профилактики)	0,25	0,25		
Спектиномицин	-	-		
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-		

Таблица 2.15. Анаэробные бактерии. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Для других видов, кроме перечисленных ниже: см. рекомендациии EUCAST по интерпретации результатов определения чувствительности при отсутствии пограничных значений

Определение МПК (метод разведений в агаре)
Питательная среда: Агар для прихотливых анаэробов + 5% дефибринированной лошадиной крови
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/спот
Инкубация: Анаэробные условия, 35–37°C, 42–48 ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, при которой отмечается заметные различия видимого роста между контрольной и опытной чашкой.
Контроль качества: *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 и *Clostridium perfringes* ATCC 13124. Контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества EUCAST.
Clostridium perfringes DSM 25589 и диск с метронидазолом 5 мкг – для контроля анаэробных условий.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: Агар для прихотливых анаэробов + 5% дефибринированной лошадиной крови. Чашки с агаром необходимо подсушить перед инокуляцией (при 20–25°C в течение ночи или при 35°C с открытой крышкой в течение 15 мин)
Инокулюм: 1,0 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Анаэробные условия, 35–37°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности анаэробных бактерий диско-диффузионным методом» и иллюстрации внизу страницы.
Контроль качества: *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 и *Clostridium perfringes* ATCC 13124. Контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества EUCAST.
Clostridium perfringes DSM 25589 и диск с метронидазолом 5 мкг – для контроля анаэробных условий.

***Bacteroides* spp.**

Пограничные значения для *Bacteroides* spp. валидированы также для *Parabacteroides* spp. и *Phocaeicola dorei/vulgatus* (ранее – *Bacteroides dorei/vulgatus*).

Антимикробный препарат	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ампициллин-сульбактам	2[1]	2[1]		**10–10**	25	25		**1.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л. **2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л. **3.** Изоляты, чувствительные к ампициллину-сульбактаму и амоксициллину-клавулановой кислоте, могут быть резистентными к пиперациллину-тазобактаму. **4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л. **5/A.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. **B.** Внимательно осмотрите зону подавления роста с целью выявления отдельных колоний внутри зоны. Отдельные колонии в зоне подавления роста должны быть учтены.
Амоксициллин-клавуланованя кислота	2[2]	2[2]		**2–1**	14	14		
Пиперациллин-тазобактам[3]	2[4]	2[4]		**30–6**	24	24		
Эртапенем	(2)[5]	(2)[5]		**10**	(23)[A]	(23)[A]		
Имипенем	1	1		**10**	29	29		
Меропенем	1	1		**10**	28	28		
Клиндамицин	(4)[5]	(4)[5]		**2**	(10)[A,B]	(10)[A,B]		
Метронидазол	4	4		**5**	25	25		

***Prevotella* spp.**

Антимикробный препарат	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	0,5[1]	0,5[1]		1 ЕД	20[A]	20[A]		**1/A.** Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину, следует оценить как чувствительные ко всем бета-лактамам, для которых установлены пограничные значения (включая Примечания) без дальнейшего тестирования. Для резистентных к бензилпенициллину изолятов, следует определить чувствительность к каждому препарату. **2.** При очень низких концентрациях ампициллина, амоксициллина и пиперациллина антимикробная активность фиксированной концентрации ингибитора (2 мг/л клавулановой кислоты и 4 мг/л сульбактама и тазобактама) такова, что могут быть получены искусственно заниженные значения МПК. По этой причине пограничные значения МПК не установлены. Данный феномен не влияет на результаты диско-диффузионного метода, так как концентрации ингибитора уменьшается пропорционально с концентрацией активного компонената. **B.** Чувствительность оценивается по ампициллину. **C.** Внимательно осмотрите зону подавления роста с целью выявления отдельных колоний внутри зоны. Отдельные колонии в зоне подавления роста должны быть учтены.
Ампициллин	0,5[1]	0,5[1]		2	25[A]	25[A]		
Ампициллин-сульбактам	Прим.[1,2]	Прим.[1,2]		10–10	33[A]	33[A]		
Амоксициллин	0,25[1]	0,25[1]			Прим.[A,B]	Прим.[A,B]		
Амоксициллин-клавулановая к-та	Прим.[1,2]	Прим.[1,2]		2–1	24[A]	24[A]		
Пиперациллин-тазобактам	Прим.[1,2]	Прим.[1,2]		30–6	26[A]	26[A]		
Эртапенем	0,5[1]	0,5[1]		10	29[A]	29[A]		
Имипенем	0,125[1]	0,125[1]		10	35[A]	35[A]		
Меропенем	0,25[1]	0,25[1]		10	34[A]	34[A]		
Клиндамицин	0,25	0,25		2	31[C]	31[C]		
Метронидазол	4	4		5	22	22		

Fusobacterium necrophorum

Антимикробный препарат	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	0,125[1]	0,125[1]		1 ЕД	25[A]	25[A]		**1/A.** Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину, следует оценить как чувствительные ко всем бета-лактамам, для которых установлены пограничные значения (включая Примечания) без дальнейшего тестирования. Для резистентных к бензилпенициллину изолятов, следует определить чувствительность к каждому препарату. **2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л. **3.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л. **4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л. **B.** Чувствительность оценивается по ампициллину. **C.** Внимательно осмотрите зону подавления роста с целью выявления отдельных колоний внутри зоны. Отдельные колонии в зоне подавления роста должны быть учтены.
Ампициллин	0,5[1]	0,5[1]		2	27[A]	27[A]		
Ампициллин-сульбактем	0,5[1,2]	0,5[1,2]		10–10	33[A]	33[A]		
Амоксициллин	0,5[1]	0,5[1]			Прим.[A,B]	Прим.[A,B]		
Амоксициллин-клавулановая кислота	0,5[1,3]	0,5[1,3]		2–1	23[A]	23[A]		
Пиперациллин-тазобактам	0,5[1,4]	0,5[1,4]		30–6	32[A]	32[A]		
Эртапенем	0,06[1]	0,06[1]		10	35[A]	35[A]		
Имипенем	0,125[1]	0,125[1]		10	36[A]	36[A]		
Меропенем	0,03[1]	0,03[1]		10	35[A]	35[A]		
Клиндамицин	0,25	0,25		2	30[C]	30[C]		
Метронидазол	0,5	0,5		5	30	30		

Clostridium perfringens

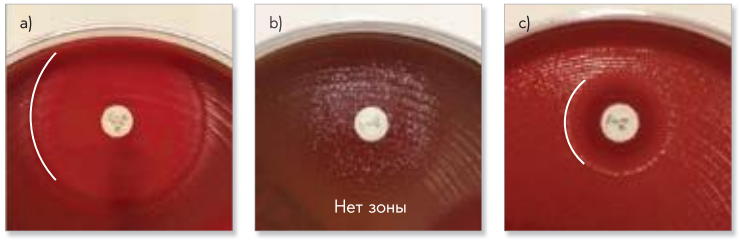
Антимикробный препарат	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	0,5[1]	0,5[1]		1 unit	15[A]	15[A]		**1/A.** Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину, следует оценить как чувствительные ко всем бета-лактамам, для которых установлены пограничные значения (включая Примечания) без дальнейшего тестирования. Для резистентных к бензилпенициллину изолятов, следует определить чувствительность к каждому препарату. **2.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л. **3.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л. **4.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л. **B.** Чувствительность оценивается по ампициллину. **C.** Внимательно осмотрите зону подавления роста с целью выявления отдельных колоний внутри зоны. Отдельные колонии в зоне подавления роста должны быть учтены.
Ампициллин	0,25[1]	0,25[1]		2	23[A]	23[A]		
Ампициллин-сульбактем	0,25[1,2]	0,25[1,2]		10–10	27[A]	27[A]		
Амоксициллин	0,25[1]	0,25[1]			Прим.[A,B]	Прим.[A,B]		
Амоксициллин-клавулановая кислота	0,25[1,3]	0,25[1,3]		2–1	23[A]	23[A]		
Пиперациллин-тазобактам	0,5[1,4]	0,5[1,4]		30–6	24[A]	24[A]		
Эртапенем	0,5[1]	0,5[1]		10	24[A]	24[A]		
Имипенем	0,5[1]	0,5[1]		10	25[A]	25[A]		
Меропенем	0,125[1]	0,125[1]		10	25[A]	25[A]		
Ванкомицин	2	2		5	12	12		
Клиндамицин	0,25	0,25		2	19[C]	19[C]		
Метронидазол	4	4		5	16	16		

Cutibacterium acnes

Антимикробный препарат	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	0,06[1]	0,06[1]		1 unit	24[A]	24[A]		**1/A.** Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину, следует оценить как чувствительные ко всем бета-лактамам, для которых установлены пограничные значения (включая Примечания) без дальнейшего тестирования. Для резистентных к бензилпенициллину изолятов, следует определить чувствительность к каждому препарату. **2.** При очень низких концентрациях ампициллина, амоксициллина и пиперациллина антимикробная активность фиксированной концентрации ингибитора (2 мг/л клавулановой кислоты и 4 мг/л сульбактама и тазобактама) такова, что могут быть получены искусственно заниженные значения МПК. По этой причине пограничные значения МПК не установлены. Данный феномен не влияет на результаты диско-диффузионного метода, так как концентрации ингибитора уменьшается пропорционально с концентрацией активного компоненат. **B.** Чувствительность оценивается по ампициллину. **C.** Чувствительность к цефтриаксону может оцениваться по результатам оценки чувствительности к цефотаксиму диско-диффузионным методом. **D.** Внимательно осмотрите зону подавления роста с целью выявления отдельных колоний внутри зоны. Отдельные колонии в зоне подавления роста должны быть учтены.
Ампициллин	0,25[1]	0,25[1]		2	23[A]	23[A]		
Ампициллин-сульбактем	Прим.[1,2]	Прим.[1,2]		10–10	33[A]	33[A]		
Амоксициллин	0,25[1]	0,25[1]			Прим.[A,B]	Прим.[A,B]		
Амоксициллин-клавулановая кислота	Прим.[1,2]	Прим.[1,2]		2–1	24[A]	24[A]		
Пиперациллин-тазобактам	Прим.[1,2]	Прим.[1,2]		30–6	27[A]	27[A]		
Цефотаксим	NA	NA		5	26[A,C]	26[A,C]		
Цефтриаксон	0,06[1]	0,06[1]		30	33[A,C]	33[A,C]		
Эртапенем	0,25[1]	0,25[1]		10	28[A]	28[A]		
Имипенем	0,03[1]	0,03[1]		10	39[A]	39[A]		
Меропенем	0,125[1]	0,125[1]		10	28[A]	28[A]		
Ванкомицин	2	2		5	22	22		
Клиндамицин	0,25	0,25		2	26[D]	26[D]		
Линезолид	2	2		10	34	34		

Clostridioides difficile

Антимикробный препарат	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ванкомицин	2[1]	2[1]			Ва	Ва		**1.** Пограничные значения установлены на уровне значения эпидемиологической точки отсечения (ECOFF) и применимы для пероральной терапии инфекций, вызванных C. difficile. Убедительные клинические данные о связи между МПК и исходами терапии не обнаружены.
Фидаксомицин	0,5[1]	0,5[1]			Ва	Ва		
Метронидазол	2[1]	2[1]			Ва	Ва		



Примеры учета зоны подавления роста анаэробных бактерий.
a) При наличии вуалеобразного роста внутри зоны учет следует проводить по наиболее четкому краю зоны роста. Для облегчения определения четкого края следует просмотреть чашку под разными углами зрения.
b) Изолированные колонии внутри зоны подавления роста должны быть учтены. Клиндамицин: особенно важно тщательно просмотреть зону подавления роста для выявления изолированных колоний внутри зоны.
c) При учете результатов зона гемолиза не учитывается.

Таблица 2.16. ***Helicobacter pylori*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

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)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**	
Амоксициллин перорально	0,125	0,125		-

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**	
Левофлоксацин	1	1		-

Макролиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**	
Кларитромицин	0,25	0,25		-

Тетрациклины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**	
Тетрациклин	1	1		-

Другие антимикробные препараты	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**	
Метронидазол	8	8		-
Рифампицин	1	1		

Таблица 2.17. ***Listeria monocytogenes*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЭТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЭТН**	
Бензилпенициллин **(инфекции кроме менингита)**	1	1		1 ЕД	13	13		
Бензилпенициллин **(менингит)**	НД	НД			НД	НД		
Ампициллин в/в (все показания)	1	1		2	16	16		

Карбапенемы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЭТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЭТН**	
Меропенем **(все показания)**	0,25	0,25		10	26	26		

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЭТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЭТН**	
Моксифлоксацин **(менингит)**	НД	НД			НД	НД		

Окончание таблицы 2.17. Listeria monocytogenes

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид **(менингит)**	НД	НД			НД	НД		

Макролиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Эритромицин (инфекции, кроме менингита)	1	1		15	25	25		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Триметоприм-сульфаметоксазол **(все показания)**[1]	0,06	0,06		**1,25–23,75**	29	29		**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 2.18. ***Pasteurella spp.*** **Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пограничные значения установлены в основном на основании данных, полученных для *Pasteurella multocida*, а также некоторых данных для других видов (*P. canis*, *P. dagmatis* и *P. aerogenes*).

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Бензилпенициллин	0,5	0,5		**1 ЕД**	17	17		**1.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л. **A.** Оценивается по чувствительности к бензилпенициллину.
Ампициллин	1	1			Прим.[A]	Прим.[A]		
Амоксициллин	1	1			Прим.[A]	Прим.[A]		
Амоксициллин-клавулановая кислота	1[1]	1[1]		**2–1**	15	15		

Цефалоспорины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Цефотаксим	0,03	0,03		**5**	26	26		

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
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. **См. Примечание B.** **B.** Изоляты с отрицательным результатом скрининга оцениваются как чувствительные к ципрофлоксацину и левофлоксацину. Для изолятов с положительным результатом скрининга следует определить чувствительность к каждому препарату или оценить их как резистентные.
Левофлоксацин	0,06	0,06		**5**	27[A]	27[A]		
Налидиксовая кислота **(только скрининг)**	НП	НП		**30**	23[B]	23[B]		

Окончание таблицы 2.18. Pasteurella spp.

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	1	1			Прим.[A]	Прим.[A]		**А.** Чувствительность определяется по результатам скрининга с тетрациклином.
Тетрациклин **(только скрининг)**	НП	НП		**30**	24[A]	24[A]		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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 2.19. ***Campylobacter jejuni* и *coli*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Пограничное значение МПК для категории Ч ≤ 0,001 мг/л – произвольное, выходящее за пределы шкалы измерений пограничное значение (и соответствующее ему значение диаметра зоны подавления роста «Ч ≥ 50 мм»), которое позволяет оценить микроорганизмы «дикого типа» (микроорганизмы, не имеющие фенотипически выявляемых приобретенных механизмов резистентности к препарату) как «Чувствительные при увеличенной экспозиции» (У). Результаты определения чувствительности для этих комбинаций микроорганизм-антибиотик никогда не оцениваются как "Чувствительный при стандартном режиме дозирования" (Ч).

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Микроаэрофильные условия, 41 ± 1°C, 24 ± 1 ч. При слабом росте изолята после 24 ч инкубации следует немедленно продлить инкубацию до 40–48 часов, после чего провести учет результатов.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (стандартные условия для тестирования стафилококков)

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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°C в течение 10–12 ч или при 35°C со снятой крышкой в течение 15 мин).
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Микроаэрофильные условия, 41 ± 1°C, 24 ч. При слабом росте изолята после 24 ч инкубации следует немедленно продлить инкубацию до 40–48 часов, после чего провести учет результатов.
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Campylobacter jejuni* ATCC 33560.

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Ципрофлоксацин	0,001	0,5		**5**	50	26		

Макролиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Азитромицин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину и кларитромицину.
Кларитромицин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[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 диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Доксициклин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Тетрациклин может быть использован для определения чувствительности к доксициклину.
Тетрациклин	2[1]	2[1]		**30**	30[A]	30[A]		

Таблица 2.20. ***Corynebacterium*** **spp. (кроме** ***C. diphtheriae*** **и** ***C. ulcerans*****). Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Пограничные значения для ***C. diphtheriae*** **и** ***C. ulcerans*** **приведены в отдельной таблице.**

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч (для гликопептидов – 24 ч). Если после 16–20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40–44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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 ± 1°C, 18 ± 2 ч. Если после 16–20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40–44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Бензилпенициллин	0,001	1		**1 unit**	50	12		

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Ципрофлоксацин	0,001	1		**5**	50	25		
Моксифлоксацин	0,5	0,5		**5**	25	25		

Аминогликозиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Гентамицин	НД	НД			НД	НД		

Окончание таблицы 2.20. Corynebacterium spp.

Гликопептиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Ванкомицин	2	2		**5**	17[A]	17[A]		**А.** Изоляты «недикого типа» были недоступны при установлении пограничных значений диаметра зон подавления роста.

Макролиды и линкозамиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Клиндамицин[1]	0,5	0,5		2	20	20		**1.** У коринебактерий может наблюдаться индуцибельная резистентность к клиндамицину, которая проявляется антагонизмом между клиндамицином и макролидами. Клиническое значение не установлено. В настоящее время рекомендации по тестированию не сформированы.

Тетрациклин	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Тетрациклин	2	2		**30**	24	24		

Оксазолидиноны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Линезолид	2	2		**10**	25	25		

Другие антимикробные препараты	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Рифампицин	0,06	0,06		**5**	30	30		

Таблица 2.21. ***Corynebacterium diphtheriae* и *C. ulcerans*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Пограничные значения для *C. diphtheriae* и *C. ulcerans* приведены в отдельной таблице.

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч. Если после 16–20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40–44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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 ± 1°C, 18 ± 2 ч. Если после 16–20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40–44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	0,001	1		1 ЕД	50	12		
Амоксициллин	1[1]	1[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефотаксим	0,001[1]	2[1]		5	50[A]	15[A]		**1/A.** Изолты, «чувствительные при увеличенной экспозиции» (У) к бензилпенициллину, могут быть оценены как чувствительные при увеличенной экспозиции» к цефотаксиму. Для изолятов, резистентных к бензилпенициллину, следует определить чувствительность к цефотаксиму, или оценить их как резистентные к цефотаксиму.

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Меропенем	0,25[1]	0,25[1]		10	24[A]	24[A]		**1/A.** Изолты, «чувствительные при увеличенной экспозиции» (У) к бензилпенициллину, могут быть оценены как чувствительные к меропенему. Для изолятов, резистентных к бензилпенициллину, следует определить чувствительность к меропенему, или оценить их как резистентные к меропенему.

Окончание таблицы 2.21. Corynebacterium diphtheriae и C. ulcerans

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Ципрофлоксацин	0,001	0,5		**5**	50	24		

Макролиды и линкозамиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Эритромицин	0,06	0,06		**15**	24	24		**1.** Изоляты *C. ulcerans* дикого типа являются менее чувствительными к клиндамицину.
Клиндамицин, *C. diphtheriae*[1]	0,5	0,5		**2**	15	15		

Тетрациклин	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Доксициклин	0,5[1]	0,5[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Изоляты, чувствительные к тетрациклину, следует оценивать как чувствительные к доксициклину. Для изолятов, резистентных к тетрациклину, следует определить чувствительность к доксициклину, или оценить их как резистентные к доксициклину.
Тетрациклин	1	1		**30**	24	24		

Оксазолидиноны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Линезолид	2	2		**10**	25	25		

Другие антимикробные препараты	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Рифампицин	0,06	0,06		**5**	24	24		1. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	0,5	0,5		**1,25–23,75**	23	23		

Таблица 2.22. ***Aerococcus sanguinicola* и *urinae*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)[1]
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч (для гликопептидов – 24 ч). Если после 16–20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40–44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

[1]Для фторхинолонов более отчетливо конечная тояка роста может быть определена методом разведений в агаре.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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 ± 1°C, 18 ± 2 ч. Если в течение 16–20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40–44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	0,125	0,125		1 ЕД	21	21		**1/A.** Чувствительность оценивается по чувствительности к ампициллину.
Ампициллин	0,25	0,25		2	26	26		
Амоксициллин	Прим.[1]	Прим.[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Меропенем	0,25	0,25		10	31	31		

Окончание таблицы 2.22. Aerococcus sanguinicola и urinae

Fluoroquinolones	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин **(только при неосложненных ИМП)**	2	2		5	21[A]	21[A]		**1.** Чувствительность можно оценить по чувствительности к ципрофлоксацину. **A.** Чувствительность можно оценить по чувствительности к норфлоксацину. **См. Примечание С.** **B.** Чувствительность может быть оценена по чувствительности к ципрофлоксацину или норфлоксацину. **См. Примечание С.** **C.** Для скрининга резистентности к фторхинолонам можно использовать ДДМ с норфлоксацином.
Левофлоксацин **(только при неосложненных ИМП)**	2[1]	2[1]		5	Прим.[B]	Прим.[B]		
Норфлоксацин **(только скрининг)**	НП	НП		10	17[C]	17[C]		

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ванкомицин	1	1		5	16[A]	16[A]		**A.** Изоляты «недикого типа» были недоступны при установлении пограничных значений диаметра зон подавления роста.

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Нитрофурантоин **(только при неосложненных ИМП)**	16	16		100	16	16		
Рифампицин	0,125	0,125		5	25	25		

Таблица 2.23. ***Kingella kingae*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч. Если после 16–20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40–44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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 ± 1°C, 18 ± 2 ч. Если в течение 16–20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40–44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пенициллины[1]	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Бензилпенициллин	0,03	0,03		1 ЕД	25	25		**1.** Изоляты, продуцирующие β-лактамазу, оцениваются как резистентные к бензилпенициллину и незащищенным ампициллину и амоксициллину. Для выявления продукции β-лактамазы можно использовать тесты с хромогенным цефалоспорином. Другие механизмы резистентности к β-лактамам, кроме продукции β-лактамазы, у *K. kingae* не описаны. **2/A.** Чувствительность оценивается по чувствительности к бензилпенициллину. **3.** Антимикробная активность клавулановой кислоты в фиксированной концентрации 2 мг/л *in vitro* может быть причиной получения искусственно заниженных значений МПК. Поэтому пограничные значения МПК для амоксициллина-клавулановой кислоты не разрабатываются. Данное свойство не влияет на результаты диско-диффузионного метода, так как концентрации ингибитора уменьшается пропорционально с концентрацией активного компонента.
Ампициллин	0,06[2]	0,06[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Амоксициллин	0,125[2]	0,125[2]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Амоксициллин-клавулановая кислота	Прим.[3]	Прим.[3]		2–1	22	22		

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	
Цефотаксим	0,125	0,125		5	27	27		
Цефтриаксон	0,06	0,06		30	30	30		
Цефуроксим в/в	0,5	0,5		30	29	29		

Окончание таблицы 2.23. Kingella kingae

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Меропенем	0,03	0,03		10	30	30		

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Ципрофлоксацин	0,06	0,06		5	28	28		
Левофлоксацин	0,125	0,125		5	28	28		

Макролиды и линкозамиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Азитромицин	0,25 [1]	0,25 [1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1.** Чувствительность можно оценить по чувствительности к эритромицину. **A.** Чувствительность оценивается по чувствительности к эритромицину.
Кларитромицин	0,5 [1]	0,5 [1]			Прим.[A]	Прим.[A]		
Эритромицин	0,5	0,5		15	20	20		
Клиндамицин	-	-			-	-		

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК, Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
Доксициклин	0,5[1]	0,5[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Тетрациклин может быть использован для определения чувствительности к тетрациклинам. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, оцениваются как чувствительные к доксициклину. Для резистентных к тетрациклину изолятов следует определить чувствительность к доксициклину или оценить их как резистентные.
Тетрациклин	0,5	0,5		30	28	28		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК, Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
Рифампицин	0,5	0,5		5	20	20		**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19, Пограничные значения представлены по триметоприму.
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	0,25	0,25		1,25–23,75	28	28		

Таблица 2.24. ***Aeromonas* spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированноый диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

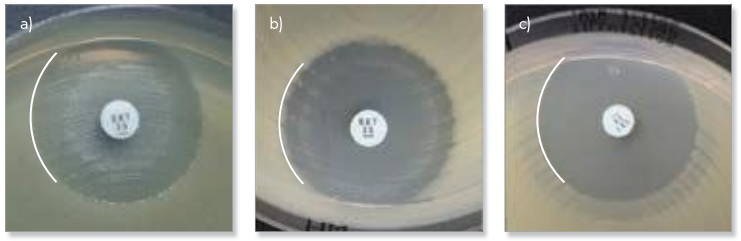
Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Цефепим	1	4		**30**	27	24		
Цефтазидим	1	4		**10**	24	21		

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Азтреонам	1	4		**30**	29	26		

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК, Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
Ципрофлоксацин	0,25	0,5		**5**	27	24		
Левофлоксацин	0,5	1		**5**	27	24		

Окончание таблицы 2.24. Aeromonas spp.

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	2	4		1,25–23,75	19[A]	16[A]		**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19, Пограничные значения представлены по триметоприму. **А.** Измерять диаметр по четкому краю зоны подавления роста. Вуалеобразный рост или рост внутри зоны подавления роста не учитывается. (**См. рисунок под таблицей**).



Варианты зон подавления роста при определении чувствительности *Aeromonas* spp. к триметоприму-сульфаметоксазолу.
a-c) Измерять диаметр по четкому краю зоны подавления роста. Вуалеобразный рост или рост внутри зоны подавления роста не учитывается.

Таблица 2.25. ***Achromobacter xylosoxidans*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированноый диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества Часть I, раздел I.

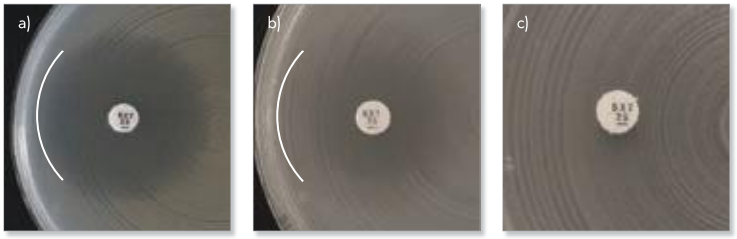
Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Пиперациллин-тазобактам	4[1]	4[1]		**30–6**	26	26		1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л.

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефидерокол[1]	Прим.[2]	Прим.[2]		**30**	Прим.[A]	Прим.[A]		**1.** Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон, с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/). **2/A.** Активность цефидерокола *in vitro* в отношении *Achromobacter xylosoxidans* сравнима с активностью данного препарата в отношении *Enterobacterales*. Также имеются данные об эффективности у животных. Однако клинических данных для установления пограничных значений недостаточно. Изоляты с МПК ≤ 0,5 мг/л (диаметр зоны подавления роста ≥ 26 мм), как правило, не имеют механизмов резистентности. Изоляты с МПК 1–2 мг/л имеют приобретенные механизмы резистентности, которые могут быть причиной недостаточного клинического ответа. Изоляты с МПК > 2 мг/л (диаметр зоны подавления роста < 22 мм), вероятно, будут резистентными.

Окончание таблицы 2.25. Achromobacter xylosoxidans

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Меропенем	1	4		10	26	20		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	0,125	0,125		1,25–23,75	26[A]	26[A]		**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19, Пограничные значения представлены по триметоприму. **A.** Измерять диаметр по четкому краю зоны подавления роста. Вуалеобразный рост или рост внутри зоны подавления роста не учитывается. (**См. рисунок под таблицей**).



Варианты зон подавления роста при определении чувствительности *Achromobacter xylosoxidans* к триметоприму-сульфаметоксазолу.
a-b) Внешняя граница зоны подавления роста определяется. Измерять диаметр по внешнему краю зоны подавления роста и оценить в соответствии с пограничными значениями.
c) Рост до края диска и нет признаков подавления роста (зона подавления роста отсутствует). Изолят оценивается как резистентный.

Таблица 2.26. ***Vibrio* spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированноый диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пограничные значения применимы для следующих видов: *V. alginolyticus, V. cholerae, V. fluvialis, V. parahaemolyticus* и *V. vulnificus*.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Пиперациллин-тазобактам	1[1]	1[1]		30–6	26	26		1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама – 4 мг/л.

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефотаксим	0,25	0,25		5	21	21		
Цефотаксим, *V. fluvialis*	НД	НД			НД	НД		
Цефтазидим	1	1		10	22	22		

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Меропенем	0,5	0,5		10	24	24		

Окончание таблицы 2.26. Vibrio spp.

Фторхинолоны	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Ципрофлоксацин	0,25	0,25		**5**	23[A]	23[A]		**А.** Чувствительность к ципрофлоксацину и левофлоксацину может быть оценена на основании скрининга с диском с пефлоксацином.
Левофлоксацин	0,25	0,25		**5**	23[A]	23[A]		
Пефлоксацин **(только скрининг)**	NA	NA		**5**	22[A]	22[A]		

Макролиды	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Notes** Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Азитромицин	4	4		**15**	16[A]	16[A]		**А.** Чувствительность к азитромицину может быть оценена на основании результата скринингового теста с эритромицином (диско-диффузионным методом).
Эритромицин **(только скрининг)**	NA	NA		**15**	12[A]	12[A]		

Тетрациклины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Notes** Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Доксициклин	0,5	0,5			Прим.[A]	Прим.[A]		**А.** Чувствительность к доксициклину может быть оценена на основании результата скринингового теста с тетрациклином (диско-диффузионным методом).
Тетрациклин **(только скрининг)**	NA	NA		**30**	20[A]	20[A]		

Другие антимикробные препараты	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	0,25	0,25		**1,25–23,75**	21	21		**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19, Пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 2.27. *Bacillus* spp. кроме *B. anthracis*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч (для гликопептидов – 24 ч).
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированноый диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Род Bacillus включает несколько видов. Наиболее часто встречающиеся виды принадлежат к группе *Bacillus cereus* complex (*B. cereus, B. thuringiensis, B. mycoides* и *B. weihenstephanensis*). Пограничные значения не применимы для *Bacillus anthracis*.

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Имипенем	0,5	0,5		10	30	30		
Меропенем	0,25	0,25		10	25	25		

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Ципрофлоксацин	0,001	0.5		5	50[A]	23[A]		**A.** Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать ДДМ с норфлоксацином. **Примечание B.**
Левофлоксацин	0,001	1		5	50[A]	23[A]		
Норвлоксацин **(только скрининг)**	NA	NA		10	21[B]	21[B]		**B.** Изоляты с отрицательным результатом скрининга оцениваются как «чувствительные при увеличенной экспозиции» (У) к ципрофлоксацину и левофлоксацину. Изоляты с положительным результатом скрининга оцениваются как резистентные к ципрофлоксацину и левофлоксацину.

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Ванкомицин	2	2		5	10[A]	10[A]		**A.** На момет разработки ДДМ изоляты недикого типа не были доступны.

Макролиды и линкозамиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Эритромицин	0,5	0,5		15	24	24		
Клиндамицин	1	1		2	17	17		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЭТН		Ч ≥	Р <	ЭТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
Линезолид	2	2		10	22	22		

Таблица 2.28. *B. anthracis*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: см. Примечание ниже
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 17 ± 1 ч (для гликопептидов – 24 ч).
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.
Примечание: 1 КОЕ для данного вида соответствует цепочке, состоящей из множества клеток, а не из одной клетки. Теоретическая плотность инокулюма должна составлять 5×10^5 КОЕ/мл; инокулюм готовится из суспензии с теоретическим количестом КОЕ/мл, соответствующим плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда ($1–2 \times 10^8$ кое/мл).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированноый диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 17 ± 1 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности диско-диффузионным методом».
Контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Бензилпенициллин	0,001	0,5		1 unit	50	18		**1/A.** Изоляты, чувствительные при увеличенной экспозиции (У) к бензилпенициллину следует оценивать как чувствительные к амоксициллину. Для резистентных к бензилпенициллину изолятов следует определить чувствительность к амоксициллину или оценить как резистентные к амоксициллину.
Амоксициллин в/в	0,125[1]	0,125[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Ципрофлоксацин	0,001	0,25		5	50	24		
Левофлоксацин	0,001	0,5		5	50	23		

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Ванкомицин	(4)[1]	(4)[1]		5	(10)[A]	(10)[A]		**1/A.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.

Окончание таблицы 2.28. B. anthracis

Макролиды и линкозамиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Клиндамицин	1	1		2	17	17		

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	0,06[1]	0,06[1]			Прим.[A]	Прим.[A]		**1/A.** Изоляты, чувствительные к тетрациклину, следует оценивать как чувствительные к доксициклину. Для резистентных к тетрациклину изолятов следует определить чувствительность к доксициклину или оценить их как резистентные к доксициклину.
Тетрациклин	0,125	0,125		30	26	26		

Оксазолиденоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	2	2		10	20	20		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Рифампицин	(1)[1]	(1)[1]		5	(12)[A]	(12)[A]		**1/A.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.

Таблица 2.29. ***Brucella melitensis*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон*
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 48 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности методом микроразведений в бульоне».
Контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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 ± 1°C, 48 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. «Рекомендации EUCAST по учету результатов определения чувствительности диско-диффузионным методом».
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Цефтриаксон (менингит)	(2)[1]	(2)[1]		**30**	(30)[A]	(30)[A]		**1/A.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Ципрофлоксацин	0,001	1		**5**	50	27		
Левофлоксацин	0,001	1		**5**	50	28		

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Гентамицин	(0,5)[1]	(0,5)[1]		**10**	(23)[A]	(23)[A]		**1/A.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.
Стрептомицин	(1)[1]	(1)[1]		**10**	(15)[A]	(15)[A]		

Окончание таблицы 2.29. Brucella melitensis

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	0,25[1]	0,25[1]			Note[A]	Note[A]		**1/A.** Изоляты, чувствительные к тетрациклину, следует оценивать как чувствительные к доксициклину. Для резистентных к тетрациклину изолятов следует определить чувствительность к доксициклину или оценить их как резистентные к доксициклину.
Тетрациклин	0,5	0,5		**30**	42	42		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Рифампицин	(2)[1]	(2)[1]		**5**	(20)[A,B]	(20)[A,B]		**1/A.** Информацию по использованию пограничных значений, указанных в скобках, см. https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/. **B.** Следует тщательно осмотреть зону подавления роста. Колонии, расположенные вблизи края зоны следует учитывать при измерении диаметра. **C.** Измерять диаметр зоны подавления роста следует по четкому краю зоны подавления роста. Вуалеобразный рост или рост внутри зоны подавления роста не учитывается. **2.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19, Пограничные значения представлены по триметоприму.
Триметоприм-сульфаметоксазол[2]	0,125	0,125		**1,25–23,75**	29[C]	29[C]		

Таблица 2.30. ***Burkholderia pseudomallei*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: катион-сбалансированный бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост.
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, и для контроля ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамаов с ингибиторами бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированноый диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35 ± 1°C, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, 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. Подробную информацию см. Часть I, раздел I.
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, и для контроля ингибирующего компонента дисков с комбинациями бета-лактамаов с ингибиторами бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества (Часть I, раздел I).

Пенициллины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Амоксициллин-клавулановая кислота	0,001[1]	8[1]		**20–10**	50	22		**1.** Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л.

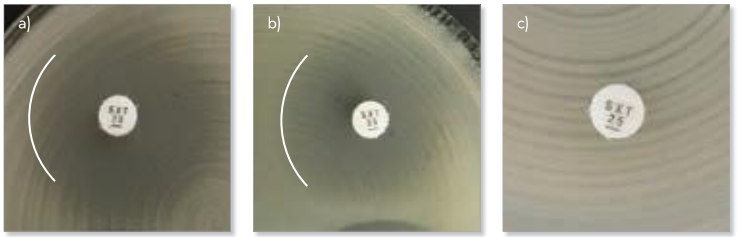
Цефалоспорины	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Цефтазидим	0,001	8		**10**	50	18		

Карбапенемы	**Пограничные значения МПК (мг/л)**			**Содержание в диске (мкг)**	**Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)**			**Примечания** Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	**Р >**	**ЗТН**		**Ч ≥**	**Р <**	**ЗТН**	
Имипенем	2	2		**10**	29	29		
Меропенем	2	2		**10**	24	24		

Окончание таблицы 2.30. Burkholderia pseudomallei

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	0,001	2			Прим.[A]	Прим.[A]		**А.** Изоляты с отрицательным результатом скрининга оцениваются как «Чувствительные при увеличенной экспозиции» (У) к доксициклину. Изоляты с положительным результатом скрининга оцениваются как резистентные к доксициклину.
Тетрациклин **(только скрининг)**	НП	НП		**30**	23[A]	23[A]		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	0,001	8		**30**	50	22		**1.** Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19, Пограничные значения представлены по триметоприму. **А.** Внутри зоны подавления может обнаруживаться рост культуры, плотность которого может варьировать от тонкой дымки до существенного роста (**см. примеры ниже**). В случае выявления края зоны подавления роста любой четкости следует учесть диаметр зоны, без учета роста внутри зоны подавления.
Триметоприм-сульфаметоксазол[1]	0,001	4		**1,25–23,75**	50[A]	17[A]		



Варианты зон подавления роста при определении чувствительности *Burkholderia pseudomallei* к триметоприму-сульфаметоксазолу.
a-b) Внешний край зоны может быть определен. Измерить диаметр зоны по внешнему краю и интерпретировать в соответствии с пограничными значениями.
c) Рост распространяется до самого диска. Нет признаков подавления роста. Оценивается как резистентный.

Таблица 2.31. *Burkholderia cepacia* complex

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения для микроорганизмов, относящихся к группе *Burkholderia cepacia* complex, не установлены в связи с отсутствием точного и воспроизводимого метода определения чувствительности и техническими трудностями, связанными с данным видом, а также недостатком убедительных данных о корреляции с клиническими исходами. См. ниже.

***Burkholderia cepacia* complex в настоящее время включает по меньшей мере 22 близко родственных вида: *B. ambifaria* (геномовар VII), *B. anthina* (геномовар VIII), *B. arboris* (BCC3), *B. cepacia* (геномовар I), *B. cenocepacia* (геномовар III), *B. contaminans* (группа K, BBC AT), *B. diffusa* (BCC2), *B. dolosa* (геномовар VI), *B. lata* (группа K), *B. latens* (BCC1), *B. metallica* (BCC8), *B. multivorans* (геномовар II), *B. paludis*, *B. pseudomultivorans*, *B. pyrrocinia* (геномовар IX), *B. pseudomultivorans*, *B. seminalis* (BCC7), *B. stabilis* (геномовар IV), *B. stagnalis* (BCC B), *B. territorii* (BCC L), *B. ubonensis* (геномовар X), *B. vietnamiensis* (геномовар V).**

Пояснение

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 также 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 из 10 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 невозможно установить пограничные значения МПК для BCC так как:

- нет оснований для установления взаимосвязи между МПК и клиническими исходами;
- бактерии группы BCC часто обнаруживают в составе ассоциаций;
- значения МПК для клинически значимых антимикробных препаратов находятся в широком диапазоне, в том числе включающем неспецифические фармакодинамические пограничные концентрации. Поэтому значение эпидемиологической точки отсечения 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 (Е-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 2.32. ***Legionella pneumophila***

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения для *Legionella pneumophila* не установлены, так как не определен референтный метод для определения чувствительности и отсутствуют данные о связи между клиническими исходами и результатами определения чувствительности. См. рекомендации EUCAST по определению чувствительности *Legionella pneumophila*.

Таблица 2.33. ***Mycobacterium tuberculosis*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)**

Экспертные правила и природная резистентность | Руководящие документы | Объяснения по пограничным значениям и аббревиатуры – см. лист Пояснения

Приведенные пограничные значения были установлены параллельно с регистрацией в EMA. Пограничные значения для других препаратов пока не установлены. Для лечения инфекций, вызванных *M. tuberculosis*, всегда используются два и более антимикробных препарата.

Определение МПК методом микроразведений в бульоне в соответствии с референтным методом EUCAST для *Mycobacterium tuberculosis* complex
Питательная среда: Мидделбурка 7H9 с добавлением 10% ростовой добавки OADC в полистероловых планшетах
Инокулюм: 1x10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные планшеты с пластиковой крышкой, обычная атмосфера, 36 ± 1°C, 7–21 дней
Учет результатов: При первом появлении видимого роста (на 7, 14 или 21 день) в лунке 1% контроля роста; МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, полностью подавляющая видимый рост
Контроль качества: *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294

***Mycobacterium tuberculosis* complex включает различные виды и варианты, такие как *M. tuberculosis* var. *tuberculosis*, *M. tuberculosis* var. *africanum* и *M. tuberculosis* var. *bovis*. Пограничные значения установлены только для *M. tuberculosis* var. *tuberculosis*.**

	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ⩽	Р >	ЗТН	
Бедаквилин	0,25[1]	0,25[1]		**1.** Пограничные значения с использованием референтного метода EUCAST не были установлены. Здесь даны предварительные значения. В настоящее время EUCAST проводит соответствующие исследования с использованием референтного метода определения МПК, после получения результатов которых данные значения могут быть изменены. **2.** Предварительно для определения чувствительности с помощью MGIT (Becton Dickinson) рекомендуется использовать скрининговое значение МПК ⩽ 2 мг/л.
Деламанид	0,06[1]	0,06[1]		
Претоманид	Прим.[2]	Прим.[2]		

Таблица 2.34. Топические антимикробные препараты. Скрининговые значения точек отсечения для выявления фенотипической резистентности

Ввиду отсутствия клинических данных о зависимости исходов инфекции от МПК возбудителя EUCAST не имеет возможности определить значимые клинические пограничные значения для топического применения антимикробных препаратов. В лаборатории возможно использование как стандартных пограничных значений, так и значений точек отсечения, позволяющих разграничить микроорганизмы, обладающие и не обладающие приобретенными механизмами резистентности (см. Пояснительный документ EUCAST).
При сообщении результата о чувствительности изолята к антимикробному препарату для топического применения в отчет необходимо внести пояснение, о том, что данный результат применим только при топическом назначении препарата.

Микроорганизм	Скрининговые значения точек отсечения для выявления фенотипической резистентности. Оцените изолят как резистентный (Р), если МПК больше или диаметр зоны подавления роста меньше значения точки отсечения. В другом случае оцените изолят как чувствительный (Ч)		Гентамицин	Тобрамицин	Пефлоксацин (только скрининг)[1]	Норфлоксацин (только скрининг)[1]	Налидиксовая кислота (только скрининг)[1]	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Офлоксацин	Хлорамфеникол	Колистин (для полимиксина В)	Фузидовая кислота	Неомицин (фрамицетин)	Бацитрацин	Мупироцин	Ретапамулин
	Содержание в диске	(мкг)	10	10	5	10	30	5	5	5	30	-	10	10	-	200	-
Enterobacterales	**МПК**	(мг/л)	2	2				0.125	0.25	0.25	16	2		8			
	Диаметр зоны	(мм)	17	16	24			Прим.[1]	Прим.[1]	Прим.[1]	17			12			
P. aeruginosa	**МПК**	(мг/л)	8	2				0,5	2	2		4					
	Диаметр зоны	(мм)	15	18				26	18								
***Acinetobacter* spp.**	**МПК**	(мг/л)	4	4				1	0,5	1		2					
	Диаметр зоны	(мм)	17	17				21	23								
S. aureus	**МПК**	(мг/л)	2	2				2	1	1	16		0,5	1		1[2]	0,5
	Диаметр зоны	(мм)	18	18		17		Прим.[1]	Прим.[1]	Прим.[1]	18		23	14		30[2]	НУ
S. pneumoniae	**МПК**	(мг/л)						4	2	4	8						
	Диаметр зоны	(мм)				10		Прим.[1]	Прим.[1]	Прим.[1]	21						
Streptococcus A, B, C и G	**МПК**	(мг/л)						2	2	4	8		32			0,5	0,125
	Диаметр зоны	(мм)				12		Прим.[1]	Прим.[1]	Прим.[1]	21						
H. influenzae	**МПК**	(мг/л)	4	8				0,06	0,06	0,06	2						
	Диаметр зоны	(мм)					23	Прим.[1]	Прим.[1]	Прим.[1]	28						
M. catarrhalis	**МПК**	(мг/л)					-	0,125	0,125	0,25	2						
	Диаметр зоны	(мм)					23	Прим.[1]	Прим.[1]	Прим.[1]	31						

Примечание

1. Препарат, используемый дя скрининга с целью выявления резистентности к фторхинолонам (для *Enterobacterales* -пефлоксацин, для грамположительных бактерий – норфлоксацин, для *H.influenzae* и *M. catarrhalis* – налидиксовая кислота).
2. Пограничные значения для назальной деконтаминации Ч ⩽ 1, Р > 1 мг/л (для диско-диффузионного метода, диск с мупироцином, 200 мкг Ч ⩾ 30, Р < 30 мм). Для краткосрочной супрессии (обычно используемой периоперационно) можно использовать следующие пограничные значения: S ⩽ 256, R > 256 мг/л (для диско-диффузионного метода S ⩾ 18, R < 18 мм).
~~НУ = ECOFF не установлены.~~

Таблица 2.35. ФК/ФД (невидоспецифические) пограничные значения

Фармакокинетические и фармакодинамические (ФК/ФД) параметры являются важными, но не единственными инструментами в процессе установления и пересмотра клинических пограничных значений. Целевые ФК/ФД параметы часто определяются с участием ограниченного числа видов. Выбор целевых клинических ФК/ФД параметров в большой степени зависит от целевой популяции пациентов. Пациентам, находящимся в критических состояниях, и иммунокомпрометированным пациентам обычно требуется более высокая экспозиция антимикробного препарата, поэтому целевые ФК/ФД параметры должны быть выше. В связи с недостатком данных о клинических целевых ФК/ФД параметрах часто используются доклинические данные: полученные *in vitro* и на основе изучения животных моделей. Эти модели не всегда подствержадются клиническим данными. Кроме того, в качестве животных моделей обычно используются модели инфекций бедра и легких у мышей с нейтропенией, которые могут не иметь ценности для всех типов инфекций. Различные ФК/ФД целевые параметры могут быть определены в зависимости от i) вида, ii) уровня эффекта (статический, 1-3 log kill, предотвращение развития резистентности), и iii) в связи с вариациями ФК/ФД целевых параметров между различными штаммами в пределах одного вида.

Более того, симулированные фармакокинетические данные (здоровые добровольцы vs. пациенты, различные популяции пациентов с почечной/печеночной недостаточностью разной степени, уровень белков плазмы и другие важные ковариации) будут играть существенную роль в определении ФК/ФД точек отсечения. Пациенты в критических состояниях характеризуются более широкими вариациями ФК по сравнению с другими группами пациентов. Обычно расчеты основаны на свободной концентрации в плазме или жидкости эпителиальной выстилки (epithelial lining fluid), которая предположительно коррелирует с концентрацией в очаге инфекции. Индивидуальные вариации связывания белками также могут оказывать влияние на фармакодинамически значимую экспозицию препарата. И наконец, ФК/ФД точки отсечения могут быть рассчитаны с разными уровнями вероятности достижения целевых параметров (99%, 95% или 90%). Все эти факторы могут иметь результатом разные ФК/ФД значения точек отсечения, которые охватывают несколько двукратных разведений.

Распространенным заблуждением является положение о том, что ФК/ФД точки отсечения могут быть использованы при отсутствии клинических пограничных значений. ФК/ФД пограничные значения никогда не должны использоваться для видов, перечисленных в данном документе (предшествующих таблицах) и не имеющих пограничных значений для ряда антимикробных препаратов.

Что делать, если в таблицах пограничных значений нет пограничных значений?

Пограничные значения, позволяющие дифференцировать микроорганизмы по категориям чувствительности Ч, У или Р, никогда не будут установлены для всех видов/групп видов микроорганизмов и антибиотиков. Кроме того, в рекомендациях всегда будут присутствовать комбинации видов микроорганизмов и антибиотиков, для которых присутствует знак «-», позволяющий оценить микроорганизм как «резистентный» без проведения исследования.

В таких случаях возможны следующие варианты действий в лаборатории.

1. Провести идентификацию выделенного микроорганизма до уровня вида. Оценить его клиническое значение на основании видовой идентификации, типа исследуемого биоматериала, количества в образце (является ли он доминирующим в образце), присутствия в других образцах биоматериала пациента. Не все культивированные (выросшие) микроорганизмы имеют клиническое значение. Далеко не Во всех случаях вид микроорганизмов, который удалось идентифицировать недавно, является важным или актуальным. При обнаружении смешанных культур клиническое значение микроорганизмов всегда должно подвергаться сомнению.

2. Если принято решение о клиническом значении микроорганизма и необходимости определения его чувствительности к антибиотикам, следует проверить наличие рекомендаций по условиям тестирования и пограничных значений для оценки результатов для соответствующего вида в Таблицах пограничных значений.

3. При отсутствии рекомендаций (количественных пограничных значений или прочерка «-») решение о методе, условиях тестирования и перечне антибиотиков следует принимать с учетом видовой принадлежности, ростовых свойств выделенного микроорганизма и литературных данных.

4. Необходимо проверить наличие на веб-сайте EUCAST (https://mic.eucast.org/) распределения МПК для штаммов «дикого» типа, эпидемиологических точек отсечения (ECOFF) или предварительных ECOFF для данного вида, а также наличие каких-либо фенотипически обнаруживаемых механизмов приобретенной резистентности.

- Если изолят не принадлежит к «дикому» типу – в отчет следует включить комментарий о том, что препарат не должен использоваться для терапии;
- Если изолят принадлежит к «дикому» типу – нельзя делать заключение о чувствительности изолята; в этом случае – см. далее;
- Если невозможно определить принадлежность изолята к «дикому» или «недикому» типу см. далее.

Если в Таблицах нет количественных пограничных значений:

- «-» (прочерк) вместо количественного значения: микроорганизм следует оценить как «резистентный» без проведения исследования;
- «НД» вместо количественного значения: для дальнейшей оценки ситуации см. данные Рекомендации

Если в Таблицах нет антимикробного препарата:

- Пограничные значения для новых препаратов будут устанавливаться и включаться в рекомендации по мере получения одобрения на маркетинг от регулирующих инстанций.
- Пограничные значения для некоторых старых препаратов могут быть установлены при возникновении обоснованной необходимости их клинического применения (как это произошло с колистином, нитроксолином и темоцилином). Для других старых препаратов, которые были заменены более современными препаратами с явными преимуществами (более высокая активность, улучшенная фармакокинетика или сниженная токсичность), возможно,

никогда больше не будут устанавливаться пограничные значения. Вероятно, это относится к аминогликозиду канамицину, хинолону спарфлоксацину, макролиду джозамицину и некоторым цефалоспоринам.

Если в Таблицах нет вида микроорганизма:

• Пограничные значения для редких видов/групп видов не установлены и возможно никогда не будут установлены. Это будет зависеть от предполагаемой необходимости, частоты выделения и значимости при исследовании клинических образцов.

Литературные данные. Данные литературы могут помочь определить:

1) клиническое значение представителей вида в различных ситуациях,

2) какие антимикробные препараты могут обладать активностью и к каким следует определить чувствительность,

3) ростовые характеристики микроорганизма.

МПК – основа для любой оценки. При отсутствии пограничных значений оценку активности антимикробного препарата можно проводить только в тех случаях, когда можно достоверно определить значение МПК. Для определения МПК следует использовать референтные или надежные модифицированные методы.

- Метод разведений в бульоне с использованием бульона MX или MX-П в зависимости от исследуемых видов – референтный метод для аэробных бактерий.
- Метод разведений в агаре с использованием агара для прихотливых анаэробных бактерий (FAA-HB) – референтный метод для анаэробных бактерий.
- Градиентный метод используется в соответствии с рекомендациями производителей. Этот метод можно использовать только при условии его валидации для вида и антибиотика производителем или пользователем с обязательным одновременным выполнением процедур контроля качества. Градиентный метод, разработанный и валидированный для одного вида, не может автоматически признаваться надежным для другого.
- Диско-диффузионный метод нельзя использовать, так как значение диаметра зоны подавления роста будет зависеть от заранее установленной корреляции между значениями диаметров зоны и МПК.

При отсутствии видоспецифических пограничных значений, не следует включать в отчет клиническую категорию чувствительности, особенно Ч и У. Отчет должен быть сформулирован в виде рекомендаций (см. далее). Количественные значения в таблицах являются слабым основанием для прогнозирования эффективности терапии; они определены на основании осторожной оценки существующих видоспецифических пограничных значений, перечисленных в стандартных таблицах, распределений МПК для данных видов и их связи с известными ФК/ФД параметрами для различных антимикробных препаратов.

Сообщение результатов, когда нет пограничных значений

Общее требование: если нет видоспецифических пограничных значений, не следует включать в ответ категорию чувствительности (Ч, У, Р). В таких случаях рекомендуется использовать другие стратегии в зависимости от результатов тестирования и их анализа.

Примеры альтернативных вариантов формулировки результатов

1. Нет возможности определить МПК:

В отчет включить комментарий: «Невозможно определить МПК и оценить чувствительность».

2. МПК определить возможно:

a. Использование данного препарата не рекомендуется. В отчет включить комментарий (в очевидных случаях можно оценить как Р):

«Формальная оценка по категориям чувствительности невозможна. При данном значении МПК использовать препарат не рекомендуется».

При необходимости можно включить в ответ значение МПК.

b. Результаты исследования позволяют предположить возможность использования данного препарата.

В отчет включить комментарий: *«Формальная оценка чувствительности невозможна. При данном значении МПК назначение данного препарата может быть рассмотрено с осторожностью»*.

При необходимости можно включить в ответ значение МПК.

В таблицах 2.35.1 и 2.35.2 представлены значеня МПК антимикробных препаратов для аэробных (табл. 2.35.1) и анаэробных (табл. 2.35.2) бактерий, не имеющих видоспецифических пограничных значений в стандартных таблицах

Рекомендации по использованию таблиц для оценки активности антимикобных препаратов при отсутствии пограничных значений :

Определить МПК.

Для оценки микробиологической активности препарата в отношении данного микроорганизма сравнить полученное значение МПК с количественным значением в таблице.

Если значение МПК больше указанного в таблице – следует исключить назначение данного препарата.

Если значение МПК меньше или равно значения, указанного в таблице – можно рассмотреть возможность назначения препарата.

Нельзя оценивать изолят как Ч, У, Р; в отчет следует включить комментарий о необходимости исключить назначение или возможности использования данного препарата для терапии.

Предлагаемые значения основаны на:

1) компромиссе между установленными видоспецифическими пограничными значениями EUCAST (Ч или У), уже представленными в таблицах,

2) распределениями МПК у микроорганизмов «дикого типа» при наличии информации,

3) пограничными ФК/ФД значениями.

Таблица 2.35.1. Оценка активности антимикробных препаратов в отношении аэробных бактерий для видов, не имеющих пограничных значений в стандартных таблицах

Антимикробные препараты (для аэробных бактерий)	МПК, мг/л*		Примечание
	Грам-положительные бактерии	Грам-отрицательные бактерии	
Бензилпенициллин	0,25	0,5	Если обнаружена продукция бета-лактамазы, оценить как Р без дальнейшего исследования
Ампициллин, амоксициллин, ампициллин-сульбактам, амоксициллин-клавулановая кислота (только в/в)	0,5	8	Пограничное значение 8 мг/л – применимо только для в/в использования высокой дозы. Если обнаружена продукция бета-лактамаз, пограничное значение применимо только для амоксициллина-клавулановой кислоты и ампициллина-сульбактама.
Пиперациллин-тазобактам	1	8	Видоспецифические пограничные значения для грамположительных микроорганизмов 0,25–1 мг/л, для грамотрицательных – 8–16 мг/л
Цефидерокол	-	2	Пограничное значение для резистентных изолятов Pseudomonas и других неферментирующих бактерий
Цефотаксим	0,5	0,5	Цефотаксим и цефтриаксон – резистентность к любому из препаратов означает резистентность к обоим
Цефтриаксон	0,5	0,5	
Цефтазидим	-	4	Пограничное значение для резистентных изолятов Enterobacterales
Имипенем	2	2	Видоспецифические пограничные значения для многих видов – 2 мг/л
Меропенем	2	2	Видоспецифические пограничные значения – 0,25–2 мг/л
Ципрофлоксацин	0,25	0,25	Видоспецифические пограничные значения – 0,25–1 мг/л
Левофлоксацин	0,5	0,5	Видоспецифические пограничные значения – 0,25–1 мг/л
Моксифлоксацин	0,25	0,25	Видоспецифические пограничные значения – 0,125–0,5 мг/л
Клиндамицин	0,5	НП	Видоспецифические пограничные значения – 0,25–0,5 мг/л
Тетрациклин (определить чувствительность к тетрациклину, в отчет включить доксициклин, миноциклин)	2	2 (кроме Enterobacte-rales)	Видоспецифические пограничные значения тетрациклина (как индикаторного препарата для тетрациклина, доксициклина и миноциклина) – 0,5–2 мг/л
Триметоприм-сульфаметоксазол	1	1	Видоспецифические пограничные значения – 0,5–2 мг/л
Тигециклин	0,5	НП	Видоспецифические пограничные значения – 0,125–0,5 мг/л
Рифампицин	0,125	НП	Видоспецифические пограничные значения – 0,06–0,125 мг/л
Линезолид	2	НП	Видоспецифические пограничные значения – 2–4 мг/л
Ванкомицин	2	НП	Видоспецифические пограничные значения – 2 мг/л
Далбаванцин	0,125	НП	Видоспецифические пограничные значения – 0,125 мг/л
Даптомицин	1	НП	Видоспецифические пограничные значения – 1 мг/л

* Если значение МПК исследуемого изолята выше указанного значения, назначение препарата должно быть исключено.

Таблица 2.35.2. Оценка активности антимикробных препаратов в отношении анаэробных бактерий для видов, не имеющих пограничных значений в стандартных таблицах

Антимикробные препараты для анаэробных бактерий	МПК, мг/л*	Примечание
Бензилпенициллин	0,5	Пограничные значения для анаэробных бактерий в таблицах – 0,06–0,5 мг/л. Если обнаружена продукция бета-лактамаз, оцените как Резистентный без дальнейшего исследования.
Амоксициллин	0,5	Пограничные значения для анаэробных бактерий в таблицах – 0,25–0,5 мг/л Если обнаружена продукция бета-лактамаз, оцените как Резистентный без дальнейшего исследования
Амоксициллин-клавулановая кислота	0,5	Пограничные значения для анаэробных бактерий в таблицах – 0,25–0,5 мг/л
Ампициллин-сульбактам	0,5	Пограничные значения для анаэробных бактерий в таблицах – 0,25–0,5 мг/л
Пиперациллин-тазобактам	2	Пограничные значения для анаэробных бактерий в таблицах – 0,5–2 мг/л
Меропенем	1	Пограничные значения для анаэробных бактерий в таблицах – 0,03–1 мг/л
Имипенем	1	Пограничные значения для анаэробных бактерий в таблицах – 0,03–1 мг/л
Эртапенем	0,25	Пограничные значения для анаэробных бактерий в таблицах – 0,06–0,5 мг/л
Клиндамицин	0,5	Пограничные значения для анаэробных бактерий в таблицах – 0,25 мг/л
Метронидазол	4	Пограничные значения для анаэробных бактерий в таблицах – 0,5–4 мг/л
Ванкомицин (для грамположительных)	2	Только для некоторых грамположительных анаэробных бактерий. Для целевых видов пограничные значения – 2 мг/л
Рифампицин (для грамположительных)	0,125	Видоспецифические пограничные значения для представленных в таблицах видов – 0,06–0,125 мг/л
Линезолид (смешанные инфекции)	Ва	Линезолид используется для терапии смешанных инфекций с участием анаэробных бактерий, но не для целенаправленной терапии анаэробных инфекций
Моксифлоксацин (смешанные инфекции)	Ва	Моксифлоксацин используется для терапии смешанных инфекций с участием анаэробных бактерий, но не для целенаправленной терапии анаэробных инфекций

* Если значение МПК исследуемого изолята выше указанного значения, назначение препарата должно быть исключено.

1. ВВЕДЕНИЕ: ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Экспертные правила оценки чувствительности бактерий к антибиотикам описывают действия, необходимые для получения корректных результатов определения чувствительности в лаборатории. Ввиду возрастающей сложности механизмов антибиотикорезистентности у бактерий, повсеместного распространения резистентности и ее клинических последствий, для интерпретации результатов исследования необходимы специальные знания. Экспертные правила составляются с учетом действующих клинических пограничных значений МПК и имеющихся сведений о механизмах резистентности. При изменении пограничных значений и описании новых механизмов резистентности правило(а) может потерять актуальность или потребовать модификации. Кроме того, применение экспертных правил является частью системы гарантии качества исследования, так как способствуют своевременному выявлению неправильных или маловероятных результатов. Настоящие правила полностью соответствуют экспертным правилам оценки чувствительности к антибиотикам, разработанным EUCAST, и состоят из трех разделов: ожидаемые фенотипы резистентности (ожидаемая резистентность), ожидаемые фенотипы чувствительности (ожидаемая чувствительность) и, собственно, правила интерпретации полученных результатов.

1.1. Ожидаемые фенотипы

Ожидаемые фенотипы представлены в виде таблиц – «Ожидаемые фенотипы резистентности» (п. 1.2.) и «Ожидаемые фенотипы чувствительности» (п. 1.3). Данную информацию следует использовать в качестве инструмента валидации видовой идентификации и/или результатов определения чувствительности, а также предупреждения необоснованных исследований по оценке чувствительности (без необходимости). Получение результата, несоответствующего ожидаемому фенотипу, свидетельствует о необходимости проверки видовой идентификации и/или результата определения чувствительности.

В таблицы «Ожидаемые фенотипы» включены только те виды микроорганизмов, подавляющее большинство изолятов которых являются резистентными (ожидаемый фенотип резистентности) или чувствительными (ожидаемый фенотип чувствительности) к антимикробному препарату (или группе препаратов).

1.2. Ожидаемые фенотипы резистентности (ожидаемая резистентность)

(Ранее – природная резистентность).

Если изоляты вида или группы видов являются универсально резистентными к антимикробному препарату (> 90% всех изолятов независимо от источника выделения проявляют характерный механизм резистентности или имеют значение МПК больше ФК/ФД пограничного значения, указанного в таблицах EUCAST), результат «чувствительный» следует оценить с осторожностью (см. Таблицы 3.1–3.5). Выполнять определение чувствительности не рекомендуется. Если исследование проводилось, не следует включать результат в отчет. При необходимости сообщения результата, изолят следует оценить как «резистентный» без проведения исследования. Лечащим врачам следует рекомендовать отказаться от назначения препарата в отношении возбудителя данного вида. Для всех комбинаций микроорганизм-антибиотик, указанных в таблицах, любой результат, кроме «резистентный» является необычным (неожидаемым).

1.3. Ожидаемый фенотип чувствительности (ожидаемая чувствительность)

Если известно, что изоляты вида или группы видов являются универсально чувствительными (> 99% всех изолятов независимо от источника выделения не проявляют механизмов резистентности, имеющих клиническое значение, и/или значение МПК воспроизводимо ниже ФК/ФД пограничного значения, указанного в таблицах EUCAST), результат «резистентный» следует оценить с осторожностью. Если исследование по оценке чувствительности проводилось, неожидаемый результат исследования свидетельствует об ошибках видовой идентификации и/или определения чувствительности. Такой результат должен быть подтвержден альтернативным методом. Результат «резистентный» вероятно будет являться следствием приобретенной резистентности, должен быть подтвержден референтным методом и, желательно, геномным секвенированием.

Примечание. В таблицах 3.1–3.5 «Р» – ожидаемая резистентность (см. определение выше).

1.4. Экспертные правила

Экспертные правила представляют собой в определенной степени рекомендации по выбору антимикробной терапии, чаще всего указывающие на ситуации, когда следует избегать применения антимикробных препаратов, которые могут привести к клинической неэффективности. Кроме того, экспертные правила предлагают рекомендации по выбору возможных действий в ситуациях, которые в настоящее время являются спорными или нерешенными (Табл. 3.9–3.18).

2. ОЖИДАЕМАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Таблица 3.1. Ожидаемый фенотип резистентности (чувствительность не ожидается) *Enterobacterales* и *Aeromonas* spp. Кроме антибиотиков, указанных в таблице, *Enterobacterales* и *Aeromonas* spp. также характеризуются ожидаемой резистентностью к бензилпенициллину, гликопептидам, липогликопептидам, фузидовой кислоте и макролидам (с некоторыми исключениями[1]), линкозамидам, стрептограминам, рифампицину и оксазолидинонам

№ правила	Микроорганизм	Ампициллин	Амоксициллин-клавулановая кислота	Ампициллин-сульбактам	Тикарциллин	Цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефадроксил	Цефокситин[2]	Цефуроксим	Тетрациклин	Тигециклин	Полимиксин B, колистин	Фосфомицин	Нитрофурантоин
1.1	*Citrobacter koseri, Citrobacter amalonaticus*[3]	P			P								
1.2	*Citrobacter freundii*[4]	P	P	P		P	P						
1.3	*Enterobacter cloacae* complex	P	P	P		P	P						
1.4	*Escherichia hermannii*	P			P								
1.5	*Hafnia alvei*	P	P								P		
1.6	*Klebsiella aerogenes*	P	P	P		P	P						
1.7	*Klebsiella pneumoniae* complex	P			P								
1.8	*Klebsiella oxytoca*	P			P								
1.9	*Leclercia ascorbata*											P	
1.10	*Morganella morganii*	P	P	P		P			P		P		P
1.11	*Plesiomonas shigelloides*	P	P	P									
1.12	*Proteus mirabilis*								P		P		P
1.13	*Proteus penneri*	P				P		P	P		P		P
1.14	*Proteus vulgaris*	P				P		P	P		P		P
1.15	*Providencia rettgeri*	P	P	P		P			P		P		P
1.16	*Providencia stuartii*	P	P	P		P			P		P		P
1.17	*Raoultella* spp.	P			P								
1.18	*Serratia marcescens*	P	P	P		P	P	P			P		P
1.19	*Yersinia enterocolitica*	P	P	P	P	P	P						
1.20	*Yersinia pseudotuberculosis*										P		
1.21	*Aeromonas hyfrophila*	P		P									
1.22	*Aeromonas veronii*	P		P	P								
1.23	*Aeromonas dhakensis*	P		P			P						
1.24	*Aeromonas caviae*	P		P									
1.25	*Aeromonas jandaei*	P		P	P								

[1] Азитромицин эффективен *in vivo* для лечения брюшного тифа/паратифов; эритромицин может использоваться для лечения диареи путешественников.

[2] Клинические пограничные значения для цефокситина не установлены. Природно резистентные к цефокситину роды порядка *Enterobacterales* продуцируют хромосомную индуцибельную AmpC β-лактамазу (AmpC), что обуславливает более высокие МПК по сравнению с другими родами *Enterobacterales*, для которых продукция этого фермента не характерна.

[3] То же для *Citrobacter sedlakii*, *Citrobacter farmeri* и *Citrobacter rodentium*.

[4] То же для *Citrobacter braakii*, *Citrobacter murliniae*, *Citrobacter werkmanii* и *Citrobacter youngae*.

Таблица 3.2. Ожидаемый фенотип резистентности (чувствительность не ожидается) грамотрицательных неферментирующих бактерий. Кроме антибиотиков, указанных в таблице, грамотрицательные неферментирующие бактерии обладают природной резистентностью к бензилпенициллину, цефалоспоринам первого и второго поколений, гликопептидам, липогликопептидам, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, и оксазолидинонам

№ правила	Микроорганизм	Ампициллин/Амоксициллин	Амоксициллин-клавулановая кислота	Ампициллин-сульбактам	Тикарциллин	Тикарциллин-клавулановая кислота	Пиперациллин	Пиперациллин-тазобактам	Цефотаксим, цефтриаксон	Цефтазидим	Цефепим	Азтреонам	Эртапенем	Имипенем	Меропенем	Ципрофлоксацин	Хлорамфеникол	Аминогликозиды	Триметоприм	Фосфомицин	Тетрациклин	Тигециклин	Полимиксин B/Колистин
2.1	*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter nosocomialis*	P	P	Прим.[1]					P			P	P						P	P	P[2]	Прим.[2]	
2.2	*Achromobacter xylosoxydans*	P							P			P	P										
2.3	*Burkholderia cepacia* complex[3]	P	P	P	P	P	P	P	P			P	P			P	P	P[4]	P	P			P
2.4	*Elizabethkingia meningoseptica*	P	P	P	P	P			P	P	P	P	P	P	P								P
2.5	*Elizabethkingia anophelis*	P	P	P	P	P			P	P	P	P	P	P	P								
2.6	*Ochrobactrum anthropi*	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P										
2.7	*Pseudomonas aeruginosa*	P	P	P					P				P				P	Прим.[5]	P		P	P	
2.8	*Stenotrophomonas maltophilia*	P	P	P	P		P	P	P			P	P	P	P			P[4]	P[6]	P	P[7]		
2.9	*Chryseobacterium* spp.	P	P	P	P	P			P	P		P	P	P	P			P					P

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

[2] Представители рода *Acinetobacter* характеризуются природной резистентностью к тетрациклину и доксициклину, но не миноциклину и тигециклину.

[3] *Burkholderia cepacia complex* включает различные виды. Некоторые штаммы могут проявлять чувствительность к отдельным β-лактамным антибиотикам *in vitro*, но являются резистентными к ним клинически.

[4] *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia* обладают природной устойчивостью ко всем аминогликозидам вследствие низкой проницаемости мембраны и развитой системы эффлюкса. Кроме того, большинство изолятов *Stenotrophomonas maltophilia* продуцируют фермент AAC(6′)-Iz.

[5] *Pseudomonas aeruginosa* характеризуется природной резистентностью к канамицину и неомицину, что обусловлено активностью фермента APH(3′)-IIb низкого уровня.

[6] Представители вида *Stenotrophomonas maltophilia* обычно чувствительны к триметоприму-сульфометаксозолу, но резистентны к триметоприму.

[7] *Stenotrophomonas maltophilia* характеризуется природной резистентностью к тетрациклину, но не доксициклину, миноциклину и тигециклину.

Таблица 3.3. Ожидаемый фенотип резистентности (чувствительность не ожидается) других грамотрицательных бактерий (не относящихся к порядку *Enterobacterales* и грамотрицательным неферментирующим бактериям). Кроме антибиотиков, перечисленных в таблице, другие грамотрицательные бактерии, не относящиеся к порядку *Enterobacterales* и грамотрицательным неферментирующим бактериям, обладают ожидаемым фенотипом резистентности к гликопептидам, липогликопептидам, линкозамидам и оксазолидинонам

№ правила	Микроорганизм	Фузидовая кислота	Стрептограмины	Триметоприм	Налидиксовая кислота
3.1	*Haemophilus influenzae*	P	P		
3.2	*Moraxella catarrhalis*			P	
3.3	*Neisseria* spp.			P	
3.4	*Campylobacter fetus*	P	P	P	P
3.5	*Campylobacter jejuni, Campylobacter coli*	P	P	P	

Таблица 3.4. Ожидаемый фенотип резистентности (чувствительность не ожидается) грамположительных бактерий. Кроме антибиотиков, перечисленных в таблице, грамположительные бактерии обладают ожидаемым фенотипом резистентности к азтреонаму, темоциллину, полимиксину B/колистину и налидиксовой кислоте

№ правила	Микроорганизм	Фузидовая кислота	Цефтазидим	Цефалоспорины (кроме цефтазидима)	Аминогликозиды	Макролиды	Клиндамицин	Хинупристин-далфопристин	Ванкомицин	Тейкопланин	Фосфомицин	Новобиоцин	Сульфаниламиды
4.1	*Staphylococcus saprophyticus*	P	P								P	P	
4.2	*Staphylococcus cohnii*		P									P	
4.3	*Staphylococcus xylosus*		P									P	
4.4	*Staphylococcus capitis*		P								P		
4.5	Другие коагулазонегативные стафилококки и *Staphylococcus aureus*		P										
4.6	*Streptococcus* spp.	P	P		P[1]								
4.7	*Enterococcus faecalis*	P	P	P	P[1]	P	P	P					P
4.8	*Enterococcus gallinarum, Enterococcus casseliflavus*	P	P	P	P[1]	P	P	P	P				P
4.9	*Enterococcus faecium*	P	P	P	P[1,2]	P							P
4.10	*Corynebacterium* spp.										P		
4.11	*Listeria monocytogenes*		P	P									
4.12	*Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp.								P	P			
4.13	*Lactobacillus* spp. (*L. casei, L. casei* var. *rhamnosus*)								P	P			

[1] Резистентность низкого уровня к аминогликозидам. Комбинация аминогликозидов с ингибиторами синтеза клеточной стенки (пенициллины или гликопептиды), благодаря взаимному усилению активности этих препаратов, обладает бактерицидным эффектом в отношении изолятов, чувствительных к ингибиторам синтеза клеточной стенки и не обладающих высоким уровнем устойчивости к аминогликозидам.

[2] Дополнительно к резистентности низкого уровня к аминогликозидам *Enterococcus faecium* продуцирует хромосомный фермент AAC(6')-I, обуславливающий потерю синергизма между аминогликозидами (за исключением гентамицина, амикацина и стрептомицина) и пенициллинами или гликопептидами.

Таблица 3.5. Ожидаемый фенотип резистентности (чувствительность не ожидается) анаэробов. Кроме антибиотиков, перечисленных в таблице, анаэробы обладают природной резистентностью к азтреонаму, аминогликозидам, полимиксину B/колистину и налидиксовой кислоте

№ правила	Микроорганизм	Ванкомицин
5.1	*Clostridium ramosum, Clostridium innocuum*	P

3. ОЖИДАЕМАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Таблица 3.6. Ожидаемые фенотипы чувствительности (резистентность не ожидается) у грамотрицательных бактерий

№ правила	Микроорганизм	Необычные фенотипы
6.1	Все *Enterobacterales* (кроме *Morganellaceae* и *Serratia marcescens*)	Резистентность к колистину[1,2]
6.2	*Salmonella* Typhi	Резистентность к карбапенемам
6.3	*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.	Резистентность к колистину[1]
6.4	*Haemophilus influenzae*	Резистентность к любому цефалоспорину третьего поколения, карбапенемам, фторхинолонам[3]
6.5	*Moraxella catarrhalis*	Резистентность к любому цефалоспорину третьего поколения или фторхинолонам
6.6	*Neisseria meningitidis*	Резистентность к любому цефалоспорину третьего поколения или фторхинолонам
6.7	*Neisseria gonorrhoeae*	Резистентность к спектиномицину

[1] За исключением стран, где резистентность к колистину не является редкой.
[2] МПК колистина для некоторых серотипов *Salmonella* несколько выше пограничных концентраций (Ч ⩽ 2; Р > 2 мг/л).
[3] За исключением стран, где резистентность к фторхинолонам не является редкой.

Таблица 3.7. Ожидаемые фенотипы чувствительности (резистентность не ожидается) у грамположительных бактерий

№ правила	Микроорганизм	Необычные фенотипы
7.1	*Staphylococcus aureus*	Резистентность к ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину, тигециклину, эравациклину или омадоциклину
7.2	Коагулазонегативные стафилококки	Резистентность к ванкомицину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду[1], тедизолиду[1], хинупристину-далфопристину[1], тигециклину, эравациклину или омадоциклину
7.3	*Corynebacterium* spp.	Резистентность к ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину или тигециклину
7.4	*Streptococcus pneumoniae*	Резистентность к карбапенемам, ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину, тигециклину, эравациклину, омадоциклину или рифампицину
7.5	β-гемолитические Streptococci групп A, B, C и G	Резистентность к пенициллину, цефалоспоринам, ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину, тигециклину, эравациклину или омадоциклину
7.6	*Enterococcus* spp.	Резистентность к даптомицину, линезолиду, тигецилину, эравациклину или омадоциклину Резистентность к тейкопланину, но не ванкомицину
7.7	*Enterococcus faecalis*	Резистентность к ампициллину
7.8	*Enterococcus faecalis, Enterococcus gallinarum, Enterococcus casseliflavus, Enterococcus avium*	Чувствительность к хинупристину-далфопристину – возможно неправильная идентификация. Если при этом выявляется резистентность к ампициллину – наиболее вероятно, что это *E. faecium*.

[1] За исключением стран, где коагулазонегативные стафилококки, резистентные к линезолиду, тедизолиду и хинупристину-дальфопристину, не являются редкими.

Таблица 3.8. Ожидаемые фенотипы чувствительности (резистентность не ожидается) у анаэробов

№ правила	Микроорганизм	Необычные фенотипы
8.1	*Bacteroides* spp.	Резистентность к метронидазолу
8.2	*Clostridium difficile*	Резистентность к метронидазолу, ванкомицину или фидаксомицину

4. ЭКСПЕРТНЫЕ ПРАВИЛА ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Таблица 3.9. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Enterobacterales*

№ правила	Микроорганизм	Индикаторный препарат*	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Литература
				Бета-лактамы			
1	*E. coli*, *P. mirabilis*	ампициллин	пиперациллин	ЕСЛИ резистентный к ампициллину, ТО оцените как резистентный к пиперациллину, независимо от результатов исследования. ЕСЛИ чувствительный к ампициллину, ТО оцените как чувствительный к пиперациллину.		A	Drusano, Schimpff, & Hewitt, 1984
2	*Klebsiella* spp. (кроме *K. aerogenes*), *Raoultella* spp.	пиперациллин	пиперациллин	Оцените все *Klebsiella* spp. (кроме *K. aerogenes*) и *Raoultella* spp. как резистентные к пиперациллину, независимо от результатов исследования.		A	Drusano, Schimpff, & Hewitt, 1984; Mouton, Beuscart, & Soussy, 1986; Pancoast, Prince, Francke, & Neu, 1981
3	*Enterobacter* spp., *K. aerogenes*, *Citrobacter freundii complex*, *Hafnia alvei*	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим	ЕСЛИ чувствительный *in vitro* к цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму или пиперациллину-тазобактаму, ТО: ИЛИ добавьте комментарий о том, что не рекомендуется использовать данные препараты в качестве монотерапии или в комбинации их с аминогликозидами из-за риска селекции резистентности, ИЛИ не включайте данный результат в отчет об исследовании.	Селекция дерепрессированных AmpC цефалоспоринорезистентных мутантов может произойти во время терапии. Этот риск относительно высок у *Enterobacter*, *K. aerogenes* и *Citrobacter* и является низким у *Morganella* и *Serratia*. Частота мутаций *in vitro* у *Hafnia alvei* подобна таковой у *Enterobacter* или *Citrobacter*. Использование цефалоспоринов III поколения в комбинации с аминогликозидами также может приводить к неэффективности терапии из-за селекции резистентных мутантов. Комбинации с хинолонами считаются более защищенными, однако клиническое значение такой терапии неизвестно. При использовании цефепима риск селекции отсутствует или является значительном более низким.		Sanders & Sanders, 1988; Choi et al., 2008; Harris & Ferguson, 2012; Kohlmann, Bähr, & Gatermann, 2018; Maillard et al, 2023
4	*Serratia* spp., *Morganella morgannii*, *Providencia* spp.	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим	цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим	ЕСЛИ чувствительный к цефотаксиму, цефтриаксону или цефтазидиму, ТО добавьте комментарий, что монотерапия цефотаксимом, цефтриаксоном или цефтазидимом в редких случаях может привести к селекции резистентных мутантов.		A	Sanders & Sanders, 1988; Choi et al., 2008; Harris & Ferguson, 2012; Kohlmann, Bähr, & Gatermann, 2018

Продолжение таблицы 3.9

№ правила	Микроорганизм	Индикаторный препарат*	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Литература
5	*Enterobacter* spp., *K. aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morgannii*, *Hafnia alvei*, *Providencia* spp.	цефуроксим	цефуроксим, другие цефалоспорины II поколения	ЕСЛИ чувствительный к цефуроксиму, ТО оцените как резистентный к цефуроксиму и/или любому другому цефалоспорину II поколения.	Таблицы пограничных значений содержат пограничные значения для цефуроксима только для *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* spp. (кроме *K. aerogenes*) и *Raoultella* spp., однако некоторые изоляты других видов могут проявлять чувствительность *in vitro*, но имеют более высокие значения МПК, чем выше перечисленные виды. Терапия цефуроксимом в таких случаях не рекомендуется. Кроме того, может произойти селекция дерепрессированных мутантов, как и при лечении цефалоспоринами III поколения.	C	
6	*E. coli*, *Klebsiella* spp. (кроме *K. aerogenes*), *Raoultella* spp.	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим	пиперациллин-тазобактам, амоксициллин-клавулановая кислота	ЕСЛИ резистентный к любому из цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) или IV поколения (цефепим) И чувствительный к пиперациллину-тазобактаму или амоксициллину-клавулановой кислоте, ТО оцените результат в соответствии со значениями, полученными при исследовании.	Такой фенотип чаще всего связан с продукцией ESBL. Продуценты ESBL иногда оцениваются как чувствительные к комбинациям бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз. Использование этих комбинаций для лечения инфекций, вызванных продуцентами ESBL, является предметом дискуссий на протяжении многих лет. Ряд исследований показывают возможность их применения при условии назначения адекватного режима дозирования. Согласно данным одной публикации терапия карбапенемами может иметь преимущества по сравнению с пиперациллином-тазобактамом, что оценено по такому показателю как 30-дневная летальность и преимущественно у пациентов с терминальной стадией рака.	A	Retamar, López-Cerero, Muniain, Pascual, & Rodríguez-Baño, 2013; Rodríguez-Baño, Cisneros, Gudiol, & Martínez, 2014; Ofer-Friedman et al., 2015; Tamma et al., 2015; Gutiérrez-Gutiérrez et al., 2016 Harris et al., 2018;
7	*E. coli*, *Klebsiella* spp. (кроме *K. aerogenes*), *Raoultella* spp.	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим	ЕСЛИ резистентный к любому из цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) или IV поколения (цефепим) и чувствительный к другому цефалоспорину III или IV поколений, ТО оцените каждый препарат в соответствии с результатами исследования и включите предупреждение о неясном исходе терапии при инфекциях, кроме инфекций мочевых путей.	Такой фенотип чаще всего связан с продукцией ESBL. Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что фенотип резистентности к цефалоспоринам позволяет прогнозировать исход терапии; в то же время до сих пор нет достаточного количества данных о клинических исходах при инфекциях, кроме инфекций мочевых путей.	A	Thauvin-Eliopoulos, Tripodi, Moellering, & Eliopoulos, 1997; Bin et al., 2006; Chopra et al., 2012; Lee et al., 2013; Lee et al., 2015

Окончание таблицы 3.9

№ правила	Микроорганизм	Индикаторный препарат*	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Литература
				Фторхинолоны			
8	*Enterobacterales* кроме *Salmonella* spp.	ципрофлоксацин	все фторхинолоны	ЕСЛИ резистентный к ципрофлоксацину, ТО оцените как резистентный ко всем фторхинолонам. ЕСЛИ чувствительный к ципрофлоксацину, ТО оцените другие фторхинолоны в соответствии с полученными при исследовании значениями.	Приобретение как минимум 2 целевых мутаций или в *gyr*A, или в *gyr*A плюс *par*C. Фермент AAC(6')-Ib-cr частично инактивирует ципрофлоксацин, но не левофлоксацин; однако при использовании действующих пограничных значений эта разница не может быть выявлена.	B	Cavaco et al., 2008; Martínez-Martínez, Eliecer Cano, Manuel Rodríguez-Martínez, Calvo, & Pascual, 2008
				Тетрациклины			
9	*Serratia* spp., *Providencia* spp., *Morganella morgannii*	тигециклин	тигециклин	Тигециклин характеризуется низкой активностью в отношении данных видов; изолят следует оценить как резистентный, независимо от результатов определения чувствительности.	Данные об эффективности тигециклина в отношении данных возбудителей крайне ограничены.	C	
				Аминогликозиды			
10	*Enterobacterales*	аминогликозиды	аминогликозиды	Пограничные значения для аминогликозидов были пересмотрены в 2019 году, после чего было принято решения представить их в скобках. Это означает, что препараты данной группы должны всегда назначаться в комбинацией с другой активной терапией. Кроме того, было отмечено, что многие экспертные правила по оценки чувствительности к аминогликозидам были основаны на результатах ограниченного количества лабораторных экспериментов и не подтверждены клиническими данными. Поэтому экспертные правила оценки чувствительности к аминогликозидами удалены из настоящей версии документа.			

Здесь и в последующих таблицах:
* если не указано другое, все названия относятся к препаратам без ингибиторов
** УУР – уровень убедительности рекомендаций

1. Bin C, Hui W, Renyuan Z., Yongzhong N, Xiuli, X, Yingchun, X, Minjun C. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 56(4), 351–7. doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.06.015
2. Cavaco L M, Frimodt-Møller N, Hasman H, Guardabassi L, Nielsen L, Aarestrup FM. Prevalence of quinolone resistance mechanisms and associations to minimum inhibitory concentrations in quinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from humans and swine in Denmark. Microbial Drug Resist 2008; 14(2), 163–9 http://doiorg/101089/mdr20080821
3. Choi SH, Lee JE, Park SJ, Choi SH, Lee SO, Jeong JY, Kim MN, Woo JH, Kim YS. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC beta-lactamase: implications for antibiotic use. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52(3):995–1000.
4. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, Hatahet D, Chaudhry K, Pogue JM, Rahbar H, Chen TY, Truong T, Rodriguez V, Ellsworth J, Bernabela L, Bhargava A, Yousuf A, Alangaden G, Kaye KS. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Kl*ebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(7):3936–42. DOI: 10.1128/AAC.05419–11.
5. Drusano GL, Schimpff SC, Hewitt WL. The acylampicillins: mezlocillin, piperacillin, and azlocillin. Rev of Infect Dis 1984; 6(1):13–32. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6369480
6. Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of β-Lactam/β-Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(7):4159–69. DOI: 10.1128/AAC.00365–16.
7. Harris PN, Ferguson JK. Antibiotic therapy for inducible AmpC β-lactamase-producing Gram-negative bacilli: what are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides? Int J Antimicrob Agents 2012; 40(4):297–305. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.06.004.
8. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al.; MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN). Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2018; 320(10):984–994. DOI: 10.1001/jama.2018.12163
9. Kohlmann R, Bähr T, Gatermann SG. Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β-lactamase. J Antimicrob Chemother 2018; 73(6):1530–1536. DOI: 10.1093/jac/dky084.
10. Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. Clin Infect Dis 2013; 56(4):488–95. DOI: 10.1093/cid/cis916.
11. Lee NY, Lee CC, Li CW, Li MC, Chen PL, Chang CM, Ko WC. Cefepime Therapy for Monomicrobial *Enterobacter cloacae* Bacteremia: Unfavorable Outcomes in Patients Infected by Cefepime-Susceptible Dose-Dependent Isolates. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59(12):7558–63. DOI: 10.1128/AAC.01477–15.
12. Martínez-Martínez L, Eliecer Cano M, Manuel Rodríguez-Martínez J, Calvo J, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008; 6(5):685–711. DOI: 10.1586/14787210.6.5.685.
13. Maillard A, Delory T, Bernier J, Villa A, Chaibi K, Escaut L,Contejean A, Bercot B,Robert J,El Alaoui F, Tankovic J, Poupet H, Cuzon C, Lafaurie M, Surgers L, Joseph A, Paccoud O, Molina JM, Bleibtreu A for the Treatment of AmpC-producing Enterobacterales Study Group Effectiveness of third-generation cephalosporins or piperacillin compared with cefepime or carbapenems for severe infections caused by wild-type AmpC β-lactamase-producing Enterobacterales: A multi-centre retrospective propensity-weighted study. Int J Antimicrob Agents 2023; 62:106809. 10.1016/j.ijantimicag.2023.106809
14. Mouton Y, Beuscart C, Soussy C. [Effectiveness and tolerance of piperacillin in 333 patients]. [Article in French]. Presse Med. 1986 Dec 20;15(46):2347–50.
15. Ofer-Friedman H, Shefler C, Sharma S, Tirosh A, Tal-Jasper R, Kandipalli D, et al. Carbapenems Versus Piperacillin-Tazobactam for Bloodstream Infections of Nonurinary Source Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. Infect Control Hosp Epidemiol 2015; 36(8):981–5. DOI: 10.1017/ice.2015.101.
16. Pancoast S, Prince AS, Francke EL, Neu HC. Clinical evaluation of piperacillin therapy for infection. Arch Intern Med. 1981; 141(11):1447–50.
17. Park SH, Choi SM, Chang YK, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2014; 69(10):2848–56. DOI: 10.1093/jac/dku215.
18. Retamar P, López-Cerero L, Muniain MA, Pascual Á, Rodríguez-Baño J; ESBL-REIPI/GEIH Group. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(7):3402–4. DOI: 10.1128/AAC.00135–13.
19. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Gudiol C, Martínez JA Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 Dec;32 Suppl 4:49–55. DOI: 10.1016/S0213–005X(14)70174–0.
20. Sanders WE Jr, Sanders CC. Inducible beta-lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. Rev Infect Dis. 1988 Jul-Aug;10(4):830–8.
21. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE; Antibacterial Resistance Leadership Group. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β-lactamase bacteremia. Clin Infect Dis 2015; 60(9):1319–25. DOI: 10.1093/cid/civ003.
22. Thauvin-Eliopoulos C, Tripodi MF, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Efficacies of piperacillin-tazobactam and cefepime in rats with experimental intra-abdominal abscesses due to an extended-spectrum beta-lactamase-producing strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41(5):1053–7.

Таблица 3.10. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Salmonella* spp.

№ правила	Микроорганизм	Индикаторный препарат*	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Литература
1	*Salmonella* spp.	цефалоспорины II поколения	цефалоспорины II поколения	ЕСЛИ чувствительный к цефалоспорину II поколения, ТО оцените как резистентный ИЛИ не включайте результат в отчет о выполнении исследования.	Исследования с использованием животных моделей и ограниченные клинические данные свидетельствуют о значительно более низкой частоте излечения при использовании цефалоспоринов I и II поколений по сравнению с альтернативными препаратами. В то же время, имеются публикации, описывающие успешное применение цефазолина и цефуроксима.	B	Uwaydah, 1976 Bonina et al., 1990; Deshpande, Joshi, Lal, Cooverji, & Ajay, 1996; Takkar, Kumar, Khurana, & Takkar, 1994
2	*Salmonella* spp.	аминогликозиды	аминогликозиды	ЕСЛИ чувствительный к любому из аминогликозидов, оцените как резистентный.	Данные исследований *in vitro*, с использование животных моделей и ограниченный клинический опыт свидетельствуют о неэффективности терапии инвазивных инфекций, вызванных *Salmonella* spp.	B	Takkar et al., 1994; Bonina, Costa, & Mastroeni, 1998
3	*Salmonella* spp.	ципрофлоксацин	ципрофлоксацин	ЕСЛИ МПК ципрофлоксацина > 0,06 мг/л ИЛИ резистентный к пефлоксацину, ТО оцените как резистентный к ципрофлоксацину и добавьте предупреждение о неэффективности назначения всех фторхинолонов. ЕСЛИ МПК ципрофлоксацина ⩽ 0,06 мг/л ИЛИ чувствительный к пефлоксацину при проведении скрининга, ТО оцените как чувствительный к ципрофлоксацину (и другим фторхинолонам с доказанной эффективностью при инвазивных инфекциях, вызванных *Salmonella* spp.)	Имеются доказательства клинической неэффективности терапии фторхинолонами, в основном, ципрофлоксацином, при инфекциях, вызванных изолятами с приобретенной одной или более мутациями в *gyr*A. Показано, что для выявления резистентности к фторхинолонам скрининговый метод с использованием диска с пефлоксацином 5 мкг характеризуется большей чувствительностью, чем использование налидиксовой кислоты или других фторхинолонов.	A (S. Typhi) B (другие виды)	Sanders & Sanders, 1988; Choi et al., 2008; Harris & Ferguson, 2012; Kohlmann, Bähr, & Gatermann, 2018

1. Bonina L, Carbone M, Matera G, Teti G, Joysey HS, Hormaeche CE, Mastroeni P. Beta-lactam antibiotics (aztreonam, ampicillin, cefazolin and ceftazidime) in the control and eradication of *Salmonella typhimurium* in naturally resistant and susceptible mice. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(5):813–23.
2. Bonina L, Costa GB, Mastroeni P. Comparative effect of gentamicin and pefloxacin treatment on the late stages of mouse typhoid. New Microbiol 1998; 21(1):9–14. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497924
3. Crump JA, Kretsinger K, Gay K, Hoekstra RM, Vugia DJ, Hurd S, Segler SD, Megginson M, Luedeman LJ, Shiferaw B, Hanna SS, Joyce KW, Mintz ED, Angulo FJ; Emerging Infections Program FoodNet and NARMS Working Groups. Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a United States foodnet multicenter retrospective cohort study. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52(4):1278–84. DOI: 10.1128/AAC.01509–07.

4. Deshpande AK, Joshi SR, Lal HM, Cooverji ND, Ajay S. Cefuroxime axetil in the treatment of *Salmonella typhi* infection (enteric fever) in adults. J Assoc Physicians India 1996; 44(11), 786–9. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9251454
5. Gunell M, Webber MA, Kotilainen P, Lilly AJ, Caddick JM, Jalava J, Huovinen P, Siitonen A, Hakanen AJ, Piddock LJ. Mechanisms of resistance in nontyphoidal *Salmonella enterica* strains exhibiting a nonclassical quinolone resistance phenotype. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(9):3832–6. DOI: 10.1128/AAC.00121–09.
6. Hakanen A, Kotilainen P, Jalava J, Siitonen A, Huovinen P. Detection of decreased fluoroquinolone susceptibility in Salmonellas and validation of nalidixic acid screening test. J Clin Microbiol 1999; 37(11):3572–7.
7. Kadhiravan T, Wig N, Kapil A, Kabra SK, Renuka K, Misra A. Clinical outcomes in typhoid fever: adverse impact of infection with nalidixic acid-resistant *Salmonella typhi*. BMC Infect Dis 2005; 1;:5:37
8. Reyna F, Huesca M, GonzÁlez V, Fuchs LY. *Salmonella typhimurium* gyrA mutations associated with fluoroquinolone resistance. Antimicrob Agents Chemother 1995 Jul;39(7):1621–3.
9. Skov R, Matuschek E, Sjölund-Karlsson M, Åhman J, Petersen A, Stegger M, et al. Development of a Pefloxacin Disk Diffusion Method for Detection of Fluoroquinolone-Resistant *Salmonella enterica*. J Clin Microbiol 2015; 53(11):3411–7. DOI: 10.1128/JCM.01287–15.
10. Takkar VP, Kumar R, Khurana S, Takkar R. Comparison of ciprofloxacin versus cephelexin and gentamicin in the treatment of multi-drug resistant typhoid fever. Indian Pediatr. 1994;1(2):200–1
11. Turner AK, Nair S, Wain J. The acquisition of full fluoroquinolone resistance in Salmonella Typhi by accumulation of point mutations in the topoisomerase targets. J Antimicrob Chemother 2006; 58(4):733–40
12. Uwaydah M. Cefazolin in the treatment of acute enteric fever. Antimicrob Agents Chemother 1976; 10(1):52–6.

Таблица 3.11. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Staphylococcus* spp.

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
				Бета-лактамы			
1	*Staphylococcus aureus*	скрининг с цефокситином для выявления MRSA методом определения МПК или диско-диффузионным методом	Все бета-лактамы, кроме препаратов, одобренных для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентными стафилококками с низкой аффинностью к ПСБ2а	ЕСЛИ по результату скрининга с цефокситином – резистентный (MRSA), ТО оцените как резистентный ко все бета-лактамам, кроме препаратов, одобренных для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентными стафилококками с низкой аффинностью к ПСБ2а; к этим препаратам нужно определять чувствительность отдельно. ЕСЛИ по результату скрининга с цефокситином – чувствительный (MSSA), ТО оцените как чувствительный ко все бета-лактамам с известной антистафилококковой активностью. *EUCAST не рекомендует использовать оксациллин для скрининга mecA/mecC-опосредованной резистентности к бета-лактамам у S. aureus.*	Продукция ПСБ2а приводит к перекрестной резистентности к бета-лактамам. Цефтобипрол и цефаролин в меньшей степени, чем другие бета-лактамы подвержены действию данного механизма, и активны в отношении многих изолятов MRSA. Скрининг с оксациллином характеризуется более низкой специфичностью, чем скрининг с цефокситином, так как на результат оказывают влияние другие механизмы устойчивости (гиперпродукция бета-лактамаз). У большинства «оксациллиноположительных» *S. aureus* выявляется ген *mecA*, однако некоторые *mecC*-положительные изоляты выявить не удается. Более того, некоторые оксациллиноположительные по результатам скрининга изоляты (МПК 4–8 мг/л) имеют другие, не опосредованные *mec*-генами, механизмы резистентности к бета-лактамам (обычно их называют BORSA – Borderline Oxacillin-Resistant *S. aureus*). EUCAST не рекомендует проводить скрининг BORSA.	A	Chambers, Hackbarth, Drake, Rusnak, & Sande, 1984; Skov, Larsen, Kearns, Holmes, Teale, Edwards, Hill. 2014

Продолжение таблицы 3.11

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
2	*Staphylococcus aureus* и *S. lugdunensis*	бензилпенициллин (и выявление бета-лактамаз)	пенициллины, кроме изоксазолилпенициллинов и комбинаций с ингибиторами бета лактамаз	ЕСЛИ резистентный к бензилпенициллину ИЛИ ЕСЛИ выявлена продукция бета-лактамаз, ТО оцените как резистентный ко всем пенициллинам, независимо от МПК, за исключением изоксазолилпенициллинов и комбинаций с ингибиторами бета-лактамаз.	Тест с нитроцефином для выявления продукции бета-лактамаз проводить не рекомендуется. Характеристика внешнего вида границы зоны подавления роста при использовании диска с бензилпенициллином 1 МЕ согласно рекомендациям EUCAST, является более надежным методом.	С	Papanicolas et al., 2014 Hombach et al., 2017
Макролиды, линкозамиды и стрептограмины							
3	*Staphylococcus* spp.	эритромицин, клиндамицин	клиндамицин	ЕСЛИ резистентный к эритромицину И чувствительный к клиндамицину, ТО следует провести тест для выявления индуцибельной MLSb резистентности. ЕСЛИ индуцибельная резистентность не выявляется, ТО оцените как чувствительный к клиндамицину ЕСЛИ индуцибельная резистентность выявляется, ТО оцените как резистентный к клиндамицину. ЕСЛИ чувствительный к эритромицину и клиндамицину, ТО оцените как чувствительный ко всем макролидам и линкозамидам.	Стафилококки, резистентные к макролидам, но чувствительные к клиндамицину, характеризуются наличием рибосомальных метилаз Erm-типа, обуславливающих формирование индуцибельного MLSb-фенотипа или экспрессией эффлюксного насоса. В случае индуцибельной MLSb-резистентности, клиндамицин способствует селекции конститутивно резистентных мутантов. Можно добавить комментарий о возможности использования клиндамицина при нетяжелых инфекциях кожи и мягких тканей.	А	LaPlante, Leonard, Andes, Craig, & Rybak, 2008
4	*Staphylococcus* spp.	эритромицин, клиндамицин	клиндамицин	ЕСЛИ чувствительный к эритромицину И резистентный к клиндамицину, ТО оцените результат в соответствии с полученными при исследовании значениями.	Редкие штаммы стафилококков могут продуцировать фермент, инактивирующий линкозамиды (*lin*A или *lnu*A), включая клиндамицин, и не повреждающий макролиды.	С	Brisson-Noël, Delrieu, Samain, & Courvalin, 1988
Фторхинолоны							
5	*Staphylococcus* spp.	скрининг с норфлоксацином	все фторхинолоны	ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – резистентный, ТО оцените каждый препарат в соответствии со значениями, полученными при исследовании, и ЕСЛИ чувствительный к ципрофлоксацину или левофлоксацину или моксифлоксацину, ТО оцените каждый препарат в соответствии с полученным значением, но добавьте предупреждение о риске развития резистентности в процессе терапии фторхинолонами.	Скрининговый тест позволяет выявить мутацию первой ступени и другие механизмы (например, эффлюкс), ведущие к пониженной чувствительности. В связи с тем, что мутанты с активированным эффлюксом могут оставаться чувствительными к другим фторхинолонам, данное исследование выполнять настоятельно рекомендуется.	С	Kaatz & Seo, 1997; Sierra et al., 2005

Окончание таблицы 3.11

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
6	*Staphylococcus* spp.	левофлоксацин, моксифлоксацин	все фторхинолоны	ЕСЛИ резистентный к левофлоксацину или моксифлоксацину, ТО оцените как резистентный ко всем фторхинолонам.	Приобретенные комбинированные мутации в *grl*A и *gyr*A приводят к полной или частичной перекрестной резистентности ко всем фторхинолонам.	C	Sierra et al., 2005
Тетрациклины							
7	*Staphylococcus* spp.	тетрациклин	доксициклин, миноциклин, тигециклин	ЕСЛИ чувствительный к тетрациклину, ТО оцените как чувствительный к доксициклину, миноциклину и тигециклину. ЕСЛИ резистентный к тетрациклину, ТО ИЛИ оцените как резистентный к доксициклину и миноциклину ИЛИ определите МПК доксициклина и/или миноциклина и сообщите результат для каждого препарата индивидуально. Определение чувствительности и сообщение результата для тигециклина всегда следует проводить индивидуально.	Резистентность к тетрациклину у стафилококков в большинстве случаев вызвана TetK или TetM. TetM приводит к резистентности ко всем перечисленным тетрациклинам. Изоляты, обладающие TetL, остаются чувствительными к миноциклину.	C	Trzcinski, Cooper, Hryniewicz, & Dowson, 2000
Гликопептиды и липогликопептиды							
8	*Staphylococcus* spp.	ванкомицин	далбаванцин, оритаванцин, телаванцин	ЕСЛИ чувствительный к ванкомицину, ТО можно оценить как чувствительный к далбаванцину, оритаванцину, телаванцину. ЕСЛИ резистентный к ванкомицину, ТО оцените чувствительность к далбаванцину, оритаванцину, телаванцину в соответствии со значениями, полученными при исследовании.	Применение телаванцина одобрено при инфекциях, вызванных MRSA.	C	Mendes, Farrell, Flamm, Sader, & Jones, 2015
Другие антимикробные препараты							
9	*Staphylococcus* spp.	линезолид	тедизолид	ЕСЛИ чувствительный к линезолиду, ТО оцените как чувствительный к тедизолиду. ЕСЛИ резистентный к линезолиду, ТО оцените чувствительность к тедизолиду в соответствии со значением, полученным при исследовании.	Изоляты, чувствительные к линезолиду, могут быть оценены как чувствительные к тедизолиду, но изоляты, резистентные к линезолиду, могут быть чувствительными к тедизолиду.	C	Peñuelas et al., 2016

1. Brisson-Noël A, Delrieu P, Samain D, Courvalin P. Inactivation of lincosaminide antibiotics in *Staphylococcus*. Identification of lincosaminide O-nucleotidyltransferases and comparison of the corresponding resistance genes. J Biol Chem 1988; 263(31):15880–7
2. Chambers HF, Hackbarth CJ, Drake TA, Rusnak MG, Sande MA. Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rabbits: expression of resistance to beta-lactam antibiotics *in vivo* and *in vitro*. J Infect Dis 1984; 149(6):894–903.
3. Hombach M, Weissert C, Senn MM, Zbinden R. Comparison of phenotypic methods for the detection of penicillinase in *Staphylococcus aureus* and proposal of a practical diagnostic approach. J Antimicrob Chemother 2017; 72(4):1089–1093. DOI: 10.1093/jac/dkw521.
4. Kaatz GW, Seo SM. Mechanisms of fluoroquinolone resistance in genetically related strains of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41(12):2733–7.
5. LaPlante KL, Leonard SN, Andes DR, Craig WA, Rybak MJ. Activities of clindamycin, daptomycin, doxycycline, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with inducible clindamycin resistance in murine thigh infection and *in vitro* pharmacodynamic models. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52(6):2156–62. DOI: 10.1128/AAC.01046–07.
6. Mendes RE, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Analysis of Vancomycin Susceptibility Testing Results for Presumptive Categorization of Telavancin. J Clin Microbiol 2015; 53(8):2727–30. DOI: 10.1128/JCM.00611–15.

7. Papanicolas LE, Bell JM, Bastian I. Performance of phenotypic tests for detection of penicillinase in Staphylococcus aureus isolates from Australia. J Clin Microbiol 2014; 52(4):1136–8. DOI: 10.1128/JCM.03068–13.
8. Peñuelas M, Candel FJ, Lejarraga C, López-GonzÁlez L, Viñuela-Prieto JM, López de Mendoza D. Activity of linezolid and tedizolid against clinical isolates of methicillin-resistant and methicillin and linezolid resistant *Staphylococcus aureus*: an *in vitro* comparison. Rev Esp Quimioter 2016; 29(5):255–8
9. Sierra JM, Cabeza JG, Ruiz Chaler M, Montero T, Hernandez J, Mensa J, Llagostera M, Vila J. The selection of resistance to and the mutagenicity of different fluoroquinolones in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Infect 2005; 11(9):750–8.
10. Skov R, Larsen AR, Kearns A, Holmes M, Teale C, Edwards G, Hill R. Phenotypic detection of mecC-MRSA: cefoxitin is more reliable than oxacillin. J Antimicrob Chemother 2014 Jan;69(1):133–5. doi: 10.1093/jac/dkt341. Epub 2013 Sep 12.
11. Trzcinski K, Cooper BS, Hryniewicz W, Dowson CG. Expression of resistance to tetracyclines in strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2000; 45(6):763–70.

Таблица 3.12. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Enterococcus* spp.

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
				Бета-лактамы			
1	*Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*	ампициллин	амоксициллин, уреидопенициллины и имипенем	ЕСЛИ резистентный к ампициллину, ТО оцените как резистентный к уреидопенициллинам и имипенему.	Повреждения ПСБ5 ведут к пониженной аффинности с бета-лактамами. Резистентность к ампициллину свидетельствует о резистентности к имипенему, но на основании чувствительности к ампициллину нельзя прогнозировать чувствительность к имипенему.У *E. faecalis* чувствительность к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз и без) можно оценивать на основании чувствительности к ампициллину у ⩾ 98% изолятов. Для других *Enterococcus* spp. (включая *E. faecium*) чувствительность к этим препаратам не характерна; резистентные к ампициллину изоляты не должны оцениваться как чувствительные к ампициллину и пиперациллину (в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз и без).	C	
2	*Enterococcus* spp.	гентамицин	гентамицин, стрептомицин	ЕСЛИ выявляется резистентность высокого уровня к гентамицину, ТО добавьте предупреждением о том, что комбинации бета-лактамов с гентамицином и другими аминогликозидами, кроме стрептомицина (см. далее) не будут обеспечивать синергизм И проведите тест для выявления высокого уровня резистентности к стрептомицину. ЕСЛИ не выявляется резистентность высокого уровня к гентамицину, ТО гентамицин можно использовать в комбинированной терапии для обеспечения синергизма.	Энтерококки с высоким уровнем резистентности к гентамицину обычно экспрессируют бифункциональный аминогликозидмодифици-рующий фермент AAC(6′)-APH(2′′), который инактивирует многие аминогликозиды, кроме стрептомицина. Исследования с использованием животных моделей показали сниженную эффективность комбинаций бета-лактамов с гентамицином в отношении таких штаммов.	B	Moellering, Korzeniowski, Sande, & Wennersten, 1979; Daigle, Hughes, & Wright, 1999

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
3	*Enterococcus* spp.	стрептомицин	стрептомицин	ЕСЛИ выявляется резистентность высокого уровня к стрептомицину, ТО добавьте предупреждением о том, что комбинации бета-лактамов с данным аминогликозидом не будет обеспечивать синергизм. ЕСЛИ не выявляется резистентность высокого уровня к стрептомицину, ТО стрептомицин можно использовать в комбинированной терапии для обеспечения синергизма.	Высокий уровень резистентности свидетельствует о продукции ANT(6) или других ферментов или о рибосомальных мутациях. Результаты исследования *in vitro* свидетельствуют о потере синергизма между бета-лактамами и стрептомицином в отношении таких штаммов.	B	Zimmermann 1971
				Фторхинолоны			
4	*Enterococcus* spp.	скрининг с норфлоксацином	ципрофлоксацин. левофлоксацин	ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к ципрофлоксацину и левофлоксацину. ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – резистентный, ТО оцените как резистентный к ципрофлоксацину и левофлоксацину или определите чувствительности к каждому препарату индивидуально. ПРИМЕЧАНИЕ: правило применимо только для изолятов, выделенных при неосложненных инфекциях мочевых путей.	Как и у других грамположительных бактерий, скрининговый тест позволяет выявить мутацию первой ступени, а также гиперэкспрессию эффлюксных систем. Поэтому изоляты, чувствительные к норфлоксацину, могут быть оценены как чувствительные к другим фторхинолонам.	C	Oyamada, Ito, Inoue, & Yamagishi, 2006
				Гликопептиды и липогликопептиды			
5	*Enterococcus* spp.	ванкомицин	далбаванцин, оритаванцин, телаванцин	ЕСЛИ чувствительный к ванкомицину, ТО оцените как чувствительный к далбаванцину, оритаванцину и телаванцину. ЕСЛИ резистентный к ванкомицину, определите МПК далбаванцина, оритаванцина и телаванцина и оцените результат следуя рекомендациям EUCAST по оценке чувствительности при отсутствии пограничных значений.	Пограничные значения результатов определения чувствительности к далбаванцину, оритаванцину и телаванцину для энтерококков не установлены; если по какой-то причине потребуется оценить активность данных препаратов в отношении энтерококков, можно применить данное правило.	C	Jones, Farrell, et al., 2015; Mendes, Farrell, Flamm, Sader, & Jones, 2015; Jones, Turnidge, Moeck, Arhin, & Mendes, 2015
6	*Enterococcus faecalis* *Enterococcus faecium*	ванкомицин, тейкопланин	тейкопланин	ЕСЛИ резистентный к ванкомицину И чувствительный к тейкопланину, ТО следует сообщить результат и добавить предупреждение о возможности развития резистентности к тейкопланину в процессе терапии; ЕСЛИ чувствительный к ваномицину, но выявлен ген *van*A молекулярными методами, ТО оцените как резистентный к ванкомицину и тейкопланину. ЕСЛИ чувствительный к ванкомицину, но выявлен ген *van*B молекулярными методами, ТО оцените как резистентный к ванкомицину и добавьте предупреждение о развитии резистентности к тейкопланину в процессе терапии	Энтерококки, имеющие *van*B, могут проявлять чувствительность к тейкопланину, но в процессе терапии может развиться резистентность; то же характерно для фенотипически чувствительных изолятов, несущих *van*A или *van*B	B	Holmes et al., 2013$ Thaker et al., 2015

Окончание таблицы 3.12

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
7	*Enterococcus faecium*	клиндамицин	клиндамицин	Не следует оценивать как чувствительный к клиндамицину	Несмотря на то, что *E. faecium* может проявлять чувствительность *in vitro*, терапевтическая эффективность этого препарата неизвестна. Поэтому следует оценивать *E. faecium* как резистентный к клиндамицину или не сообщать результат. *E. faecium*, резистентные к клиндамицину при проведении исследования, часто экпрессируют ген *lin*B	C	Bjpdogan et al, 1999

1. Bozdogan B, Berrezouga L, Kuo MS, Yurek DA, Farley KA, Stockman BJ, et al. A new resistance gene, linB, conferring resistance to lincosamides by nucleotidylation in *Enterococcus*
2. *faecium* HM1025. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43(4):925–9.
3. Daigle DM, Hughes DW, Wright GD Prodigious substrate specificity of AAC(6')-APH(2"), an aminoglycoside antibiotic resistance determinant in enterococci and staphylococci. Chem
4. Biol 1999 Feb;6(2):99–110.
5. Holmes NE, Ballard SA, Lam MM, Johnson PD, Grayson ML, Stinear TP, et al. Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of vanB vancomycin-resistant
6. *Enterococcus faecium* infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases. J Antimicrob Chemother 2013; 68(9):2134–9. DOI: 10.1093/jac/dkt130.
7. Jones RN, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Dunne MW, Mendes RE. Surrogate analysis of vancomycin to predict susceptible categorization of dalbavancin. Diagn Microbiol Infect
8. Dis 2015; 82(1):73–7. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.017.
9. Jones RN, Turnidge JD, Moeck G, Arhin FF, Mendes RE, Use of *in vitro* vancomycin testing results to predict susceptibility to oritavancin, a new long-acting lipoglycopeptide.
10. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59(4):2405–9. DOI: 10.1128/AAC.05098–14.
11. Moellering RC Jr, Korzeniowski OM, Sande MA, Wennersten CB. Species-specific resistance to antimicrobial synergism in *Streptococcus faecium* and *Streptococcus faecalis*. J Infect
12. Dis. 1979; 140(2):203–8.
13. Oyamada Y, Ito H, Inoue M, Yamagishi J. Topoisomerase mutations and efflux are associated with fluoroquinolone resistance in *Enterococcus faecalis*. J Med Microbiol 2006; *55*(Pt
14. 10):1395–401.
15. Thaker MN, Kalan L, Waglechner N, Eshaghi A, Patel SN, Poutanen S, et al. Vancomycin-variable enterococci can give rise to constitutive resistance during antibiotic therapy.
16. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59(3):1405–10. DOI: 10.1128/AAC.04490–14.
17. Zimmermann RA, Moellering RC Jr, Weinberg AN. Mechanism of resistance to antibiotic synergism in enterococci. J Bacteriol 1971; 105(3):873–9.

Таблица 3.13. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Streptococcus* spp.

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР*	Источник
				Бета-лактамы			
1	Бета-гемолитические стрептококки (групп A, B, C, G)	бензилпенициллин	аминопенициллины, цефалоспорины и карбапенемы	ЕСЛИ чувствительный к бензилпенициллину, ТО оцените как чувствительный к аминопенициллинам, цефалоспоринам и карбапенемам. ЕСЛИ резистентный к бензилпенициллину, ТО подтвердите видовую идентификацию, определите МПК интересующих препаратов и оцените результат в соответствии с полученным значением.	Редкие изоляты стрептококков группы B имеют пониженную чувствительность к пенициллинам. За исключением стрептококков группы B (МПК бензилпенициллина до 1 мг/л), резистентности к бета-лактамам у стрептококков до сих пор не описано. Если бета-гемолитические стрептококки, включая стрептококки группы B, проявляют резистентность к пенициллину, проверьте идентификацию и результат определения чувствительности.	C	
2	Стрептококки группы Viridans	скрининг с бензилпенициллином	аминопенициллины и цефотаксим или цефтриаксон	ЕСЛИ при проведении скрининга с бензилпенициллином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к любому бета-лактаму, имеющему соответствующие показания; ЕСЛИ при проведении скрининга с бензилпенициллином – резистентный, ТО определите чувствительность индивидуально к препарату, имеющему пограничные значения, и оцените в соответствии с полученными значениями.	Продукция мозаичных ПСБ приводит к формированию различных профилей резистентности к бета-лактамам. Поэтому в случае выявления резистентности к бензилпенициллину результат для других бета-лактамов предсказать нельзя.	C	Pottumarthy & Morris, 1998
				Макролиды, линкозамиды и стрептограмины			
3	*Streptococcus* spp.	эритромицин, клиндамицин	клиндамицин	ЕСЛИ резистентный к эритромицину И чувствительный к клиндамицину, ТО следует провести тест для выявления индуцибельной MLSb резистентности. ЕСЛИ индуцибельная резистентность не выявляется, ТО оцените как чувствительный к клиндамицину. ЕСЛИ индуцибельная резистентность выявляется, ТО оцените как резистентный к клиндамицину.	Стрептококки, резистентные к макролидам, но чувствительные к клиндамицину, характеризуются продукцией рибосомальных метилаз Erm-типа, обуславливающих формирование индуцибельного MLSb-фенотипа, или экспрессией эффлюксного насоса. В случае индуцибельной MLSb-резистентности клиндамицин способствует селекции конститутивно резистентных мутантов. Если изолят в соответствии с пограничными значениями оценивается как чувствительный к клиндамицину, то можно добавить комментарий о возможности использования клиндамицина при нетяжелых инфекциях кожи и мягких тканей. При выявлении индуцибельной MLSb-резистентности и чувствительности в соответствии с пограничными значениями к клиндамицину для бета-гемолитических стрептококков можно добавить комментарий о возможности использования клиндамицина с целью снижения синтеза токсина, например, в таких ситуациях, как стрептококковый фасциит.	A	Lewis et al., 2014

Окончание таблицы 3.13

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР*	Источник
				Фторхинолоны			
4	Стрептококки групп A, B, C, G	скрининг с норфлоксацином	левофлоксацин, моксифлоксацин	ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к левофлоксацину и моксифлоксацину. ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – резистентный, ТО оцените как резистентный к левофлоксацину и моксифлоксацину ИЛИ определите чувствительность к каждому препарату индивидуально и оцените результат в соответствии полученными значениями.	Как и у других грамположительных бактерий, скрининговый тест позволяет выявить мутацию первой ступени, а также гиперэкспрессию эффлюксных систем. Поэтому изоляты, чувствительные к норфлоксацину, могут быть оценены как чувствительные ко всем фторхинолонам.	A	Petrelli et al., 2014; Pinho, Melo-Cristino, Ramirez, & Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections, 2010
				Аминогликозиды			
5	*Streptococcus* spp.	гентамицин	гентамицин	ЕСЛИ выявляется резистентность высокого уровня к гентамицину, ТО добавьте предупреждением о том, что комбинации бета-лактамов с гентамицином не будут обеспечивать синергизм. ЕСЛИ не выявляется резистентность высокого уровня к гентамицину, ТО сообщите, что гентамицин можно использовать в комбинированной терапии для обеспечения синергизма. ПРИМЕЧАНИЕ: правило применимо только для изолятов, выделенных при эндокардите.	Высокий уровень резистентности к аминогликозидам, выявляется у стрептококков группы Viridans, а также у стрептококков группы B. Данные, полученные *in vitro*, позволяют предположить снижение синергизма в отношении таких изолятов. В то же время, клинических данных, доказывающих увеличение частоты неэффективности терапии, недостаточно. По аналогии с энтерококками к назначению комбинаций бета-лактамов с аминогликозидами для терапии следует подходить с осторожностью.	C	Farber & Yee, 1987; Kaufhold & Potgieter, 1993; Doumith et al., 2017

1. Doumith M, Mushtaq S, Martin V, Chaudhry A, Adkin R, Coelho J, Chalker V, MacGowan A, Woodford N, Livermore DM; BSAC Resistance Surveillance Standing Committee. Genomic sequences of *Streptococcus agalactiae* with high-level gentamicin resistance, collected in the BSAC bacteraemia surveillance. J Antimicrob Chemother 2017; 72(10):2704–2707. DOI: 10.1093/jac/dkx207.
2. Farber BF, Yee Y. High-level aminoglycoside resistance mediated by aminoglycoside-modifying enzymes among viridans streptococci: implications for the therapy for endocarditis. J Infect Dis 1987; 155(5):948–53.
3. Kaufhold A, Potgieter E. Chromosomally mediated high-level gentamicin resistance in *Streptococcus mitis*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37(12):2740–2.
4. Lewis JS 2nd, Lepak AJ, Thompson GR 3rd, Craig WA, Andes DR, Sabol-Dzintars KE, Jorgensen JH. Failure of clindamycin to eradicate infection with beta-hemolytic streptococci inducibly resistant to clindamycin in an animal model and in human infections. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(3):1327–31. DOI: 10.1128/AAC.01877–13
5. Petrelli D, Di Luca MC, Prenna M, Bernaschi P, Repetto A, Vitali LA. Characterization of levofloxacin non-susceptible clinical *Streptococcus pyogenes* isolated in the central part of Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33(2):241–4. DOI: 10.1007/s10096–013-1950–5.
6. Pinho MD, Melo-Cristino J, Ramirez M; Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* and evidence for a shared global gene pool with Streptococcus pyogenes. Antimicrob Agents Chemother 2010 May;54(5):1769–77
7. Pottumarthy S, Morris AJ. Detection of decreased penicillin susceptibility in viridans group streptococci. Pathology 1998; 30(2):188–91.

Таблица 3.14. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Streptococcus pneumoniae*

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР	Источник
				Бета-лактамы			
1	*Streptococcus pneumoniae*	скрининг с оксациллином (диско-диффузионный метод)	феноксиметилпенициллин, бензилпенициллин, аминопенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	ЕСЛИ при проведении скрининга с оксациллином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к бета-лактамам, для которых установлены пограничные значения для *S. pneumoniae*. ЕСЛИ при проведении скрининга с оксациллином – резистентный, ТО следуйте инструкции, представленной в виде схемы в Таблицах пограничных значений.		A	Dixon et al., 1977; Swenson et al., 1986; Jetté and Sinave, 1999;
				Макролиды, линкозамиды и стрептограмины			
2	*Streptococcus pneumoniae*	эритромицин, клиндамицин	клиндамицин	ЕСЛИ резистентный к эритромицину И чувствительный к клиндамицину, ТО следует выполнить тест для выявления индуцибельной MLSb резистентности. ЕСЛИ индуцибельная резистентность не выявляется, ТО оцените как чувствительный к клиндамицину. ЕСЛИ индуцибельная резистентность выявляется, ТО оцените как резистентный к клиндамицину.	Стрептококки, резистентные к макролидам, но чувствительные к клиндамицину, характеризуются продукцией рибосомальных метилаз Erm-типа, обуславливающих формирование индуцибельного MLSb-фенотипа или экспрессией эффлюксного насоса. В случае индуцибельной MLSb-резистентности клиндамицин способствует селекции конститутивно резистентных мутантов.	A	Lewis et al., 2014
				Фторхинолоны			
3	*Streptococcus pneumoniae*	скрининг с норфлоксацином	левофлоксацин, моксифлоксацин	ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к левофлоксацину и моксифлоксацину и офлоксацину. ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – резистентный, ТО оцените как резистентный к левофлоксацину и моксифлоксацину ИЛИ определите чувствительность к каждому препарату индивидуально и оцените в соответствии полученными значениями. ЕСЛИ резистентный к норфлоксацину и чувствительный к левофлоксацину и/или моксифлоксацину, ТО добавьте предупреждение о возможном развитии резистентности в процессе терапии данным препаратом.	Приобретенная как минимум одна мутация в мишени, например, в *parC* (*parE*). Более надежны методом выявления мутации первой ступени является скрининг с норфлоксацином.	C	Varon, Houssaye, Grondin, & Gutmann, 2006; Kays et al., 2007; de Cueto et al., 2008
4	*Streptococcus pneumoniae*	левофлоксацин, моксифлоксацин	все фторхинолоны	ЕСЛИ резистентный к левофлоксацину или моксифлоксацину, ТО оцените как резистентный ко всем фторхинолонам	Приобретенные комбинированные мутации, например в *parC* и *gyrA* приводят к полной или частичной перекрестной резистентности ко всем фторхинолонам.	A	Kays et al., 2007

Окончание таблицы 3.14

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР	Источник
				Тетрациклины			
5	*Streptococcus pneumoniae*	тетрациклин	доксициклин, миноциклин	ЕСЛИ чувствительный к тетрациклину, ТО оцените как чувствительный к доксициклину, миноциклину ЕСЛИ резистентный к тетрациклину, ТО оцените как резистентный к доксициклину и миноциклину ИЛИ определите чувствительность к препарату индивидуально и оцените результат в соответствии с полученными значениями.	См. также правило – в таблицах пограничных значений.	C	
				Гликопептиды и липогликопептиды			
6	*Streptococcus pneumoniae*	ванкомицин	далбаванцин, оритаванцин, телаванцин	ЕСЛИ чувствительный к ванкомицину, ТО оцените как чувствительный к далбаванцину, оритаванцину и телаванцину.	Пограничные значения результатов определения чувствительности к далбаванцину, оритаванцину и телаванцину для пневмококков не установлены; если по какой-либо причине потребуется оценить активность данных препаратов в отношении пневмококков, можно применить данное правило.	C	

1. de Cueto M, Rodríguez JM, Soriano MJ, López-Cerero L, Venero J, Pascual A. Fatal levofloxacin failure in treatment of a bacteremic patient infected with *Streptococcus pneumoniae* with a preexisting parC mutation. J Clin Microbiol 2008; 46(4):1558–60. DOI: 10.1128/JCM.02066–07. Epub 2008 Feb 20.
2. Dixon JMS, Lipinski AE, Graham MEP. Detection and prevalence of pneumococci with increased resistance to penicillin. Can Med Assoc J 1977; 117: 1159–61.
3. Jetté LP and C Sinave. Use of an oxacillin disk screening test for detection of penicillin- and ceftriaxone-resistant pneumococci. J Clin Microbiol 1999; 37: 1178–81.
4. Kays MB, Zhanel GG, Reimann MA, Jacobi J, Denys GA, Smith DW, et al. Selection of a *gyrA* mutation and treatment failure with gatifloxacin in a patient with *Streptococcus pneumoniae* with a preexisting parC mutation. Pharmacotherapy 2007 Feb;27(2):221–6. doi.org/10.1592/phco.27.2.221
5. Lewis JS 2nd, Lepak AJ, Thompson GR 3rd, Craig WA, Andes DR, Sabol-Dzintars KE, Jorgensen JH. Failure of clindamycin to eradicate infection with beta-hemolytic streptococci inducibly resistant to clindamycin in an animal model and in human infections. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(3):1327–31. DOI: 10.1128/AAC.01877–13
6. Varon E, Houssaye S, Grondin S, Gutmann L; Groupe des Observatoires de la Résistance du Pneumocoque. Nonmolecular test for detection of low-level resistance to fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(2):572–9.
7. Swenson JM, Hill BC, Thornsberry C. Screening pneumococci for penicillin resistance. J Clin Microbiol 1986; 24: 749–52.

Таблица 3.15. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Haemophilus influenzae*

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР	Литература
				Бета-лактамы			
1	*Haemophilus influenzae*	бензилпенициллин (диско-диффузионный метод) скрининговый тест	другие бета-лактамы	ЕСЛИ при проведении скрининга с бензилпенциллином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный ко всем бета-лактамам, имеющим соответствующие показания. ЕСЛИ по результату скрининга с бензилпенциллином – резистентный, ТО продолжите исследование (см. схему в Таблицах пограничных значений).	Резистентность к бензилпенициллину выявляет все механизмы резистентности к бета-лактамам у *Haemophilus influenzae*, однако не позволяет дифференцировать резистентность, связанную с мутациями ПСБ и/или продукцией бета-лактамаз.	A	Skaare et al., 2015
				Фторхинолоны			
2	*Haemophilus influenzae*	налидиксовая кислота скрининговый тест	все фторхинолоны	ЕСЛИ при проведении скрининга с налидиксовой кислотой чувствительный, ТО оцените как чувствительный ко всем фторхинолонам, имеющим соответствующие показания. ЕСЛИ при проведении скрининга с налидиксовой кислотой резистентный, ТО оцените как резистентный к ципрофлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину ИЛИ определите чувствительность препарата, использование которого планируется для терапии И в случае выявления чувствительности добавьте комментарий о возможном развитии резистентности в процессе терапии.	Сниженная чувствительность к фторхинолонам у *H. influenzae*, связанная с мутациями в генах топоизомеразы, более надежно выявляется при проведении теста с налидиксовой кислотой. Мутации первой ступени приводят к повышению МПК от 0,125 до 1 мг/л. Резистентность к фторхинолонам высокого уровня встречается редко. Пока не получено доказательств клинического значения таких изолятов, их следует оценивать как резистентные.	C	Puig et al., 2015; Shoji et al., 2014
				Тетрациклины			
3	*Haemophilus influenzae*	тетрациклин	доксициклин, миноциклин	ЕСЛИ чувствительный к тетрациклину, ТО оцените как чувствительный к доксициклину и миноциклину. ЕСЛИ резистентный к тетрациклину, ТО оцените как резистентный к доксициклину и миноциклину ИЛИ определите чувствительность препарата, использование которого планируется для терапии.	См. также правило – в таблицах пограничных значений.	C	

1. Puig C, Tirado-Vélez JM, Calatayud L, Tubau F, Garmendia J, Ardanuy C, et al. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in nontypeable *Haemophilus influenzae* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59(1):461–6. DOI: 10.1128/AAC.04005–14
2. Shoji H, Shirakura T, Fukuchi K, Takuma T, Hanaki H, Tanaka K, et al. A molecular analysis of quinolone-resistant *Haemophilus influenzae*: validation of the mutations in Quinolone Resistance-Determining Regions. J Infect Chemother. 2014; 20(4):250–5. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.22.007.
3. Skaare D, Lia A, Hannisdal A, Tveten Y, Matuschek E, Kahlmeter G, et al. *Haemophilus influenzae* with Non-Beta-Lactamase-Mediated Beta-Lactam Resistance: Easy To Find but Hard To Categorize. J Clin Microbiol. 2015; 53(11):3589–95. DOI: 10.1128/JCM.01630–15

Таблица 3.16. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Moraxella catarrhalis*

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР	Источник
				Фторхинолоны			
1	*Moraxella catarrhalis*	скрининг с налидиксовой кислотой	все фторхинолоны	ЕСЛИ при проведении скрининга с налидиксовой кислотой – чувствительный, ТО оцените как чувствительный ко всем фторхинолонам, имеющим соответствующие показания. ЕСЛИ при проведении скрининга с налидиксовой кислотой – резистентный, ТО оцените как резистентный к фторхинолонам, имеющим соответствующие показания, ИЛИ определите чувствительность к препарату, предназначенному для терапии, индивидуально И при выявлении чувствительности, добавьте предупреждение о возможном развитии резистентности в процессе терапии.	Пониженная чувствительность к фторхинолонам у *M. catarrhalis* обусловлена мутациями в *gyrA*, надежным методом выявления которой является скрининг с налидиксовой кислотой. Резистентность высокого уровня к фторхинолонам, что определяется по резистентности к моксифлоксацину, левофлоксацину или ципрофлоксацину, у данного вида встречается редко. Пока нет доказательств клинического значения таких изолятов, их следует оценивать как резистентные.	C	Król-Turmińska, Olender. 2ß18 Yamada & Saito, 2014 Yamada, Saito, Muto, Kashiwa, Tamamori, Fujisaki, 2017

1. Król-Turmińska K, Olender A. Alternations in DNA gyrase genes in low-level fluoroquinolone-resistant *Moraxella catarrhalis* strains isolated in Poland. Infect Drug Resist 2018; 6;11:1047–1053. DOI: 10.2147/IDR.S162006.
2. Yamada K, Saito R. Molecular analysis of low-level fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Moraxella catarrhalis* J Med Microbiol. 2014; 63(Pt 8):1066–70. DOI: 10.1099/jmm.0.073734–0.
3. Yamada K, Saito R, Muto S, Kashiwa M, Tamamori Y, Fujisaki S. Molecular Characterization of Fluoroquinolone-Resistant *Moraxella catarrhalis* Variants Generated *In Vitro* by Stepwise Selection. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61(10). pii: e01336–17. DOI: 10.1128/AAC.01336–17.

Таблица 3.17. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Corynebacterium* spp. (кроме *C. diphtheriae*)

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР*	Источник
				Макролиды и линкозамиды			
1	*Corynebacterium* spp. (кроме *C. diphtheriae)*	эритромицин, клиндамицин	клиндамицин	ЕСЛИ резистентный к эритромицину И выявляется индуцибельная резистентность к клиндамицину, ТО оцените как резистентный к клиндамицину. ЕСЛИ чувствительный к эритромицину, ТО оцените чувствительность к клиндамицину в соответствии с полученным при исследовании значением.	Условно-патогенные коринебактерии, резистентные к эритромицину, наиболее часто имеют ген *ermX*, который обычно экспрессируется конститутивно, но в некоторых случаях его экспрессия может быть индуцибельной. Данные о клиническом значении этого явления отсутствуют, но представляется обоснованным оценить ситуацию, подобно таковой у стафилококков и стрептококков.	C	Rosato, Lee, & Nash, 2001; Olender, 2013; Ortiz-Pérez et al.,2010

1. Olender A. Antibiotic resistance and detection of the most common mechanism of resistance (MLSB) of opportunistic Corynebacterium. Chemotherapy 2013;59(4):294–306. DOI: 10.1159/000357467.
2. Ortiz-Pérez A, Martín-de-Hijas NZ, Esteban J, FernÁndez-Natal MI, García-Cía JI, FernÁndez-Roblas R. High frequency of macrolide resistance mechanisms in clinical isolates of *Corynebacterium* species. Microb Drug Resist 2010; 16(4):273–7. DOI: 10.1089/mdr.2010.0032.
3. Rosato AE, Lee BS, Nash KA. Inducible macrolide resistance in *Corynebacterium jeikeium*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(7):1982–9.

Таблица 3.18. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Campylobacter* spp.

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР	Источник
Макролиды, линкозамиды и стрептограмины							
1	*Campylobacter* spp.	эритромицин	кларитромицин, азитромицин	ЕСЛИ чувствительный к эритромицину, ТО оцените как чувствительный к кларитромицину и азитромицину. ЕСЛИ резистентный к эритромицину, ТО оцените как резистентный к кларитромицину и азитромицину (специфические пограничные значения для этих препаратов не установлены).		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 *in vitro* antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme). Clin Microbiol Infect 1996; 2 (suppl 1): S26–S34.
4. 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.
5. 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.
6. Expected Resistant Phenotypes/ Version 1.2 January 2023. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/.
7. Expected Susceptible Phenotypes Version 1.1 March 2022. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/.
8. Enterobacterales_ExpertRules_V3.3_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
9. Salmonella_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
10. Staphylococcus_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
11. Enterococcus_ExpertRules_V3.3_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
12. Streptococcus_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
13. Pneumococcus_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
14. Haemophilus_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
15. Moraxella_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
16. Corynebacterium_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
17. Campylobacter_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/

Часть II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГРИБОВ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

Определение чувствительности дрожжевых и мицелиальных возбудителей микозов к противогрибковым лекарственным средствам (ЛС) целесообразно проводить в следующих клинических ситуациях:

- тяжелый (инвазивный) микоз
- неэффективность стартовой терапии
- рецидив инвазивного или поверхностного микоза
- невозможность оценить профиль чувствительности возбудителя на основании видовой идентификации.

Кроме того, определение чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам (ЛС) выполняется при проведении эпидемиологических исследований, оценке эпидемиологической ситуации в стационаре/клинике, а также определении активности *in vitro* новых противогрибковых ЛС.

Раздел 1. Референтный метод оценки чувствительности дрожжей и конидиеобразующих мицелиальных грибов к противогрибковым лекарственным средствам – количественное определение МПК противогрибковых средств

1.1. **Введение**

Методы разведений являются референтыми методами оценки чувствительности дрожжей и конидиеобразующих мицелиальных грибов и используются для установления минимальных подавляющих концентраций (МПК) или других соответствующих конечных точек (например, минимальная эффективная концентрация (МЭК)) антимикробных препаратов.

Культуру исследуемого микроорганизма вносят в питательную среду, содержащую различные концентрации противогрибковой фармацевтической субстанции (ФС), и после инкубации оценивают наличие достаточного роста в присутствии различных концентраций (метод микроразведений в бульоне).

МПК/МЭК противогрибкового ЛС – это наименьшая концентрация ЛС, выраженная в мг/л, которая подавляет рост микроорганизма (гриба) в заданной степени (например, 50%, 90% или полное подавление роста) или изменяет характер роста (аберрантный рост). Значение МПК/МЭК свидетельствует о чувствительности или резистентности микроорганизма к противогрибковому ЛС. Эта информация используется при выборе терапии.

Методы разведений используются в основном в научных целях:

- для установления активности новых противогрибковых ЛС;
- для эпидемиологических исследований и сравнения *in vitro* активности новых и используемых ЛС;
- для определения чувствительности микроорганизмов, для которых другие методы определение чувствительности не валидированы или не обеспечивают получения надежных результатов (что является обычным сценарием при определении чувствительности мицелиальных грибов);
- для разрешения сомнительных результатов определения чувствительности, полученных при использовании других методов (например, коммерческих тест-систем).

Методы разведений могут быть использованы при проведении сравнительных исследований между лабораториями с целью оценки качества результатов определения чувствительности дрожжей и мицелиальных грибов к противогрибковым ЛС.

В повседневной практике большинства лабораторий методы разведений используются редко.

Увеличивающееся количество ЛС для терапии инвазивных микозов в сочетании с подтвержденной резистентностью к противогрибковым ЛС некоторых видов и штаммов, требует использования стандартизованной методики для определения *in vitro* чувствительности клинических штаммов дрожжей и мицелиальных грибов как к новым, так и существующим противогрибковым ЛС.

Данный раздел подготовлен на основе:

- рекомендаций EUCAST по определению МПК противогрибковых ЛС методом разведений в бульоне в отношении дрожжей, версия 7.4, октябрь 2023 (EUCAST Definitive document E.DEF 7.4 Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts);
- рекомендаций EUCAST по определению МПК ЛС методом разведений в бульоне в отношении конидиеобразующих мицелиальных грибов, версия 9.4, март 2022 (EUCAST Definitive document E.DEF 9.4 Method for the determination of broth dilution

minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds);
- рекомендаций EUCAST по проведению повседневной и расширенной программы контроля качества определения МПК и разведений в агаре для дрожжей, мицелиальных конидиеобразующих грибов и дерматомицетов, версия 7.0, 2023 (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and agar dilution for yeasts, moulds and dermatophytes as recommended by EUCAST. Version 7.0, 2023. http://www.eucast.org);
- таблиц пограничных значений для интерпретации МПК противогрибковых ЛС, версия 11.0, действующая с 02.12.2024 г. (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 11.0, 2024. http://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/);
- рекомендаций EUCAST по интерпретации МПК противогрибковых ЛС для редких видов дрожжей (EUCAST guidance on Interpretation of MICs for rare yeast without breakpoints in breakpoint tables. 2024-06-19. http://www.eucast.org);
- сводной таблицы эпидемиологических точек отсечения и клинически значимых пограничных значений МПК противогрибковых ЛС для дрожжей, плесневых грибов и дерматомицетов, полученных методами EUCAST E.Def 7.4, E.Def 9.4 и E.Def 11.0, версия 5, действующая с 02.12. 2024 (Overview of antifungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts, molds and dermatophytes using the EUCAST E.Def 7.4, E.Def 9.4 and E.Def 11.0 procedures, version 5.0, valid from 2024-12-02. http://www.eucast.org).

1.2. Область применения

Описанная в данном документе стандартная методика для определения МПК противогрибковых ЛС обеспечивает получение надлежащих результатов оценки чувствительности медицински значимых дрожжей (*Candida* и *Cryptococcus* spp.) и конидиеобразующих мицелиальных грибов. Значения МПК свидетельствует об *in vitro* активности конкретных противогрибковых ЛС при описанных условиях исследования, и вместе с учетом других факторов, таких как фармакокинетика, фармакодинамика и механизмы резистентности, могут быть использованы для принятия терапевтических решений. При наличии установленных пограничных значений МПК также позволяет оценить изоляты как «чувствительные» (Ч), «чувствительные при увеличенной экспозиции» (У), или «резистентные» (Р) к противогрибковым ЛС. Кроме того, распределение МПК может быть использовано для подразделения популяции грибов на «дикий» или «недикий» типы, в зависимости от отношения МПК к видоспецифическим эпидемиологическим точкам отсечения (epidemiological cut-off value, ECOFF).

Результаты определения МПК в значительной степени подвержены влиянию многих технических и лабораторных факторов (например, значение МПК итраконазола в отношении *Aspergillus* spp. в значительной степени зависит от формы лунок планшетов, концентрации инокулюма, температуры и продолжительности инкубации). Поэтому целью данного раздела является описание стандартных условий проведения исследования, включая требования к плотности и процедуре приготовления инокулюма, времени и температуре инкубации, а также составу среды. Описанная методика оценки чувствительности дрожжей и мицелиальных грибов к противогрибковым ЛС обеспечивает стандартизацию процедуры исследования и оценки результатов в различных лабораториях.

1.3. Термины и определения

1.3.1. **Противогрибковое ЛС** – вещество биологического, полусинтетического или синтетического происхождения, которое подавляет рост или жизнеспособность грибов. Дезинфектанты, антисептики и консерванты к противогрибковым ЛС не относятся.

1.3.2. **Фармацевтическая субстанция (ФС)** – лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.

1.3.2.1. ***Свойства противогрибковых фармацевтических субстанций***

a) **Активность** – фракция испытуемого вещества, проявляющая противогрибковую активность. Активность может быть выражена как:
- массовая доля в мг/г;
- содержание активного вещества в Международных Единицах (МЕ) в грамме;
- объемная доля или массовая доля в процентах;
- концентрация количества вещества (массовая доля) в молях на литр компонентов в исследуемом веществе.

b) **Концентрация** – количество противогрибкового ЛС в определенном объеме жидкости; в единицах системы СИ выражается как мг/л.

1.3.3. **Основной раствор** – первоначальный раствор, используемый для дальнейших разведений.

1.3.4. **Минимальная подавляющая концентрация (МПК)** – наименьшая концентрация, которая подавляет рост дрожжей или мицелиальных грибов в определенный период времени; выражается в мг/л.

1.3.5. **Пограничные значения**

Пограничные значения – специфические значения МПК для оценки изолятов в соответствии с клиническими категориями «чувствительный», «чувствительный при увеличенной экспозиции» и «резистентный». Значения пограничных концентраций могут быть пересмотрены в связи с изменением характеристик ЛС (например, изменение режима дозирования) или при появлении новых микробиологических или эпидемиологических данных.

a) *Чувствительный при стандартном режиме дозирования (Ч)/Susceptible, standard dosing regimen (S)* – изолят оценивается как «Чувствительный при стандартном режиме дозирования» при высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования.

b) *Чувствительный при увеличенной экспозиции противогрибкового ЛС (У)/Susceptible, Increased exposure (I)* – изолят оценивается как «Чувствительный при увеличенной экспозиции», при высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции ЛС путем коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции.

c) *Резистентный (Р)/Resistant (R)* – изолят оценивается как «Резистентный» при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции ЛС.

Примечание. Экспозиция отражает зависимость влияния ЛС на возбудителя в очаге инфекции от пути введения, дозы, интервала дозирования, продолжительности инфузии ЛС, а также его распределения и пути выведения.

1.3.6. **Дикий тип (ДТ)** – изоляты гриба, не имеющие мутационных или других приобретенных механизмов устойчивости к конкретному противогрибковому ЛС, выявляемых фенотипическими методами.

1.3.7. **Недикий тип (НДТ)** – изоляты гриба, обладающие мутационными или другими приобретенными механизмами устойчивости к конкретному противогрибковому ЛС, выявляемыми фенотипическими методами.

Примечания.

a) Дрожжи и мицелиальные грибы классифицируют по клиническим категориям чувствительности (Ч, У, Р) на основании клинических пограничных значений МПК (или диаметров зон подавления роста).

b) Дрожжи и мицелиальные грибы классифицируют как ДТ или НДТ на основании сравнения значений МПК с пороговыми значениями МПК, получивших название «эпидемиологические точки отсечения» (ECOFF).

c) Изоляты НДТ имеют один или несколько приобретенных механизмов резистентности, но могут отвечать или не отвечать на терапию данным противогрибковым ЛС, что оценивается на основании клинических пограничных значений.

d) Дикий тип представлен как ДТ ⩽ z мг/л, не дикий тип как НДТ > z мг/л (где z = ECOFF). ECOFF представляет собой максимальное значение МПК в отношении изолятов, не имеющих фенотипически выявляемых механизмов резистентности.

e) ECOFF могут изменяться лишь при накоплении дополнительной информации по распределениям МПК, указывающей на необходимость коррекции.

1.3.8. **Референтный штамм для контроля качества** – коллекционные, описанные штаммы грибов со стабильными определенными фенотипами и/или генотипами чувствительности к противогрибковым ЛС. Референтные штаммы могут быть получены из коллекций культур и использованы для контроля качества.

1.3.9. **Метод определения чувствительности**

a) **Метод разведений в бульоне** заключается в приготовлении последовательных разведений (обычно двукратных) противогрибковых ЛС в жидкой среде, с последующей инокуляцией среды стандартным количеством микроорганизмов и инкубацией в течение определенного времени. Целью этого метода является определение МПК.

b) **Метод микроразведений в бульоне** – выполнение метода разведений в бульоне в микропланшетах, состоящих из лунок с номинальной вместительностью приблизительно 300 мкл.

1.3.10. **Питательный бульон** – жидкая питательная среда, используемая для роста грибов *in vitro*.

1.3.11. **Инокулюм** – число дрожжевых клеток или спор/конидий (колониеобразующих единиц), суспендированное в определенном объеме. Концентрация инокулюма выражается в колониеобразующих единицах в 1 миллилитре (КОЕ/мл).

1.4. Процедура исследования

1.4.1. **Общие положения**

Исследования выполняются в планшетах для микроразведений с плоскодонными лунками.

Для определения чувствительности дрожжей не следует использовать крышки с низким уровнем испарения, так как это влияет на концентрацию кислорода.

Предварительные данные говорят о том, что применение микропланшетов, обработанных для культур тканей или необработанных (tissue-treated и non-tissue-treated), приводят к получению различных значения МПК (неопубликованные данные). Более того, различный тип пластика, по всей видимости, может оказывать влияние на связывание ЛС, что может приводить к изменению МПК. Для изучения этих вопросов необходимо проведение дальнейших исследований. Распределения МПК, полученные EUCAST для установления пограничных значений и ECOFF, были получены с использованием микропланшетов для культур тканей, в связи с чем, с большей вероятностью будут сопровождаться одинаковыми значениями МПК. Процедура предусматривает приготовление рабочих растворов противогрибкового ЛС в объеме 100 мкл в каждой лунке и добавление инокулюма в лунки также в объеме 100 мкл.

1.4.2. Питательная среда

Для определения МПК дрожжей используется синтетическая питательная среда RPMI-1640 (с L-глутамином и pH индикатором, но без бикарбоната) с добавлением глюкозы в конечной концентрации 2% (среда RPMI 2% G). Использование 2%, в отличие от стандартной 0,2% концентрации глюкозы, обеспечивает лучший рост, облегчая тем самым определение конечных точек. Рекомендуемым буфером для среды RPMI-1640 является 3-(N-морфолино) пропансульфоновая кислота (MOPS) в конечной концентрации 0,165 моль/л, при pH 7,0. Состав среды RPMI 1640 приведен в Таблице 1.1.

Для выполнения метода микроразведений в бульоне рекомендуемая питательная среда RPMI 2% G готовится в двойной концентрации, в дальнейшем при добавлении инокулюма в соотношении 1:1 происходит ее разведение на 50% (см. «Приготовление рабочих растворов»).

Приготовление питательной среды RPMI 2% G в двойной концентрации (Таблица 1.2):

1. Добавьте компоненты, указанные в Таблице 1.2, к 900 мл дистиллированной воды.
2. Размешайте компоненты до их полного растворения.
3. Доведите pH до 7,0 путем добавления 1М раствора NaOH и помешивания при 25°C.
4. Добавьте воду до конечного объема равного 1 литру.
5. Простерилизуйте фильтрацией, используя фильтр с диаметром пор 0,22 мкм.
6. Храните при ⩽ 4°C (до 6 месяцев).
7. Контроль качества: аликвота стерильной среды используется для проверки стерильности, для повторной проверки pH (допустимые значения – 6,9–7,1) и контроля роста референтного штамма.

Таблица 1.1. 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-пантотеновая 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
Хлорид калия	0,400
Сульфат магния (безводный)	0,04884
Натрия хлорид	6,000
Фосфат натрия, двухосновный (безводный)	0,800
D-глюкоза[a]	2,000
Глютатион, восстановленный	0,001
Феноловый красный, Na	0,0053

[a] данная среда содержит 0,2% глюкозу.

Таблица 1.2. Компоненты среды RPMI 2% G

Компонент	Двойная концентрация
Дистиллированная вода	900 мл[a]
RPMI-1640 (Таблица 1.1)	20,8 г
MOPS (3-N-морфолин пропансульфониевая кислота)	69,06 г
Глюкоза	36 г

[a] Растворить компоненты в 900 мл дистиллированной воды. После растворения и перемешивания довести pH до 7,0 при 25°C, используя 1 М гидроксид натрия. Добавьте дополнительное количество воды до конечного объема 1 л. Провести стерилизацию с помощью фильтра перед использованием.

1.4.3. **Противогрибковые лекарственные средства**

1.4.3.1. ***Общая информация***

Все растворы противогрибковых ЛС должны быть приготовлены в соответствии с правилами производства и контроля качества лекарственных средств (Good Manufacturing Practice).

Противогрибковые ЛС в виде субстанций должны быть получены непосредственно от изготовителя или из надежных коммерческих источников. Лекарственные формы ЛС не должны использоваться, поскольку они часто содержат вспомогательные вещества, которые могут повлиять на результаты определения чувствительности.

Для субстанции противогрибковых ЛС должны быть указаны международное непатентованное название, номер партии, активность, срок годности и рекомендуемый режим хранения.

Субстанции следует хранить в закрытых контейнерах при -20°C или ниже с влагопоглотителями, кроме тех случаев, когда производители рекомендует иное. По возможности гигроскопичные вещества следует распределить в виде аликвот перед замораживанием, и в дальнейшем для каждого исследования использовать одну аликвоту. Чтобы избежать конденсации влаги, перед открытием контейнеры с противогрибковыми ЛС должны достичь комнатной температуры.

1.4.3.2. ***Приготовление основного раствора***

Растворы противогрибковых ФС должны быть приготовлены с учетом активности партии противогрибковой ФС. Расчет массы субстанции ФС или объема растворителя, необходимого для приготовления основного раствора, вычисляют по формулам:

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

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

Для приготовления основного раствора следует взвесить навеску противогрибковой ФС на аналитических весах, калиброванных с точностью до двух десятичных знаков при взвешивании 100 мг. Масса навески для приготовления основного раствора должна быть минимум в 10–100 раз больше, чем погрешность весов. Основной раствор готовится в концентрации как минимум в 200 раз превышающей максимальную концентрацию, которая будет использоваться для определения чувствительности в микропланшете. Информация о растворимости противогрибковых ФС должна быть указана производителем. Информация о растворителях, рекомендуемых для растворения противогрибковых ФС, приведена в Таблицах 1.3 и 1.4. Перед заморозкой основного раствора очень важно убедиться в том, что ФС растворила полностью. Некоторые противогрибковые ФС характеризуются плохой растворимостью, что может приводить к искусственно завышенным значениям МПК. Эта проблема может быть решена путем помещения пробирок с основным раствором в лабораторный шейкер на ⩾ 1 час перед продолжением работы. Обычно стерилизовать основной раствор не требуется. При необходимости стерилизации, эта процедура должна быть валидирована соответствующими методами (например, путем анализа образцов, полученных до и после фильтрации), чтобы убедиться, что ФС не адсорбируются (например, на стерильный фильтр) или не разлагаются в процессе стерилизации.

Основные растворы хранятся небольшими объемами в стерильных полипропиленовых или полиэтиленовых пробирках/небольших флаконах при температуре ⩽ -70°C, если иное не указано производителем ФС. При температуре -70°C растворы противогрибковых ФС (включая эхинокандины) могут храниться как минимум 6 месяцев без значительного снижения активности*.

Основные растворы, хранящиеся при температуре -70°C, можно использовать только в день их размораживания. Если раствор не использован в этот день, его необходимо утилизировать. Значительное снижение качества противогрибковой ФС будет отражаться на результатах исследования чувствительности контрольных штаммов (раздел 1.4.11, таблица 1.10, www.eucast.org). Если необходимо, следует проверить активность ФС.

1.4.3.3. ***Приготовление рабочих растворов***

Диапазон концентраций для исследования зависит от микроорганизма и противогрибкового ЛС. Выбранный диапазон концентраций должен включать пограничные значения (если они установлены), а также диапазон ожидаемых значений для контрольных штаммов. Рекомендуемые диапазоны концентраций противогрибковых ЛС приведены в Таблицах 1.3 и 1.4. Последовательные двукратные разведения (в два раза меньше и больше 1 мг/л) готовят в среде RPMI 2% G с двойной концентрацией ингредиентов. Далее RPMI 2% G с двойной концентрацией ингредиентов и противогрибковой ФС вносят в лунки планшетов. После добавления инокулюма в лунки планшетов, содержащих RPMI 2% G с двойной концентрацией ингредиентов и ФС, в соотношении 1:1 достигается необходимая окончательная концентрация ФС и ингредиентов среды. Такой подход позволят использовать дистиллированную воду для приготовления инокулюма исследуемого микроорганизма.

* По данным НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России основной раствор следует хранить при -20°C, при -70°C наблюдается снижение активности ФС.

Таблица 1.3. Растворители для приготовления основных растворов, свойства и рекомендуемые диапазоны исследуемых концентраций противогрибковых фармацевтических субстанций: дрожжи

Противогрибковая ФС	Растворитель	Свойства	Исследуемые диапазоны (мг/л)
Амфотерицин B	ДМСО[a]	Гидрофобный	0,008–4
Анидулафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,008–4
Вориконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008–4
Изавуконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008–4
Итраконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008–4
Каспофунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,008–4
Микафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,008–4
Позаконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008–4
Флуконазол	ДМСО/Вода[b]	Гидрофобный/ гидрофильный	0,125–64
Флуцитозин	Вода	Гидрофильный	0,125–64

[a] ДМСО – диметилсульфоксид.

[b] В соответствии с инструкциями производителя. Оригинальная чистая субстанция (Pfizer) легко растворима в воде. Субстанция производства Sigma-Aldrich обладает высокой гидрофобностью и плохо растворима в воде, в связи с чем ее следует растворять в ДМСО в соответствии с рекомендациями производителя. (www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=en&N4=F8929|SIGMA&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SPEC).

Разведения следует готовить согласно стандарту ISO 20776–1:2006 / ГОСТ Р ИСО 20776–1–2010. Пример альтернативной схемы с использованием меньших объемов для приготовления последовательности разведений с конечной концентрацией 0,125–64 мг/л представлен в Таблице 1.5 (необходимые растворители для противогрибковых ЛС см. в Таблице 1.3 и 1.4).

Таблица 1.4. Растворители для приготовления основных растворов, свойства и рекомендуемые диапазоны исследуемых концентраций противогрибковых фармацевтических субстанций: мицелиальные конидиеобразующие грибы

Противогрибковая ФС	Растворитель	Свойства	Исследуемые диапазоны (мг/л)
Амфотерицин B	ДМСО[a]	Гидрофобный	0,03–16
Анидулафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,03–16
Вориконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,03–16
Изавуконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,03–16
Итраконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,0016–8
Каспофунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,008–4
Микафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,03–16
Позаконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,0016–8

[a] ДМСО – диметилсульфоксид.

Этапы приготовления рабочих растворов (с концентрацией в 2 раза превышающей конечную):

1. Достаньте пробирку с раствором противогрибковой ФС из морозильной камеры (-70°C). Некоторые противогрибковые ФС характеризуется медленной растворимостью, что может привести к искусственному увеличению значений МПК. Для преодоления этой проблемы поместите пробирку исходным раствором в лабораторный шейкер на ⩾ 1 час, перед продолжением работы.

2. Отмерьте соответствующие объемы растворителя (см. Таблица 1.3 и 1.4 – растворители и Таблица 1.5 и 1.6 – объем растворителей) в 9 пробирок.

3. Следующие шаги для приготовления основных растворов (сконцентрациями в 200 раз превышающими конечные) для серии разведений с конечными

Таблица 1.5. Схема ГОСТ Р ИСО 20776–1–2010 приготовления серии разведений противогрибковых фармацевтических субстанций с конечными концентрациями 0,125–64 мг/л[a]

Этап	Концентрация (мг/л)	Источник	Объем раствора противогрибковой ФС (мкл)	Объем растворителя[a] (мкл)	Промежуточная концентрация	Концентрация (мг/л) после разведения 1:100 в двойной концентрации среды RPMI 2% G[b]
1	12 800[c]	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

[a] Информация о растворителях, необходимых для разведения противогрибковых ФС – см. Таблица 1.3.

[b] Разведение 1:1 с инокулюмом обеспечивает формирование конечных концентраций равных половине от указанных.

[c] Для приготовления последовательных разведений с максимальными конечными концентрациями 16 мг/л или 8 мг/л начинают с основных концентраций 3200 мг/л и 1600 мг/л, соответственно.

Таблица 1.6. Схема ГОСТ Р ИСО 20776–1–2010 приготовления серии разведений противогрибковых фармацевтических субстанций с конечной концентрацией 0,03–16 мг/л

Этап	Концентрация (мг/л)	Источник	Объем раствора противогрибковой ФС (мкл)	Объем растворителя[a] (мкл)	Промежуточная концентрация	Концентрация (мг/л) после разведения 1:100 в двойной концентрацией среды RPMI 2% G[b]
1	3200[c]	Основной раствор	200	0	3200	32
2	3200	Основной раствор	100	100	1600	16
3	3200	Основной раствор	50	150	800	8
4	3200	Основной раствор	50	350	400	4
5	400	Этап 4	100	100	200	2
6	400	Этап 4	50	150	100	1
7	400	Этап 4	50	350	50	0,5
8	50	Этап 7	100	100	25	0,25
9	50	Этап 7	50	150	12,5	0,125
10	50	Этап 7	25	175	6,25	0,06

[a] Информация о растворителях, необходимых для разведения противогрибковых ФС – см. Таблица 1.4.
[b] Разведение 1:1 с инокулюмом обеспечивает формирование конечных концентраций равных половине от указанных.
[c] Для приготовления последовательных разведений с максимальной концентрацией 8 мг/л начинают с основной концентрации равной 1600 мг/л.

концентрациями 0,125–64 мг/л описаны в Таблице 1.5. Для приготовления последовательности разведений 0,03–16 мг/л и 0,015–8 мг/л необходимы аналогичные схемы разведения основных растворов с концентрацией 3200 мг/л или 1600 мг/л (этап 1 Таблица 1.6) соответственно.

4. Внесите 9,9 мл среды RPMI 2% G с двойной концентрацией в 10 пробирок.

5. По 100 мкл содержимого каждой пробирки с 200-кратной конечной концентрацией противогрибковой ФС в растворителе перенесите в 10 пробирок с 9,9 мл питательной среды (разведение 1:100). После этого концентрация растворителя в питательной среде составит 1%, а концентрация противогрибковой ФС будет в 2 раза превышать необходимую конечную концентрацию.

Возможно использование альтернативных схем разведения противогрибковых ФС. В этом случае необходимо валидировать результаты, получаемые с помощью альтернативных схем разведения, по отношению к результатам, полученным с помощью референтной методики.

1.4.4. Подготовка микроразведений в планшетах

Для определения чувствительности грибов в противогрибковым ЛС следует использовать стерильные одноразовые пластиковые 96-луночные планшеты для микроразведений с плоскодонными лунками номинальной ёмкостью 300 мкл. Нельзя использовать планшеты, изготовленные из пластика с высокой степенью связывания.

В лунки каждого вертикального ряда планшета – с 1 по 10 – внесите по 100 мкл содержимого каждой пробирки с соответствующей концентрацией (в 2 раза превышающей финальную) противогрибковой ФС. Например, применительно к итраконазолу, в первый вертикальный ряд вносится питательная среда, содержащая 16 мг/л, во второй – питательная среда, содержащая 8 мг/л, и так далее; в 10 вертикальный ряд вносится питательная среда, содержащая 0,03 мг/л ФС.

В лунки 11 и 12 вертикального ряда внесите по 100 мкл RPMI 2% G с двойной концентрацией ингредиентов.

Таким образом, каждая лунка 1–10 рядов будет содержать 100 мкл RPMI 2% G с двойных концентраций ингредиентов, двойной концентрацией противогрибковой ФС и 1% растворителя, ряды 11 и 12 – среду RPMI 2% G с двойной концентрацией ингредиентов.

1.4.5. Хранение планшетов

Планшеты следует поместить в пластиковые пакеты или фольгу и хранить в замороженном виде при температуре ⩽ -70°C в течение 6 месяцев или -20°C не более 1 месяца для исключения потери активности противогрибковой ФС.

Эхинокандины характеризуются более низкой стабильностью, поэтому приготовленные планшеты должны храниться при -70°C (но не при -20°C).

Размороженные планшеты не следует повторно замораживать. Планшеты должны использоваться немедленно после оттаивания. Значения МПК анидулафунгина, например, могут увеличиться, если планшеты оставляют на некоторое время при комнатной температуре после оттаивания до инокуляции.

1.4.6. Подготовка инокулюма

Важным условием получения точных и воспроизводимых результатов оценки чувствительности к противогрибковым ЛС является стандартизация инокулюма.

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
Конечная концентрация инокулюма должна составлять 0,5–2,5 × 10^5 КОЕ/мл. ***Метод суспендирования колоний*** Для определения чувствительности следует использовать 18–48-часовую культуру дрожжей, выросшую при температуре 34–37°C в аэробных условиях на неселективном питательном агаре (агар Сабуро или картофельно-декстрозный агар). Материал 5 изолированных колоний, (диаметром ⩾ 1 мм при использовании 24-часовой культуры) в пробирку, содержащую минимум 3 мл стерильной дистиллированной воды. Равномерно перемешайте инокулюм путем встряхивания на вортексе при 2000 об/мин в течение 15 с. Оптическая плотность инокулюма, измеренная спетрофотометром при длине волны 530 нм, должна соответствовать 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. При необходимости добавьте стерильную дистиллированную воду. Для измерения концентрации суспензии рекомендуется использовать фотометрические устройства, которые должны быть калиброваны по стандарту мутности 0,5 по МакФарланду. Полученная суспензия содержит 1–5 × 10^6 КОЕ/мл. Разведите полученную стандартную суспензию стерильной дистиллированной водой в соотношении 1:10 до плотности 1–5 × 10^5 КОЕ/мл. ***Cryptococcus* spp.** *Cryptococcus* spp. относятся к неферментирующим микроорганизмам. Отсутствие ферментации препятствует росту в планшетах для микроразведений, подготовленных в соответствии с протоколами CLSI и EUCAST. В настоящее время, согласно результатам недавно проведенного комплексного исследования по оценке параметров определения чувствительности *Cryptococcus* spp., процедуру рекомендуется проводить в соответствии с методологией EUCAST (питательная среда RPMI 2% G, окончательная плотность инокулюма 0,5 × 10^5 и 2,5 × 10^5 КОЕ/мл, инкубация без встряхивания и учет результатов при значении оптической плотности на 0,2 единицы, превышающей базовый уровень). В случаях недостаточного роста рекомендуется повторить исследование с инкубацией планшета при температуре 30°C.	Конечная концентрация инокулюма мицелиальных грибов должна находиться в диапазоне 1–2,5 × 10^5 КОЕ/мл. ***Метод суспендирования спор/конидий*** Для приготовления инокулюма используют культуру, выращенную на картофельно-декстрозном агаре или агаре Сабуро, или на другой питательной среде, обеспечивающей хорошее спорообразование, при 35°C. Суспензии инокулюма готовят из свежих зрелых (возрастом 2–5 суток) культур. В некоторых случаях для хорошей споруляции изолята требуется более длительная инкубация. Колонии покрывают примерно 5 мл стерильной воды с добавлением 0,1% Твин-20. Затем конидии тщательно смывают стерильным хлопковым тампоном и переносят с помощью пипетки в стерильную пробирку. Альтернативный метод: увлажненным стерильным хлопковым тампоном, осторожно касаются культуры и переносят споры в стерильную пробирку, содержащую 5 мл воды с добавлением Твин-20. Суспензию тщательно перемешивают на вортексе со скоростью примерно 2000 оборотов в минуту в течение 15 секунд. Обычно достижение надлежащей концентрации контролируют с помощью гемоцитометра (см. далее: комментарий для альтернативной процедуры для грибов рода *Aspergillus*). Полученный инокулюм необходимо исследовать на наличие гиф или комочков. При обнаружении значительного числа гиф (> 5% грибных структур) перенесите 5 мл суспензии в стерильный шприц, и профильтруйте инокулюм через стерильный фильтр с диаметром пор 11 мкм в стерильную пробирку. Этот этап устраняет гифы и обеспечивает получение суспензии, содержащей конидии. При обнаружении комочков суспензию повторно встряхивают на вортексе в течение 15 секунд. Этот этап можно повторять несколько раз до полного исчезновения комочков. С помощью стерильной дистиллированной воды необходимо довести концентрацию суспензии до 2–5 × 10^6 конидий/мл, определяя количество конидий с помощью гемоцитометра. Альтернативно, при фильтрации суспензии конидий *Aspergillus* можно использовать спектрофотометр для установления концентрации суспензии, эквивалентной 0,5 единицы по стандарту мутности МакФарланда. Далее суспензию разводят 1:10 стерильной дистиллированной водой для получения конечной рабочей концентрации инокулюма 2–5 × 10^5 КОЕ/мл.

1.4.7. **Инокуляция планшетов для микроразведений**

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
Для сохранения концентрации жизнеспособных клеток/конидий инокулюм должен быть внесен в планшеты для микроразведений в течение 30 минут с момента его приготовления. Перед инокуляцией планшетов встряхните суспензию. В каждую лунку планшета для микроразведений внесите по 100 мкл суспензии исследуемого микроорганизма плотностью 1–5 × 10^5 КОЕ/мл, не касаясь наконечником дозатора содержимого лунки. После внесения суспензии в лунке планшета конечная концентрация противогрибковой ФС и плотность инокулюма достигнут требуемого уровня (конечная концентрация инокулюма 0,5–2,5 × 10^5 КОЕ/мл.	Для сохранения концентрации жизнеспособных клеток/конидий инокулюм должен быть внесен в планшеты для микроразведений не позднее, чем через 30 минут с момента его приготовления. Перед инокуляцией планшетов встряхните суспензию на вортексе. В каждую лунку планшета для микроразведений внесите по 100 мкл суспензии исследуемого микроорганизма плотностью 2–5 × 10^5 КОЕ/мл (конидии), не касаясь наконечником дозатора содержимого лунки. После внесения суспензии конечная концентрация противогрибковой ФС и плотность инокулюма в лунках планшета достигнут требуемого уровня (конечная концентрация инокулюма 1–2,5 × 10^5 КОЕ/мл).

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
В лунку контроля роста (вертикальный ряд 11), содержащую 100 мкл стерильной, не содержащей ФС, среды, внесите 100 мкл этого же инокулюма. В 12-й ряд планшета для микроразведений внесите 100 мкл стерильной дистиллированной воды, используемой для приготовления инокулюма, для контроля стерильности среды и дистиллированной воды (только среды, не содержащей ФС). При каждом проведении исследования проводите определение чувствительности референтного штамма.	В лунку контроля роста (вертикальный ряд 11), содержащую 100 мкл стерильной, не содержащей ФС, среды, внесите 100 мкл этого же инокулюма. В 12-й ряд планшета для микроразведений внесите 100 мкл стерильной дистиллированной воды, используемой для приготовления инокулюма, для контроля стерильности среды и дистиллированной воды (только среды, не содержащей ФС). При каждом проведении исследования проводите определение чувствительности референтного штамма.
Контроль концентрации инокулюма	
Для контроля надлежащей концентрации инокулюма (1–5 × 10^5 КОЕ/мл) и жизнеспособности исследуемого микроорганизма гомогенизируйте суспензию с помощью вращающегося вортекса при 2000 об/мин. Стерильной бактериологической петлей (калиброванной на объем 10 мкл) нанесите и равномерно распределите 10 мкл суспензии на поверхности агара в чашках Петри (Сабуро-декстрозный агар или хромогенный агар) и инкубируйте в течение 24–48 часов или до получения возможности убедиться в чистоте культуры. Дополнительно перенесите 50 мкл этой суспензии в 4,95 мл стерильной дистиллированной воды, тщательно перемешайте, 10 мкл полученной суспензии распределите по поверхности чашки с агаром. Ожидаемый результат после инкубации – рост 10–50 колоний. Эту процедуру рекомендуется выполнять для каждого изолята в следующих случаях: в процессе внедрения методики в лаборатории, при нерегулярном выполнении исследования в лаборатории, при получении неопределенных результатов, а также с периодичностью, определяемой лабораторной необходимостью.	Для контроля надлежащей концентрации инокулюма в ячейках микропланшета (1–2,5 × 10^5 КОЕ/мл) 10 мкл инокулюма внесите в 2 мл стерильной дистиллированной воды с добавлением 0,1% Твин-20 и перемешайте на вортексе при 2000 об/мин. Далее 100 мкл этой суспензии равномерно распределите по поверхности соответствующей агаризованной питательной среды (Сабуро-декстрозый агар или картофельно-декстрозный агар) и инкубируйте в течение 24–48 ч или до получения возможности произвести подсчет колоний. Рост от 100 до 250 колоний свидетельствует о надлежащей концентрации инокулюма для определения чувствительности. Дополнительно перенесите 100 мкл суспензии в 900 мкл стерильной дистиллированной воды с добавлением 0,1% Твин-20 и перемешайте с помощью вортекса; 100 мкл полученного разведения нанесите на поверхность агаризованной среды. Этот этап позволит получить оптимальное для подсчета количество колоний; ожидаемый результат – рост 10–50 колоний. Эту процедуру рекомендуется выполнять для каждого изолята в следующих случаях: в процессе внедрения методики в лаборатории, при нерегулярном проведении исследования, при получении неопределенных результатов, а также с периодичностью, определяемой лабораторной необходимостью.

1.4.8. **Инкубация планшетов для микроразведений**

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
Инкубируйте планшеты для микроразведений без встряхиваний при температуре 35 ± 2°C в аэробных условиях 24 ± 2 часа. Оптическая плотность ⩽ 0,2 указывает на слабый рост и чаще всего наблюдаются у штаммов *Candida parapsilosis* и *Meyerozyma guilliermondii* (*C. guilliermondii*). Такие планшеты следует повторно инкубировать еще 12–24 часа, а затем повторно учесть результаты. Если оптическая плотность не достигает 0,2 после 48-часовой инкубации, учитывать результаты исследования нельзя. При определении чувствительности *Cryptococcus* spp. планшеты следует инкубировать при 30°C в течение 48 ч; если оптическая плотность ⩽ 0,2 после 48 часов инкубации, следует повторить исследование, инкубируя планшеты при 30°C.	Инкубацию микропланшетов следует проводить без встряхивания при 34–37°C в обычной атмосфере. Учет результатов определения чувствительности изолятов *Mucorales* следует проводить после 24 часов инкубации при наличии удовлетворительного роста, других мицелиальных грибов – спустя 48 часов. В некоторых случаях для получения удовлетворительного роста в контрольной лунке (например, для *Scedosporium* spp.) может потребоваться дополнительный 24-часовой период инкубации. Продолжение инкубации более 72 часов не рекомендовано.

1.4.9. **Учет результатов**

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
Для учета результатов следует использовать ридер планшетов для микроразведений. Рекомендуемая длина волны для измерения оптической плотности в лунках планшетов равна 530 нм, но учет можно проводить также и при длине волны 405 нм или 450 нм. Значение оптической плотности в лунке без ЛС вычитается из значения, полученного для каждой исследуемой лунки. ***Амфотерицин B*** МПК амфотерицина B – наименьшая концентрация, вызывающая подавление роста ⩾ 90% от показателя контроля роста в лунке без ЛС. ***Флуцитозин, азолы и эхинокандины*** МПК флуцитозина (5-фторцитозин), азолов и эхинокандинов – наименьшая концентрация, вызывающая подавление роста ⩾ 50% от показателя контроля роста в лунке без противогрибковой ФС	Конечная точка роста учитывается визуально путем оценки степени роста в каждой ячейке (определение МПК) или путем оценки морфологических изменений признаков роста (конечная точка МЭК в зависимости от противогрибкового ЛС). Следующие положения являются важными для каждого из перечисленных ниже метода определения конечной точки: не учитываются 1) единичные колонии на поверхности среды или на дне ячейки (визуальный учет результатов): 2) единичные ячейки без признаков роста между ячейками с ростом микроорганизма («пропущенные ячейки») и 3) рост в ячейках с высокими концентрациями после полного подавления роста при низких концентрациях (парадоксальный рост, потеря активности в следствие агрегации/преципитации иногда встречается, например, в лунках с высокими концентрациями итраконазола и позаконазола). При визуальном учете результатов значение МПК амфотерицина B, азолов и олоррфима : наименьшая концентрация, приводящая к отсутствию видимого невооруженным глазом роста. При учете результатов рекомендуется просматривать планшет на фоне горизонтально расположенного листа бумаги с чередующимися черными и белыми полосами. Если приподнять планшет над этим фоном, через лунки, где нет роста микроорганизма, граница между черным и белым цветом определяется четко (Рисунок 1.1). При учете результатов с помощью спектрофотометра: МПК (конечная точка) амфотерицина и азолов в отношении *A. fumigatus* – наименьшая концентрация препарата вызывающая снижение оптической плотность (ОП) ⩾ 90% (рекомендуемые значения длин волн: 405, 490, 540 нм) по сравнению с контрольной лункой, не содержащей препарата. В связи с недостатком данных рекомендации по учету результатов с помощью спектрофотометра для видов, кроме *A. fumigatus*, отсутствуют. Если при учете результатов с помощью спектрофотометра значения МПК для изолятов *A. fumigatus*, находятся выше пограничных значений, результаты следует проверить визуально (с целью выявления признаков контаминации или очень неравномерного роста); изоляты, резистентные к азолам, следует направить в референтную лабораторию для секвенирования гена *cyp*51A. Минимальная эффективная концентрация (МЭК) – показатель, использующийся для определения активности эхинокандинов и отражающий наименьшую концентрацию этих ЛС, которая приводит к образованию атипичных, коротких и разветвленных кластеров гиф, отличающихся от нормальных длинных, неветвящихся элементов гиф в контрольной ячейке (Рисунок 1.2–1.3). В некоторых случаях МЭК может быть установлена невооруженным глазом как наименьшая концентрация ЛС, которая приводит к макроскопическим изменениям от длинных элементов, сходных с ростом в контрольной лунке, до микроколоний или гранулярного роста (который не следует принимать во внимание), что встречается редко. Если визуально изменения не определяются, для выявления морфологических изменений, вызванных противогрибковым ЛС, необходимо исследовать небольшой объем содержимого лунок под микроскопом или использовать инвертированный микроскоп для визуализации изменений непосредственно в лунках планшета (Рис 1.3).

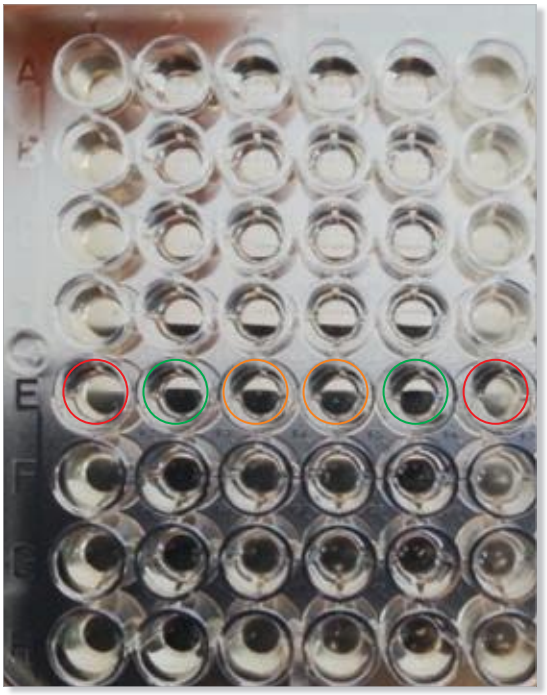


Рис. 1.1. Учет результатов определения чувствительности мицелиальных грибов с использование фона с чередующимися черными и белыми полосами

нет роста микроорганизмов – четкая граница между черным и белым цветом (ячейка, обведена зеленым цветом); слабый рост (ячейки, обведенные оранжевым цветом); видимый рост (ячейки, обведенные красным цветом).



Рис. 1.2. Учет результатов определения МЭК анидулафунгина в отношении изолята *A. fumigatus* дикого типа макроскопически (верхняя панель) и микроскопически (нижняя панель, инвертированная микроскопия): МЭК – 0,008 мг/л – трудно определяется при визуальном учете, может быть подтверждена микроскопически (Рис. 3)

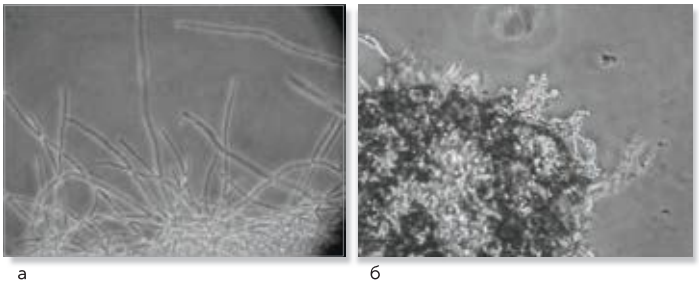


Рис. 1.3. Микропрепараты, иллюстрирующие микроморфологические различия между неингибированным ростом *A. fumigatus* в контрольной лунке (а) с длинными изящными гифами и штаммом *A. fumigatus*, рост которого подавлен каспофунгином (б), с образованием атипичных «обрезанных» гиф

1.4.10. **Интерпретация результатов**

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
В настоящее время пограничные значения установлены EUCAST для оценки чувствительности представителей рода *Candida* к большинству ЛС, активных в отношении дрожжей (Таблица 1.14, www.eucast.org). Если пограничные значения для комбинации микроорганизм/ЛС не установлены, интерпретацию МПК следует осуществлять с осторожностью с учетом любых доступных данных, включая клинический опыт, экспозицию ЛС во время терапии и т.д. В то же время, значения МПК могут сами по себе представлять некоторую информацию о чувствительности микроорганизма и, что очень важно, являться предпосылкой для определения ECOFF и установления пограничных значений в дальнейшем.	Пограничные значения установлены EUCAST для оценки чувствительности *Aspergillus* spp. к амфотерицину B, изавуконазолу, итраконазолу, позаконазолу и вориконазолу (Таблица 1.11–1.13, www.eucast.org). На настоящий момент нет данных, позволяющих определить корреляцию между МЭК эхинокандинов и исходами терапии. Интерпретация МПК для других мицелиальных грибов в отсутствии пограничных значений является достаточно сложной и должна проводиться с осторожностью с учетом любых доступных данных, включая клинический опыт, экспозицию ЛС во время терапии и т.д. Тем не менее, значения МПК могут сами по себе представлять некоторую информацию о чувствительности микроорганизма и, что очень важно, являться предпосылкой для определения ECOFF и установления пограничных значений в дальнейшем.

Режимы дозирования противогрибковых ЛС у взрослых, на основании которых установлены пограничные значения EUCAST, приведены в таблице 1.18.

1.4.11. Контроль качества

Проведение контроля качества с использованием контрольных штаммов является необходимым условием обеспечения достоверных результатов определения чувствительности. МПК для контрольных штаммов должны находиться в пределах диапазонов допустимых значений.

Контрольные штаммы

Контрольные штаммы микроорганизмов, диапазоны допустимых значений и целевые значения для каждой комбинации контрольный микроорганизм – противогрибковое ЛС, представлены в таблице 1.7–1.13.

Приведенные диапазоны допустимых значений и целевые значения установлены EUCAST.

Два наиболее часто используемых контрольных штамма – *C. parapsilosis* ATCC 22019 (РКПГ-1245) и *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*) ATCC 6258 являются недостаточно чувствительными для выявления изменений активности каспофунгина, для этой цели могут использоваться *C. albicans* ATCC 64548 или *C. albicans* ATCC 64550.

Контрольные штаммы должны быть получены из надежных коллекций, таких как Американская коллекция типовых культур (ATCC), Национальная коллекция патогенных грибов (NCPF), Центральное бюро культур грибов (CBS), Российская коллекция патогенных грибов (РКПГ, г. Санкт-Петербург) или от коммерческих поставщиков, гарантирующих надлежащее качество.

Хранение и обращение контрольных штаммов

Культуры грибов должны храниться в замороженном при температуре ⩽ -60°C или лиофилизированном виде. В течение ⩽ 2 недель культуры могут храниться на агаре Сабуро или картофельно-декстрозном агаре при 2–8°C; свежие культуры готовятся из замороженных запасов каждые две недели.

Для повседневного использования свежие культуры контрольных штаммов получают на неселективной питательной агаризованной среде (например, агаре Сабуро или картофельно-декстрозном агаре).

Повседневный контроль качества

Целью повседневного контроля качества с использованием контрольных штаммов, является общий контроль выполнения метода (материалы, инокулюм, инкубация, учет результатов и т. д.).

Повседневная процедура контроля качества предполагает регулярное определение чувствительности как минимум двух контрольных штаммов, имеющих различные диапазоны допустимых значений МПК. Если исследования по оценке чувствительности грибов в лаборатории выполняется нерегулярно, контрольные исследования проводятся параллельно с каждым исследованием независимо от его целей (диагностической или научной).

При оценке чувствительности плесневых конидиеобразующих грибов к противогрибковым ЛС оценку чувствительности контрольных штаммов требуется проводить параллельно с каждым исследованием.

Минимум один контрольный штамм должен использоваться при каждой постановке и значение МПК должно находится в пределах допустимого диапазона. Два или более контрольных штамма следует использовать в том случае, если МПК контрольного штамма находится за пределами диапазона исследуемых концентраций одного или нескольких противогрибковых ЛС.

При получении каждой новой партии материалов (новых планшетов для микроразведений, среды RPMI-1640 2% G) необходимо убедиться, что значения МПК по меньшей мере двух контрольных штаммов, из перечисленных в Таблицах 1.7–1.13 (www.eucast.org), находятся в пределах диапазонов допустимых значений.

Если МПК контрольных штаммов находятся за пределами диапазона допустимых значений, необходимо повторить исследование.

При повторных исследованиях контрольных штаммов, получаемые значения МПК случайным образом должны располагаться в пределах установленных диапазонов допустимых значений (Таблица 1.7–1.13). При наличии ⩾ 10 результатов тестирования комбинации контрольный штамм – противогрибковое ЛС, мода полученных значений МПК должна соответствовать целевому значению.

Если > 1 из 20 последовательных результатов определения чувствительности контрольного штамма находится за пределами допустимого диапазона, следует выявить источник ошибки.

Повседневная и расширенная программа контроля качества: целевые и допустимые диапазоны значений МПК роста контрольных штаммов

Таблица 1.7. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*) ATCC 6258

Противогрибковое ЛС	МПК[a] (мг/л)	
	Целевые значения	Допустимые значения
Амфотерицин B	0,25–0,5	0,125–1
Анидулафунгин	0,03	0,016–0,06
Каспофунгин	НП[6]	НП[6]
Флуконазол	32	16–64
Флуцитозин	2	1–4
Изавуконазол	0,03	0,016–0,06
Итраконазол	0,06	0,03–0,125
Микафунгин	0,06	0,03–0,125
Позаконазол	0,03	0,004–0,03
Резафунгин[##]	0,008–0,016	0,004–0,03
Вориконазол	0,06–0,125	0,03–0,25

[a] Учет результатов определения чувствительности контрольных штаммов *Candida* после одного дня инкубации требуется проводить с помощью спектрофотометра.

[6] НП – не применимо.

[##] Данные контрольные диапазоны применимы только для метода определения МПК резафунгина с использованием питательной среды, обогащенной Твин-20.

Таблица 1.8. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Candida parapsilosis* ATCC 22019

Противогрибковое ЛС	МПК[а] (мг/л)	
	Целевые значения	Допустимые значения
Амфотерицин B	0,25–0,5	0,125–1
Анидулафунгин	0,5	0,25–1
Каспофунгин	НП[б]	НП[б]
Флуконазол	1	0,5–2
Флуцитозин	0,25	0,125–0,5
Изавуконазол	0,016	0,008–0,03
Итраконазол	0,06	0,03–0,125
Микафунгин	1	0,5–2
Позаконазол	0,03	0,016–0,06
Резафунгин[##]	0,25–0,5	0,125–1
Вориконазол	0,03	0,016–0,06

[а] Учет результатов определения чувствительности контрольных штаммов *Candida* после одного дня инкубации требуется проводить с помощью спектрофотометра.
[б] НП – не применимо.
[##] Данные контрольные диапазоны применимы только для метода определения МПК резафунгина с использованием питательной среды, обогащенной Твин-20.

Таблица 1.9. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Candida albicans* CNM-CL F8555[а]

Противогрибковое ЛС	МПК[б] (мг/л)	
	Целевые значения	Допустимые значения
Амфотерицин B	0,125–0,25	0,06–0,5
Анидулафунгин	НП[в]	НП[в]
Каспофунгин	НП[в]	НП[в]
Флуконазол	64	32–128
Флуцитозин	0,125	0,06–0,25
Изавуконазол	НП[в]	НП[в]
Итраконазол	0,5	0,25–1
Микафунгин	НП[в]	НП[в]
Позаконазол	0,25	0,125–0,5
Резафунгин[##]	0,004	0,002–008
Вориконазол	1	0,5–2

[а] CNM-CL – Коллекция дрожжей Испанского национального центра микробиологии. Контрольные штаммы депонированы в Коллекции культур Университета г. Гетеборга, Швеция https://www.ccug.se/from
[б] Учет результатов определения чувствительности контрольных штаммов *Candida* после одного дня инкубации требуется проводить с помощью спектрофотометра.
[в] НП – не применимо.
[##] Данные контрольные диапазоны применимы только для метода определения МПК резафунгина с использованием питательной среды, обогащенной Твин-20.

Таблица 1.10. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*) CNM-CL 3403[а]

Противогрибковое ЛС	МПК[б] (мг/л)	
	Целевые значения	Допустимые значения
Амфотерицин B	0,5	0,25–1
Анидулафунгин	НП[в]	НП[в]
Каспофунгин	НП[в]	НП[в]
Флуконазол	32	16–64
Флуцитозин	4	2–8
Изавуконазол	НП[в]	НП[в]
Итраконазол	0,25	0,125–0,5
Микафунгин	НП[в]	НП[в]
Позаконазол	0,125	0,06–0,25
Резафунгин[##]	0,008–0,016	0,004–03
Вориконазол	0,25	0,125–0,5

[а] CNM-CL – Коллекция дрожжей Испанского национального центра микробиологии. Контрольные штаммы депонированы в Коллекции культур Университета г. Гетеборга, Швеция https://www.ccug.se/from
[б] Учет результатов определения чувствительности контрольных штаммов *Candida* после одного дня инкубации требуется проводить с помощью спектрофотометра.
[в] НП – не применимо.
[##] Данные контрольные диапазоны применимы только для метода определения МПК резафунгина с использованием питательной среды, обогащенной Твин-20.

Таблица 1.11. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Aspergillus fumigatus ATCC* 204305

Противогрибковое ЛС	МПК[а] (мг/л)	
	Целевые значения	Допустимые значения
Амфотерицин B	0,5	0,25–1
Анидулафунгин	НП[б]	НП[б]
Каспофунгин	НП[б]	НП[б]
Флуконазол	НП[б]	НП[б]
Флуцитозин	НП[б]	НП[б]
Изавуконазол	НП[б]	НП[б]
Итраконазол	0,25	0,125–0,5
Микафунгин	НП[б]	НП[б]
Позаконазол	0,06–0,125	0,03–0,25
Резафунгин[##]	НП[б]	НП[б]
Вориконазол	0,5	0,25–1

[а] Учет результатов исследования контрольных штаммов *Aspergillus* проводится визуально после двух дней инкубации, конечная точка – отсутствие роста.
[б] НП – не применимо.
[##] Данные контрольные диапазоны применимы только для метода определения МПК резафунгина с использованием питательной среды, обогащенной Твин-20.

Таблица 1.12. **Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Aspergillus flavus ATCC* 204304**

Противогрибковое ЛС	МПК[а] (мг/л)	
	Целевые значения	Допустимые значения
Амфотерицин B	1	0,5–2
Анидулафунгин	НП[6]	НП[6]
Каспофунгин	НП[6]	НП[6]
Флуконазол	НП[6]	НП[6]
Флуцитозин	НП[6]	НП[6]
Изавуконазол	НП[6]	НП[6]
Итраконазол	0,25	0,125–0,5
Микафунгин	НП[6]	НП[6]
Позаконазол	0,25	0,125–0,5
Резафунгин[##]	НП[6]	НП[6]
Вориконазол	1	0,5–2

[а] Учет результатов исследования контрольных штаммов *Aspergillus* проводится визуально после двух дней инкубации, конечная точка – отсутствие роста.

[6] НП – не применимо.

[##] Данные контрольные диапазоны применимы только для метода определения МПК резафунгина с использованием питательной среды, обогащенной Твин-20.

Таблица 1.13. **Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Aspergillus flavus* CNM-CL 1813[а]**

Противогрибковое ЛС	МПК[6] (мг/л)	
	Целевые значения	Допустимые значения
Амфотерицин B	2	1–4
Анидулафунгин	НП[в]	НП[в]
Каспофунгин	НП[в]	НП[в]
Флуконазол	НП[в]	НП[в]
Флуцитозин	НП[в]	НП[в]
Изавуконазол	НП[в]	НП[в]
Итраконазол	0,25	0,125–0,5
Микафунгин	НП[6]	НП[6]
Позаконазол	0,25	0,125–0,5
Резафунгин[##]	НП[в]	НП[в]
Вориконазол	1	0,5–2

[а] CNM-CL – Коллекция дрожжей Испанского национального центра микробиологии. Контрольные штаммы депонированы в Коллекции культур Университета г. Гетеборга, Швеция https://www.ccug.se/from

[6] Учет результатов исследования контрольных штаммов *Aspergillus* проводится визуально после двух дней инкубации, конечная точка – отсутствие роста.

[в] НП – не применимо.

[##] Данные контрольные диапазоны применимы только для метода определения МПК резафунгина с использованием питательной среды, обогащенной Твин-20.

Таблица 1.14. **Критерии интерпретации результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым лекарственным средствам: пограничные значения МПК (мг/л)**

Лекарственное средство	Пограничные значения МПК (мг/л)																			
	C. albicans			*C. dubliniensis*		*Nakaseomyces glabratus* (*C. glabrata*)		*Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*)		*C. parapsilosis*		*C. tropicalis*		*Meyerozyma guilliermondii* (*C. guilliermondii*)		*Cryptococcus neoformans*		Невидоспецифические пограничные значения для *Candida* spp.[1]	
	Ч ≤	Р>	ЗТН	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >
Амфотерицин B	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	НД	НД	1	1	НД	НД		
Анидулафунгин	0,016	0,016		0,03	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	4	4	0,06	0,06	НД	НД	-	-	НД	НД		
Каспофунгин	Прим.[3]	Прим.[3]		НД	НД	Прим.[3]	Прим.[3]	Прим.[3]	Прим.[3]	Прим.[3]	Прим.[3]	Прим.[3]	Прим.[3]	НД[2]	НД[2]	-	-	НД	НД		
Флуконазол	2	4		2	4	0,001[4]	16	-	-	2	4	2	4	НД[2]	НД[2]	НД	НД	2	4		
Изавуконазол	НД	НД		НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД		
Итраконазол	0,06	0,06		0,06	0,06	НД[2]	НД[2]	НД[2]	НД[2]	0,125	0,125	0,125	0,125	НД[2]	НД[2]	НД	НД	НД	НД		
Микафунгин	0,03	0,03		0,06	0,06	0,03	0,03	НД[5]	НД[5]	4	4	0,06	0,06	НД[5]	НД[5]	-	-	НД	НД		
Позаконазол	0,06	0,06		0,06	0,06	НД[2]	НД[2]	НД[2]	НД[2]	0,06	0,06	0,06	0,06	НД	НД	НД	НД	НД	НД		
Резафунгин	0,008	0,008		0,016	0,016	0,016	0,016	0,03	0,03	4	4	0,03	0,03	НД	НД	-	-	НД	НД		
Вориконазол[6]	0,06	0,25[7]		0,06[7]	0,25[7]	НД[2]	НД[2]	НД[2]	НД[2]	0,125[7]	0,25[7]	0,125[7]	0,25[7]	НД	НД	НД	НД	НД	НД		

Примечание

1. Невидосецифические пограничные значения в основном определяются на основании данных фармакокинетики и фармакодинамики и являются независимыми от распределения МПК специфичных видов. Применяются только для дрожжей, не имеющих видоспецифических пограничных значений.
2. ECOFF у данных видов в целом выше, чем у *C. albicans*.
3. В отсутствии установленных пограничных значений для каспофунгина, изоляты, чувствительные к анидулафунгину и микафунгину, следует оценивать как чувствительные и к каспофунгину. Пограничные значения EUCAST для каспофунгина не установлены, в связи со значительными межлабораторными различиями в диапазонах МПК для каспофунгина.

4. Все штаммы *N. glabratus* (*C. glabrata*) оцениваются как У. Изоляты *C. glabrata* с МПК выше 16 мг/л должны оцениваться как резистентные. Категория Ч ⩽ 0,001 мг/л используется для того, чтобы избежать ошибочного распределения изолятов дикого типа на категории У и Ч.
5. МПК для *C. tropicalis* выше, чем МПК *C. albicans* и *C. glabrata* на 1–2 двукратных разведения. В клинических исследованиях терапевтическая эффективность при инфекциях, вызванных *C. tropicalis*, была ниже, по сравнению с инфекциями, вызванными *C. albicans* при использовании обоих режимов дозирования (100 и 150 мг в день). Эти различия не были значимыми и их клиническое значение неизвестно. МПК для *Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*) выше приблизительно на 3 двукратных разведения, чем для *C. albicans*, а для *Meyerozyma guilliermondii* (*C. guilliermondii*) выше приблизительно на 8 двукратных разведений. Кроме того, в клинические исследования было включено небольшое число случаев заболеваний, вызванных грибами этого вида. Таким образом, в настоящее время не получено данных, достаточных для решения вопроса о том, можно ли считать популяцию дикого типа этих патогенов чувствительной к микафунгину (НД).
6. Для грибов рода *Candida* категория У введена для указания на то, что увеличение экспозиции за счет внутривенного введения будет достаточным (потенциально подтвержденное ТЛМ). Информации об эффективности терапии вориконазолом инфекций, вызванных штаммами *Candida* с более высокими значениями МПК, недостаточно.
7. Штаммы с более высокими значениями МПК по сравнению с пограничными значениями для категорий Ч/У встречаются редко или еще не обнаружены. Следует повторить идентификацию и определение чувствительности к противогрибковым ЛС каждого изолята. При подтверждении результата, изолят следует отправить в референтную лабораторию. До тех пор, пока не будет данных относительно клинического ответа при лечении инфекций, вызванных изолятами с доказанными значениями МПК выше существующего пограничного значения резистентности, их следует считать резистентными. При инфекциях, вызванных штаммами *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* с МПК ⩽ ECOFF, клинический ответ равный был достигнут в 76% случаев. Таким образом, популяции штаммов дикого типа *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* рассматриваются как чувствительные.

«-» – определение чувствительности не проводится, ЛС не активно в отношении данного вида. Изоляты следует оценивать как резистентные без предварительного тестирования.
НД – недостаточно данных об активности ЛСв отношении данного вида. Значение МПК можно включить в отчет о результатах исследования без указания категории чувствительности и в сопровождении комментариями.

Комментарии для категории У
Амфотерицин В – Нет данных для выделения категории У в соответствии с новыми определениями.
Флуконазол – См. таблицу 1.9 «Режимы дозирования» для выбора дозировки.
Вориконазол – 4 мг/кг внутривенно два раза в сутки.

В связи с отсутствием клинически значимых пороговых значений МПК ЛС для многих видов дрожжевых грибов, следует в практических целях использовать рекомендации, приведенные в таблице 1.15 (основаны на табл.2 документа «EUCAST guidance on Interpretation of MICs for rare yeast without breakpoints in breakpoint tables». 2024-06-19. http://www.eucast.org.).

Таблица 1.15. Рекомендации по интерпретации МПК (мг/л) для редких видов дрожжевых грибов без утвержденных пограничных значений

	Амфотерицин В	Анидулафунгин	Флуконазол	Вориконазол
Blastobotrys				
B. adeninivorans	⩽ 1	⩽ 0,5	P	P
Candida				
C. bovina	⩽ 1		⩽ 16	
Meyerozyma caribbica (C. fermentati)	⩽ 1	⩽ 1?	⩽ 16	⩽ 0,125
Meyerozyma guilliermondii (C. guilliermondii)	⩽ 1	⩽ 1?	⩽ 16	⩽ 0,125
Pichia cactophila (C. inconspicua)	⩽ 1	⩽ 0,06	P	⩽ 1
C. intermedia	⩽ 1	⩽ 0,125^	⩽ 2	⩽ 0,03
Kluyveromyces marxianus (C. kefyr)	⩽ 1	⩽ 0,125^	⩽ 2	⩽ 0,03
Yarrowia lipolytica (C. lipolytica)	⩽ 1	⩽ 0,5	P	⩽ 0,125
Clavispora lusitaniae (C. lusitaniae)	P	⩽ 0,125^	⩽ 2	⩽ 0,03
C. magnoliae	⩽ 1	⩽ 0,5	P	
C. metapsilosis	⩽ 1	⩽ 0,5	⩽ 2	⩽ 0,03
Nakaseomyces nivariensis (C. nivariensis)	⩽ 1	⩽ 0,06	⩽ 16	⩽ 0,125
Pichia norvengensis (C. norvengensis)	⩽ 1	⩽ 0,06	P	⩽ 1?
C. orthopsilosis	⩽ 1	⩽ 0,5	⩽ 2	⩽ 0,03
C palmioleophila	⩽ 1	⩽ 0,125^	⩽ 16	⩽ 0,125
Wickerhamiella pararugosa (C. pararugosa)	⩽ 1	⩽ 0,5	⩽ 16	
Wickerhamomyces anomalus (C. pelliculosa)	⩽ 1	⩽ 0,06	⩽ 16	⩽ 0,125
Cyberlindnera jadinii (C. utilis)	⩽ 1	⩽ 0,06	⩽ 2	⩽ 0,125
Cryptococcus	⩽ 1	P		
C. neoformans	⩽ 1	P	⩽ 16*	⩽ 0,5
Geotrichum	⩽ 1	P		
G. candidum	⩽ 1	P	P	⩽ 1?"

Окончание таблицы 1.15.

	Амфотерицин B	Анидулафунгин	Флуконазол	Вориконазол
Lodderomyces elongisporus	< 1	< 0,06	< 2	< 0,03
Magnusiomyces	< 1	P		
M. capitatus, *M. clavatus*	< 1	P	P	< 1
Pichia kluyveri	< 1	< 0,06	P	< 1
Rhodotorula	< 1	P		
R. mucilaginosa	< 1	P	P	P
Saccharomyces cerevisiae	< 1	< 0,5	< 16	< 0,125
Trichosporon	P*	P		
T. asahii	P*	P	< 16″	
T. dermatis	P*	P	< 16′	< 0,125′

Примечание

^ При повторном определении МПК ⩽ 0,125 или отсутствуют мутации гена *fks*

′ Первая линия терапии

″ Альтернатива первой линии терапии

* Вторая линия терапии

? Если полученное значение МПК ниже указанного, то штамм следует отнести к дикому типу, однако имеющихся данных недостаточно, что охарактеризовать категорию чувствительности.

В случаях, когда полученные значения МПК ЛС ниже указанных в таблице, можно рассматривать возможность лечения пациентов этими препаратами.

В связи с отсутствием пороговых значений МПК ЛС для внутрибольничного патогена критического приоритета *Candidozyma auris,* следует учитывать значения ECOFF (Таблица 1.16). МПК ПГЛС, превышающие ECOFF, указывают на наличие механизмов резистентности у исследуемых штаммов гриба.

Таблица 1.16. Эпидемиологические точки отсечения МПК (мг/л) противогрибковых лекарственных средств в отношении *Candidozyma auris*

Лекарственное средство	Эпидемиологическая точка отсечения (мг/л)
Амфотерицин B	2
Анидулафунгин	0,25
Каспофунгин	НД
Флуконазол	НД
Итраконазол	НД
Микафунгин	0,25
Позаконазол	НД
Вориконазол	НД
Флуцитозин	0,5

Таблица 1.17. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Aspergillus* spp. к противогрибковым лекарственным средствам: пограничные значения МПК (мг/л)

Лекарственное средство	*A. flavus*			*A. fumigatus*			*A. nidulans*			*A. niger*		*A. terreus*			Пограничные значения, не связанные с видом[1]	
	Ч ⩽	Р >	ЗТН	Ч ⩽	Р >	ЗТН	Ч ⩽	Р >	ЗТН	Ч ⩽	Р >	Ч ⩽	Р >	ЗТН	Ч ⩽	Р >
Амфотерицин B	-	-		1	1		-	-		1	1	-	-		НД	НД
Анидулафунгин	НД	НД		НД	НД		НД	НД		НД	НД	НД	НД		НД	НД
Каспофунгин	НД	НД		НД	НД		НД	НД		НД	НД	НД	НД		НД	НД
Флуконазол	-	-		-	-		-	-		-	-	-	-		-	-
Изавуконазол	1	2	2	1	2	2	0,25	0,25		НД[2]	НД[2]	1	1		НД	НД
Итраконазол[4]	1	1	2	1	1	2	1	1	2	НД[2,5]	НД[2,5]	1	1	2	НД[5]	НД[5]
Микафунгин	НД	НД		НД	НД		НД	НД		НД	НД	НД	НД		НД	НД
Позаконазол[4]	НД[2]	НД[2]		0,125	0,25	0,25	НД[2]	НД[2]		НД[2]	НД[2]	0,125	0,25	0,25	НД	НД
Вориконазол[4]	НД[2]	НД[2]		1	1	2	1	1	2	НД[2]	НД[2]	НД[2]	НД[2]		НД	НД

Примечание

1. Невидоспецифические пограничные значения не установлены.
2. ECOFF у данных видов в целом выше на одно двойное разведение, чем у *A. fumigatus*.

3. Штаммы, резистентные к итраконазолу и позаконазолу, но чувствительные к вориконазолу и изавуконазолу, встречаются редко у пациентов на терапии азолами. Отправьте штамм в референтную лабораторию для секвенирования гена *CYP51A* и подтверждения МПК.
4. У пациентов, получающих терапию в связи с грибковыми инфекциями, рекомендовано мониторировать уровень азолов.
5. Значения МПК для *A. niger* и *A. versicolor* в целом выше, чем для *A. fumigatus*. Влияние на клиническую эффективность неизвестно.

«-» – определять чувствительность не рекомендуется, поскольку данное ЛС не активно в отношении данного вида. Изолят может быть оценен как резистентный без первичного тестирования.
НД – недостаточно данных о том, что ЛС активно в отношении данного вида. Значение МПК можно включить в отчет о результатах исследования без указания категории чувствительности.

Комментарии для категории У
Амфотерицин В – Нет данных для выделения категории У в соответствии с новым определением.
Изавуконазол – МПК изавуконазола = 2 мг/л следует рассматривать как ЗТН, не следует интерпретировать как У.
Позаконазол – МПК позаконазола = 0,25 мг/л следует рассматривать как ЗТН, не следует интерпретировать как У.
Комментарии для Зоны технической неопределенности (ЗТН) (подробная информация – см. Часть I, раздел 2):
Изавуконазол – Если штамм относится к дикому типу по чувствительности к вориконазолу (*A. flavus*: МПК вориконазола ⩽ 2 мг/л; *A. fumigatus*: МПК вориконазола ⩽ 1 мг/л), следует оценить его как Ч к изавуконазолу и добавить следующий комментарий: «МПК = 2 мг/л на одно разведение выше пограничного значения для категории Ч, но находится в пределах диапазона МПК изавуконазола для штаммов дикого типа в связи с установлением более строго клинического пограничного значения для категории Ч. Дополнительноу информацию см. Обосновательные документы EUCAST. Штамм не дикого типа по чувствительности к вориконазолу следует оценить как Р к изавуконазолу и отправить его в референтную лабораторию для секвенирования гена *CYP51A* и подтверждения МПК.
Итраконазол – Оценить как Р и добавить комментарий: «В некоторых клинических ситуациях (не инвазивные формы) итраконазол может применяться при условии обеспечения достаточного системного воздействия».
Позаконазол – Если Ч к итраконазолу, оценить как Ч со следующим комментарием: «МПК = 0,25 мг/л – на одно разведение выше пограничного значения для категории Ч в связи с перекрытием популяций дикого и не дикого типов». Если штамм не является Ч к итраконазолу, следует оценить его как Р и отправить в референтную лабораторию для секвенирования гена *CYP51A* и подтверждения МПК.
Вориконазол – Оценить как Р со следующим комментарием: «В некоторых клинических ситуациях (не инвазивные формы) вориконазол может применяться при условии обеспечения достаточного системного воздействия».

Таблица 1.18. Режимы дозирования противогрибковых лекарственных средств

Пограничные значения EUCAST установлены с учетом нижеследующих режимов дозирования у взрослых. Приемлемыми являются и другие режимы дозирования, которые приводят к эквивалентному воздействию. Данная информация не должна рассматриваться как исчерпывающее руководство для выбора режима дозирования в клинической практике и не заменяет локальные, национальные или региональные рекомендации по дозированию.

Примечание: длительность назначения представлена только для нагрузочных доз, так как общая продолжительность лечения зависит не только от типа и локализации инфекции, но также и от фонового заболевания пациента. Информацией по общей продолжительности терапии приводится в клинических рекомендациях по ведению пациентов.

Азолы	Стандартная доза	Доза, приводящая к увеличению экспозиции	Особые ситуации
Флуконазол	800 мг 1 р/с, далее 400 мг 1 р/с в/в или внутрь (или 6 мг/кг)	800 мг 1 р/с в/в или внутрь (или 12 мг/кг)	Указанные дозы применимы для инвазивного кандидоза При инфекциях слизистых (Mendling et al; Mycoses. 2012;55 Suppl 3:1–13): стандартные дозы 100–200 мг 1 р/с и увеличенная доза 800 мг 1 р/с (для *C. glabrata*)
Итраконазол	200 мг 2 р/с, далее 100*–400** мг 1 р/с в/в или внутрь Целевая базальная концентрация***: > 0,5 мг/л для профилактики и > 1 мг/л для терапии		* Только поверхностные инфекции ** Суточные дозы до 200 мг 2 р/с могут применяться в зависимости от инфекции. Капсулы имеют на 30% меньшую биодоступность, чем пероральный раствор *** Метод ВЭЖХ и только исходное соединение.
Изавуконазол	200 мг 3 р/с 2 дня, далее 200 мг 1 р/с		
Позаконазол	Таблетки или в/в: 300 мг 2 р/с, далее 300 мг 1 р/с Пероральная суспензия: 200 мг 4 р/с или 400 мг 2 р/с Целевая базальная концентрация: > 0,7 мг/л для профилактики и > 1,25 мг/л для терапии		
Вориконазол	6 мг/кг 2 р/с, далее 4 мг/кг 2 р/с в/в 400 мг 2 р/с, далее 200 мг 2 р/с внутрь Целевая базальная концентрация: > 0,5 мг/л для профилактики и 2–5,5 мг/л для терапии	*Candida*: категория У применима только для в/в дозы (но не для стандартной дозы внутрь)	Увеличение экспозиции может быть достигнуто только при увеличении дозы (учитывайте нелинейную фармакокинетику у взрослых) или с ингибитором протонной помпы у пациентов с низкими уровнями ЛС в крови.

Окончание таблицы 1.18.

Амфотерицин В	Стандартная доза	Доза, приводящая к увеличению экспозиции	Особые ситуации
Липосомальный амфотерицин В	3 мг/кг 1 р/с		Увеличение доз до 7 мг/кг (или даже до 10 мг/кг при поражении ЦНС Mucorales) может быть использовано в отдельных ситуациях.
Обычная форма амфотерицина В	1 мг/кг		
Липидный комплекс амфотерицина В	5 мг/кг		

Эхинокандины	Стандартная доза	Доза, приводящая к увеличению экспозиции	Особые ситуации
Анидулафунгин	200 мг 1 р/с, далее 100 мг 1 р/с		
Каспофунгин	70 мг 1 р/с, далее 50* мг 1 р/с (масса тела ⩽ 80 кг) 70 мг 1 р/с (масса тела > 80 кг)		* Продолжить 70 мг 1 р/с после нагрузочной дозы при массе тела > 80 кг
Микафунгин	100 мг 1 р/с (масса тела > 40 кг) 2 кг/кг 1 р/с у пациентов с массой тела < 40 кг	200 мг 1 р/с (масса тела > 40 кг) 4 мг/кг 1 р/с у пациентов с массой тела < 40 кг	Увеличение дозы показано пациентам, не отвечающим на стандартную дозу. Стандартная доза при хроническом аспергиллезе – 150 мг 1 р/с (Хронический аспергиллез легких: обоснование и клинические рекомендации по диагностике и лечению. Eur Resp J 2016)

Раздел 2. Диско-диффузионный метод оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым лекарственным средствам

2.1. **Введение**

Референтным методом определения чувствительности дрожжей и мицелиальных грибов к противогрибковым ЛС является метод разведений в жидких питательных средах. Для клинической микробиологической лаборатории необходим более доступный, простой, быстрый и экономически выгодный метод. Рекомендованный CLSI диско-диффузионный метод для определения чувствительности дрожжей позволяет получить результаты через 24 ч, использует модифицированный агар Мюллера-Хинтон вместо жидкой среды RPMI-1640, а также позволяет снизить затраты на выполнение процедуры тестирования.

Данный раздел основан на стандартах CLSI:

– CLSI. *Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts*. 3rd ed. CLSI supplement M27M44S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

– CLSI. *Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*. 2nd ed. CLSI supplement M60. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.

Диско-диффузионный метод обеспечивает достоверную оценку чувствительности отдельных видов *Candida* к азолам и эхинокандинам. Методика определения чувствительности с использованием дисков включает: приготовление инокулюма, соответствующего стандарту мутности 0,5 по МакФарланду, инокулирование чашек с агаром Мюллера-Хинтон (среда, используемая для определения чувствительности бактерий) с добавлением глюкозы и метиленового синего и инкубацию при 35°C в течение 24 ч. Добавки к агару Мюллера-Хинтон усиливают рост и способствуют более четкому определению границ зон подавления роста. Раствор, содержащий добавки, может быть внесен в среду непосредственно при приготовлении чашек или распределен по поверхности агара за 8 ч до постановки теста.

Для получения достоверных результатов, необходимо четко следовать описанной методике без каких-либо отступлений. Следует использовать диски с официально разрешенной нагрузкой ЛС.

Термины и определения

Антибиограмма – общий профиль результатов определения чувствительности микроорганизмов к ряду противомикробных ЛС.

Пограничные значения – специфические значения МПК или диаметров зон подавления роста, используемые для оценки изолятов в соответствии с клиническими категориями «чувствительный», «чувствительный дозо-зависимый», «умеренно-резистентный» и «резистентный».

Категория интерпретации – категория, полученная на основе микробиологических характеристик, фармакокинетических и фармакодинамических параметров, данных о результатах лечения.

Категории интерпретации чувствительности к противогрибковым ЛС:

- Чувствительный (Ч) – уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности клинической эффективности при использовании препарата в стандартной терапевтической дозе для лечения инфекции, вызванной данным микроорганизмом.
- Умеренно-резистентный (УР) – буферная зона которая позволяет избежать значительных расхождений (больших и очень больших ошибок) в интерпретации результатов под влиянием несущественных неконтролируемых технических факторов, свойственных методам определения чувствительности *in vitro*. Имеющиеся данные не позволяют четко отнести изоляты со значением МПК, соответствующей категории УР, к категориям Ч или Р. Клиническая эффективность при лечении инфекций, вызванных изолятами с МПК, соответствующей категории УР, может быть достигнута при использовании более высоких, по сравнению со стандартными, доз противогрибковых препаратов или при условиях, обеспечивающих создание высоких концентраций препарата в организме.
- Чувствительный дозо-зависимый (ЧДЗ) – чувствительность зависит от возможности достижения максимальных доз препарата в крови; клиническая эффективность может быть достигнута при использовании препарата в более высокой по сравнению с обычной дозировкой или альтернативного режима дозирования, обеспечивающих достижение максимально возможного уровня препарата в крови.
- Резистентный (Р) – уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности клинической неэффективности даже при использовании высоких доз.

2.2. **Приготовление и хранение питательных сред**

Для оценки чувствительности дрожжей используют агар Мюллера-Хинтон (МХА) с дополнительными компонентами – глюкозой (2%) и метиленовым синим (0,5 мкг/мл).

2.2.1. Необходимые реагенты

- Питательная среда агар Мюллера-Хинтон;
- Метиленовый синий (5 мг/мл);
- Раствор глюкозы (0,4 г/мл).

2.2.2. Варианты приготовления агара Мюллера-Хинтон (Таблица 2.1)

Вариант 1.

- Приготовить МХА согласно инструкции производителя.
- Охладить до 42–45°С.
- Растворить 0,1 г метиленового синего в 20 мл дистиллированной воды, слегка подогревая для растворения (нельзя перегревать раствор!)
- К 1 л среды добавить 100 мкл приготовленного раствора метиленового синего и 20 г глюкозы.
- Проавтоклавировать согласно инструкции производителя дегидратированного МХА и остудить до температуры 45–50°С.
- Разлить среду в стерильные чашки Петри, таким образом, чтобы толщина слоя агара составляла 4 ± 0,5 мм (приблизительно 25 мл в круглую чашку диаметром 90 мм, 31 мл – в круглую чашку диаметром 100 мм, 71 мл – в круглую чашку диаметром 150 мм, 40 мл – в квадратную чашку размером 100 × 100 мм). Точный объем среды для каждого типа чашек рассчитывается на основании измерения истинной глубины слоя агара, получающейся в используемых в лаборатории чашках Петри. Размеры чашек могут отличаться у разных производителей.
- Не следует перемещать чашки до полного застывания агара.
- Перед использованием необходимо убедиться, что поверхность агара сухая. На поверхности агара или на внутренней стороне крышки не должно быть видимых капель влаги. При необходимости чашки следует подсушить при 20–25°С в течение 16–20 ч или при 35°С с открытыми крышками в течение 15 мин. Чашки нельзя пересушивать.
- Готовая среда должна иметь pH 7,2–7,4 при комнатной температуре.
- Неиспользованные в день приготовления чашки следует хранить в холодильнике при температуре 2–8°С в течение 7 дней. Использование дополнительных мер предотвращения высыхания чашек (хранение в пластиковых пакетах, контейнерах и т.п.) может увеличить срок хранения чашек после приготовления).
- Процедура подсушивания, условия и длительность хранения чашек с агаром, приготовленных в лаборатории, должны быть определены программой внутрилабораторного контроля качества.

Вариант 2. Добавление компонентов на поверхность агара Мюллера-Хинтон в чашках Петри (коммерческого производства)

- Приготовить исходный раствор метиленового синего с концентрацией 0,005г/мл. Для этого растворить 0,1 г метиленового синего в 20 мл дистиллированной воды, слегка подогревая для растворения (нельзя перегревать раствор!)
- Приготовить исходный раствор глюкозы с концентрацией 0,4 г/мл. Для этого растворить 40 г глюкозы в 100 мл дистиллированной воды, слегка подогревая и перемешивая для растворения (нельзя перегревать раствор!)
- Добавить 200 мкл исходного раствора метиленового синего к 100 мл исходного раствора глюкозы. Полученный раствор будет иметь конечную концентрацию глюкозы 40% и метиленового синего 10 мкг/мл.
- Раствор разлить во флаконы/пробирки, автоклавировать 15 мин. при 121°С.
- Раствор следует хранить при комнатной температуре до 1 года. Нельзя хранить в холодильнике из-за возможного формирования осадка.
- Нанести раствор на поверхность агара в чашках: в чашки диаметром 150 мм налить 3,5 мл добавки, диаметром 90–100 мм – 1,5 мл. Для равномерного распределения добавки по поверхности агара следует аккуратно повращать чашку. Дождаться полной абсорбции добавки (от 4 до 24 часов).
- Процедура подсушивания, хранения и контроль качества чашек – см. п.2.2.2, вариант 1, а также Часть I, пп. 2.2.2–2.2.4.

Таблица 2.1. Приготовление агара Мюллера-Хинтон (2 варианта)

	Среда Мюллера-Хинтон	Метиленовый синий	Глюкоза
Вариант 1 Подготовка среды Мюллера-Хинтон	1 литр	100 мкл (0,1 г в 20 мл дистиллированной воды)	20 г
Вариант 2 Добавление компонентов на поверхность агара Мюллера-Хинтон	Агар в чашках Петри	5 мг/мл (0,1 г в 20 мл дистиллированной воды)*	0,4 г/мл (40 г в 100 мл дистиллированной воды)*
		Добавить 200 мкл раствора метиленового синего к 100 мл раствора глюкозы = 40% (глюкоза) и 10 мкг/мл (метиленового синего)	
		Раствор разлить во флаконы, автоклавировать 15 мин. при 121°С	
		На поверхность агара чашек с диаметром 150 мм налить 3,5 мл добавки, с диаметром 90–100 мм – 1,5 мл, вращать чашку для равномерного распределения добавки на поверхности агара. Дождаться полной абсорбции добавки (от 4 до 24 часов).	

* Разогреть до полного растворения, не перегревать.

2.3. Приготовление инокулюма

- Для приготовления инокулюма материал ⩾ 5 изолированных колоний вносят в 5 мл (или более) стерильного физиологического раствора или дистиллированной воды, смешивают до получения однородной суспензии до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, что соответствует содержанию клеток $1–5 \times 10^6$ клеток в 1 мл и обеспечивает формирование полусливного роста для большинства изолятов *Candida* spp.
- Для этого стерильной бактериологической петлей или ватным тампоном необходимо собрать несколько морфологически схожих колоний чистой 18–24-часовой культуры дрожжей, выросшей на плотной питательной среде.
- Необходимо довести плотность дрожжевой суспензии строго до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда путем добавления изотонического раствора или дрожжевой массы. Использование суспензии более высокой или низкой плотности может приводить к формированию зоны подавления роста меньшего или большего диаметра, соответственно.
- Плотность суспензии может быть определена путем визуального сравнения со стандартом мутности 0,5 по МакФарланду (таблица 2.2).
- Суспензия должна быть использована в течение 15 минут, но не позднее 60 минут после приготовления.

2.4. Инокуляция чашек с МХА

- Перед инокуляцией необходимо убедиться, что чашки с агаром имеют комнатную температуру.
- Дрожжевую суспензию следует инокулировать на агар не позже, чем через 15 минут. При необходимости можно хранить инокулюм с установленной густотой в холодильнике в течение 2 часов.
- Погрузить стерильный ватный тампон в приготовленную суспензию. При необходимости удалить избыток суспензии, отжимая тампон о внутренние стенки пробирки, чтобы избежать нанесения избыточного количества инокулюма.
- Инокулюм следует наносить равномерно штриховыми движениями на всю поверхность агара в трех направлениях, таким образом, чтобы штрихи плотно прилегали друг к другу.
- На каждой чашке тестируется только 1 штамм.
- Оставьте чашки на 5–15 минут для абсорбции инокулюма с поверхности агара.

2.5. Нанесение дисков с противогрибковыми ФС на засеянные чашки с МХА

- Требуемые концентрации противогрибковых ФС в дисках представлены в таблице по контролю качества.
- Не следует открывать контейнеры или картриджи с дисками до достижения ими комнатной температуры.
- Диски с противогрибковыми ФС должны быть нанесены не позднее, чем через 15 минут после инокуляции чашек с агаром.
- Диски с противогрибковыми ФС наносятся на поверхность инокулированного исследуемой культурой агара (после абсорбции инокулюма в течение 5–15 мин, см. п. 2.4). Контакт диска с агаром должен быть плотным. После нанесения на поверхность агара диски нельзя передвигать, так как диффузия антимикотика в среду начинается очень быстро.
- Поместите на поверхность агара диски с 25 мкг флуконазола, 1 мкг вориконазола и 5 мкг каспофунгина как можно дальше друг от друга и слегка надавите на них для улучшения контакта с поверхностью агара.
- Количество дисков на одной чашке Петри должно быть ограниченным, для предотвращения перекрывания зон подавления роста, а также взаимодействия между антимикотиками.
- Снижение активности (содержания) АМП в дисках приводит к уменьшению диаметра зон подавления роста, что является одной из самых распространенных ошибок. При хранении дисков необходимо соблюдать следующе правила:
  - Хранить диски в закрытых сухих контейнерах, защищенных от действия света.
  - Основные партии дисков следует хранить в соответствии с инструкциями производителя.
  - Рабочие партии дисков следует хранить в соответствии с инструкциями производителя. После вскрытия упаковки диски должны быть использованы в течение срока, указанного производителем.
  - Не допускается использование дисков после истечения срока годности, указанного производителем.
  - Процедуру контроля качества необходимо выполнять регулярно. С целью контроля активности дисков во время хранения при выполнении процедуры контроля качества необходимо использовать наборы дисков, предназначенные для повседневной работы.

2.6. Инкубация

- Перед началом инкубации необходимо перевернуть чашки вверх дном и убедиться, что диски не падают с поверхности агара. Чашки Петри должны быть помещены в термостат не позднее, чем через 15 минут после нанесения дисков.
- 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 в вертикальных стопках, должен быть частью программы внутрилабораторного контроля качества. Для большинства термостатов пять вертикально размещенных чашек является наиболее приемлемым количеством.

- Нельзя допускать увеличения периода инкубации сверх установленных пределов, так как это может привести к появлению роста внутри зоны и ошибочной оценке изолята как резистентного.
- Инкубация чашек осуществляется при 35 ± 2°C, обычная атмосфера, 24 ч.

2.7. Контроль качества проведения исследования после инкубации

- При соблюдении правил подготовки инокулюма и инокуляции чашек с агаром после инокуляции должен сформироваться равномерный сплошной или полусливной слой роста (газон).
- Газон должен быть равномерным на всей поверхности агара. Края зон подавления роста вокруг дисков с АМП должны быть ровными и иметь форму окружностей.
- Формирование отдельных колоний вместо сплошного роста свидетельствует о недостаточной плотности инокулюма. В этом случае исследование необходимо повторить. При определении чувствительности к вориконазолу допускается продление времени инкубации до 48 часов.
- Необходимо оценить соответствие диаметров зон подавления роста контрольных штаммов допустимым диапазонам (таблица 2.3).

2.8. Учет результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым ЛС диско-диффузионным методом

- При измерении зон подавления роста вокруг дисков с любым противогрибковым ЛС следует ориентироваться на зону полного подавления роста микроорганизмов, определяемую невооруженным глазом, при расположении чашки на расстоянии примерно 30 см от глаз.
- Для измерения зон подавления роста линейкой 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).
- Для измерения зон подавления роста автоматическим прибором открытую чашку Петри помещают дном книзу в прибор так, чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете) (рисунок 2.1).

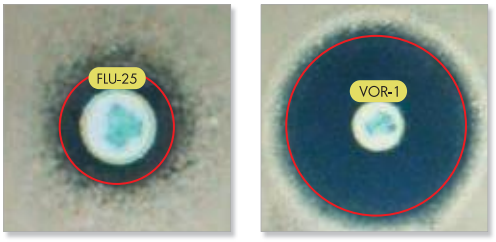


Рис. 2.1. Измерение зон подавления роста на чашках с модифицированным МХА (автоматический прибор для учета результатов определения чувствительности диско-диффузионным методом).

- Измерение зон подавления роста необходимо проводить с точностью до миллиметра при помощи линейки или автоматического прибора.
- При использовании автоматических приборов для учета результатов определения чувствительности диско-диффузионным методом, прибор должен быть откалиброван.
- Измерение диаметра зон по ближайшей точке (миллиметру) и подавления роста на уровне ~80%. Микроколонии на границе зоны или в зоне подавления роста, а также незначительное подавление роста (< 20%) не должны приниматься во внимание.

2.9. Интерпретация результатов

Пограничные значения диаметров зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности представлены в таблице 2.2.

2.10. Контроль качества

- Для контроля качества методики определения чувствительности используют специальные штаммы (таблица 2.3). Основные рекомендованные контрольные штаммы характеризуются чувствительностью к противогрибковым ЛС; в то же время для подтверждения способности метода выявлять резистентность, опосредованную известными механизмами, необходимо использовать также устойчивые штаммы. Контрольные штаммы могут быть получены из коллекций типовых культур или коммерческих источников.
- Контрольные штаммы необходимо хранить в условиях, обеспечивающих их жизнеспособность и стабильность фенотипа. Неприхотливые микроорганизмы могут храниться при -20°C. Каждый контрольный штамм должен храниться в двух экземплярах (пробирках), один для регулярного использования, а второй как резервный.
- Каждую неделю следует субкультивировать штамм из пробирки, предназначенной для регулярного использования на соответствующей неселектив-

Таблица 2.2. **Пограничные значения диаметров зон подавления роста и минимальных подавляющих концентраций для вориконазола, флуконазола, каспофунгина и микафунгина в отношении *Candida* spp.через 24 часа инкубации (CLSI M27M44S-ED3:2022 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts)**

Противогрибковое лекарственное средство	Вид гриба	Пограничные значения диаметров зон подавления роста и категории интерпретации, мм				Соответствующие пограничные значения МПК и категории интерпретации, мкг/мл			
		Ч	УР	ЧДЗ	Р	Ч	УР	ЧДЗ	Р
Вориконазол[1]	***C. albicans***	**≥ 17**	**15–16**	**–**	**≤ 14**	≤ 0,12	0,25-0,5	**–**	≥ 1
	Nakaseomyces glabratus (C. glabrata)[2]	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	–	**–**	**–**
	Pichia kudriavzevii (C. krusei)	**≥ 15**	**13–14**	**–**	**≤ 12**	≤ 0,5	1	**–**	≥ 2
	C. parapsilosis	**≥ 17**	**15–16**	**–**	**≤ 14**	≤ 0,12	0,25-0,5	**–**	≥ 1
	C. tropicalis	**≥ 17**	**15–16**	**–**	**≤ 14**	≤ 0,12	0,25-0,5	**–**	≥ 1
Флуконазол[1]	***C. albicans***	**≥ 17**	**–**	**14–16**	**≤ 13**	≤ 2	–	4	≥ 8
	Nakaseomyces glabratus (C. glabrata)	**–**	**–**	**≥ 15**	**≤ 14**	**–**	–	≤ 32	≥ 64
	Pichia kudriavzevii (C. krusei)[3]	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	–	**–**	**–**
	C. parapsilosis	**≥ 17**	**–**	**14–16**	**≤ 13**	≤ 2	–	4	≥ 8
	C. tropicalis	**≥ 17**	**–**	**14–16**	**≤ 13**	≤ 2	–	4	≥ 8
Каспофунгин[1]	***C. albicans***	**≥ 17**	**15–16**	-	**≤ 14**	≤ 0,25	0,5	-	≥ 1
	Nakaseomyces glabratus (C. glabrata)	-	**–**	-	-	≤ 0,12	0,25	-	≥ 0,5
	Meyerozyma guilliermondii (C. guilliermondii)	**≥ 13**	**11–12**	-	**≤ 10**	≤ 2	4	-	≥ 8
	Pichia kudriavzevii (C. krusei)	**≥ 17**	**15–16**	-	**≤ 14**	≤ 0,25	0,5	-	> 1
	C. parapsilosis	**≥ 13**	**11–12**	-	**≤ 10**	≤ 2	4	-	≥ 8
	C. tropicalis	**≥ 17**	**15–16**	-	**≤ 14**	≤ 0,25	0,5	-	> 1
Микафунгин[1]	***C. albicans***	**≥ 22**	**20–21**	-	**≤ 19**	≤ 0,25	0,5	-	≥ 1
	Nakaseomyces glabratus (C. glabrata)	**≥ 30**	**28–29**	-	**≤ 27**	≤ 0,06	0,12	-	≥ 0,25
	Meyerozyma guilliermondii (C. guilliermondii)	**≥ 16**	**14–15**	-	**≤ 13**	≤ 2	4	-	≥ 8
	Pichia kudriavzevii (C. krusei)	**≥ 22**	**20–21**	-	**≤ 19**	≤ 0,25	0,5	-	> 1
	C. parapsilosis	**≥ 16**	**14–15**	-	**≤ 13**	≤ 2	4	-	≥ 8
	C. tropicalis	**≥ 22**	**20–21**	-	**≤ 19**	≤ 0,25	0,5	-	> 1

Примечание

[1] В случае недостаточного роста после 24 ч инкубации, данные пограничные значения могут быть использованы для интерпретации результатов после 48 ч инкубации.

[2] В настоящее время данных, необходимых для демонстрации корреляции между показателями чувствительности *in vitro* и клиническими исходами лечения вориконазолом инфекций, вызванных *Nakaseomyces glabratus (C. glabrata)*, недостаточно.

[3] Штаммы *Pichia kudriavzevii (C. krusei)* характеризуются природной резистентностью к флуконазолу, клиническая интерпретация значений МПК.

Таблица 2.3. **Диапазоны допустимых значений диаметров зон подавления роста контрольных штаммов дрожжей, рекомендуемых для использования в рутинной практике, после 24 часов инкубации (мм)**

Противогрибковая фармацевтическая субстанция (содержание в диске)	*Pichia kudriavzevii* (*C. krusei*) АТСС[1] 6258	*Candida parapsilosis* АТСС 22019 (РКПГ[2] 1245)	*Candida albicans* АТСС 90028 (РКПГ[2] 1244)	*Candida tropicalis* АТСС 750
Флуконазол (25 мкг)	-	22–33	28–39	26–37
Вориконазол (1 мкг)	16–25	28–37	31–42	-
Каспофунгин (5 мкг)	19–26	14–23	18–27	20–27

[1] АТСС: Американская коллекция типовых культур.

[2] РКПГ: Российская коллекция патогенных грибов (г. Санкт-Петербург, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России).

ной среде. После контроля чистоты культуры этот рассев должен использоваться ежедневно для подготовки субкультуры контрольного штамма. Для субкультивирования контрольного штамма необходимо использовать несколько колоний, чтобы избежать селекции мутантных вариантов.

- Необходимо проверить соответствие полученных значений допустимым диапазонам значений для контрольных штаммов.
  - В таблице 2.3 представлены допустимые диапазоны и целевые значения для контрольных штаммов. При повторных исследованиях значения диаметров зоны подавления роста контрольных штаммов должны случайным образом распределяться внутри рекомендуемого диапазона, а при наличии результатов ⩾ 10 исследований, среднее арифметическое должно быть близким к целевому значению (± 1 мм от целевого значения).
- Для контроля качества определения чувствительности следует использовать рекомендованные контрольные штаммы для повседневного (рутинного) контроля.
- Контроль качества определения чувствительности с использованием набора рекомендованных контрольных штаммов следует проводить ежедневно, по крайней мере, для тех антимикробных ЛС, которые включены в стандартные панели (наборы).
- 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. Результаты двух или более из 20 тестов, выходящие за рамки допустимого диапазона, требуют проведения мероприятий для выяснения причин получения нестабильных результатов.
- В дополнение к рутинному контролю качества, контрольные исследования необходимо проводить перед началом использования каждой новой партий модифицированного МХА.

Несоответствие результатов исследования контрольных штаммов допустимым диапазонам по отдельным противогрибковым ЛС может свидетельствовать о ненадлежащем составе среды.

Литература

1. EUCAST Definitive document E.DEF 7.4, 2023 Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts. https://www.eucast.org/astoffungi/methodsinantifungalsusceptibilitytesting/susceptibility_testing_of_yeasts/.
2. EUCAST Definitive document E.DEF 9.4, 2022. Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. https://www.eucast.org/astoffungi/methodsinantifungalsusceptibilitytesting/ast_of_moulds/.
3. 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
4. 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.
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 11.0, 2024. http://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/.
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and agar dilution for yeasts, moulds and dermatophytes as recommended by EUCAST. Version 7.0, 2023. https://www.eucast.org/astoffungi/qcafsttables/.
7. CLSI. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts. 3rd ed. CLSI supplement M27M44S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022
8. CLSI. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2nd ed. CLSI supplement M60. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
9. Arendrup M.C., et al. Echinocandin susceptibility testing of Candida species: comparison of EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, disk diffusion, and agar dilution methods with RPMI and IsoSensitest media. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:426–439.
10. Васильева Н.В., Выборнова И.В., Рауш Е.Р. и соавт. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу с использованием дисков различных производителей. Проблемы медицинской микологии. 2016;18(2):8–11.
11. Выборнова И.В., Рауш Е.Р., Шагдилеева Е.В. и соавт. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу и вориконазолу по международным стандартам. Проблемы медицинской микологии. 2013;15(1):60–63.
12. Messer S.A., Diekema D.J., Boyken L., et al. Evaluation of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M44-A Disk Diffusion Method for Determining Susceptibilities of 584 Clinical Isolates of Cryptococcus neoformans to Voriconazole. Proceedings of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, D.C., USA. December 16–19, 2005.
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Overview of antifungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts, molds and dermatophytes using the EUCAST E.Def 7.4, E.Def 9.4 and E.Def 11.0 procedures. Version 5, 2024. http://www.eucast.org.
14. EUCAST guidance on Interpretation of MICs for rare yeast without breakpoints in breakpoint tables. 2024. http://www.eucast.org.

Справочное издание

РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Версия 2025–01

Дизайнер обложки, макета А.А. Шашкевич
Технический редактор Н.С. Малышева

Формат 60×90 1/8. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Гарнитура «OrenburgC». Печ. л. 26. Тираж 1500 экз.


W
5


AMC
30


DFX
5