

Клинические рекомендации

**Определение чувствительности микроорганизмов
к антимикробным препаратам**

Версия-2018-03

Тип клинических рекомендаций: Интерпретация и правила
проведения клинических
лабораторных исследований

ОГЛАВЛЕНИЕ

ЧАСТЬ I. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ.....	4
ЧАСТЬ II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ.....	11
Раздел 1. Методология оценки чувствительности бактерий к антибиотикам	11
Общие положения.....	11
Метод последовательных разведений оценки чувствительности микроорганизмов к АМП	13
Диско-диффузионный метод оценки чувствительности микроорганизмов к АМП	13
Введение	13
Приготовление и хранение питательных сред	13
Приготовление инокулята	15
Инокуляция чашек с МХА или МХА-П.....	16
Нанесение дисков с антибиотиками	16
Инкубация.....	17
Контроль качества проведения исследования после инкубации.....	18
Учет результатов определения чувствительности бактерий к антибиотикам диско-диффузионным методом.....	18
Интерпретация результатов	24
Контроль качества	24
Раздел 2. Пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности бактерий к антимикробным препаратам.....	41
Пояснения.....	41
Рекомендации по использованию таблиц пограничных значений.....	43
Таблица 2.1 Критерии интерпретации результатов определения чувствительности бактерий: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм). Изменения по сравнению с версией 2015-02.....	44
Таблица 2.2 Enterobacteriaceae. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	50
Таблица 2.3. <i>Pseudomonas</i> spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	55
Таблица 2.4. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	59
Таблица 2.5. <i>Burkholderia cepacia</i> complex. Определения чувствительности.....	62
Таблица 2.6. <i>Acinetobacter</i> spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	64
Таблица 2.7. <i>Staphylococcus</i> spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	69
Таблица 2.8. <i>Enterococcus</i> spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	75
Таблица 2.9. Стрептококки групп А, В, С и G. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	80
Таблица 2.10. <i>Streptococcus pneumoniae</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	85
Таблица 2.11. Стрептококки группы Viridans. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	91
Таблица 2.12. <i>Haemophilus influenzae</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	97
Таблица 2.13. <i>Moraxella catarrhalis</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	102
Таблица 2.14. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)	106
Таблица 2.15. <i>Neisseria meningitidis</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)	110
Таблица 2.16. Грамположительные анаэробные бактерии (кроме <i>Clostridium difficile</i>). Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)	114
Таблица 2.17. <i>Clostridium difficile</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)	118
Таблица 2.18. Грамотрицательные анаэробные бактерии. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)	119
Таблица 2.19. <i>Helicobacter pylori</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)	123
Таблица 2.20. <i>Listeria monocytogenes</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	124

Таблица 2.21. <i>Pasteurella multocida</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	125
Таблица 2.22. <i>Campylobacter jejuni</i> и <i>coli</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	127
Таблица 2.23. <i>Corynebacterium</i> spp. кроме <i>Corynebacterium diphtheriae</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	128
Таблица 2.24. <i>Aerococcus sanguinicola</i> и <i>urinae</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	130
Таблица 2.25. <i>Kingella kingae</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	132
Таблица 2.25. <i>Kingella kingae</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)	134
Таблица 2.26. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)	136
Таблица 2.27. Эпидемиологические точки отсечения (ЕСОFF) и системные клинические пограничные значения для топических антимикробных препаратов	137
Таблица 2.28. ФК/ФД (невидоспецифические) пограничные значения	139
Таблица 2.29. Режимы дозирования антимикробных препаратов	143
Раздел 3. Экспертные правила оценки чувствительности бактерий к антимикробным препаратам.....	148
Природная резистентность и редкие фенотипы	158
ЧАСТЬ III. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГРИБОВ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ	175
Раздел 1. Методология оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам	175
Референтный метод оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам – количественное определение минимальных подавляющих концентраций противогрибковых препаратов.....	175
Раздел 2. Диско-диффузионный метод оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам	187
Раздел 3. Метод серийных разведений в жидкой питательной среде для определения МПК противогрибковых препаратов в отношении конидиеобразующих плесневых грибов.....	195

ЧАСТЬ I. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПОДГОТОВЛЕНЫ:

- Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Смоленск (*Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Романов А.В., Дехнич А.В.*).
- ФГБУ "Детский научно-клинический центр детских инфекций 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., Егорова С.А., Макарова М.А.*).
- 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., Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Рябинин И.А., Борзова Ю.В.*).
- ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва (*Тартаковский И.С.*).

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Маянский Николай Андреевич – руководитель лабораторного отдела ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», профессор РАН, доктор медицинских наук, г. Москва.

Тутельян Алексей Викторович – заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, член-корреспондент Российской академии наук (РАН), доктор медицинских наук, г. Москва.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ УТВЕРЖДЕНЫ:

- Расширенное совещание Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (Москва, 15.05.2017 г.);
- Экспертное совещание профильной комиссии по специальности «Клиническая микробиология и антимикробная резистентность» (г. Сочи, 18.10.2017 г.)

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ:

Настоящие клинические рекомендации устанавливают единые требования к определению чувствительности к антимикробным препаратам изолятов бактерий и грибов с целью этиологической диагностики, и выбора тактики антимикробной терапии, а также эпиднадзора за антибиотикорезистентностью возбудителей инфекций (бактерий и грибов) у человека для медицинских организаций Российской Федерации, имеющих лицензию по специальности «Бактериология».

Клинические рекомендации представлены от Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии».

СОКРАЩЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

ATCC	American Type Culture Collection http://www.atcc.org (Американская коллекция типовых культур)
BLNAR	β -Lactamase negative, ampicillin resistant (β -лактамазоотрицательный, устойчивый к ампициллину)
CCUG	Culture Collection University of Göteborg http://www.ccug.se (Коллекция Культур Университета Гетеборга)
CECT	Colecti3n Espa1ola de Cultivos Tipo. http://www.cect.org (Коллекция Испанских Типовых Культур)
CIP	Collection de Institut Pasteur http://www.cabri.org/CABRI/srs-doc/cip_bact.info.html (Коллекция Института Пастера)
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Институт по клиническим и лабораторным стандартам США)
DSM	Bacterial cultures from Deutsche Stammsammlung f3r 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 агенство)
ESBL	Extended Spectrum β -lactamase (β -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)
МХА-П	Агар Мюллера-Хинтон для микроорганизмов со сложными питательными потребностями (МХА с добавлением 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β -NAD)
MRSA	Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (Метициллиноустойчивый золотистый стафилококк (вследствие наличия генов <i>mecA</i> или <i>mecC</i>))
NCTC	National Collection of Type Cultures http://www.hpacultures.org.uk (Английская национальная коллекция типовых культур)
β -НАД	(β -никотинамидадениндинуклеотид)
АМП	Антимикробный препарат
Изотонический раствор	Раствор 0,85% NaCl в воде
ПСБ	Пенициллинсвязывающий белок

УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Доказательной базой для рекомендаций явились публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных PubMed, EMBASE и MEDLINE, электронную библиотеку (www.e-library.ru). Глубина поиска составила 40 лет.

Клинические рекомендации созданы на основе международных стандартов по определению чувствительности к антибиотикам: Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) (<http://www.eucast.org>), Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLIS), (<https://clsi.org>), с учетом согласованного мнения членов Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии», ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины».

Оценка уровня доказательности и значимости рекомендаций производилась в соответствии с критериями, изложенными ниже.

Оценка уровня доказательности

Уровень рекомендаций	Определение	Применение
A	Убедительные доказательства эффективности и существенной клинической пользы	Настоятельно рекомендуется
B	Сильные или умеренные доказательства эффективности, ограниченные клинические преимущества	Как правило, рекомендуется
C	Недостаточные доказательства эффективности или эффективность незначима по сравнению с возможными неблагоприятными последствиями	Необязательно к исполнению
D	Умеренные доказательства эффективности или эффективность незначима по сравнению с возможными неблагоприятными последствиями	Как правило, не рекомендуется

Качество доказательности рекомендаций

I	Данные рандомизированных контролируемых клинических исследований или строго разработанных экспериментальных лабораторных исследований, выполненных независимыми исследователями
II	Данные хорошо спроектированных клинических исследований без рандомизации, когорты или случай-контроль аналитических исследований (предпочтительно из более чем одного центра), многочисленные исследования, результаты неконтролируемых исследований или некоторые доказательства из лабораторных экспериментов
III	Данные на основе мнений авторитетных специалистов, основанные на клинических или лабораторных опытах, описательных исследованиях или отчетов экспертных комиссий

Уровни доказательности рекомендаций приводятся при изложении текста ниже.

ТРЕБОВАНИЯ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Требования к специалистам и вспомогательному персоналу

Уровень компетентности персонала, участвующего в проведении исследований, должен соответствовать действующему законодательству и быть подкреплен документально (дипломы, сертификаты, свидетельства и др.) в соответствии с действующей номенклатурой специальностей [1-4]:

специалисты с высшим профессиональным образованием по одной из специальностей «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», «Медицинская биохимия», «Медицинская биофизика», «Медицинская кибернетика», и получившие дополнительное профессиональное образование по специальности «Бактериология» [1];

специалисты с высшим профессиональным образованием по специальности «Биология», «Биохимия», «Биофизика», «Генетика», «Микробиология», «Фармация» и дополнительным профессиональным образованием в соответствии с направлением профессиональной деятельности «Бактериология» [2];

специалисты со средним профессиональным образованием по одной из специальностей «Лабораторная диагностика», «Медико-профилактическое дело» и профессиональной переподготовкой по одной из специальностей «Лабораторное дело», «Бактериология» [2,4].

Требования к обеспечению безопасности труда медицинского персонала

Медицинский персонал, участвующий в проведении исследования, обязан соблюдать требования по безопасности труда при работе с микроорганизмами III-IV групп патогенности, правила биологической безопасности, правила сбора и утилизации отходов, правила по охране труда [5-8].

Требования к материально-техническому обеспечению выполнения исследований

Лабораторная служба медицинских организаций должна иметь санитарно-эпидемиологическое заключение для работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности и медицинскую лицензию на выполнение видов работ по специальности «Бактериология» [9]. Организация помещений, требования к оборудованию и правила работы в лаборатории должны соответствовать действующим нормативно-правовым документам, регламентирующим деятельность бактериологических лабораторий учреждений здравоохранения [5-8].

Для определения чувствительности микроорганизмов (бактерий и грибов) к АМП лаборатории должны быть оснащены материально-техническими ресурсами согласно приложению 1.

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи по группам заболеваний или состояний

Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества:

- при проведении культурального исследования определение чувствительности к АМП микроорганизма(ов), имеющего(их) клиническое значение, выполнено
да или нет
- определение чувствительности выполнено в соответствии с актуальным(и) нормативным(и) документам(и)
да или нет
- внутренний контроль качества в лаборатории проводится
да или нет

Временные критерии качества:

- временные рамки проведения этапов определения чувствительности соответствуют требованиям настоящего документа (Часть 2, раздел II, пп.3.1-3.8)
да или нет
- внутренний контроль качества методики определения чувствительности микроорганизмов к АМП выполняется с периодичностью, установленной п. 3.10 настоящего документа
да или нет

Результативные критерии качества:

- результаты внутреннего контроля качества соответствуют требованиям, изложенным в п.3.10 настоящего документа
да или нет

Изменения и дополнения (по отношению к версии 2015-02)

Версия 2017-03 содержит изменения и дополнения:

- внесенные в соответствии с требованиями «Методических рекомендаций по разработке клинических рекомендаций» (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи» МЗ РФ от 18.04.2016;
- включенные в документы EUCAST в 2016-2018 гг.:
 - EUCAST Disk Diffusion – Manual (версия 6.0), (http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/disk_diffusion_methodology/)
 - Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. Version 7.0-8.0, (http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/qc_tables/)
[Clinical breakpoints – bacteria \(версии 6.0 –8.0\)](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
 - EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes версия 3.1. (http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/Expert_rules_intrinsic_exceptional_V3.1.pdf)
- исправленные опечатки.

Часть I.

Добавлены разделы:

Уровни доказательности рекомендаций

Профили клинико-статистических групп и клинические шифры заболеваний по МКБ-10

Требования к обеспечению выполнения лабораторного исследования

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи по группам заболеваний или состояний.

Часть II, раздел 1

1. Общие положения

Изменения в определении клинической категории «умеренно-резистентный», внесенные EUCAST в 2015 году (<http://www.eucast.org/documents/consultations/>). В настоящее время проводится второй этап обсуждения. Предложения EUCAST по изменению определения «умеренно-резистентный» открыты для обсуждения до 15.09.2017 (<http://www.eucast.org/documents/consultations/>).

3.10 Контроль качества

Включение штамма *E. coli* ATCC 35218 в набор контрольных штаммов для повседневной практики для контроля ингибирующего компонента дисков, содержащих комбинации пенициллинов с ингибиторами β-лактамаз.

Дополнительный перечень контрольных штаммов для выявления основных механизмов резистентности (ESBL, MRSA, VRE, HLGR, мутаций ПСБ).

Таблицы целевых и допустимых диапазонов значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольных штаммов для выявления основных механизмов резистентности.

Изменения выделены желтым цветом.

Часть II, раздел 2

Пограничные значения для новых микроорганизмов, новые и пересмотренные пограничные значения МПК и новые диаметры зон подавления роста, изменения и дополнения в разделе «Пояснения» представлены в соответствии с изменениями, внесенными в рекомендации EUCAST, версия 6.0. – 7.1. Ячейки, содержащие изменения, выделены желтым цветом. Впервые добавленные или пересмотренные комментарии выделены курсивом. Удаленные комментарии выделены перечеркнутым шрифтом.

Перечень внесенных изменений в раздел 2 – см. раздел, стр. 42.

Часть II, раздел 3

Таблицы природной устойчивости и редких фенотипов. Перечень внесенных изменений в раздел 3 – см. стр. 152.

Экспертные правила EUCAST, версия 2.0 были опубликованы 29 октября 2011 года (http://www.eucast.org/expert_rules). В течение 2015 года эти правила были пересмотрены, в результате чего в таблицы фенотипов природной резистентности и редких фенотипов были внесены изменения, согласованные в процессе консультаций с широким кругом экспертов с последующим обсуждением руководящим комитетом EUCAST (октябрь-декабрь 2015). Новая версия правил о природной резистентности и редких фенотипах (таблицы 1-7, версия 3.0) с описанием изменений по сравнению с версией 2.0 были опубликованы 9 сентября 2016 года. Версия 3.1 включает исправленные типографские опечатки, допущенные в версии 3.0

Часть III, раздел 1

Добавлены

Раздел 2. Диска-диффузионный метод оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам

Раздел 3. Метод серийных разведений в жидкой питательной среде для определения МПК противогрибковых препаратов в отношении конидиеобразующих плесневых грибов

Литература:

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 октября 2015 г. N 707н "Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки "Здравоохранение и медицинские науки".
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 июля 2010 г. N 541н. «Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения».
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.02.2016 N 83н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам со средним медицинским и фармацевтическим образованием».
5. ГОСТ Р ИСО 15189 – 2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности.
6. ГОСТ Р 52905 – 2007. Национальный стандарт Российской Федерации. Лаборатории медицинские. Требования безопасности.
7. СП 1.3.2322-08 "Безопасность работы с микроорганизмами III - IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней".
8. Санитарные правила и нормы 2.1.7.2790-10. Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами.
9. Федеральный закон от 4 мая 2011 г. N 99-ФЗ. О лицензировании отдельных видов деятельности.

ЧАСТЬ II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ

Раздел 1. Методология оценки чувствительности бактерий к антибиотикам

1 Введение: общие положения

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

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

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

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

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

В качестве критерия для отнесения микроорганизма к одному из приведенных типов используют значения МПК антимикробных препаратов, получившие названия «эпидемиологические точки отсечения» (epidemiological cut-off values, ECOFF). Значения точек отсечения для конкретных комбинаций микроорганизм-антибиотик определяют статистическими методами на основании анализа характера распределения МПК антибиотика в отношении репрезентативной выборки изолятов соответствующего микроорганизма [2]. Значения точек отсечения являются постоянными видовыми признаками микроорганизмов и не зависят от изменяющихся обстоятельств. Гистограммы и таблицы распределения МПК основных антибиотиков в отношении значительной части возбудителей инфекционных заболеваний человека доступны на веб-сайте EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. <http://mic.eucast.org/>). На веб-сайте EUCAST также доступны гистограммы и таблицы распределения диаметров зон подавления роста, полученных с использованием диско-диффузионного метода EUCAST.

Для определения клинической чувствительности/устойчивости EUCAST предлагает следующие категории:

- Микроорганизм оценивается как чувствительный к АМП, если уровень активности последнего позволяет предположить высокую вероятность эффективности терапии.
- Микроорганизм оценивается как умеренно-резистентный, если уровень активности АМП позволяет предположить высокую вероятность эффективности терапии, **но только в случае использования более высоких (по сравнению с обычными) доз или** для лечения инфекций в локусах, где создаются высокие концентрации антибиотика.
 - Высокие дозы – увеличение разовой дозы при сохранении кратности введения, увеличение частоты введения или продленная инфузия (<http://www.eucast.org/documents/consultations/>).
- Микроорганизм оценивается как резистентный (устойчивый) к АМП, если уровень активности последнего позволяет предположить высокий риск неэффективности терапии.

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

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

2 Метод последовательных разведений оценки чувствительности микроорганизмов к АМП

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

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

3 Диско-диффузионный метод оценки чувствительности бактерий к АМП*

*Раздел разработан на основании следующих документов:

- Диско-диффузионный метод EUCAST по оценке антибиотикочувствительности (Версия 6.0, январь 2017 г.).
- Приготовление питательных сред для диско-диффузионного метода EUCAST и определения МПК методом микроразведений в бульоне (Версия 5.0 январь 2017 г.).
- Руководство по учету результатов оценки антибиотикочувствительности диско-диффузионным методом EUCAST (Версия 5.0, январь 2017 г.).

3.1 Введение

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

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

3.2 Приготовление и хранение питательных сред

Для оценки чувствительности бактерий с обычными питательными потребностями используют агар Мюллера-Хинтон (МХА) без дополнительных добавок. Для бактерий со сложными питательными потребностями используют агар Мюллера-Хинтон с добавлением 5% механически дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β -НАД (МХА-П). Питательные среды, рекомендуемые для оценки антибиотикочувствительности отдельных групп бактерий, приведены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1 Питательные среды для определения чувствительности бактерий к антибиотикам

Микроорганизм	Среда
<i>Enterobacteriaceae</i>	МХА
<i>Pseudomonas</i> spp.	МХА
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	МХА
<i>Acinetobacter</i> spp.	МХА
<i>Staphylococcus</i> spp.	МХА
<i>Enterococcus</i> spp.	МХА
Стрептококки групп А, В, С и G	МХА-П ¹
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	МХА-П ¹
Стрептококки группы Viridans	МХА-П ¹
<i>Haemophilus influenzae</i>	МХА-П ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	МХА-П ¹
<i>Listeria monocytogenes</i>	МХА-П ¹
<i>Pasteurella multocida</i>	МХА-П ¹
<i>Campylobacter jejuni</i> и <i>coli</i>	МХА-П ¹ (см. п. 3.11)
<i>Corynebacterium</i> spp.	МХА-П ¹
<i>Aerococcus sanguinicola</i> и <i>urinae</i>	МХА-П ¹
<i>Kingella kingae</i>	МХА-П ¹

¹ МХА + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД

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

3.2.1 Необходимые реагенты

- Готовая сухая питательная среда МХА
- Механически дефибринированная лошадиная кровь
- β-никотинамидадениндинуклеотид (β-НАД), чистота ≥98%.

3.2.2 Приготовление основного раствора β-НАД

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

3.2.3 Приготовление чашек Петри с МХА или МХА-П

- Приготовить и проавтоклавировать МХА по инструкции изготовителя.
- Охладить среду до 42-45°C.
- Для МХА-П необходимо стерильно добавить 50 мл механически дефибринированной лошадиной крови и 1 мл основного раствора β-НАД на 1 литр приготовленной среды, хорошо перемешать.
- Немедленно разлить в чашки Петри, таким образом, чтобы толщина агара составляла 4±0,5 мм (что приблизительно соответствует 25 мл среды на круглую чашку Петри диаметром 90 мм; 31 мл на круглую чашку Петри диаметром 100 мм, 71 мл на круглую чашку Петри диаметром 150 мм, 40 мл на квадратную чашку Петри размером 100x100 мм, 57,6 мл на квадратную чашку Петри размером 120x120 мм). Так как размеры чашек Петри у разных производителей могут варьировать, необходимо рассчитать требуемый объем среды, исходя из истинных размеров используемых чашек Петри.
- Нельзя передвигать чашки Петри до полного застывания среды.
- Поверхность агара перед использованием должна быть сухой. 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. Нельзя пересушивать агар.

3.2.4 Хранение чашек Петри с МХА и МХА-П

- Чашки с агаром, приготовленные в лаборатории, должны храниться при 4-8°C.
- Процедура подсушивания, условия и длительность хранения чашек с агаром, приготовленным в лаборатории, должны быть определены программой внутрилабораторного контроля качества.

- Чашки с агаром коммерческого производства должны храниться в соответствии с инструкцией производителя и использоваться в течение указанного срока годности.
- Чашки с агаром (коммерческого производства или приготовленные в лаборатории), которые хранятся в плотно закрытых контейнерах или пластиковых пакетах, иногда требуется подсушить перед использованием, так как при высокой влажности поверхности среды возможно формирование нечеткого края зоны подавления роста.

3.2.5 Контроль качества МХА и МХА-П

- С помощью поверхно-активного электрода следует убедиться в том, что рН среды находится в пределах 7,2-7,4.
- Проверить, что толщина агара составляет 4мм ±0,5 мм.
- Проверить, что среда обеспечивает надлежащий рост контрольного микроорганизма того же вида, для определения чувствительности которого она предназначена.
- Необходимо проверить соответствие диаметров зон подавления роста контрольных штаммов допустимым диапазонам для всех исследуемых комбинаций микроорганизм-антибиотик (см. п. 3.10).

3.3 Приготовление инокулята

- Для приготовления инокулята используется метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда (Таблица 1.2), что приблизительно соответствует нагрузке $1-2 \times 10^8$ КОЕ/мл (для *Escherichia coli*). Данный метод может быть использован для приготовления суспензий всех бактерий, включая микроорганизмы со сложными питательными потребностями, перечисленными в таблице 1.1.
- Для этого стерильной бактериологической петлей или ватным тампоном необходимо собрать несколько (если возможно) морфологически схожих колоний чистой 18-24-часовой культуры бактерий, выросшей на плотной неселективной питательной среде, чтобы избежать отбора атипичных вариантов, и суспендировать полученный материал в стерильном изотоническом растворе.
- Необходимо довести плотность бактериальной суспензии строго до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда путем добавления изотонического раствора или бактериальной массы. Использование суспензии более высокой или низкой плотности может привести к формированию зоны подавления роста меньшего или большего диаметра, соответственно.

Таблица 1.2 Приготовление стандарта мутности 0,5 по МакФарланду

1.	Добавить 0,5 мл раствора BaCl ₂ с концентрацией 0,048 моль/л (1,175% раствор BaCl ₂ x 2H ₂ O) к 99,5 мл раствора H ₂ SO ₄ с концентрацией 0,18 моль/л (0,36 N) (1% v/v) и тщательно перемешать до получения гомогенной суспензии.
2.	Правильность приготовления суспензии необходимо проверить на спектрофотометре. Поглощение при использовании кюветы 1 см должно составить 0,08 – 0,13 при длине волны 625 нм.
3.	Приготовленную суспензию необходимо разлить в герметично закрывающиеся пробирки такого же диаметра, как и используемые для приготовления бактериальной суспензии. Закрывать пробирки герметично.
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.

- Для измерения плотности суспензии рекомендуется использовать фотометрические устройства, калиброванные по стандарту мутности МакФарланда 0,5 в соответствии с инструкцией производителя.
- Плотность суспензии также может быть определена путем визуального сравнения со стандартом мутности 0,5 по МакФарланду. Сравнение плотности тестируемой суспензии и стандарта должно проводиться на белом фоне с черными линиями.
- Для приготовления суспензии *Streptococcus pneumoniae* предпочтительно использовать колонии, выросшие на кровяном агаре. При необходимости использования культуры, выросшей на шоколадном агаре, плотность инокулята должна быть доведена до 1,0 по стандарту мутности МакФарланда.

- Суспензия должна быть использована в течение 15 минут оптимально, но не позднее 60 минут после приготовления.¹

3.4 Инокуляция чашек с МХА или МХА-П

- Перед инокуляцией чашек необходимо убедиться, что чашки с агаром имеют комнатную температуру.
- Бактериальную суспензию следует нанести на агар не позже, чем через 15 минут, и всегда – не позже чем через 60 минут после приготовления.
- Погрузить стерильный ватный тампон в приготовленную суспензию.
 - При исследовании Грамотрицательных бактерий необходимо удалить избыток суспензии, отжимая тампон о внутренние стенки пробирки, чтобы избежать нанесения избыточного количества инокулята.
 - При исследовании Грамположительных бактерий отжимать тампон о внутренние стенки пробирки не следует
- Если нужно инокулировать несколько чашек с агаром одной и той же суспензией, следует повторить шаги, описанные в предыдущем пункте для каждой чашки.
- Нанесение инокулята может быть выполнено тампоном штриховыми движениями в трех направлениях или при помощи автоматического инокулятора. Инокулятом следует наносить равномерно штриховыми движениями на всю поверхность агара таким образом, чтобы штрихи плотно прилегали друг к другу.
 - При нанесении инокулята Грамположительных бактерий необходимо особенно тщательно следить за тем, чтобы между штрихами не оставалось свободного пространства.
- Диски на поверхность агара необходимо нанести не позднее, 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.

3.5 Нанесение дисков с антибиотиками

- Требуемые концентрации антибиотиков в дисках представлены в таблицах по контролю качества (Таб. 1.6-1.13) и таблицах с пограничными значениями диаметров зон подавления роста (Раздел 2).
- Не следует открывать контейнеры или картриджи с дисками до достижения ими комнатной температуры. Это позволит предотвратить образования конденсата на дисках, что может привести к снижению активности некоторых антибиотиков.
- Диски с антибиотиками должны быть нанесены не позднее, чем через 15 минут¹ после инокуляции чашек с агаром. Контакт диска с поверхностью агара должен быть плотным и полным. Нельзя перемещать диски после их нанесения, так как диффузия антибиотика в агар начинается очень быстро.
- Диски с антибиотиками наносятся на поверхность инокулированной исследуемой культурой и подсушенного агара. Контакт диска с агаром должен быть плотным. После нанесения на поверхность агара диски нельзя передвигать, так как диффузия антибиотика в среду начинается очень быстро.
- Количество дисков на одной чашке Петри должно быть ограниченным, для предотвращения перекрытия зон подавления роста, а также взаимодействия между антибиотиками. Максимальное количество дисков на одной чашке Петри зависит от вида микроорганизма и исследуемых антибиотиков. Обычно на одну чашку диаметром 90 мм следует помещать не более 6 дисков, а на чашку диаметром 150 мм – не более 12 дисков.
 - Для детекции индуцибельной устойчивости к клиндамицину у стафилококков и стрептококков, диски с эритромицином и клиндамицином следует расположить на расстоянии 12-20 мм между краями дисков для стафилококков, и 12-16 мм – для стрептококков.

¹ Часть правила 15-15-15 минут: необходимо инокулировать суспензию микроорганизмов не позднее, чем через 15 минут после приготовления, нанести диски на инокулированную чашку Петри не позднее, чем через 15 минут после инокуляции и начать инкубацию чашек Петри не позднее, чем через 15 минут после аппликации дисков.

- 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 следующие правила:
 - Хранить диски (включая диспенсеры с дисками) в закрытых сухих контейнерах, защищенных от действия света (некоторые препараты, включая метронидазол, хлорамфеникол и фторхинолоны, инактивируются при длительном воздействии света).
 - Основные партии дисков следует хранить в соответствии с инструкциями производителя. Некоторые антимикробные препараты являются менее стабильными, чем другие (например, амоксициллин-клавулановая кислота, цефаклор, карбапенемы), поэтому производителем могут быть предоставлены особые инструкции.
 - 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 (см. п. 3.10). С целью контроля активности дисков во время хранения при выполнении процедуры контроля качества необходимо использовать наборы дисков, предназначенные для повседневной работы.

3.6 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. Пре-диффузия АМП в агар в случае длительного нахождения чашек при комнатной температуре после нанесения дисков может быть причиной ошибки из-за формирования 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 одной стопке является наиболее приемлемым количеством.
- Условия инкубации для различных групп бактерий представлены в табл. 1.3.
 - Нельзя допускать увеличения периода инкубации сверх установленных пределов, так как это может привести к появлению роста внутри зоны и оценке изолята как ложно резистентного.

Таблица 1.3 Условия инкубации при определении чувствительности бактерий к антибиотикам диско-диффузионным методом

Микроорганизмы	Условия инкубации
<i>Enterobacteriaceae</i>	35±1°C, обычная атмосфера, 16-20 ч
<i>Pseudomonas</i> spp.	35±1°C, обычная атмосфера, 16-20 ч
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	35±1°C, обычная атмосфера, 16-20 ч
<i>Acinetobacter</i> spp.	35±1°C, обычная атмосфера, 16-20 ч
<i>Staphylococcus</i> spp.	35±1°C, обычная атмосфера, 16-20 ч
<i>Enterococcus</i> spp.	35±1°C, обычная атмосфера, 16-20 ч (24 часа – для гликопептидов)
Стрептококки групп А, В, С и G	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 16-20 часов
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 16-20 часов
Стрептококки группы Viridans	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 16-20 часов
<i>Haemophilus</i> spp.	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 16-20 часов
<i>Moraxella catarrhalis</i>	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 16-20 часов
<i>Listeria monocytogenes</i>	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 16-20 часов
<i>Pasteurella multocida</i>	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 16-20 часов
<i>Campylobacter jejuni</i> и <i>C. coli</i>	41± 1°C, микроаэрофильные условия, 24 часа
<i>Corynebacterium</i> spp.	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 16-20 часов. При слабом росте изолята после 16-20 ч инкубации следует продлить инкубацию до 40-44 часов (общей длительности периода инкубации), после чего провести учет результатов.
<i>Aerococcus sanguinicola</i> и <i>urinae</i>	35±1°C, 4-6% CO ₂ в атмосфере, 16-20 часов. При слабом росте изолята после 16-20 ч инкубации следует продлить инкубацию до 40-44 часов (общей

	длительности периода инкубации), после чего провести учет результатов.
<i>Kingella kingae</i>	35±1°C, 4-6% CO ₂ в атмосфере, 16-20 часов. При слабом росте изолята после 16-20 ч инкубации следует продлить инкубацию до 40-44 часов (общей длительности периода инкубации), после чего провести учет результатов.
Другие привередливые бактерии	В процессе валидации

- Резистентность к гликопептидам у некоторых изолятов *Enterococcus* spp. может быть выявлена только после 24 часов инкубации. Учет результатов определения чувствительности можно проводить через 16-20 часов инкубации. При обнаружении резистентности инкубацию можно не продолжать. Однако заключение о чувствительности изолята может быть сделано только после окончания 24-ч периода инкубации.

3.7 Контроль качества проведения исследования после инкубации

- При соблюдении правил подготовки инокулята и инокуляции чашек с агаром после инокуляции должен сформироваться равномерный сплошной слой бактериального роста (газон).
- Газон должен быть равномерным на всей поверхности агара. Края зон подавления роста вокруг дисков с антибиотиками должны быть ровными и иметь форму окружностей.
- Формирование отдельных колоний вместо сплошного роста свидетельствует о недостаточной плотности инокулята. В этом случае исследование необходимо повторить.
- Необходимо оценить соответствие диаметров зон подавления роста контрольных штаммов допустимым диапазонам (П. 3.10, <http://www.eucast.org>).

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

- При измерении зон подавления роста вокруг дисков с любыми АМП следует ориентироваться на зону полного подавления роста микроорганизмов, определяемую невооруженным глазом, при расположении чашки на расстоянии примерно 30 см от глаз (если другое не указано в п. 3.8.1).
- Для измерения зон подавления роста на оптически-прозрачной среде (не содержащей дополнительных компонентов) чашку Петри с закрытой крышкой располагают дном вверх на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете) (Рис.1.1).
- Для измерения зон подавления роста на оптически-плотной среде (содержащей дополнительные компоненты) чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают (Рис.1.2).
- Не следует учитывать результаты в проходящем свете или использовать увеличительное стекло, если это не предусмотрено методикой (п. 3.8.1).
- Измерение зон подавления роста необходимо проводить с точностью до миллиметра при помощи линейки или штангенциркуля.
 - При использовании автоматических приборов для учета результатов определения чувствительности диско-диффузионным методом, результаты должны быть калиброваны по отношению к визуальному методу.



Рис. 1.1 Измерение зон подавления роста на чашках с МХА

Рис.1.2 Измерение зон подавления роста на чашках с МХА-П

3.8.1 Рекомендации по учету результатов определения чувствительности: частные случаи

- При наличии двойной зоны подавления роста или обнаружении внутри зоны отдельных колоний необходимо проверить чистоту культуры и при необходимости повторить процедуру определения чувствительности. При подтверждении чистоты культуры отдельные колонии должны быть учтены при измерении зоны подавления роста. (Рис. 1.3-1.7).



Рис.1.3 Зона подавления роста учитывается по внутреннему диаметру роста единичных колоний

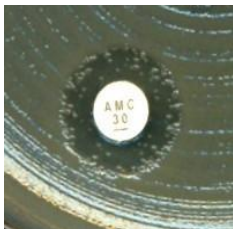


Рис. 1.4 Зона подавления роста отсутствует

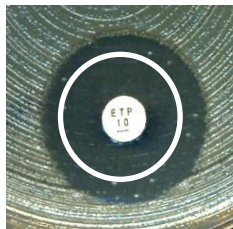


Рис. 1.5 Зона подавления роста учитывается по внутреннему диаметру роста единичных колоний



Рис. 1.6 *E. coli* с БЛРС. Зона подавления роста отсутствует

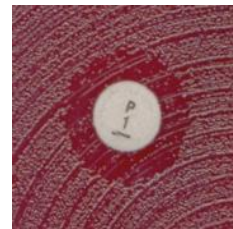


Рис. 1.7 *H. influenzae* с мутацией ПСБ. Зона подавления роста отсутствует

- Зоны подавления роста с нечетким (размытым) краем следует измерять на темном фоне на расстоянии примерно 30 см от глаз. Нельзя производить учет в проходящем свете или использовать для учета лупу. Учет нечетких зон подавления роста для *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus* spp. необходимо производить по внутреннему краю наименее заметного роста бактерий (Рис. 1.8, 1.9).

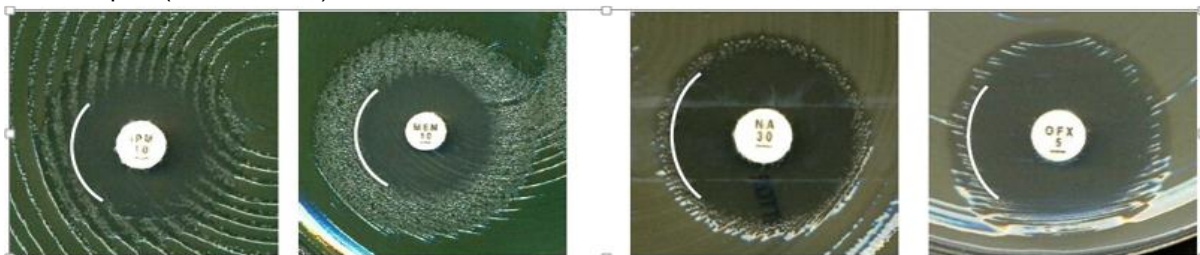


Рис. 1.8 Учет нечетких зон подавления роста при оценке чувствительности *Enterobacteriaceae*



Рис. 1.9 Учет нечетких зон подавления роста при оценке чувствительности *Staphylococcus* spp.

- Зоны подавления роста с нечетким краем при определении чувствительности *S. pneumoniae*. Мелкие колонии, видимые невооруженным глазом с расстояния 30 см должны учитываться при измерении зоны подавления роста. Присутствие мелких колоний вблизи края зоны подавления роста может быть связано с избыточной влажностью среды МХА-П, во избежание чего, чашки с агаром можно подсушивать перед использованием (Рис. 1.10).



Рис. 1.10 Учет нечетких зон подавления роста при оценке чувствительности *S. pneumoniae*

- При определении чувствительности к триметоприму и триметоприму-сульфаметоксазолу может наблюдаться слабый рост внутри зоны до самого диска из-за присутствия в среде антагонистов. Такой рост не учитывают, зону подавления роста измеряют по наиболее четкому краю (Рис. 1.11).
- При оценке чувствительности *Stenotrophomonas maltophilia* к триметоприму-сульфаметоксазолу при наличии любых признаков того, что диаметр зоны подавления роста \geq пограничного значения для чувствительных изолятов, результат оценивается как чувствительный. При этом рост внутри зоны подавления может быть достаточно выраженным (Рис. 1.12). Отсутствие зоны регистрируется только при полном отсутствии признаков подавления роста (Рис. 1.13).



Рис. 1.11 Учет зон подавления роста при исследовании чувствительности к триметоприму и ко-тримоксазолу

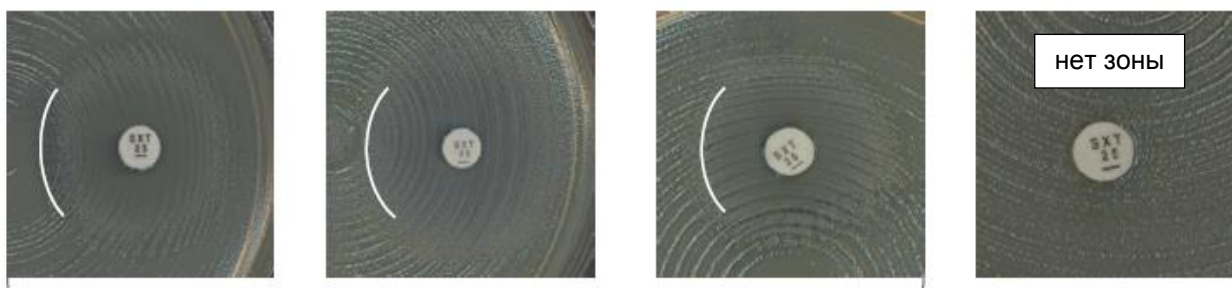


Рис. 1.12 Учет проводится по любой различимой границе зоны подавления роста. Тонкий рост внутри зоны не учитывается. Изолят чувствительный (если $d \geq 16$ мм)

Рис. 1.13 Полное отсутствие зоны подавления роста. Изолят резистентный

- При учете результатов определения чувствительности *Proteus spp.* следует игнорировать роение в зоне подавления роста, а измерение диаметра зоны – проводить по наиболее заметному внешнему краю (Рис.1.14).

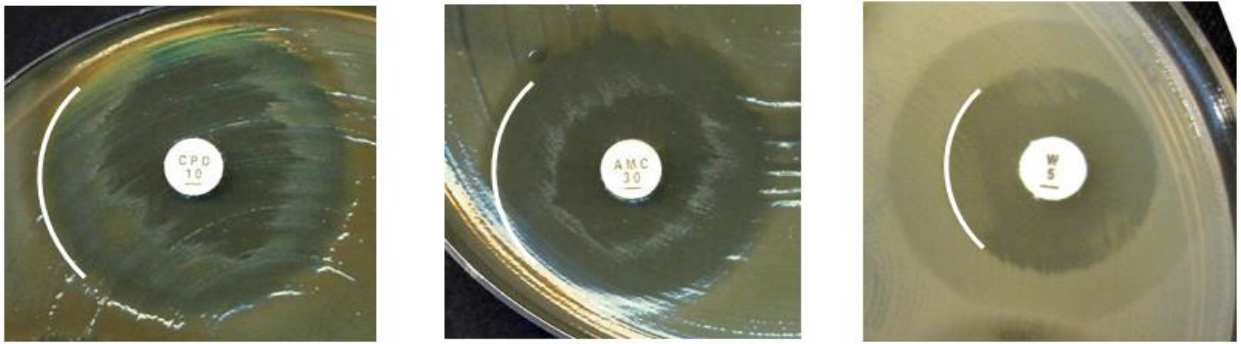


Рис. 1.14 Измерение зон подавления роста *Proteus* spp.

- При определении чувствительности *Enterobacteriaceae* к ампициллину, ампициллину-сульбактаму и амоксициллину-клавулановой кислоте с использованием некоторых серий МХА внутри основной зоны подавления роста может появляться нежный рост, образующий внутреннюю зону. Этот рост следует игнорировать. (Рис.1.15).



Рис. 1.15 Учет зон подавления роста при оценке чувствительности *Enterobacteriaceae* к ампициллину, ампициллину-сульбактаму и амоксициллину-клавулановой кислоте

- При оценке чувствительности *Escherichia coli* к фосфомицину изолированные колонии внутри зоны подавления роста не учитываются. Диаметр измеряется по наружному краю зоны подавления роста (Рис. 1.16).

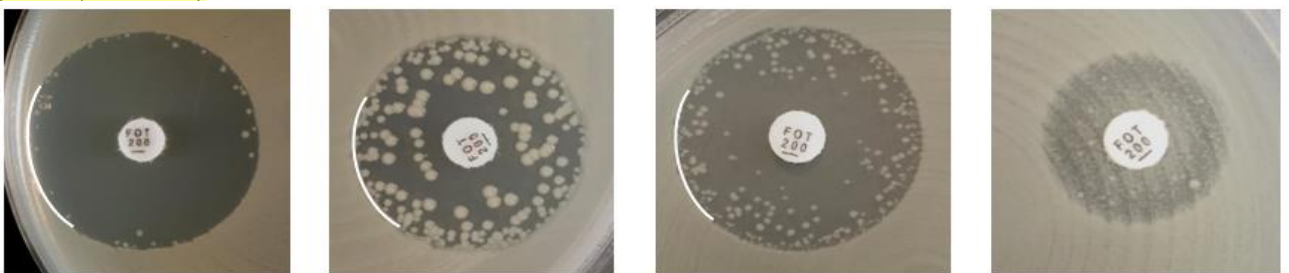


Рис. 1.16 Учет зон подавления роста при оценке чувствительности *E. coli* к фосфомицину

- При учете результатов определения чувствительности *Staphylococcus aureus* к бензилпенициллину следует особенно тщательно осмотреть край зоны подавления роста в проходящем свете. Если диаметр зоны подавления роста \geq пограничного значения для чувствительных изолятов, но край зоны четкий, изолят должен быть оценен как резистентный (Рис.1.17-1.18).



Рис. 1.17 *S. aureus*. Четкий край зоны подавления роста и диаметр ≥ 26 мм. Устойчивый изолят



Рис. 1.18 *S. aureus*. Размытая граница зоны подавления роста и диаметр ≥ 26 мм. Чувствительный изолят

- При оценке результатов выявления резистентности *Staphylococcus aureus* к метициллину с использованием цефокситина следует измерить четко видимую зону подавления роста и тщательно осмотреть зону при хорошем освещении с целью возможного обнаружения изолированных колоний внутри зоны. Эти колонии могут быть как свидетельством контаминации другим видом, так и проявлением гетерогенной метициллино-резистентности.
- Для оценки результатов определения чувствительности стафилококков к линезолиду следует поднести чашку к источнику света и провести учет результатов в проходящем свете.
- Учет результатов определения чувствительности энтерококков к ванкомицину проводится в проходящем свете. Следует тщательно оценить край зоны подавления роста. Нечеткий край зоны подавления роста и колонии внутри зоны свидетельствуют о резистентности к ванкомицину. (Рис.1.19-1.20). Такие изоляты требуют дальнейшего исследования. **Заключение о чувствительности изолята к ванкомицину может быть сделано только после 24 ч инкубации.**



Рис. 1.19 *E. faecalis* чувствительный к ванкомицину



Рис. 1.20 *E. faecalis* устойчивый к ванкомицину

- При определении чувствительности гемолитических стрептококков на агаре МХ-П необходимо дифференцировать зону подавление роста и зону гемолиза: при измерении зоны следует ориентироваться на зону подавления роста и не учитывать зону гемолиза.
 - β -гемолизины диффундируют в агар, поэтому обычно над зоной гемолиза нет роста микроорганизмов;
 - α -гемолизины не диффундируют в агар, поэтому зона α -гемолиза часто совпадает с зоной роста бактерий (т.е. гемолиз часто является маркером роста микроорганизмов).
 - Зоны подавления роста, сопровождающиеся α -гемолизом, наиболее характерны для *S. pneumoniae* при определении чувствительности к β -лактамам.
- Для лучшей дифференциации зоны подавления роста и зоны гемолиза следует несколько раз наклонить чашку вперед-назад.
 - β -гемолиз. В зоне β -гемолиза рост как правило отсутствует (Рис. 1.21, 1.22).



Рис. 1.21 β -гемолиз. *S. pyogenes*



Рис. 1.22 β -гемолиз. *Streptococcus* группы C

- α -Гемолиз. Как правило, рост микроорганизмов наблюдается над всей зоной α -гемолиза. В этом случае учет зон подавления необходимо проводить по краю зоны α -гемолиза (Рис. 1.23.). Однако в некоторых случаях зона α -гемолиза выходит за границы роста. Для облегчения учета зон подавления роста на среде МХА-П, чашку следует рассматривать под углом (Рис. 1.24)



Рис. 1.23 α -гемолиз. Рост микроорганизмов наблюдается над всей зоной α -гемолиза



Рис. 1.24 α -гемолиз. Зона α -гемолиза выходит за границы роста.

- Индуцибельная резистентность стафилококков к клиндамицину. Об индуцибельной резистентности к клиндамицину свидетельствует наличие антагонизма между клиндамицином и макролидами. Для его выявления необходимо поместить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12-20 мм друг от друга (между краями дисков) (Рис. 1.25).

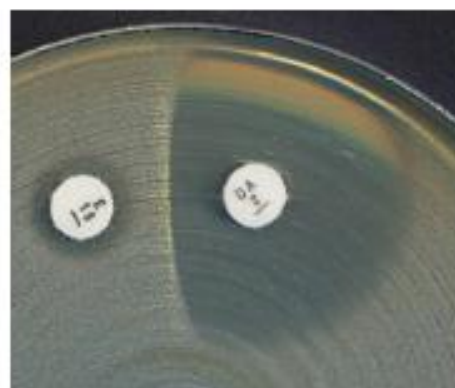


Рис. 1.25 Выявление индуцибельной резистентности стафилококков к клиндамицину (D феномен)

- Индуцибельная резистентность стрептококков к клиндамицину. Индуцибельная резистентность к клиндамицину может быть установлена при выявлении антагонизма между клиндамицином и макролидами. Для этого необходимо поместить диски с эритромицином и клиндамицином рядом, чтобы расстояние между краями дисков составляло 12-16 мм (Рис. 1.26).



Рис. 1.26 Выявление индуцибельной резистентности стрептококков к клиндамицину (D феномен)

3.9 Интерпретация результатов

Сведения о пограничных значениях диаметров зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности представлены в Разделе II.

3.10 Контроль качества

- Для контроля качества выполнения методики определения чувствительности используют специальные штаммы (Таблица 1.4). Основные рекомендованные контрольные штаммы характеризуются чувствительностью к антибиотикам; в то же время для подтверждения способности метода выявлять резистентность, опосредованную известными механизмами, необходимо использовать устойчивые штаммы (Таблица 1.5. **Расширенный контроль качества**). Контрольные штаммы могут быть получены из коллекций типовых культур или коммерческих источников.
 - Для контроля ингибирующего компонента дисков, содержащих комбинации β -лактамов с ингибиторами β -лактамаз, необходимо использовать специальные β -лактамазо-продуцирующие штаммы (Таблица 1.4), которые следует включить в набор контрольных штаммов для повседневной практики. Чувствительный штамм *E. coli* ATCC 25922 используется для контроля активного компонента.

Таблица 1.4 Перечень контрольных штаммов микроорганизмов, рекомендуемых для использования в повседневной практике

Микроорганизм	Штамм	Характеристика
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922 NCTC 12241 CIP 7624 DSM 1103 CCUG 17620 CECT 434	Чувствительный, дикий тип
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218 NCTC 11954 CIP 102181 DSM 5564 CCUG 30600 CECT 943	Продуцент TEM-1, устойчив к ампициллину (для контроля ингибирующего компонента дисков с комбинациями β -лактамов с ингибиторами β -лактамаз)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603 NCTC 13368 CCUG 45421 CECT 7787	Продуцент ESBL (SHV-18) (для контроля ингибирующего компонента дисков с комбинациями β -лактамов с ингибиторами β -лактамаз)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853 NCTC 12934 CIP 76110 DSM 1117 CCUG 17619 CECT 108	Чувствительный, дикий тип
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213 NCTC 12973 CIP 103429 DSM 2569	Слабый продуцент β -лактамаз

	CCUG 15915 CECT 794	
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212 NCTC 12697 CIP 103214 DSM 2570 CCUG 9997 CECT 795	Чувствительный, дикий тип
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619 NCTC 12977 CIP 104340 DSM 11967 CCUG 33638	Сниженная чувствительность к бензилпенициллину
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49766 NCTC 12975 CIP 103570 DSM 11970 CCUG 29539	Чувствительный, дикий тип
<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC 33560 NCTC 11351 CIP 702 DSM 4688 CCUG 11284	Чувствительный, дикий тип.

- Контрольные штаммы необходимо хранить в условиях, обеспечивающих их жизнеспособность и стабильность фенотипа. Наиболее удобный метод – хранение в среде с добавлением глицерина при температуре -70°C. Неприхотливые микроорганизмы могут храниться при -20°C. Каждый контрольный штамм должен храниться в двух экземплярах (пробирках), один для регулярного использования, а второй как резервный.

Таблица 1.5 Дополнительный перечень контрольных штаммов для детекции специфических механизмов резистентности

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

- 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. Привередливые микроорганизмы, жизнеспособность которых не сохраняется при хранении на чашках в течение 5-6 дней, следует пересевать ежедневно, но не более чем в течение одной недели. Для субкультивирования контрольного штамма необходимо использовать несколько колоний, чтобы избежать селекции мутантных вариантов.
- Необходимо проверить соответствие полученных значений допустимым диапазонам значений для контрольных штаммов (п. 3.10.1, <http://www.eucast.org>).
 - В таблицах 1.8-1.17 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 (Таблица 1.6, 1.7).

Контроль качества определения чувствительности с использованием набора рекомендованных контрольных штаммов следует проводить ежедневно, по крайней мере, для тех антибиотиков, которые включены в стандартные панели (наборы) (Таблица 1.6, 1.7).

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 повседневному контролю качества, контрольные исследования необходимо проводить перед началом использования каждой новой партии МХА. Несоответствие результатов исследования контрольных штаммов допустимым диапазонам по отдельным антибиотикам может свидетельствовать о ненадлежащем составе среды: **аминогликозиды могут** выявлять недопустимые вариации двухвалентных катионов, тигециклин – содержания магния, триметоприм-сульфаметоксазол – тимицина, эритромицин – ненадлежащее значение pH.
- Дополнительно к повседневному контролю качества EUCAST рекомендует использовать расширенный перечень контрольных штаммов для контроля качества выявления отдельных механизмов резистентности (ESBL, MRSA, VRE, HLAR и мутаций ПСБ). Эти штаммы используются для проверки того, что результаты рутинного определения чувствительности попадают в надлежащую клиническую категорию Ч, УР, Р. Контрольные исследования с использованием дополнительного перечня контрольных штаммов следует выполнять при изменениях любых параметров тестирования (новая партия дисков или среды) и/или ежемесячно.

Таблица 1.6. Перечень контрольных штаммов для повседневного контроля качества

Таблица содержит перечень контрольных штаммов для каждой группы бактерий, перечисленных в таблицах пограничных значений EUCAST. В качестве контрольного штамма рекомендуется использовать штамм, относящийся к тому же (или близкородственному) виду, что и исследуемый (основные контрольные штаммы). Однако в некоторых случаях для обеспечения контроля определения чувствительности ко всем исследуемым препаратам необходимо дополнительно использовать и другие контрольные штаммы.

Общие рекомендации по контролю качества ¹		Контроль качества определения чувствительности к АМП, не имеющих диапазонов контрольных значений для основных контрольных штаммов ¹	
Микроорганизм	Контрольный штамм	Препарат	Контрольный штамм
Enterobacteriaceae (Enterobacteriales ²)	<i>E. coli</i> ATCC 25922	Колистин (МПК)	Дополнительно <i>E. coli</i> NCTC 13846
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Пиперациллин (диаметр зоны подавления роста)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Тисарциллин (диаметр зоны подавления роста)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Колистин (МПК)	Дополнительно <i>E. coli</i> NCTC 13846
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922		
<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Триметоприм-сульфаметоксазол (МПК и диаметр зоны подавления роста)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Колистин (МПК)	Дополнительно <i>E. coli</i> NCTC 13846
<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	Рокситромицин (МПК)	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	Ампициллин-сульбактам (МПК)	См. табл. 1.7
		Амоксициллин (МПК)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Амоксициллин-клавулановая кислота (МПК)	См. табл. 1.7
Streptococcus групп А, В, С and G	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Тейкопланин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213

		Миноциклин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Триметоприм (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Рокситромицин (МПК)	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Ттейкоплагин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Миноциклин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Рокситромицин (МПК)	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766
Viridans group streptococci	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Тейкоплагин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766		
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619		
<i>Pasteurella multocida</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	Бензилпенициллин (МПК)	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Campylobacter jejuni</i> and <i>coli</i>	<i>C. jejuni</i> ATCC 33560	Ципрофлоксацин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Эритромицин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Тетрациклин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Ципрофлоксацин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
Общие рекомендации по контролю качества¹		Контроль качества определения чувствительности к АМП, не имеющих диапазонов контрольных значений для основных контрольных штаммов¹	
Микроорганизм	Контрольный штамм	Препарат	Контрольный штамм
		Гентамицин (МПК и диаметр зоны подавления роста)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Aerococcus sanguinicola</i> and <i>urinae</i>	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Ципрофлоксацин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Kingella kingae</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	Бензилпенициллин (МПК)	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Aeromonas</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Триметоприм-сульфаметоксазол (МПК и диаметр зоны подавления роста)	<i>E. coli</i> ATCC 25922

¹ Контроль определения чувствительности к комбинациям β-лактамов и ингибиторов β-лактамаз должен проводиться с использованием двух контрольных штаммов: чувствительного и продуцирующего β-лактамазу (см. Таблица 1.7).

² 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 Enterobacteriales. Приведенные в данной таблице пограничные значения, применимы ко всем членам Enterobacteriales.

Таблица 1.7. Перечень контрольных штаммов для повседневного контроля качества комбинаций β-лактамов и ингибиторов β-лактамаз¹

Микроорганизм	Контроль активного компонента	Контроль ингибитора β-лактамаз
Enterobacteriaceae (Enterobacteriales ²)	<i>E. coli</i> ATCC 25922	См. стр. 38
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	См. стр. 38
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>E. coli</i> ATCC 25922	См. стр. 38
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	См. стр. 38
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	См. стр. 38
<i>Pasteurella multocida</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	См. стр. 38

¹ Контроль определения чувствительности к комбинациям β-лактамов и ингибиторов β-лактамаз должен проводиться с использованием двух контрольных штаммов: чувствительного и продуцирующего β-лактамазу.

² 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 Enterobacteriales. Приведенные в данной таблице пограничные значения, применимы ко всем членам Enterobacteriales.

3.10.1 Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольных штаммов, рекомендуемых для рутинного контроля качества

Таблица 1.8 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, СЕСТ 434)

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

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ³
Азтреонам	0,125	0,06-0,25	30	32	28-36
Амикацин	1-2	0,5-4	30	22-23	19-26
Амоксициллин	4	2-8	-	-	-
Амоксициллин-клавуланат ^{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
Гентамицин	0,5	0,25-1	10	22-23	19-26
Дорипенем	0,03	0,016-0,06	10	31	27-35
Имипенем	0,125	0,06-0,25	10	29	26-32
Колистин ⁸	0,5-1	0,25-2	-	-	-
Левифлоксацин	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
Мециллинам ⁹	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
Нетилмицин	-	≤0,5-1	10	21	18-24
Нитроксолин	Примечание ¹⁰		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 ^{11,12}	2	1-4	30-6	24	21-27
Полимиксин В ¹³	-	0,25-2	-	-	-
Тигециклин ¹⁴	0,06-0,125	0,03-0,25	15	23-24	20-27
Тикарциллин	8	4-16	75	27	24-30
Тикарциллин-клавуланат ^{4,5}	8	4-16	75-10	27	24-30
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 ²	-	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
Цефалексин	8	4-16	30	18	15-21
Цефепим	0,03-0,06	0,016-0,125	30	34	31-37
Цефиксим	0,5	0,25-1	5	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 ^{19,20}	0,125-0,25	0,06-0,5	10-4	27	24-30
Цефтаролин	0,06	0,03-0,125	5	27	24-30
Цефтибутен	0,25	0,125-0,5	30	31	27-35
Цефтобипрол	0,06	0,03-0,125	5	28	25-31
Цефтолозан-тазобактам ^{11,12}	0,25	0,125-0,5	30-10	28	24-32
Цефтриаксон	0,06	0,03-0,125	30	32	29-35
Цефуросксим	4	2-8	30	23	20-26
Ципрофлоксацин	0,008	0,004-0,016	5	33	29-37
Эртапенем	0,008	0,004-0,016	10	32-33	29-36

¹ Рассчитано EUCAST.

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

³ Институт по клиническим и лабораторным стандартам (CLSI), M100-S26, 2016; кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.

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

⁵ Для контроля ингибирующего компонента используется штамм *E. coli* ATCC 35218 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций β-лактамов с ингибиторами β-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 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 – 4 мг/л; значения 2 или 8 мг/л допускаются лишь в отдельных случаях.

⁹ Референтным методом определения чувствительности к мециллинаму является метод разведений в агаре.

¹⁰ Диапазон допустимых значений МПК для *E. coli* и нитроксолина в настоящее время не установлен.

¹¹ Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.

¹² Для контроля ингибирующего компонента можно использовать как *E. coli* ATCC 35218, так и *K. pneumoniae* ATCC 700603 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз).

¹³ Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017

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. Руководство EUCAST по учету результатов, Таблицы пограничных значений EUCAST).

¹⁹ Для определения МПК используется фиксированная концентрация авибактама 4 мг/л.

²⁰ Для контроля ингибирующего компонента используется контрольный штамм *K. pneumoniae* ATCC 700603 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз).

Таблица 1.9 Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (NCTC 12903, CIP 76.110, DSM 1117, CCUG 17619, CECT 108)

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

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ³
Азтреонам	4	2-8	30	26	23-29
Амикацин	2	1-4	30	22	18-26
Гентамицин	1	0,5-2	10	20	17-23
Дорипенем	0,25	0,125-0,5	10	31-32	28-35
Имипенем	2	1-4	10	24	20-28
Колистин ⁴	1-2	0,5-4	-	-	-
Левифлоксацин	1-2	0,5-4	5	22-23	19-26
Меропенем	0,5	0,25-1	10	30	27-33
Нетилмицин	2	0,5-8	10	18	15-21
Пиперациллин	2-4	1-8	-	-	-
Пиперациллин-тазобактам ^{5,6}	2-4	1-8	30-6	26	23-29
Полимиксин В ⁷	-	0,5-2	-	-	-
Тикарциллин	16	8-32	-	-	-
Тикарциллин-клавуланат ^{8,9}	16	8-32	75-10	24	20-28
Тобрамицин	0,5	0,25-1	10	23	20-26
Фосфомицин ¹⁰	4	2-8	-	-	-
Цефепим	1-2	0,5-4	30	28	25-31
Цефтазидим	2	1-4	10	24	21-27
Цефтазидим-авибактам ^{11,12}	1-2	0,5-4	10-4	24	21-27
Цефтолозан-тазобактам ^{5,6}	0,5	0,25-1	30-10	28	25-31
Ципрофлоксацин	0,5	0,25-1	5	29	25-33

¹ Рассчитано EUCAST.

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

³ CLSI, M100-S26, 2016; кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.

⁴ Для контроля качества определения чувствительности к колестилину 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 колестилину. Целевое значение МПК колестилина для *E. coli* NCTC 13846 – 4 мг/л; значения 2 или 8 мг/л допускается лишь в отдельных случаях.

⁵ Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.

⁶ Для контроля ингибирующего компонента можно использовать как *E. coli* ATCC 35218, так и *K. pneumoniae* ATCC 700603 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз).

⁷ Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017

⁸ Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавуланата 2 мг/л.

⁹ Для контроля ингибирующего компонента используется контрольный штамм *E. coli* ATCC 35218 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз).

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 Для определения МПК используется фиксированная концентрация авибактама 4 мг/л.

¹² Для контроля ингибирующего компонента используется контрольный штамм *K. pneumoniae* ATCC 700603 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз).

Таблица 1.10 Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (NCTC 12973, CIP 103429, DSM 2569, CCUG 15915, CECT 794) Слабый продуцент β-лактамазы

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

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ³
Азитромицин	1	0,5-2	-	-	-
Амикацин	2	1-4	30	21	18-24
Ампициллин	-	-	2	18	15-21
Бензилпенициллин	0,5-1	0,25-2	1 ЕД	15	12-18
Ванкомицин	1	0,5-2	-	-	-
Гентамицин	0,25-0,5	0,125-1	10	22	19-25
Далбаванцин ⁴	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Даптомицин ⁵	0,25-0,5	0,125-1	-	-	-
Доксициклин	0,25	0,125-0,5	-	-	-
Кларитромицин	0,25	0,125-0,5	-	-	-
Клиндамицин	0,125	0,06-0,25	2	26	23-29
Левифлоксацин	0,125-0,25	0,06-0,5	5	26	23-29
Линезолид	2	1-4	10	24	21-27
Миноциклин	0,125-0,25	0,06-0,5	30	26	23-29
Моксифлоксацин	0,03-0,06	0,016-0,125	5	28	25-31
Мупирамицин	0,125	0,06-0,25	200	34	31-37
Нетилмицин	≤0,25 ²	-	10	23	20-26
Нитрофурантоин	16	8-32	100	20	17-23
Норфлоксацин	1	0,5-2	10	21	18-24
Оритаванцин ⁴	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	0,5	0,25-1	-	-	-
Тейкопланин	0,5	0,25-1	-	-	-
Телаванцин ⁴	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 ⁶	0,06-0,125	0,03-0,25	15	22	19-25
Тобрамицин	0,25-0,5	0,125-1	10	23	20-26
Триметоприм	2	1-4	5	25	22-28
Триметоприм-сульфаметоксазол ⁷	≤0,5 ²	-	1,25-23,75	29	26-32
Фосфомицин ⁸	1-2	0,5-4	-	-	-
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
Эритромицин	0,5	0,25-1	15	26	23-29

¹ Рассчитано EUCAST.

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

³ Установлено и валидировано EUCAST.

⁴ 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.

⁵ Определение МПК даптомицина проводится в присутствии Ca²⁺ (50 мг/л среды для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя.

⁶ Для метода микроразведений питательная среда готовится в день исследования.

⁷ Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.

⁸ 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.

Таблица 1.11 Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (NCTC 12697, CIP 103214, DSM 2570, CCUG 9997, CECT 795)

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

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ³
Ампициллин	1	0,5-2	2	18	15-21
Ванкомицин	2	1-4	5	13	10-16
Гентамицин	8	4-16	30 ⁴	15	12-18
Имипенем	1	0,5-2	10	27	24-30
Левифлоксацин	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	Примечание 5	Примечание 5	300 ⁶	17	14-20 ⁷
Тейкопланин	0,5	0,25-1	30	18	15-21
Тигециклин ⁸	0,06	0,03-0,125	15	23	20-26
Триметоприм	0,25	0,125-0,5	5	28	24-32
Триметоприм-сульфаметоксазол ⁹	≤0,5 ²	-	1,25-23,75	30	26-34
Хинупристин-далфопристин	4	2-8	15	14	11-17
Ципрофлоксацин	0,5-1	0,25-2	5	22	19-25

¹ Рассчитано EUCAST.

² ISO 20776-1: 2006 (с обновлениями в соответствии с последней версией стандарта CLSI M100). Все диапазоны валидированы EUCAST.

³ Установлено и валидировано EUCAST.

⁴ Диск для скрининга резистентности высокого уровня у энтерококков.

⁵ Диапазон допустимых значений МПК стрептомицина для *E. faecalis* ATCC 29212 в настоящее время не установлен.

⁶ Диск для скрининга резистентности высокого уровня у энтерококков.

⁷ CLSI, M100-S26, 2016.

⁸ Для метода микроразведений питательная среда готовится в день исследования.

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

Таблица 1.12 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

* 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.

Диско-диффузионный метод: питательная среда – МХА-П; инокулюм – 0,5 по стандарту мутности МакФарланда; инкубация – атмосфера с 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч; учет результатов – чашку Петри поместить дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), снять крышку. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ³
Азитромицин	0,125	0,06-0,25	-	-	-
Амоксициллин	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Ампициллин	0,125	0,06-0,25	2	28	25-31
Бензилпенициллин	0,5	0,25-1	1 ЕД	19	16-22
Ванкомицин	0,25	0,125-0,5	5	20	17-23
Далбаванцин ⁴	0,016	0,008-0,03	-	-	-
Даптомицин ⁵	0,125-0,25	0,06-0,5	-	-	-
Доксициклин	0,03-0,06	0,016-0,125	-	-	-
Дорипенем	0,06	0,03-0,125	10	34	31-37
Имипенем	0,06	0,03-0,125	10	38	34-42
Кларитромицин	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Клиндамицин	0,06	0,03-0,125	2	25	22-28
Левифлоксацин	1	0,5-2	5	24	21-27
Линезолид	0,5-1	0,25-2	10	26	23-29
Меропенем	0,125	0,06-0,25	10	34	30-38
Миноциклин	-	-	30	28	25-31
Моксифлоксацин	0,125	0,06-0,25	5	27	24-30
Нитрофурантоин	8	4-16	100	28	25-31
Норфлоксацин	4	2-8	10	21	18-24
Оксациллин ⁶	-	-	1	11	8-14 ⁶
Оритаванцин ⁴	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	-	-	-
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 ⁷	0,03-0,06	0,016-0,125	15	27	24-30
Триметоприм-сульфаметоксазол ⁸	0,25-0,5	0,125-1	1,25-23,75	22	18-26
Хлорамфеникол	4	2-8	30	27	24-30
Цефаклор	2	1-4	30	28	25-31
Цефепим	0,06-0,125	0,03-0,25	30	34	31-37
Цефотаксим	0,06	0,03-0,125	5	31	28-34
Цефподоксим	0,06	0,03-0,125	10	32	29-35
Цефтаролин	0,016	0,008-0,03	-	-	-
Цефтобипрол	0,008-0,016	0,004-0,03	-	-	-
Цефтриаксон	0,06	0,03-0,125	30	35	32-38
Цефуросим	0,5	0,25-1	30	31	28-34
Ципрофлоксацин	-	-	5	25	22-28
Эритромицин	0,06	0,03-0,125	15	29	26-32
Эртапенем	0,06-0,125	0,03-0,25	10	31	28-34

¹ Рассчитано EUCAST.

² ISO 20776-1: 2006 (с обновлениями в соответствии с последней версией стандарта CLSI M100). Все значение валидированы EUCAST.

³ Установлено и валидировано EUCAST.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ Для контроля качества диска, содержащего 1 мкг оксациллина, можно использовать штамм *S. aureus* ATCC 29213. Оценка результата: целевое значение диаметра зоны подавления роста – 22 мм, допустимый диапазон значений – 19-25 мм.

⁷ Для метода микроразведений питательная среда готовится в день исследования.

⁸ Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.

Таблица 1.13 Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 (NCTC 12975, CIP 103570, DSM 11970, CCUG 29539)

Диско-диффузионный метод: питательная среда – МХА-П; инокулюм – 0,5 по стандарту мутности МакФарланда; инкубация – атмосфера с 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч; учет результатов – чашку Петри поместить дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), снять крышку. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ²
Азитромицин	1	0,5-2	-	-	-
Амоксициллин-клавуланат ^{3,4}	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	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 ⁶	10	29	26-32
Имипенем	0,5	0,25-1 ⁶	10	27	24-30
Кларитромицин	8	4-16	-	-	-
Левифлоксацин	0,016	0,008-0,03	5	35	31-39
Меропенем	0,06	0,03-0,125 ⁶	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	30	27-33
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 ⁷	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
Цефтаролин	0,008	0,004-0,016	-	-	-
Цефтибутен	0,03	0,016-0,06	30	34	31-37
Цефтриаксон	0,004	0,002-0,008	30	38	34-42
Цефуросим	0,5	0,25-1 ⁶	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 ⁶	10	30	27-33

¹ Рассчитано EUCAST.

² Установлено и валидировано EUCAST.

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

⁴ Для контроля ингибирующего компонента следует использовать *E. coli* ATCC 35218 (методы определения МПК) и *S. aureus* ATCC 29213 (диско-диффузионный метод).

⁵ Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.

⁶ CLSI, M100-S26, 2016; и валидировано EUCAST.

⁷ Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.

Таблица 1.14 Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Campylobacter jejuni* ATCC 33560 (NCTC 11351, CIP 702, DSM 4688, CCUG 11284)

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

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

¹ Рассчитано EUCAST.

² Установлено и валидировано EUCAST.

Ва – в процессе валидации

Контроль ингибирующего компонента комбинаций β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз

Таблица 1.15 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 β-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 кислота 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-клавуланат 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 1.16 Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (NCTC 13368, CCUG 45421, CECT 7787) Продукт ESBL SHV-18

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
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

Таблица 1.17 Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (NCTC 12973, CIP 103429, DSM 2569, CCUG 15915, CECT 794) Слабый продуцент β-лактамазы

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 кислота ³	Примечание ⁹	Примечание ⁹	2-1	22	19-25

¹ Рассчитано EUCAST.

² CLSI, M100-S26, 2016; кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.

³ Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавуланата 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 pneumoniae* ATCC 700603.

⁸ Для определения МПК используется фиксированная концентрация авибактама 4 мг/л.

⁹ Для контроля ингибирующего компонента при определении МПК используется *E. coli* ATCC 35218.

3.11 Диско-диффузионный метод определения чувствительности *Campylobacter jejuni* и *coli*

В соответствии с рекомендациями EUCAST при определении чувствительности *Campylobacter jejuni* и *coli* необходимо следовать следующей методике (Таблица 1.16).

Таблица 1.16 Параметры диско-диффузионного метода при определении чувствительности *Campylobacter jejuni* и *coli*

Этапы исследования	Параметры
Питательная среда	Агар Мюллера-Хинтон с добавлением 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П). Чашки с агаром МХ-П должны быть подсушены перед инокуляцией для уменьшения роевания (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 по МакФарланду.
Инкубация	Микроаэрофильные условия 41±1°C 24 ч В результате инкубации должен появиться рост в виде сплошного газона. При определении чувствительности некоторых изолятов <i>C. coli</i> в течение 24 часов не происходит образование сплошного газона, достаточного для учета результатов. В этом случае следует немедленно продолжить инкубацию и провести учет результатов после 40-48 часов инкубации (в целом). Температура инкубации 41±1°C была выбрана для создания наиболее благоприятных условий для роста <i>Campylobacter</i> spp.
Учет результатов	Стандартные правила учета результатов EUCAST: 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 при осмотре чашки невооруженным глазом с расстояния 30 см.
Контроль качества	<i>Campylobacter jejuni</i> ATCC 33560

Литература

1. [European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical, M., and Infectious, D. \(2000\). Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. Clinical Microbiology and Infection 6, 503-508.](#)
2. [Turnidge, J., Kahlmeter, G., and Kronvall, G. \(2006\). Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. Clin Microbiol Infect 12, 418-425.](#)
3. www.eucast.org
4. [ISO 20776-1:2006 "Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1 : Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases](#)
5. [CLSI, M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.](#)
6. [Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.](#)

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

Критерии интерпретации результатов определения чувствительности бактерий: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Соответствуют критериям EUCAST, Версия 8.0 (<http://www.eucast.org>)

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 8.0) выделены зеленым цветом

Пояснения

1. Интерпретационные таблицы EUCAST содержат пограничные значения МПК (установленные или пересмотренные в 2002-2016 гг.) и соответствующие им пограничные значения диаметров зон подавления роста. Интерпретационные таблицы EUCAST (версия 7.0) 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, выделены желтым цветом. Впервые добавленные или пересмотренные комментарии выделены подчеркиванием. Удаленные комментарии показаны с помощью перечеркнутого шрифта.

2. ФК/ФД (не видоспецифические) пограничные значения перечислены на последней странице.

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

5. Таблицы пограничных значений МПК и диаметров зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности бактерий к антимикробным препаратам (часть II, раздел 2) также представлена в виде файла в формате 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. Диаметр зоны подавления роста " $Ч \geq 50$ мм" - произвольно выбранное значение диаметра зоны подавления роста, находящееся за пределами измерений, которое соответствует пограничному значению МПК в тех случаях, когда изоляты "дикого типа" рассматриваются как умеренно-резистентные (означает, что изолятов, полностью чувствительных к данному антибиотику не существует).

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

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

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

10. Согласно международной конвенции для определения МПК используются последовательные двукратные 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 таблицах и документах EUCAST принял решение использовать 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.

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

"НД" - не получено убедительных доказательств эффективности терапии инфекции, вызванной данным микроорганизмом. Отчет может включать значения МПК в сопровождении комментария, но не будет сопровождаться клинической интерпретацией (Ч, УР или R).

НП - не применимо

Ва - в процессе валидации

Рекомендации по использованию таблиц пограничных значений

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)

Питательная среда:

Инокулюм:

Инкубация:

Учет результатов:

Контроль качества:

Параметры метода 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

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

Значения для категории "умеренно-резистентный" не указаны. К категории УР относятся значения, находящиеся в интервале между пограничными значениями категорий Ч и Р. Если пограничные значения категорий Ч и Р равны, то категории УР не существует.

Антибиотик А: нет категории УР
Антибиотик В: УР 4 мг/л, 23-25 мм
Антибиотик G: УР: 1-2 мг/л, 24-29 мм

Антимикробный препарат	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста		Примечание
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Антимикробный препарат А	1 ¹	1 ¹	X	20 ^A	20 ^A	1. Общие комментарии и/или относящиеся к пограничным значениям МПК. 2. Новый комментарий Удаленный комментарий А. Комментарии для пограничных значений ДДМ
Антимикробный препарат В, <i>S. aureus</i>	2	4	Y	26	23	
Антимикробный препарат С	НД	НД		НД	НД	
Антимикробный препарат D	-	-		-	-	
Антимикробный препарат E	Вa	Вa		Вa	Вa	
Антимикробный препарат F (скрининг)	НП	НП	Y	25	25	
Антимикробный препарат G	0,5	2	Z	30	24	

Пограничные значения для скрининга - т.е. для дифференциации изолятов, имеющих и не имеющих механизмы резистентности

Не применимо

Изменения по сравнению с предыдущей версией выделены желтым цветом

В процессе валидации

Пограничные значения не определены. Определение чувствительности проводить не рекомендуется

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

Гиперссылки на пояснительные документы EUCAST

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

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

Таблица 2.1 Критерии интерпретации результатов определения чувствительности бактерий: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм). Изменения по сравнению с версией 2015-02

Версия 2018-03	Изменения (ячейки, содержащие изменения, дополненные или удаленные комментарии) по сравнению с версией 2015- 02 выделены желтым цветом. Измененные комментарии выделены подчеркиванием. Удаленные комментарии отмечены перечеркнутым шрифтом.
Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 8.0) выделены зеленым цветом	
Все таблицы	<ul style="list-style-type: none"> • Добавлены параметры метода определения МПК. • Добавлены пояснения по учету результатов диско-диффузионного метода и дополнительная информация по проведению контроля качества. • Информация о дозировании препаратов перенесены в таблицу "Режимы дозирования". • Добавлена ссылка на пояснительный документ EUCAST по определению чувствительности к АМП для топического применения. • Добавлена ссылка на пояснительный документ EUCAST по определению чувствительности и интерпретации результатов при отсутствии пограничных значений • Добавлена ссылка на пояснительный документ EUCAST по определению чувствительности к цефтобипролу. • Добавлены новые АМП: цефтолозан-тазобактам, далбаванцин, оритаванцин, тедизолид, темоциллин, цефтазидим-авибактам и нитроколин. • Заголовок «Гликопептиды» изменена на «Гликопептиды и липопептиды». • Оксазолидиноны (линезолид и тедизолид) представлены в отдельной секции (линезолид перемещен из секции «Другие антимикробные препараты»). • Комментарии о наличии пограничных значений для отдельных видов перенесены в столбец с названиями АМП. • Показания для применения норфлоксацина добавлены в столбец с названиями антибиотиков. • Погораничные значения для мупироцина перенесены в отдельную таблицу препаратов для топического применения. Строка «Мупироцин» удалена из всех таблиц, кроме таблицы «АМП для топического применения».
Пояснения	<ul style="list-style-type: none"> • Обновлено пояснение 9, касающееся выражения значения МПК. • Обновлено пояснения 3 и 5.

Версия 2018-03	<p>Изменения (ячейки, содержащие изменения, дополненные или удаленные комментарии) по сравнению с версией 2015- 02 выделены желтым цветом.</p> <p>Измененные комментарии выделены подчеркиванием. Удаленные комментарии отмечены перечеркнутым шрифтом.</p>
<p>Enterobacteriaceae (изменение таксономии: Enterobacterales)</p>	<p>Общая информация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Добавлена информация об изменении таксономии. • Добавлены фотографии, иллюстрирующие примеры учета результатов определения чувствительности к фосфомицину диско-диффузионным методом. <p>Новые пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефтобипрол (диаметр зоны подавления роста) и цефтолозан-тазобактам (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Темоциллин (добавлена информация, см. Примечание) • Цефтазидим-авибактам (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Фосфомицин в/в и пероральный (диаметр зоны подавления роста) • Нитроксолин (МПК и диаметр зоны подавления роста) <p>Пересмотренные пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тикарциллин (диаметр зоны подавления роста) • Тикарциллин-клавулановая кислота (диаметр зоны подавления роста) • Цефепим (диаметр зоны подавления роста) • Цефтриаксон (диаметр зоны подавления роста) • Цефуроксим в/в и пероральный (диаметр зоны подавления роста) • Азтреонам (диаметр зоны подавления роста) • Ципрофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Левофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Моксифлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Норфлоксацин (валидирован только при неосложненных ИМП) • Офлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Триметоприм-сульфаметоксазол (диаметр зоны подавления роста) <p>Новые комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины: комментарии 5 и 6 • Цефалоспорины: комментарий 3 и 4 • Аминогликозиды: комментарий 2 • Другие антимикробные препараты: комментарий 1 • Другие антимикробные препараты: комментарии В, С и D <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины: комментарий 5 • Другие антимикробные препараты: комментарий 1-2 и А
<p><i>Pseudomonas</i> spp.</p>	<p>Новые пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефтолозан-тазобактам (МПК и диаметр зоны подавления роста для <i>P. aeruginosa</i>) • Цефтазидим-авибактам (МПК и диаметр зоны подавления роста для <i>P. aeruginosa</i>) <p>Пересмотренные пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефепим (диаметр зоны подавления роста) • Цефтазидим (диаметр зоны подавления роста) • Ципрофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Левофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Колистин (МПК) <p>Новые комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефалоспорины: комментарий 3 • Фторхинолоны: комментарии 1-2 • Другие антимикробные препараты: комментарий 1 <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины: комментарий 3 • Цефалоспорины: комментарии 1-2 (режим дозирования) • Карбапенемы: комментарии 1-2 (режим дозирования) • Другие антимикробные препараты: комментарии 1-2 и А

Версия 2018-03	<p>Изменения (ячейки, содержащие изменения, дополненные или удаленные комментарии) по сравнению с версией 2015- 02 выделены желтым цветом.</p> <p>Измененные комментарии выделены подчеркиванием. Удаленные комментарии отмечены перечеркнутым шрифтом.</p>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Другие antimicrobные препараты: комментарии 2 (режим дозирования) и А
<i>Acinetobacter spp.</i>	<p>Пересмотренные пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дорипенем (диаметр зоны подавления роста) • Левофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Амикацин (диаметр зоны подавления роста) • Триметоприм-сульфаметоксазол (диаметр зоны подавления роста) <p>Новые комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фторхинолоны: комментарий 1 • Другие antimicrobные препараты: комментарий 1 <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Карбапенемы: комментарии 1-2 • Другие antimicrobные препараты: комментарии 1 и А
<i>Staphylococcus spp.</i>	<p>Общая информация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Феноксиметилпенициллин: отдельные строки для <i>S. aureus</i> и коагулазонегативных стафилококков. <p>Новые пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефтобипрол (диаметр зоны подавления роста) • Далбаванцин, оритаванцин и тедизолид (МПК) <p>Пересмотренные пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Скрининг с цефокситином: коагулазонегативные стафилококки - (диаметр зоны подавления роста) • Скрининг с цефокситином: <i>S. epidermidis</i> (диаметр зоны) • Скрининг с цефокситином: <i>S. pseudintermedius</i>: удалено значение диаметра зоны подавления роста, изменено на оксациллин (диаметр зоны). Для пограничных значений МПК цефокситина Примечание 4 заменено на "НП". • Цефтаролин (МПК и диаметр зоны подавления роста). • Цефтаролин (разные пограничные значения при пневмонии и других инфекциях) • Ципрофлоксацин (диаметр зоны - разные пограничные значения для <i>S. aureus</i> и коагулазонегативных стафилококков) • Левофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста - разные пограничные значения для <i>S. aureus</i> и коагулазонегативных стафилококков) • Моксифлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста - разные пограничные значения для <i>S. aureus</i> и коагулазонегативных стафилококков) • Офлоксацин (диаметр зоны подавления роста - разные пограничные значения для <i>S. aureus</i> и коагулазонегативных стафилококков) • Линезолид (диаметр зоны подавления роста) • Мупиरोцин (пограничные значения перенесены в отдельную таблицу препаратов для топического применения; пограничные значения диаметра зоны подавления роста указаны в виде примечания) <p>Новые комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины: комментарии 4 и С • Цефалоспорины: комментарий В • Цефалоспорины: комментарий 6/Е • Гликопептиды и липопептиды: комментарий 2, 3 и 4 • Оксазолидиноны: комментарий 1 и В <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины: комментарии 1А и В • Цефалоспорины: комментарии 1/А, 2 (добавлен режим дозирования), 3 (добавлен тесС) и В • Фторхинолоны: комментарии 2 и 3 (добавлен режим дозирования) • Аминогликозиды: комментарии 1 и 2 • Гликопептиды: комментарий 2 удален из рекомендаций по определению чувствительности коагулазонегативных стафилококков к тейкопланину. • Макролиды: комментарий 2 • Тетрациклины: комментарий 2 • Другие antimicrobные препараты: комментарии 1, 2, 3 и 4/В (комментарий перенесен в таблицу препаратов для топического применения)

Версия 2018-03	Изменения (ячейки, содержащие изменения, дополненные или удаленные комментарии) по сравнению с версией 2015- 02 выделены желтым цветом. Измененные комментарии выделены подчеркиванием. Удаленные комментарии отмечены перечеркнутым шрифтом.
<i>Enterococcus</i> spp.	<p>Новые пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ципрофлоксацин (диаметр зоны подавления роста) • Левофлоксацин (диаметр зоны подавления роста) <p>Новые комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины: комментарий 2 • Другие антимикробные препараты: комментарий 1 <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аминогликозиды: комментарий 3/В (пересмотрено скрининговое пограничное значение диаметра зоны подавления роста) • Гликопептиды: комментарий А • Тетрациклины: комментарий 1 • Пояснение к рисунку внизу таблицы (определение чувствительности к ванкомицину)
Стрептококки групп А, В, С и G	<p>Новые пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Далбаванцин (МПК) • Оритаванцин (МПК) • Тедизолид (МПК) <p>Пересмотренные пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Левофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Моксифлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) <p>Новые комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гликопептиды и липопептиды: комментарий 1, 2, 3, А • Оксазолидиноны: комментарий 1, 2, А <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины: комментарий 2 • Макролиды: комментарий 2 • Тетрациклины: комментарий 2 • Другие антимикробные препараты: комментарий 1, 2 <p>Удаленные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гликопептиды и липопептиды: комментарий В
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<p>Общая информация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Скрининг резистентности к бета-лактамам: схема вместо дополнительной таблицы (без изменения алгоритма исследования) <p>Пересмотренные пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Левофлоксацин (диаметр зоны подавления роста) • Норфлоксацин: скрининг (диаметр зоны подавления роста) <p>Удаленные пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ципрофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Офлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины: комментарий 2 • Макролиды: комментарий 1-2 • Фторхинолоны: комментарий 1 (добавлен режим дозирования) и В • Гликопептиды и липопептиды: комментарий 1 <p>Удаленные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефалоспорины: комментарий 1 • Карбапенемы: комментарий 2 • Фторхинолоны: комментарии 1 и 3 предыдущей версии • Гликопептиды и липопептиды: комментарий А

Версия 2018-03	<p>Изменения (ячейки, содержащие изменения, дополненные или удаленные комментарии) по сравнению с версией 2015- 02 выделены желтым цветом.</p> <p>Измененные комментарии выделены подчеркиванием. Удаленные комментарии отмечены перечеркнутым шрифтом.</p>
Стрептококки группы Viridans	<ul style="list-style-type: none"> • Добавлена информация о видах, включенных в группу Viridans Новые пограничные значения • Далбаванцин (МПК) • Оритаванцин (МПК) • Тедизолид (МПК) Пересмотренные пограничные значения • Левофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста, изменено на НД) • Моксифлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста, изменено на НД) Новые комментарии • Гликопептиды и липопептиды: комментарии 1, 2, 3 и А • Оксазолидиноны: комментарий А Пересмотренные комментарии • Макролиды: комментарий 1 Удаленные комментарии • Карбапенемы: комментарий 1 • Гликопептиды и липопептиды: комментарий В
<i>Haemophilus influenzae</i>	<p>Общая информация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Объясняется возможность использования пограничных значения для <i>H. parainfluenzae</i> • Удалены рекомендации по использованию контрольного штамма <i>Haemophilus influenzae</i> NCTC 8468 • Пиперациллин-тазобактам: добавлено примечание В • Скрининг резистентности к бета-лактамам: схема вместо дополнительной таблицы (без изменения алгоритма исследования) <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефепим (диаметр зоны подавления роста) • Цефиксим (диаметр зоны подавления роста) • Цефотаксим (диаметр зоны подавления роста) • Цефтаролин (диаметр зоны подавления роста) • Цефтриаксон (диаметр зоны подавления роста) • Ципрофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Левофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Моксифлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Офлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Азитромицин (МПК) • Кларитромицин (МПК) • Эритромицин (МПК и диаметр зоны подавления роста) • Рокситромицин (МПК) • Телитромицин (МПК) <p>Новые комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины: комментарий 2 • Макролиды: комментарий 1/А <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллины: комментарий 1 <p>Удаленные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефалоспорины: комментарий • Карбапенемы: комментарий 2 • Фторхинолоны: комментарий 1 и 2

Версия 2018-03	Изменения (ячейки, содержащие изменения, дополненные или удаленные комментарии) по сравнению с версией 2015- 02 выделены желтым цветом. Измененные комментарии выделены подчеркиванием. Удаленные комментарии отмечены перечеркнутым шрифтом.
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<p>Общая информация</p> <ul style="list-style-type: none"> Удалены рекомендации по использованию контрольного штамма <i>Haemophilus influenzae</i> NCTC 8468 <p>Пересмотренные пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> Ципрофлоксацин (диаметр зоны подавления роста) Левифлоксацин (диаметр зоны подавления роста) <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> Карбапенемы: комментарий 1 <p>Пересмотренные пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> Ципрофлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) Левифлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) Моксифлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста) Офлоксацин (МПК и диаметр зоны подавления роста)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<p>Общая информация</p> <ul style="list-style-type: none"> Обновлена общая информация по определению чувствительности Общий комментарий по дозировкам добавлен в верхнюю часть таблицы <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> Пенициллины: комментарий 1 <p>Удаленные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> Макролиды: комментарий 1 Тетрациклины: комментарий 1 предыдущей версии
<i>Neisseria meningitidis</i>	<p>Общая информация</p> <ul style="list-style-type: none"> Показание для меропенема перенесено из комментариев в столбец с названием АМП
<i>Pasteurella multocida</i>	<p>Пересмотренные пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> Амоксициллин (диаметр зоны подавления роста) <p>Удаленные пограничные значения</p> <ul style="list-style-type: none"> Ампициллин (диаметр зоны подавления роста) <p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> Пенициллины: комментарий А
<i>Aerococcus sanguinicola</i> и <i>urinae</i>	<ul style="list-style-type: none"> Добавлена новая таблица
<i>Kingella kingae</i>	<ul style="list-style-type: none"> Добавлена новая таблица
<i>Aeromonas</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> Добавлена новая таблица
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<p>Пересмотренные комментарии</p> <ul style="list-style-type: none"> Комментарий 1
Антимикробные препараты для топического применения	<ul style="list-style-type: none"> Таблица перенесена из раздела пояснительных документов в таблицы пограничных значений. Обновленные пограничные значения выделены желтым цветом.
Антимикробные препараты для топического применения	<ul style="list-style-type: none"> Добавлена новая таблица
ФК/ФД (не видоспецифические) пограничные значения	<ul style="list-style-type: none"> Добавлена новая таблица
Режимы дозирования	<ul style="list-style-type: none"> Добавлена новая таблица

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

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1; для мециллинама и фосфомицина используется метод разведений в агаре)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5x10⁵ 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, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 8.0) выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35±1°C, 18±2ч
Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают сверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента дисков с комбинациями бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

*** 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 Enterobacterales.**

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин	-	-	-	-	-	1/А. Изоляты <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> "дикого типа" и некоторых других видов Enterobacteriaceae, не продуцирующие бета-лактамазы, могут расцениваться как чувствительные к аминопенициллинам.
Ампициллин	8 ¹	8	10	14 ^{А,В}	14 ^В	2. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама - 4 мг/л.
Ампициллин-сульбактам	8 ^{1,2}	8 ²	10-10	14 ^{А,В}	14 ^В	3. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л.
Амоксициллин	8 ¹	8	-	Примечание ^С	Примечание ^С	4. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л.
Амоксициллин-клавулановая кислота	8 ^{1,3}	8 ³	20-10	19 ^{А,В}	19 ^В	5. <u>Пограничные значения – в процессе обсуждения.</u>
Амоксициллин-клавулановая кислота (только при неосложненных ИМП)	32 ^{1,3}	32 ³	20-10	16 ^{А,В}	16 ^В	6. <u>Референтный метод определения чувствительности к мециллинаму - метод разведений в агаре.</u>
Пиперациллин	8	16	30	20	17	В. Не следует учитывать тонкий рост внутри зоны подавления роста, который может выявляться при использовании некоторых партий агара Мюллера-Хинтон.
Пиперациллин-тазобактам	8 ⁴	16 ⁴	30-6	20	17	С. Чувствительность оценивается по ампициллину.
Тикарциллин	8	16	75	23	20	Д. При определении чувствительности <i>E. coli</i> отдельные колонии внутри зоны подавления роста не учитывают.
Тикарциллин-клавулановая кислота	8 ³	16 ³	75-10	23	20	
Темоциллин	Примечание ^С	Примечание ^С		Примечание ^С	Примечание ^С	
Феноксиметилпенициллин	-	-	-	-	-	
Оксациллин	-	-	-	-	-	
Клоксациллин	-	-	-	-	-	
Диклоксациллин	-	-	-	-	-	
Флуклоксациллин	-	-	-	-	-	
Мециллинам (только при неосложненных ИМП) <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. и <i>P. mirabilis</i>	8 ⁶	8 ⁶	10	15 ^Д	15 ^Д	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор	-	-		-	-	<p>1. Пограничные значения для цефалоспоринов в большинстве случаев позволяют выявить клинически значимые механизмы резистентности (включая продукцию ESBL и AmpC). Однако, при использовании этих пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие ESBL, могут быть отнесены к категориям Ч или УР к цефалоспорином III-IV. В связи с этим выявление ESBL является рекомендуемым. <u>В случае выявления продукции ESBL отчет о результате определения чувствительности должен включать комментарий о вероятной нечувствительности изолята ко всем цефалоспорином</u>, поскольку, во-первых, рутинное определение МПК (или зон подавления роста) данных препаратов для ESBL-продуцирующих изолятов может быть недостаточно точным, особенно в области пограничных значений, и, во-вторых, имеющиеся данные не позволяют однозначно судить о том, что использование цефалоспоринов (по крайней мере в виде монотерапии) является эффективным в случае инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами ESBL.</p> <p>2. Сравнение МПК цефокситина с эпидемиологической точкой отсечения (ECOFF) для изолятов "дикого типа" (8 мг/л) имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность для выявления AmpC-продуцирующих энтеробактерий, так как повышение МПК цефокситина может наблюдаться и в других случаях: при нарушении проницаемости клеточной стенки и при продукции некоторых карбапенемаз. В типичных случаях изоляты, не продуцирующие AmpC, относятся к "дикому типу", а продуценты плазмидно-кодируемых AmpC или гиперпродуценты хромосомных AmpC - к "недикому типу".</p> <p>3. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация авибактама - 4 мг/л.</p> <p>4. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л.</p> <p>5. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (4,5 г x 3 р/сут) и применимы только для <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i> и <i>Klebsiella</i> spp.</p>
Цефадроксил (только при неосложненных ИМП)	16	16	30	12	12	
Цефалексин (только при неосложненных ИМП)	16	16	30	14	14	
Цефазолин	-	-		-	-	
Цефепим	1	4	30	27	24	
Цефиксим (только при неосложненных ИМП)	1	1	5	17	17	
Цефотаксим	1	2	5	20	17	
Цефокситин (скрининг) ²	НП	НП	30	19	19	
Цефподоксим (только при неосложненных ИМП)	1	1	10	21	21	
Цефтаролин	0,5	0,5	5	23	23	
Цефтазидим	1	4	10	22	19	
Цефтазидим-авибактам	8 ³	8 ³	10-4	13	13	
Цефтибутен (только при ИМП)	1	1	30	23	23	
Цефтобипрол	0,25	0,25	5	23	23	
Цефтолозан-тазобактам	1 ⁴	1 ⁴	30-10	23	23	
Цефтриаксон	1	2	30	25	22	
Цефуроским в/в ⁵ , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i>	8	8	30	19	19	
Цефуроским перорально (только при неосложненных ИМП)	8	8	30	19	19	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем	1	2	10	24	21	<p>1. Пограничные значения для карбапенемов в большинстве случаев позволяют выявить клинически значимые механизмы резистентности (включая продукцию различных карбапенемаз). Однако при использовании этих пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие карбапенемазы, могут быть отнесены к категориям Ч и УР. В связи с этим, а также учитывая особое значение карбапенемаз и тенденцию роста их распространенности (в основном среди нозокомиальных штаммов), выявление продукции карбапенемаз является рекомендуемым для всех изолятов с МПК меропенема >0,125 мг/л (зоной подавления роста <28 мм) или МПК эртапенема >0,125 мг/л (зоной подавления роста <25 мм). <u>В случае выявления продукции карбапенемаз отчет о результате определения чувствительности должен включать комментарий о возможной нечувствительности изолята ко всем карбапенемам</u>, поскольку, во-первых, рутинное определение МПК (или зон подавления роста) карбапенемов для карбапенемазопродуцирующих изолятов может быть недостаточно точным и воспроизводимым, особенно в области пограничных значений, и, во-вторых, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют однозначно судить о том, что использование карбапенемов (по крайней мере, в виде монотерапии) является эффективным в случае инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами карбапенемаз.</p> <p>2. Резистентность низкого уровня является характерной для видов <i>Morganella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. и <i>Providencia</i> spp.</p>
Эртапенем	0,5	1	10	25	22	
Имипенем ²	2	8	10	22	16	
Меропенем	2	8	10	22	16	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам ¹	1	4	30	26	21	1. Пограничные значения для азтреонама в большинстве случаев позволяют выявить клинически значимые механизмы резистентности (включая продукцию ESBL). Однако при использовании этих пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие ESBL, могут быть отнесены к категориям Ч или УР к азтреонаму. В связи с этим выявление ESBL является рекомендуемым. <u>В случае выявления продукции ESBL отчет о результате определения чувствительности должен включать комментарий о возможной нечувствительности изолята к азтреонаму</u> , поскольку, во-первых, рутинное определение МПК (или зон подавления роста) азтреонама для ESBL-продуцирующих изолятов может быть недостаточно точным и воспроизводимым, особенно в области пограничных значений, и, во-вторых, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют однозначно судить о том, что использование азтреонама (по крайней мере, в виде монотерапии) является эффективным в случае инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами ESBL.

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	0,25	0,5	5	26	24	1. Клинические данные свидетельствуют о низкой эффективности ципрофлоксацина при лечении системных инфекций, вызванных изолятами <i>Salmonella</i> spp. с резистентностью низкого уровня к ципрофлоксацину (МПК>0,06 мг/л). В большинстве случаев это касается инфекций, вызванных <i>Salmonella</i> Typhi. Имеются данные о низкой эффективности терапии инфекций, вызванных и другими представителями рода <i>Salmonella</i> . А. Определение чувствительности с использованием диска с ципрофлоксацином, 5 мкг не позволяет надежно выявить резистентность низкого уровня у <i>Salmonella</i> spp. Для скрининга резистентности к ципрофлоксацину следует использовать диск с пefлоксацином, 5 мкг. Примечание В. В. Чувствительность <i>Salmonella</i> spp. к ципрофлоксацину может быть оценена на основании результатов скрининга с пefлоксацином диско-диффузионным методом.
Ципрофлоксацин, <i>Salmonella</i> spp. ¹	0,06	0,06		ПримечаниеА	ПримечаниеА	
Пефлоксацин (скрининг), <i>Salmonella</i> spp. ¹	НП	НП	5	24 ^В	24 ^В	
Левифлоксацин	0,5	1	5	23	19	
Моксифлоксацин	0,25	0,25	5	22	22	
Норфлоксацин (только при неосложненных ИМП)	0,5	1	10	22	19	
Офлоксацин	0,25	0,5	5	24	22	
Налидиксовая кислота (скрининг), <i>Salmonella</i> spp. ^{2С}	Примечание2	Примечание 2	30	ПримечаниеС	ПримечаниеС	2/С.Терапия инфекций, вызванных штаммами <i>Salmonella</i> spp. с МПК налидиксовой кислоты >16 мг/л (зоной подавления роста <16 мм), с использованием фторхинолонов может быть неэффективной. Скрининг с налидиксовой кислотой, позволяет выявлять устойчивость низкого уровня к фторхинолонам, связанную с мутациями в мишени (GyrA), однако не позволяет выявлять некоторые плазмидно-опосредованные механизмы резистентности к ципрофлоксацину.

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Амикацин	8	16	30	18	15	1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз аминогликозидов, назначаемых 1 раз в сутки. Наиболее часто аминогликозиды используются в комбинации с бета-лактамами препаратами. 2. Для <i>Plesiomonas shigelloides</i> данные пограничные значения не применимы вследствие низкой природной чувствительности данного вида к аминогликозидам.
Гентамицин	2	4	10	17	14	
Нетилмицин	2	4	10	15	12	
Тобрамицин	2	4	10	17	14	

Enterobacteriaceae

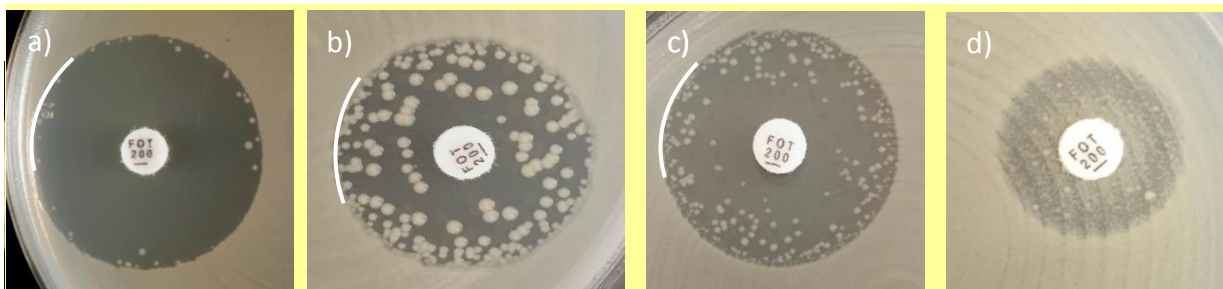
Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным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

Макролиды, линкозамиды и стрептограминны	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин ¹	-	-		-	-	1. Азитромицин используется при лечении инфекций, вызванных <i>Salmonella</i> Typhi (МПК ≤16 мг/л для изолятов "дикого типа") и <i>Shigella</i> spp.
Кларитромицин	-	-		-	-	
Эритромицин	-	-		-	-	
Рокситромицин	-	-		-	-	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	4 ³	8 ³	30	14 ^B	11 ^B	3/В. Пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S27). Изоляты, чувствительные к тетрациклину, также рассматриваются, как чувствительные к доксициклину. Некоторые изоляты, умеренно резистентные или резистентные к тетрациклину, могут сохранять чувствительность к доксициклину.
Тетрациклин	4 ³	8 ³	30	15 ^B	12 ^B	
Миноциклин	-	-		-	-	1. Тигециклин имеет сниженную активность в отношении <i>Morganella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. и <i>Providencia</i> spp. 2. Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования. А. Значения диаметров зон подавления роста валидированы только для <i>E. coli</i> . Для других представителей семейства Enterobacteriaceae, следует использовать только метод определения МПК.
Тигециклин ¹	1 ²	2 ²	15	18 ^A	15 ^A	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	8	8	30	17	17	<p>1. МПК колистина следует определять только методом микроразведений в бульоне. Для контроля качества определения чувствительности к колистину необходимо использовать два контрольных штамма: чувствительный (<i>E. coli</i> ATCC 25922 или <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853) и резистентный <i>E. coli</i> NCTC 13846 (<i>mcr-1</i> положительный) к колистину.</p> <p>2. Референтным методом определения чувствительности к фосфомицину является метод разведений в агаре. Для определения МПК фосфомицина среда должна содержать глюкозо-6-фосфат в конечной концентрации 25 мг/л. При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкции производителя.</p> <p>3. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.</p> <p>A. Следует использовать только метод определения МПК.</p> <p>B. Диск с фосфомицином (200 мкг) должен содержать 50 мкг глюкозо-6-фосфата.</p> <p>C. Пограничные значения диаметра зоны подавления роста применимы только для <i>E. coli</i>. Для определения чувствительности других энтеробактерий необходимо использовать метод определения МПК.</p> <p>D. Не следует учитывать изолированные колонии внутри зоны подавления роста (см. рисунок ниже).</p>
Колистин ¹	2	2		Примечание ^A	Примечание ^A	
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в	32 ²	32 ²	200 ^B	24 ^{C,D}	24 ^{C,D}	
Фосфомицин перорально (только при неосложненных ИМП)	32 ²	32 ²	200 ^B	24 ^{C,D}	24 ^{C,D}	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП), <i>E. coli</i>	64	64	100	11	11	
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП), <i>E. coli</i>	16	16	30	15	15	
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	2	4	5	18	15	
Триметоприм-сульфаметоксазол ³	2	4	1,25-23,75	14	11	



Варианты зоны подавления роста при определении чувствительности *Escherichia coli* к фосфомицину.

а-с) Отдельные колонии в зоне подавления росте не учитываются. Измерение проводится по внешнему краю зоны.

д) Зона подавления роста отсутствует.

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

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1; для фосфомицина используется метод разведений в агаре)

Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон

Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл

Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 ч

Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост.

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, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 8.0) выделены зеленым цветом

Параметры диско-диффузионного метода

Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон

Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда

Инкубация: Обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 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.

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, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин	-	-	-	-	-	1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (см. таблицу «Режимы дозирования») (4 г x 4 раза в сутки в комбинации с тазобактамом или без него). 2. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л. 3. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (см. таблицу «Режимы дозирования»). 4. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л.
Ампициллин	-	-	-	-	-	
Ампициллин-сульбактам	-	-	-	-	-	
Амоксициллин	-	-	-	-	-	
Амоксициллин-клавулановая кислота	-	-	-	-	-	
Пиперациллин ¹	16	16	30	18	18	
Пиперациллин-тазобактам ¹	16 ²	16 ²	30-6	18	18	
Тикарциллин ³	16	16	75	18	18	
Тикарциллин-клавулановая кислота ³	16 ⁴	16 ⁴	75-10	18	18	
Темоциллин	-	-	-	-	-	
Феноксиметилпенициллин	-	-	-	-	-	
Оксациллин	-	-	-	-	-	
Клоксациллин	-	-	-	-	-	
Диклоксациллин	-	-	-	-	-	
Флуоксациллин	-	-	-	-	-	
Мециллинам (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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор	-	-		-	-	1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (см. таблицу "Режимы дозирования") (2 г х 3 раза в сутки). 2. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (см. таблицу "Режимы дозирования") (2 г х 3 раза в сутки). 3. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация авибактама - 4 мг/л. 4. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л.
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		-	-	
Цефазолин	-	-		-	-	
Цефепим ¹	8	8	30	21	21	
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	-	-		-	-	
Цефокситин	НП	НП		НП	НП	
Цефподоксим	-	-		-	-	
Цефтаролин	-	-		-	-	
Цефтазидим ²	8	8	10	17	17	
Цефтазидим-авибактам, <i>P. aeruginosa</i>	8 ³	8 ³	10-4	17	17	
Цефтибутен	-	-		-	-	
Цефтобипрол	НД	НД		НД	НД	
Цефтолозан-тазобактам, <i>P. aeruginosa</i>	4 ⁴	4 ⁴	30-10	24	24	
Цефтриаксон	-	-		-	-	
Цефуроским в/в	-	-		-	-	
Цефуроским 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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем ¹	1	2	10	25	22	1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (см. таблицу "Режимы дозирования") (1 г в течение 4 ч х 3 раза в сутки). 2. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (см. таблицу "Режимы дозирования") (1 г х 4 раза в сутки).
Эртапенем	-	-		-	-	
Имипенем ²	4	8	10	20	17	
Меропенем	2	8	10	24	18	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	1	16	30	50	16	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин ¹	0,5	0,5	5	26	26	1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (см. таблицу «Режимы дозирования»). 2. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (см. таблицу «Режимы дозирования»).
Левифлоксацин ²	1	1	5	22	22	
Моксифлоксацин	-	-	-	-	-	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Амикацин	8	16	30	18	15	1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз аминогликозидов, назначаемых 1 раз в сутки. Наиболее часто аминогликозиды используются в комбинации с бета-лактамами препаратами.
Гентамицин	4	4	10	15	15	
Нетилмицин	4	4	10	12	12	
Тобрамицин	4	4	10	16	16	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Далбаванцин	-	-	-	-	-	
Оритаванцин	-	-	-	-	-	
Тейкопланин	-	-	-	-	-	
Телаванцин	-	-	-	-	-	
Ванкомицин	-	-	-	-	-	

Макролиды, линкозамиды и стрептограммины	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	-	-	-	-	-	
Кларитромицин	-	-	-	-	-	
Эритромицин	-	-	-	-	-	
Рокситромицин	-	-	-	-	-	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	-	-	-	-	-	
Тетрациклин	-	-	-	-	-	
Миноциклин	-	-	-	-	-	
Тигециклин	-	-	-	-	-	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	-	-		-	-	
Колистин ¹	2	2		Примечание ^А	Примечание ^А	1. МПК колистина следует определять только методом микроразведений в бульоне. Для контроля качества определения чувствительности к колистину необходимо использовать два контрольных штамма: чувствительный (<i>E. coli</i> ATCC 25922 или <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853) и резистентный <i>E. coli</i> NCTC 13846 (mcr-1 положительный) к колистину. 2. Рефертный метод определения чувствительности к фосфомицину - метод разведений в агаре. Для определения МПК фосфомицина среда должна содержать глюкозо-6-фосфат в конечной концентрации 25 мг/л. При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкции производителя. Для терапии инфекций, вызванных изолятами "дикого типа" (ECOFF: МПК 128 мг/л) соответствующее значения диаметра зоны подавления роста 12 мм (нагрузка диска и рекомендации по учету результатов см. <i>E. coli</i>), используются комбинации фосфомицина и других антимикробных препаратов. А. Следует использовать только метод определения МПК (только метод микроразведений в бульоне).
Полимиксин В	2	4		Примечание ^А	Примечание ^А	Пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S27).
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в ²	-	-		-	-	
Фосфомицин перорально ²	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-		-	-	

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

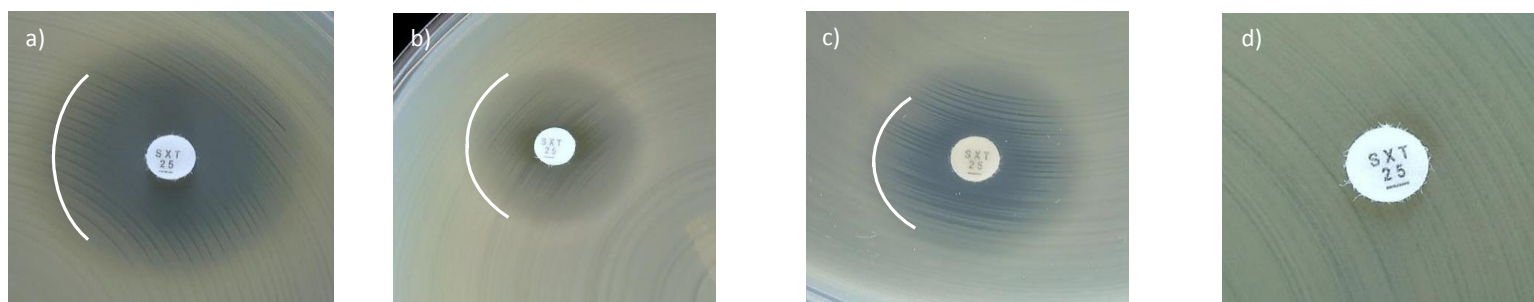
Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

В настоящее время пограничные значения EUCAST установлены только для триметоприма-сульфаметоксазола. [Дополнительная информация - см. Пояснительный документ EUCAST](#)

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 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.
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922.

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Чашку Петри помещают сверху дном на темную поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете (см. ниже)).
Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Триметоприм-сульфаметоксазол ^{1,2}	4	4	1,25-23,75	16 ^A	16 ^A	<p>1. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.</p> <p>2. <u>Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз: как минимум 0,24 г триметоприма и 1,2 г сульфаметоксазола два раза в сутки.</u></p> <p><u>A. Если диаметр зоны подавления роста ≥ 16 мм, изолят расценивается как чувствительный, при этом тонкий рост внутри зоны подавления роста не учитывается. Плотность роста внутри зоны подавления роста может варьировать от легкой валеобразной до достаточно выраженной (см. рисунок ниже).</u></p>



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

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

д) Рост до края диска и нет признаков подавления роста (зона подавления роста отсутствует). Изолят рассматривается как резистентный.

Stenotrophomonas maltophilia

Stenotrophomonas maltophilia – микроорганизм, широко распространенный в окружающей среде. Выделение его из клинического материала пациентов чаще всего свидетельствует о колонизации, однако в редких случаях *S. maltophilia* может являться причиной развития инфекций, особенно у пациентов с иммуносупрессией или муковисцидозом.

Резистентность к АМП

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

Терапия

Триметоприм-сульфаметоксазол является препаратом с наиболее подтвержденной клинической активностью и единственным препаратом, для которого установлены пограничные значения EUCAST (чувствительный ≤ 4 мг/л, резистентный > 4 мг/л).

Если триметоприм-сульфаметоксазол не может быть использован для терапии из-за резистентности штаммов или, что встречается более часто, непереносимости сульфонида, выбор терапии становится проблематичным. В этих случаях возможно применение различных комбинаций антимикробных препаратов, включающих тикарциллин-клавуланат, миноциклин, тигециклин, колистин, хлорамфеникол и цефалоспорины [5].

Согласно данным опубликованных клинических случаев, хорошей клинической эффективностью обладают фторхинолоны (при системных инфекциях, вызванных *S. maltophilia*, клиническая эффективность терапии фторхинолонами отмечена в 81,4% из 43 случаев по сравнению с 81,7% из 60 случаев терапии триметопримом-сульфаметоксазолом). Левофлоксацин и

моксифлоксацин более активны *in vitro*, чем ципрофлоксацин. Кроме того, *in vitro*, обнаружен синергизм между рядом β -лактамов и ципрофлоксацином при МПК ципрофлоксацина ≤ 16 мг/л [10, 14, 15, 18]. Теоретическое обоснование и данные *in vitro* исследований, позволяют предполагать возможную активность азтреонама в комбинации с препаратами, содержащими клавуланат

(амоксциллин-клавуланат или тикарциллин-клавуланат [7, 11]. Однако, клинические наблюдения, подтверждающие эти результаты, полученные *in vitro*, крайне ограничены [4,6].

Определение чувствительности к АМП

Определение чувствительности *S. maltophilia* затруднительно, так как на результаты оказывает существенное влияние температура инкубации, используемые среды и методика исследования (разведения в агаре, микроразведения в бульоне, диско-диффузионный метод, метод градиентной диффузии) [1, 2, 8,9, 12, 13, 16,19]. Результаты определения чувствительности, за исключением ко-тримоксазола, должны оцениваться с осторожностью, так как нет доказательств взаимосвязи между результатами определения чувствительности и клиническими 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 и методом градиентной диффузии [8,12,13,16]. Следует учитывать зону подавления 80% видимого роста.

Литература

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

Таблица 2.5. *Burkholderia cepacia* complex. Определения чувствительности

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

Пояснение
<p><i>B. cepacia</i> complex (ВСС) – 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.</p>
<p>Резистентность к АМП Бактерии группы ВСС резистентны ко многим антимикробным препаратам. Отсутствие локусов для связывания на липополисахаридах (клеточной стенки) является причиной их природной резистентности к катионоактивным антимикробным препаратам, полимиксином и аминогликозидам [5]. Изоляты ВСС также могут быть резистентны ко многим или всем доступным β-лактамам препаратами 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 тетрациклину, хлорамфениколу и ципрофлоксацину [9]. Возможное присутствие этих механизмов резистентности означает, что полирезистентность бактерий группы ВСС является широко распространенным явлением. Результаты одного из исследований свидетельствуют, что 50% изолятов были резистентны <i>in vitro</i> ко всем 10 из протестированных АМП, которые широко используются на практике [10].</p>
<p>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 <i>B. cepacia</i> complex, у пациентов с муковисцидозом. Врач должен оценивать каждого пациента индивидуально, принимая во внимание результаты определения чувствительности выделенного изолята к АМП, полученные <i>in vitro</i>, предшествующие клинические наблюдения и свой собственный опыт [11]. К сожалению, в настоящее время нет достаточного количества доказательств взаимосвязи между результатами определения чувствительности <i>in vitro</i> ко всем специфичным АМП и клиническими исходами. Возможно, это связано с несоответствием между экспрессией механизмов резистентности <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> в связи с известной способностью бактерий группы ВСС к формированию биопленки <i>in vivo</i>, а также к проникновению и выживанию внутри эпителиальных клеток и макрофагов [12]. В связи с тем, что при инфекциях, вызванных бактериями группы ВСС, 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.</p>
<p>Определение чувствительности к АМП В настоящее время невозможно установить пограничные значения МПК для ВСС так как: Нет оснований для установления взаимосвязи между МПК и клиническими исходами. Бактерии группы ВСС часто обнаруживаются в составе смешанных инфекций. Значения МПК для клинически значимых антимикробных препаратов находятся в широком диапазоне, в том числе включающим неспецифические факрмакодинамические пограничные концентрации. Поэтому значения эпидемиологической пограничной концентрации не может использоваться ни для выделения популяции дикого типа, ни для разграничения популяции на чувствительную и резистентную. Выбор методологии определения чувствительности к антимикробным препаратам 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. Выявлен 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)).</p>
<p>Рекомендации Поскольку 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 ВСС для выбора антимикробного препарата для терапии инфекций, вызванных данным возбудителем.</p>

***Burkholderia cepacia* complex**

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. Mahenthalingam, 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[pil]; 10.1099/ijs.0.65634-0 [doi].
3. Vanlaere, E., A. Baldwin, D. Gevers, D. Henry, B. E. De, J. J. Lipuma, E. Mahenthalingam, 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 [pil];10.1099/ijs.0.001123-0 [doi].
4. Mahenthalingam, 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 [pil];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 [pil];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 [pil];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 [pil];10.1111/j.1462-5822.2006.00724.x [doi].

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

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 8.0) выделены зеленым цветом

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост.
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают сверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин	-	-		-	-	1. Определение чувствительности <i>Acinetobacter</i> spp. к пенициллинам не обеспечивает получения достоверных результатов. В большинстве случаев <i>Acinetobacter</i> spp. резистентны к пенициллинам.
Ампициллин	-	-		-	-	
Ампициллин-сульбактам	8/4 ²	16/8 ²	10/10	15 ^A	12 ^A	2/A. Пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S24). Большинство изолятов <i>Acinetobacter</i> spp. резистентны к ампициллину. При наличии чувствительности сульбактам-содержащие препараты могут использоваться в максимально высоких дозах, обычно в комбинации с другими антибиотиками.
Сульбактам	4 ³	8 ³		-	-	
Амоксициллин	-	-		-	-	
Амоксициллин-клавулановая кислота	-	-		-	-	
Пиперациллин	НД	НД		НД	НД	
Пиперациллин-тазобактам	НД	НД		НД	НД	
Тикарциллин	НД	НД		НД	НД	
Тикарциллин-клавулановая кислота	НД	НД		НД	НД	
Темоциллин	-	-		-	-	
Феноксиметилпенициллин	-	-		-	-	
Оксациллин	-	-		-	-	
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуклоксациллин	-	-		-	-	
Мециллинам (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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор	-	-		-	-	1/A. EUCAST не рекомендует проводить определение чувствительности <i>Acinetobacter</i> spp. к цефалоспорином, учитывая их низкую природную активность в отношении большинства представителей данного рода. Ниже представлены пограничные значения для цефепима, рекомендуемые CLSI (документ M100-S27). В случае выявления чувствительности <i>in vitro</i> цефалоспорины могут использоваться в максимально высоких дозах в комбинации с другими антибиотиками.
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		-	-	
Цефазолин	-	-		-	-	
Цефепим	8 ¹	16 ¹	30	18 ^A	15 ^A	
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	-	-		-	-	
Цефокситин	-	-		-	-	
Цефподоксим	-	-		-	-	
Цефтаролин	-	-		-	-	
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтазидим-авибактам	-	-		-	-	
Цефтибутен	-	-		-	-	
Цефтобипрол	-	-		-	-	
Цефтолозан-тазобактам	-	-		-	-	
Цефтриакон	-	-		-	-	
Цефуросксим в/в	-	-		-	-	
Цефуросксим 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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем ¹	1	2	10	24	21	1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (см. таблицу "Режимы дозирования").
Эртапенем	-	-		-	-	
Имипенем ²	2	8	10	23	17	2. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (см. таблицу "Режимы дозирования").
Меропенем	2	8	10	21	15	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	-	-		-	-	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин ¹	1	1	5	21	21	1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз (см. таблицу «Режимы дозирования»).
Левофлоксацин	0,5	1	5	23	20	
Моксифлоксацин	-	-		-	-	
Налидиксовая кислота (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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Амикацин	8	16	30	19	17	1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при использовании высоких доз аминогликозидов, назначаемых 1 раз в сутки. Наиболее часто аминогликозиды используются в комбинации с бета-лактамами препаратами.
Гентамицин	4	4	10	17	17	
Нетилмицин	4	4	10	16	16	
Тобрамицин	4	4	10	17	17	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Далбаванцин	-	-		-	-	
Оритаванцин	-	-		-	-	
Тейкопланин	-	-		-	-	
Телаванцин	-	-		-	-	
Ванкомицин	-	-		-	-	

Макролиды, линкозамиды и стрептограммы	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	-	-		-	-	
Кларитромицин	-	-		-	-	
Эритромицин	-	-		-	-	
Рокситромицин	-	-		-	-	
Телитромицин	-	-		-	-	
Клиндамицин	-	-		-	-	
Хинупристин-далфопристин	-	-		-	-	

Тетрациклины, глицилциклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	-	-		-	-	
Миноциклин	НД	НД		НД	НД	1. В настоящее время значение эпидемиологической точки отсечения (ECOFF) для изолятов <i>A. baumannii</i> «дикого типа» не определено EUCAST. До 2016 года значение эпидемиологической точки отсечения для изолятов «дикого типа» было установлено на уровне 1 мг/л.
Тетрациклин	-	-		-	-	
Тигециклин ¹	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	-	-		-	-	1. МПК колистина следует определять только методом микроразведений в бульоне. Для контроля качества определения чувствительности к колистину необходимо использовать два контрольных штамма: чувствительный (<i>E. coli</i> ATCC 25922 или <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853) и резистентный <i>E. coli</i> NCTC 13846 (mcr-1 положительный) к колистину. 2. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму. А. Следует использовать только метод определения МПК. 3. Пограничные значения, рекомендуемые CLSI (документ M100-S27).
Колистин ¹	2	2		Примечание А	Примечание А	
Полимиксин В ³	2	2		Примечание А	Примечание А	
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в	-	-		-	-	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Nitrofurantoin (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Нитроксилин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол ²	2	4	1,25-23,75	14	11	

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

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1; для фосфомицина используется метод разведений в агаре)

Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон

Инокулюм: 5x10⁵ 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: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода

Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон

Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда

Инкубация: Обычная атмосфера, 35±1°C, 18±2ч

Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают сверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). Исключение: бензилпенициллин и линезолид (см. ниже).

Контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин, <i>S. aureus</i>	0,125 ¹	0,125 ¹	1 ЕД	26 ^{A,B}	26 ^{A,B}	1/A. Большинство стафилококков продуцируют пенициллиназу. Такие изоляты резистентны к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Стафилококки, чувствительные к бензилпенициллину и цефокситину, оцениваются как чувствительные к перечисленным выше препаратам. Однако, эффективность пероральных форм, особенно феноксиметилпенициллина, сомнительна. Изоляты, резистентные к бензилпенициллину, но чувствительные к цефокситину, являются чувствительными к ингибиторозащищенным бета-лактамам, изоксазолилпенициллинам (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин и флулоксациллин), нафциллину и многим цефалоспорином. Изоляты, резистентные к цефокситину, являются резистентными ко всем бета-лактамам, кроме цефтаролина и цефтобиoproла.
Бензилпенициллин, <i>S. lugdunensis</i>	0,125 ¹	0,125 ¹	1 ЕД	26 ^A	26 ^A	
Бензилпенициллин, Коагулазонегативные стафилококки	_2	_2		Примечание ^С	Примечание ^С	
Ампициллин, <i>S. saprophyticus</i>	Примечание ^{1,3}	Примечание ^{1,3}	2	18 ^{A,D}	18 ^{A,D}	2/C. В настоящее время нет надежных методов выявления продукции пенициллиназы у коагулазонегативных стафилококков.
Ампициллин-сульбактам	Примечание ^{1,3}	Примечание ^{1,3}		Примечание ^{A,B}	Примечание ^{A,B}	
Амоксициллин	Примечание ^{1,3}	Примечание ^{1,3}		Примечание ^{A,B}	Примечание ^{A,B}	3/D. Чувствительные к ампициллину изоляты <i>S. saprophyticus</i> не имеют <i>mecA</i> -гена и являются чувствительными к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (и их комбинациям с ингибиторами бета-лактамаз).
Амоксициллин-клавулановая кислота	Примечание ^{1,3}	Примечание ^{1,3}		Примечание ^{A,B}	Примечание ^{A,B}	
Пиперациллин	Примечание ^{1,3}	Примечание ^{1,3}		Примечание ^{A,B}	Примечание ^{A,B}	4. <i>S. aureus</i> и <i>S. lugdunensis</i> и <i>S. saprophyticus</i> с МПК оксациллина >2 мг/л чаще всего являются резистентными к метициллину за счет наличия гена <i>mecA</i> или <i>mecC</i> . У коагулазонегативных стафилококков, кроме <i>S. saprophyticus</i> , соответствующим критерием является МПК оксациллина >0,25 мг/л.
Пиперациллин-тазобактам	Примечание ^{1,3}	Примечание ^{1,3}		Примечание ^{A,B}	Примечание ^{A,B}	
Тикарциллин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^A	Примечание ^A	В. Для выявления продукции пенициллиназы у <i>S. aureus</i> ДДМ является более надежным методом по сравнению с определением МПК. При учете результатов требуется тщательный просмотр границы зоны подавления роста и измерение ее диаметра (см. рисунок под таблицей). <u>Край зоны подавления роста следует оценивать в проходящем свете (поднести чашку к источнику света).</u> Если диаметр зоны подавления роста <26 мм, изолят расценивается как резистентный.
Тикарциллин-клавулановая кислота	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^A	Примечание ^A	
Темоциллин	-	-		-	-	Если диаметр зоны ≥26 мм И край зоны четкий, изолят оценивается как резистентный. Если край зоны подавления роста нечеткий, изолят оценивается как чувствительный. Если результат неопределенный (край зоны сложно оценить), изолят оценивается как резистентный. Тесты для выявления β-лактамаз, основанные на использовании хромогенных цефалоспоринов, не обеспечивают получения достоверных результатов.
Феноксиметилпенициллин, <i>S. aureus</i>	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^A	Примечание ^A	
Феноксиметилпенициллин, коагулазонегативные стафилококки	_1,2	_1,2				С. Скрининг резистентности к метициллину у <i>S. pseudintermedius</i> - см. Примечание С в разделе "Цефалоспорины".
Оксациллин ⁴	Примечание ^{1,4}	Примечание ^{1,4}		Примечание ^A	Примечание ^A	
Клоксациллин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^A	Примечание ^A	
Диклоксациллин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^A	Примечание ^A	
Флулоксациллин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^A	Примечание ^A	
Мецилинам (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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор ²	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	<p>1/А. Чувствительность стафилококков к цефалоспорином (за исключением цефиксима, цефтазида, <u>цефтазида-авибактама</u>, цефтибутена и цефтолозана-тазобактама) оценивается на основании результатов определения чувствительности к цефокситину. Для цефиксима, цефтазида, цефтазида-авибактама, цефтибутена и цефтолозана-тазобактама пограничные значения не установлены, эти препараты не используются для терапии стафилококковых инфекций. Некоторые метициллин-резистентные изоляты <i>S. aureus</i> чувствительны к цефтаролину и цефтобипролу.</p> <p>Примечание 5D и 7F.</p> <p>2. Режим дозирования – см. таблицу «Режимы дозирования».</p> <p>3. <i>S. aureus</i> и <i>S. lugdunensis</i> с МПК цефокситина >4 мг/л и <i>S. saprophyticus</i> с МПК цефокситина > 8 мг/л являются резистентными к метициллину, чаще всего за счет присутствия гена <i>mecA</i> или <i>mecC</i>. Определение чувствительности к цефокситину ДДМ позволяет надежно выявить этот вид резистентности.</p> <p>4. Для стафилококков, кроме <i>S. aureus</i>, <i>S. lugdunensis</i> и <i>S. saprophyticus</i> МПК цефокситина является менее надежным предиктором резистентности к метициллину, чем ДДМ.</p> <p>5/Д. Изоляты, чувствительные к метициллину, оцениваются как чувствительные к цефтаролину без дополнительного определения чувствительности.</p> <p>6/Е. Резистентные изоляты встречаются редко.</p> <p>7/Ф. Изоляты, чувствительные к метициллину, оцениваются как чувствительные к цефтобипролу без дополнительного определения чувствительности.</p> <p>В. Если коагулазонегативные стафилококки не идентифицированы до вида, следует использовать следующие пограничные значения диаметров зон подавления роста: Ч≥25 мм, Р<25 мм.</p> <p>С. Для <i>S. pseudintermedius</i> скрининг с цефокситином является менее надежным предиктором присутствия гена <i>mecA</i>, 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.</p>
Цефадроксил	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефалексин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефазолин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефепим	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефокситин (скрининг), <i>S. aureus</i> и коагулазонегативные стафилококки, кроме <i>S. epidermidis</i>	Примечание ^{3,4}	Примечание ^{3,4}	30	22 ^{А,В}	22 ^{А,В}	
Цефокситин (скрининг) <i>S. epidermidis</i>	Примечание ⁴	Примечание ⁴	30	25 ^{А,В}	25 ^{А,В}	
Цефокситин (скрининг), <i>S. pseudintermedius</i>	НП	НП	30	Примечание ^С	Примечание ^С	
Цефподоксим	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефтаролин, <i>S. aureus</i> (по всем показаниям, кроме пневмонии)	1 ⁵	2 ^{5,6}	5	20 ^Д	17 ^{Д,Е}	
Цефтаролин, <i>S. aureus</i> (пневмония)	1 ⁵	1 ⁵	5	20 ^Д	20 ^Д	
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтазидим-авибактам	-	-		-	-	
Цефтибутен	-	-		-	-	
Цефтобипрол, <i>S. aureus</i>	2 ⁷	2 ⁷	5	17 ^Ф	17 ^Ф	
Цефтолозан-тазобактам	-	-		-	-	
Цефтриаксон	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефуроским в/в	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефуроским перорально	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	<p>1/А. Чувствительность стафилококков к карбапенемам оценивается на основании их чувствительности к цефокситину.</p>
Эртапенем	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Имипенем	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Меропенем	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	-	-		-	-	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин ² , <i>S. aureus</i>	1	1	5	21 ^A	21 ^A	<p>1. Национальные рекомендации по определению чувствительности в ряде стран содержат пограничные значения для некоторых других фторхинолонов (например, пефлоксацин и эноксацин).</p> <p>2. Пограничные значения предполагают использование высоких доз для терапии (см. таблицу «Режимы дозирования») (0,75 г x 2 раза перорально, 0,4 г x 3 раза в сутки в/в).</p> <p>3. Пограничные значения предполагают использование высоких доз для терапии (см. таблицу «Режимы дозирования») (0,4 г x 2 раза в сутки).</p> <p>А. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать ДДМ с норфлоксацином. Примечание В.</p> <p>В. Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, также расцениваются как чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к норфлоксацину, следует определять чувствительность к каждому препарату.</p>
Ципрофлоксацин ² , коагулазонегативные стафилококки	1	1	5	24 ^A	24 ^A	
Левофлоксацин, <i>S. aureus</i>	1	1	5	22 ^A	22 ^A	
Левофлоксацин, коагулазонегативные стафилококки	1	1	5	24 ^A	24 ^A	
Моксифлоксацин, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25	5	25 ^A	25 ^A	
Моксифлоксацин, коагулазонегативные стафилококки	0,25	0,25	5	28 ^A	28 ^A	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП		НП	НП	
Норфлоксацин (скрининг)	НП	НП	10	17 ^B	Примечание В	
Офлоксацин ³ , <i>S. aureus</i>	1	1	5	20 ^A	20 ^A	
Офлоксацин ³ , коагулазонегативные стафилококки	1	1	5	24 ^A	24 ^A	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Амикацин ² , <i>S. aureus</i>	8	16	30	18	16	<p>1. Пограничные значения установлены на основании данных, полученных при назначении 1 раз в сутки. При использовании высоких доз аминогликозидов, наиболее часто аминогликозиды используются в комбинации с бета-лактамами.</p> <p>2. Наиболее надежный метод выявления резистентности к амикацину - определение чувствительности к канамицину (МПК > 8 мг/л). Соответствующие значения диаметров зон подавления роста вокруг диска с канамицином, 30 мкг, для <i>S. aureus</i> - Р <18 мм и для коагулазонегативных стафилококков - Р <22 мм.</p>
Амикацин ² , коагулазонегативные стафилококки	8	16	30	22	19	
Гентамицин, <i>S. aureus</i>	1	1	10	18	18	
Гентамицин, коагулазонегативные стафилококки	1	1	10	22	22	
Нетилмицин, <i>S. aureus</i>	1	1	10	18	18	
Нетилмицин, коагулазонегативные стафилококки	1	1	10	22	22	
Тобрамицин, <i>S. aureus</i>	1	1	10	18	18	
Тобрамицин, коагулазонегативные стафилококки	1	1	10	22	22	

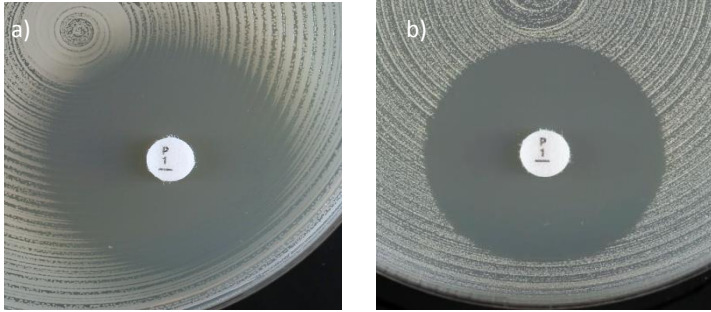
Гликопептиды и липопептиды ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Далбаванцин ²	0,125 ^{3,4}	0,125 ³		Примечание ^А	Примечание ^А	<p>1. Результаты определения МПК гликопептидов зависят от использованного метода. МПК гликопептидов следует определять только методом микроразведений в бульоне (ISO 20776). МПК ванкомицина 2 мг/л – значение эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), разграничивающее популяцию "дикого" и "недикого типа". Клиническая эффективность терапии инфекций, вызванных такими штаммами, может быть сниженной. Пограничное значение для категории "резистентный" снижено до 2 мг/л с той целью, чтобы изоляты "GISA" не оценивались как умеренно-резистентные, так как терапия серьезных инфекций, вызванных "GISA", повышенными дозами ванкомицина и тейкопланина не эффективна.</p> <p>2. <u>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.</u></p> <p>3. <u>Для определения МПК телаванцина 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</u></p> <p>4. <u>Изоляты <i>S. aureus</i>, чувствительные к ванкомицину, следует оценивать как чувствительные к далбаванцину и оритаванцину.</u></p> <p>5. <u>Изоляты MRSA, чувствительные к ванкомицину, следует оценивать как чувствительные к телаванцину.</u></p> <p>А. ДДМ не позволяет получить достоверный результат. На основании результатов ДДМ нельзя отличить изоляты, резистентность которых не связана с наличием гена <i>vanA</i>, от изолятов "дикого типа".</p>
Оритаванцин, <i>S. aureus</i> ²	0,125 ^{3,4}	0,125 ³		Примечание ^А	Примечание ^А	
Тейкопланин, <i>S. aureus</i> ²	2	2		Примечание ^А	Примечание ^А	
Тейкопланин, коагулазонегативные стафилококки ²	4	4		Примечание ^А	Примечание ^А	
Телаванцин, MRSA ²	0,125 ^{3,5}	0,125 ³		Примечание ^А	Примечание ^А	
Ванкомицин, <i>S. aureus</i> ²	2	2		Примечание ^А	Примечание ^А	
Ванкомицин, коагулазонегативные стафилококки ²	4	4		Примечание ^А	Примечание ^А	

Макролиды, линкозамиды и стрептограммы	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	1 ¹	2 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	<p>1/А. Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.</p> <p>2. Индуцибельная резистентность к клиндамицину может быть выявлена при обнаружении антагонизма между клиндамицином и макролидами. Если антагонизм не выявлен, изолят оценивается как чувствительный к клиндамицину. Если антагонизм выявляется, изолят оценивается как резистентный. В этом случае отчет о результатах определения чувствительности может содержать дополнительный комментарий: "Клиндамицин может быть использован коротким курсом при нетяжелых инфекциях кожи и мягких тканей, так как развитие резистентности во время таких курсов маловероятно".</p> <p>В. Для выявления антагонизма (D-феномена) следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12-20 мм между краями дисков.</p> <p>С. При выявлении нечувствительных изолятов диско-диффузионным методом необходимо подтвердить результат одним из методов определения МПК.</p>
Кларитромицин	1 ¹	2 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Эритромицин	1 ¹	2 ¹	15	21 ^А	18 ^А	
Рокситромицин	1 ¹	2 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Телитромицин	НД	НД		НД	НД	
Клиндамицин ²	0,25	0,5	2	22 ^В	19 ^В	
Хинупристин-далфопристин	1	2	15	21	18 ^С	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	1 ¹	2 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Чувствительные к тетрациклину изоляты являются также чувствительными к доксициклину и миноциклину. Однако некоторые изоляты, резистентные к тетрациклину, могут быть чувствительными к миноциклину и/или доксициклину. При необходимости определения чувствительности к доксициклину у тетрациклин-резистентных изолятов следует использовать один из методов определения МПК. 2. <u>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.</u> 3. Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования.
Миноциклин	0,5 ¹	1 ¹	30	23 ^А	20 ^А	
Тетрациклин	1 ¹	2 ¹	30	22 ^А	19 ^А	
Тигециклин ²	0,5 ³	0,5 ³	15	18	18	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Линезолид	4	4	10	21 ^А	21 ^А	1. Изоляты, чувствительные к линезолиду, оцениваются как чувствительные к тедизолиду. А. Учет результатов проводится в проходящем свете (поднести чашку к источнику света). В. <u>Изоляты, чувствительные к линезолиду, оцениваются как чувствительные к тедизолиду. Для изолятов, резистентных к линезолиду, необходимо определить МПК.</u>
Тедизолид	0,5 ¹	0,5		Примечание ^В	Примечание ^В	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	8	8	30	18	18	1. <u>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.</u> 2. Для определения МПК даптомицина среда должна содержать Са2+ (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. Для определения МПК фосфомидина среда должна содержать глюкозо-6-фосфат (в конечной концентрации 25 мг/л для методов разведений в бульоне и агаре). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя. 4/В. Пограничные значения установлены для назальной деколонизации <i>S. aureus</i> . Муспирицин может подавлять рост умеренно-резистентных изолятов в течение короткого периода времени (что может быть использовано для периоперационной профилактики). Однако, в отличие от чувствительных изолятов, частота длительной эрадикации умеренно-резистентных изолятов ниже. 5/Д. Пограничные значения применимы только для <i>S. saprophyticus</i> . 4. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин ¹	1 ²	1 ²		Примечание ^А	Примечание ^А	
Фосфомидин в/в	32 ³	32 ³		Примечание ^А	Примечание ^А	
Фосфомидин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	1	1	10	24	24	
Метронидазол	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП), <i>S. saprophyticus</i>	64	64	100	13	13	
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП), <i>S. saprophyticus</i>	НД	НД		НД	НД	
Рифампицин	0,06	0,5	5	26	23	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	2	4	5	17	14	
Триметоприм-сульфаметоксазол ⁴	2	4	1,25-23,75	17	14	



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

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

Таблица 2.8. Enterococcus spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

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: бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост.
Контроль качества: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают сверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). Исключение: бензилпенициллин и линезолид (см. ниже).
Контроль качества: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин	-	-	-	-	-	1. Изоляты <i>E. faecium</i> , резистентные к пенициллину, оцениваются как резистентные ко всем другим бета-лактамам антибиотикам, включая карбапенемы. 2. Резистентность к ампициллину к <i>E. faecalis</i> встречается редко и должна быть подтверждена одним из методов определения МПК. 3/А. Чувствительность <i>Enterococcus spp.</i> к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину и их комбинациям с ингибиторами бета-лактамаз определяется на основании их чувствительности к ампициллину. 4. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама - 4 мг/л. 5. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л.
Ампициллин	4	8 ²	2	10	8 ²	
Ампициллин-сульбактам ³	4 ⁴	8 ⁴		Примечание ^А	Примечание ^А	
Амоксициллин ³	4	8		Примечание ^А	Примечание ^А	
Амоксициллин-клавулановая кислота ³	4 ⁵	8 ⁵		Примечание ^А	Примечание ^А	
Пиперациллин ³	Примечание ³	Примечание ³		Примечание ^А	Примечание ^А	
Пиперациллин-тазобактам ³	Примечание ³	Примечание ³		Примечание ^А	Примечание ^А	
Тикарциллин	-	-	-	-	-	
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-	-	-	-	
Темоциллин	-	-	-	-	-	
Феноксиметилпенициллин	-	-	-	-	-	
Оксациллин	-	-	-	-	-	
Клоксациллин	-	-	-	-	-	
Диклоксациллин	-	-	-	-	-	
Флуклоксациллин	-	-	-	-	-	
Мецилинам (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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор	-	-		-	-	
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		-	-	
Цефазолин	-	-		-	-	
Цефепим	-	-		-	-	
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	-	-		-	-	
Цефокситин	-	-		-	-	
Цефподоксим	-	-		-	-	
Цефтаролин	-	-		-	-	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем	-	-		-	-	
Эртапенем	-	-		-	-	
Имипенем	4	8	10	21	18	
Меропенем	-	-		-	-	

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин (только при неосложненных ИМП)	4	4	5	15 ^А	15 ^А	А. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать ДДМ с норфлоксацином. См. Примечание В. В. Чувствительность к ципрофлоксацину и левофлоксацину определяется на основании их чувствительности к норфлоксацину.
Левофлоксацин (только при неосложненных ИМП)	4	4	5	15 ^А	15 ^А	
Моксифлоксацин	-	-		-	-	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП		НП	НП	
Норфлоксацин (скрининг)	НП	НП	10	12 ^В	12 ^В	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Амикацин	Примечание ²	Примечание ²		Примечание ^А	Примечание ^А	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/А. Для скрининга резистентности высокого уровня к аминогликозидам (HLAR) используется гентамицин. Отрицательный результат (HLAR не выявлена): 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 (HLAR выявлена): МПК гентамицина >128 мг/л или диаметр зоны подавления роста <8 мм, что свидетельствует о наличии у изолята резистентности высокого уровня к гентамицину и другим аминогликозидам, за исключением стрептомицина, чувствительность к которому, при необходимости, следует определять отдельно (см. Примечание 3/В). В этом случае синергизма с пенициллинами или гликопептидами не наблюдается. 3/В. Изоляты с высоким уровнем резистентности к гентамицину могут не проявлять резистентность высокого уровня к стрептомицину. Отрицательный результат (HLAR не выявлена): <u>Изоляты с МПК стрептомицина ≤512 мг/л или диаметром зоны подавления роста ≥14 мм.</u> 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 (HLAR выявлена): <u>Изоляты с МПК стрептомицина >512 мг/л или диаметром зоны подавления роста <14 мм.</u> Это изолят с высоким уровнем резистентности к стрептомицину. В этом случае синергизма с пенициллинами или гликопептидами не наблюдается.
Гентамицин (для выявления резистентности высокого уровня)	Примечание ²	Примечание ²	30	Примечание ^А	Примечание ^А	
Нетилмицин	Примечание ²	Примечание ²		Примечание ^А	Примечание ^А	
Стрептомицин (для выявления резистентности высокого уровня)	Примечание ³	Примечание ³	300	Примечание ^В	Примечание ^В	
Тобрамицин	Примечание ²	Примечание ²		Примечание ^А	Примечание ^А	

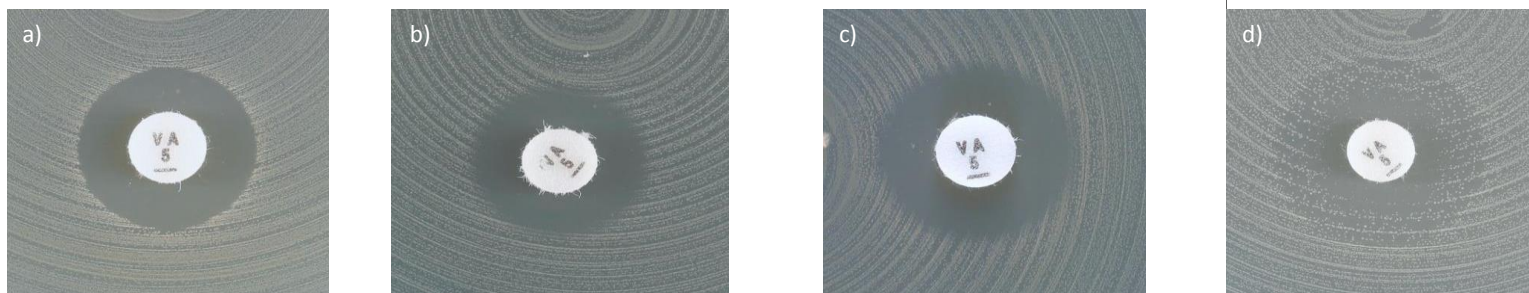
Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Далбаванцин	НД	НД		НД	НД	А. Для энтерококков, чувствительных к ванкомицину, характерно формирование четкого края зоны 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. Учет результатов должен проводиться в проходящем свете. Заключение о чувствительности изолята к ванкомицину может быть сделано только после 24 ч инкубации.
Оритаванцин	НД	НД		НД	НД	
Тейкопланин	2	2	30	16	16	
Телаванцин	НД	НД		НД	НД	
Ванкомицин	4	4	5	12 ^А	12 ^А	

Макролиды, линкозамиды и стрептограминны	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	-	-		-	-	1А. Пограничные значения для хинупристина-далфопристина применимы только для <i>E. faecium</i> .
Кларитромицин	-	-		-	-	
Эритромицин	-	-		-	-	
Рокситромицин	-	-		-	-	
Телитромицин	-	-		-	-	
Клиндамицин	-	-		-	-	
Хинупристин-далфопристин, <i>E. faecium</i>	1	4	15	22	20	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
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	0,25 ^{1,2}	0,5	15	18	15	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Линезолид	4	4	10	19	19	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	-	-		-	-	1. Более подробная информация - см. http://eucast.org/guidance_documents/ . 2/А. Пограничные значения для нитрофурантоина применимы только для изолятов <i>E. faecalis</i> . 2/А. Активность триметоприма в отношении энтерококков не ясна. Поэтому популяция "дикого типа" относится к категории умеренной резистентности. 3. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин ¹	НД	НД		НД	НД	
Фосфомицин в/в	-	-		-	-	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП), <i>E. faecalis</i>	64	64	100	15	15	
Нитроксалин (только при неосложненных ИМП)	НД	НД		НД	НД	
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	0,03 ²	1	5	50 ^А	21	
Триметоприм-сульфаметоксазол ³	0,03 ²	1	1,25-23,75	50 ^А	21	



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

b-d) Нечеткая (размытая) граница зоны подавления роста.

Следует использовать молекулярные методы или оценить изолят как резистентный, даже если диаметр зоны подавления роста ≥ 12 мм.

Таблица 2.9. Стрептококки групп А, В, С и G. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)

Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)

Инокулюм: 5x10⁵ 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: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода

Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)

Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда

Инкубация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч

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.

Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин²	0,25	0,25	1 ЕД	18	18	<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.</p> <p>1/А. Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к пенициллинам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину, за исключением чувствительности к феноксиметилпенициллину и изоксазилпенициллинам у стрептококков группы В.</p> <p>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.</p> <p>3. Стрептококки групп А, В, С и G не продуцируют бета-лактамазы. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не имеет клинических преимуществ.</p> <p>4/В. Пограничные значения можно использовать только для стрептококков групп А, С и G.С52</p>
Ампициллин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Ампициллин-сульбактам³	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Амоксициллин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Амоксициллин-клавулановая кислота³	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Пиперациллин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Пиперациллин-тазобактам³	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Тикарциллин	-	-		-	-	
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-		-	-	
Темоциллин	-	-		-	-	
Феноксиметилпенициллин Стрептококки групп А, С и G	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Оксациллин Стрептококки групп А, С и G	НП	НП		НП	НП	
Клоксациллин Стрептококки групп А, С и G	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Диклоксациллин Стрептококки групп А, С и G	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Флуоксациллин Стрептококки групп А, С и G	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Мециллинам (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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к цефалоспоринам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину.
Цефадроксил	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефалексин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефазолин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефепим	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефокситин	НП	НП		НП	НП	
Цефподоксим	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефтаролин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтазидим-авибактам	-	-		-	-	
Цефтибутен	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефтобипрол	НД	НД		НД	НД	
Цефтолозан-тазобактам	НД	НД		НД	НД	
Цефтриаксон	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефуроксим в/в	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефуроксим перорально	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к карбапенемам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину.
Эртапенем	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Имипенем	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Меропенем	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	-	-		-	-	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	-	-		-	-	А. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга может быть использован ДДМ с норфлоксацином. См. Примечание В. В. Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, расценивают как чувствительные к левофлоксацину и моксифлоксацину. Для нечувствительных к норфлоксацину изолятов, следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально.
Левофлоксацин	2	2	5	17 ^А	17 ^А	
Моксифлоксацин	0,5	0,5	5	19 ^А	19 ^А	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП		НП	НП	
Норфлоксацин (скрининг)	НП	НП	10	12 ^В	Примечание ^В	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Далбаванцин ¹	0,125 ^{2,3}	0,125 ²		Примечание ^А	Примечание ^А	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 телаванцина 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 чувствительными к далбаванцину и оригаванцину. А. Критерии оценки ДДМ не определены. Следует использовать методы определения МПК. В. Так как в настоящее время резистентных изолятов не обнаружено, пограничные значения диаметров зон подавления роста установлены на основании распределения значений этого параметра в популяции "дикого типа".
Оригаванцин ¹	0,25 ^{2,3}	0,25 ²		Примечание ^А	Примечание ^А	
Тейкопланин ¹	2	2	30	15	15	
Телаванцин	НД	НД		НД	НД	
Ванкомицин ¹	2	2	5	13	13	

Макролиды, линкозамиды и стрептограммы	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	0,25 ¹	0,5 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину. 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; при этом в результате исследования может быть добавлен следующий комментарий: "Клиндамицин может быть использован в виде коротких курсов при лечении нетяжелых инфекций кожи и мягких тканей, так как вероятность развития конститутивной резистентности в процессе проведения такой терапии является невысокой". Клиническое значение индуцибельной резистентности к клиндамицину для комбинированной терапии тяжелых инфекций, вызванных <i>S. pyogenes</i>, неизвестно. В. 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	0,5 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Эритромицин	0,25 ¹	0,5 ¹	15	21 ^А	18 ^А	
Рокситромицин	0,5 ¹	1 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Телитромицин	0,25	0,5	15	20	17	
Клиндамицин ²	0,5	0,5	2	17 ^В	17 ^В	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	1 ¹	2 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, также являются чувствительными к доксициклину и миноциклину. Однако некоторые резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительными к миноциклину и/или доксициклину. При необходимости определения чувствительности тетрациклин-резистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определения МПК. 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	1 ¹	30	23 ^А	20 ^А	
Тетрациклин	1 ¹	2 ¹	30	23 ^А	20 ^А	
Тигециклин ²	0,25 ³	0,5 ³	15	19	16	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Линезолид ¹	2	4	10	19	16	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. Изоляты, чувствительные к линезолиду, оцениваются как чувствительные к тедизолиду. А. Изоляты, чувствительные к линезолиду, оцениваются как чувствительные к тедизолиду. Для изолятов, резистентных линезолиду, необходимо определить МПК.
Тедизолид ¹	0,5 ²	0,5		Примечание ^А	Примечание ^А	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	8	8	30	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. Для определения МПК даптомицина среда должна содержать Са2+ (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. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму. 3/В. Пограничные значения концентраций нитрофурантоина применимы только для <i>S. agalactiae</i> (стрептококки группы В). 4. Пограничные значения концентраций триметоприма применимы только для <i>S. agalactiae</i> (стрептококки группы В). А. Следует использовать один из методов определения МПК.
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин ¹	1 ²	1 ²		Примечание ^А	Примечание ^А	
Фосфомицин в/в	-	-		-	-	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	НД	НД		НД	НД	
Метронидазол	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП), <i>S. agalactiae</i> (стрептококки группы В)	64	64	100	15	15	
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин	0,06	0,5	5	21	15	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП), <i>S. agalactiae</i> (стрептококки группы В)	2	2	5	Ва	Ва	
Триметоприм-сульфаметоксазол ³	1	2	1,25-23,75	18	15	

Таблица 2.10. *Streptococcus pneumoniae*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5x10⁵ 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: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда при приготовлении с кровавого агара или 1,0 - с шоколадного агара
Инкубация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч
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.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин (для всех типов инфекций кроме менингита) ²	0,06 ¹	2 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1. Пограничные значения пенициллинов, кроме бензилпенициллина, применимы для изолятов, выделенных при всех типах инфекций, кроме менингита. Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину (МПК ≤0,06 мг/л и/или чувствительные к оксациллину при проведении скрининга с диском, см. Примечание С), оцениваются как чувствительные к тем бета-лактамам препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания). 2. Пограничные значения и режимы дозирования при пневмонии - см. Таблицу "Режимы дозирования". 3. Если изолят оценивается как умеренно-резистентный к ампициллину, не следует назначать перорально ампициллин, амоксициллин и амоксициллин-клавулановую кислоту. 4/В. Чувствительность оценивается по МПК ампициллина. А. Для определения чувствительности к бета-лактамам используется скрининговый метод с диском, содержащим 1 мкг оксациллина. см. Примечание С. С. Правила интерпретации результатов скрининга с оксациллином - в дополнительной таблице внизу страницы. Для изолятов, нечувствительных к оксациллину, необходимо определять МПК бензилпенициллина.
Бензилпенициллин (менингит)	0,06 ¹	0,06 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Ампициллин	0,5 ^{1,3}	2 ^{1,3}		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Ампициллин-сульбактам	Примечание ^{1,4}	Примечание ^{1,4}		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Амоксициллин	Примечание ^{1,3,4}	Примечание ^{1,3,4}		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Амоксициллин-клавулановая кислота	Примечание ^{1,3,4}	Примечание ^{1,3,4}		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Пиперациллин	Примечание ^{1,4}	Примечание ^{1,4}		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Пиперациллин-тазобактам	Примечание ^{1,4}	Примечание ^{1,4}		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Тикарциллин	-	-		-	-	
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-		-	-	
Темоциллин	-	-		-	-	
Феноксиметилпенициллин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Оксациллин (скрининг)	НП	НП	1	20 ^С	Примечание ^С	
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуоксациллин	-	-		-	-	
Мециллинам (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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор	0,03	0,5	30	50	28	<p>1. Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК.</p> <p>А. Для определения чувствительности к бета-лактамам используется скрининговый метод с диском, содержащим 1 мкг оксациллина. См. дополнительную таблицу внизу страницы.</p>
Цефадроксил	-	-	-	-	-	
Цефалексин	-	-	-	-	-	
Цефазолин	-	-	-	-	-	
Цефепим	1	2		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефиксим	-	-	-	-	-	
Цефотаксим	0,5	2		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефокситин	НП	НП		НП	НП	
Цефподоксим	0,25	0,5		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цеftarолин	0,25	0,25		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефтазидим	-	-	-	-	-	
Цефтазидим-авибактам	-	-	-	-	-	
Цефтибутен	-	-	-	-	-	
Цефтобипрол	0,5	0,5		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефтолозан-тазобактам	-	-	-	-	-	
Цефтриаксон	0,5	2		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефуроским в/в	0,5	1		Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефуроским перорально	0,25	0,5		Примечание ^А	Примечание ^А	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем ¹	1	1		Примечание ^А	Примечание ^А	<p>1. Не применимо для оценки изолятов, выделенных при менингите (меропенем - единственный карбапенем, используемый для лечения менингитов).</p> <p>2. Изоляты, МПК которых выше, чем пограничные значения для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК.</p> <p>2. Меропенем - единственный карбапенем, который применяется для лечения менингита.</p> <p>А. Для определения чувствительности к бета-лактамам используется скрининговый метод с диском, содержащим 1 мкг оксациллина. См. дополнительную таблицу внизу страницы.</p> <p>В. Для оценки чувствительности к меропенему изолятов, выделенных при менингите, использовать метод определения МПК.</p>
Эртапенем ¹	0,5	0,5		Примечание ^А	Примечание ^А	
Имипенем ¹	2	2		Примечание ^А	Примечание ^А	
Меропенем ¹ (кроме менингита)	2	2		Примечание ^А	Примечание ^А	
Меропенем ² (менингит)	0,25	1		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	-	-	-	-	-	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	-	1. Ципрофлоксацин не обладает высокой активностью в отношении изолятов <i>S. pneumoniae</i> дикого типа, поэтому они расцениваются как умеренно-резистентные.
Левифлоксацин ¹	2	2	5	16 ^А	16 ^А	1. Пограничные значения для левифлоксацина предполагают использование высоких доз (см. таблицу «Режимы дозирования») (0,5 г х 2 раза в сутки).
Моксифлоксацин	0,5	0,5	5	22 ^А	22 ^А	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП	НП	НП	НП	3. Офлоксацин не обладает высокой активностью в отношении изолятов <i>S. pneumoniae</i> дикого типа. Поэтому они оцениваются как умеренно-резистентные.
Норфлоксацин (скрининг)	НП	НП	10	11 ^В	Примечание ^В	
Офлоксацин	-	-	-	-	-	А. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга может быть использован ДДМ с норфлоксацином. См. Примечание В. В. Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, расцениваются как чувствительные к левифлоксацину и моксифлоксацину и умеренно-резистентные к ципрофлоксацину и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к норфлоксацину, следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально.

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Далбаванцин	НД	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.
Оритаванцин	НД	НД	НД	НД	НД	
Тейкопланин ¹	2	2	30	17	17	А. Так как в настоящее время резистентных изолятов не обнаружено, пограничные значения диаметров зон подавления роста установлены на основании распределения значений этого параметра в популяции "дикого типа".
Телаванцин	НД	НД	НД	НД	НД	
Ванкомицин ¹	2	2	5	16	16	

Streptococcus pneumoniae

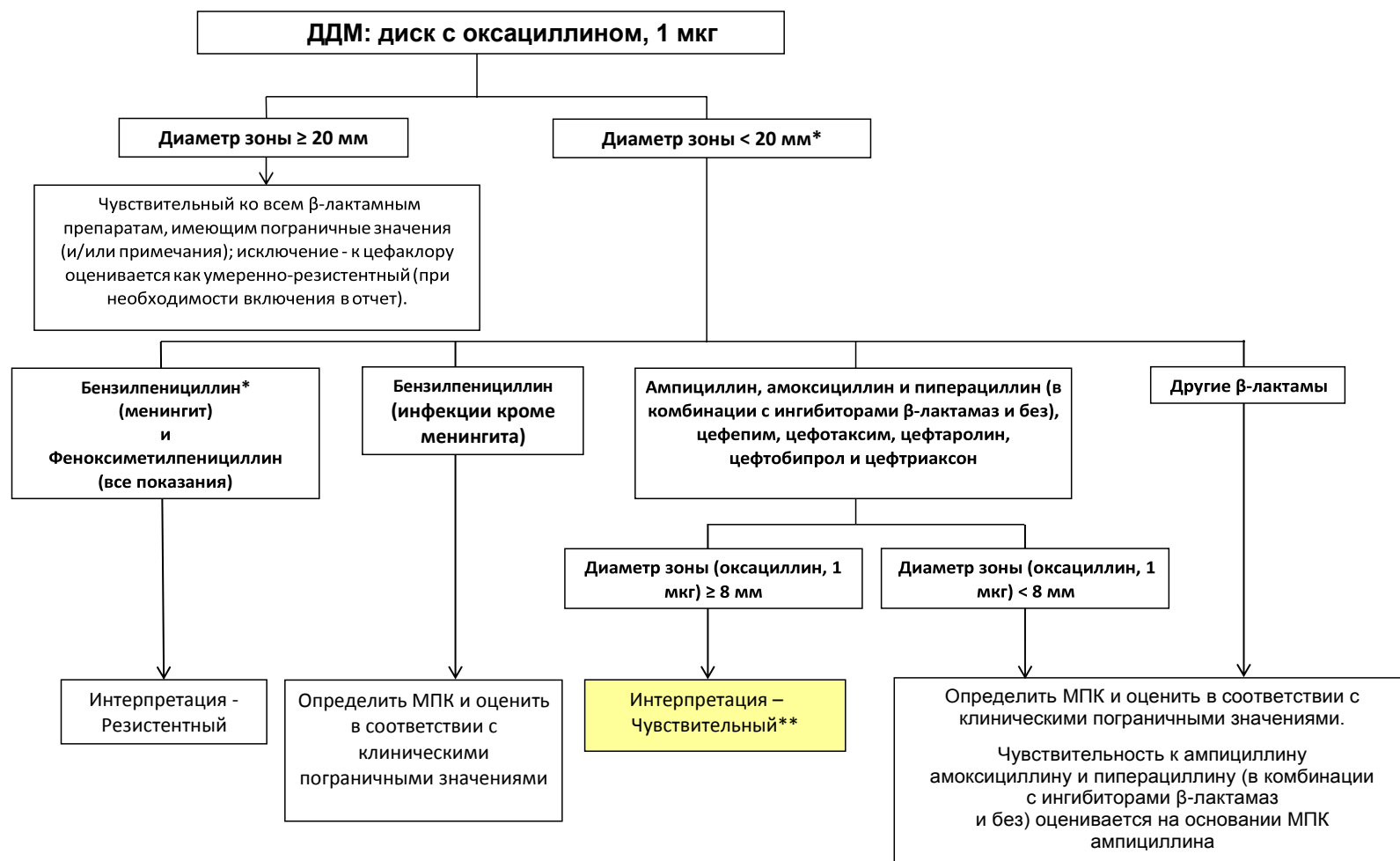
Макролиды, линкозамиды и стрептограммины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	0,25 ¹	0,5 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину. 2. 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. В. 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	0,5 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Эритромицин	0,25 ¹	0,5 ¹	15	22 ^А	19 ^А	
Рокситромицин	0,5 ¹	1 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Телитромицин	0,25	0,5	15	23	20	
Клиндамицин ²	0,5	0,5	2	19 ^В	19 ^В	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	1 ¹	2 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, являются чувствительными к доксициклину и миноциклину. Однако некоторые резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительными к миноциклину и/или доксициклину. При необходимости определения чувствительности тетрациклин-резистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определения МПК.
Миноциклин	0,5 ¹	1 ¹	30	24 ^А	21 ^А	
Тетрациклин	1 ¹	2 ¹	30	25 ^А	22 ^А	
Тигециклин	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Линезолид	2	4	10	22	19	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	8	8	30	21	21	1. 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	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин	0,06	0,5	5	22	17	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹	1	2	1,25-23,75	18	15	

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



* Во всех случаях требуется определение МПК бензилпенициллина, но нельзя откладывать сообщение результата "Резистентный" при менингите.

** При менингите необходимо определить МПК препарата, использование которого планируется для терапии.

Таблица 2.11. Стрептококки группы Viridans. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

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: бульон Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)

Инокулюм: 5x10⁵ 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: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода

Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)

Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда.

Инкубация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч

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.

Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин	0,25	2	1 ЕД	18	12	1/В. Для изолятов, чувствительных к бензилпенициллину, чувствительность оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину или ампициллину. Для изолятов, резистентных к бензилпенициллину, чувствительность оценивается на основании их чувствительности к ампициллину. А. Диск, содержащий бензилпенициллин 1 ЕД, используется для скрининга резистентности к бета-лактамам антибиотикам у зеленящих стрептококков. Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину, должны расцениваться как чувствительные к бета-лактамам препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания). Для нечувствительных изолятов необходимо определять чувствительность к конкретному препарату.
Бензилпенициллин (скрининг)	НП	НП	1 ЕД	18 ^А	Примечание ^А	
Ампициллин	0,5	2	2	21	15	
Ампициллин-сульбактам	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Амоксициллин	0,5	2		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Амоксициллин-клавулановая кислота	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Пиперациллин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Пиперациллин-тазобактам	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Тикарциллин	НД	НД		НД	НД	
Тикарциллин-клавулановая кислота	НД	НД		НД	НД	
Темоциллин	-	-		-	-	
Феноксиметилпенициллин	НД	НД		НД	НД	

Пенициллины (продолжение)	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Оксациллин	-	-		-	-	
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуоклоксациллин	-	-		-	-	
Мецилилам (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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор	-	-		-	-	А. Для выявления резистентности к бета-лактамам антибиотикам у зеленящих стрептококков в качестве скрининга может использоваться диск, содержащий бензилпенициллин 1 ЕД. См. Примечание А в строке "Пенициллин".
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		-	-	
Цефазолин	0,5	0,5	30	Ва	Ва	
Цефепим	0,5	0,5	30	25 ^А	25 ^А	
Цефиксим	-	-		-	-	
Цефотаксим	0,5	0,5	5	23 ^А	23 ^А	
Цефокситин	НП	НП		НП	НП	
Цефподоксим	-	-		-	-	
Цефтаролин	-	-		-	-	
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтазидим-авибактам	-	-		-	-	
Цефтибутен	-	-		-	-	
Цефтобипрол	-	-		-	-	
Цефтолозан-тазобактам, группа <i>S. anginosus</i>	НД	НД		НД	НД	
Цефтриаксон	0,5	0,5	30	27 ^А	27 ^А	
Цефуроксим в/в	0,5	0,5	30	26 ^А	26 ^А	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем	1	1		Примечание ^А	Примечание ^А	1. Изоляты МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК. А. Для выявления резистентности к бета-лактамам антибиотикам у зеленящих стрептококков в качестве скрининга может использоваться диск, содержащий бензилпенициллин 1ЕД. См. Примечание А в разделе "Пенициллины".
Эртапенем	0,5	0,5		Примечание ^А	Примечание ^А	
Имипенем	2	2		Примечание ^А	Примечание ^А	
Меропенем	2	2		Примечание ^А	Примечание ^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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	-	-		-	-	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	-	-		-	-	
Левифлоксацин	НД	НД		НД	НД	
Моксифлоксацин	НД	НД		НД	НД	
Налидиксовая кислота (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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Амикацин	Примечание ²	Примечание ²		-	-	<p>1. Зеленыя 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.</p> <p>2. Гентамицин используется для скрининга резистентности высокого уровня к аминогликозидам (HLAR)</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Гентамицин	Примечание ²	Примечание ²		-	-	
Нетилмицин	Примечание ²	Примечание ²		-	-	
Тобрамицин	Примечание ²	Примечание 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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Далбаванцин, группа <i>S. anginosus</i> ¹	0,125 ^{2,3}	0,125 ²		Примечание ^А	Примечание ^А	<p>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.</p> <p>2. Для определения МПК телаванцина 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</p> <p>3. Изоляты, чувствительные к ванкомицину, следует оценивать как чувствительные к далбаванцину и оритаванцину.</p> <p>А. Критерии оценки ДДМ не определены. Следует использовать методы определения МПК.</p>
Оритаванцин, группа <i>S. anginosus</i> ¹	0,25 ^{2,3}	0,25 ²		Примечание ^А	Примечание ^А	
Тейкопланин ¹	2	2	30	16	16	
Телаванцин	НД	НД		НД	НД	
Ванкомицин ¹	2	2	5	15	15	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмин	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	НД	НД		НД	НД	<p>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.</p> <p>А. Для выявления антагонизма (D-феномена) следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12-16 мм между краями дисков.</p>
Кларитромицин	НД	НД		НД	НД	
Эритромицин	НД	НД	15	НД	НД	
Рокситромицин	НД	НД		НД	НД	
Телитромицин	НД	НД		НД	НД	
Клиндамицин ¹	0,5	0,5	2	19 ^А	19 ^А	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	-	-		-	-	
Миноциклин	-	-		-	-	
Тетрациклин	-	-		-	-	
Тигециклин	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Линезолид	-	-		-	-	А. Следует определять МПК.
Тедизолид, <i>S. anginosus</i> group	0,25	0,25		Примечание ^А	Примечание ^А	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	-	-		-	-	
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в	-	-		-	-	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-		-	-	

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

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5x10⁵ 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: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда.
Инкубация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч
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.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин	НД	НД		НД	НД	<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.</p> <p>1. Пограничные значения применимы при использовании внутривенного пути введения препарата. Пограничные значения для незащищенных пенициллинов, применимы только для изолятов, не продуцирующих бета-лактамазы. Изоляты, продуцирующие бета-лактамазы, оцениваются как резистентные к незащищенным пенициллинам.</p> <p>2. Изоляты, продуцирующие β-лактамазу, оцениваются как резистентные к незащищенным ампициллину, амоксициллину, пиперациллину. Для выявления продукции β-лактамазы можно использовать тесты с хромогенным цефалоспорином.</p> <p>3. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама - 4 мг/л.</p> <p>4/В. Чувствительность оценивается по чувствительности к амоксициллину-клавулановой кислоте.</p> <p>5. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л.</p> <p>6/Д. Чувствительность к пиперациллину оценивается по чувствительности к ампициллину или амоксициллину.</p> <p>А. Для скрининга может быть использован диск с бензилпенициллином 1 ЕД. Однако тест не позволяет отличить изоляты, продуцирующие β-лактамазу, от изолятов с мутациями ПСБ. Рекомендации по интерпретации результатов скрининга с бензилпенициллином представлены в таблице внизу страницы.</p> <p>С. Чувствительность оценивается по ампициллину.</p>
Бензилпенициллин (скрининг)	НП	НП	1 ЕД	12 ^А	Примечание ^А	
Ампициллин ^{1,2}	1	1	2	16 ^А	16 ^А	
Ампициллин-сульбактам ¹	1 ^{3,4}	1 ^{3,4}	10-10	Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Амоксициллин ^{1,2}	2	2		Примечание ^{А,С}	Примечание ^{А,С}	
Амоксициллин-клавулановая кислота ¹	2 ⁵	2 ⁵	2-1	15 ^А	15 ^А	
Пиперациллин ^{1,2}	Примечание ⁶	Примечание ⁶		Примечание ^{А,Д}	Примечание ^{А,Д}	
Пиперациллин-тазобактам ¹	Примечание ⁴	Примечание ⁴		Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}	
Тикарциллин	НД	НД		НД	НД	
Тикарциллин-клавулановая кислота	НД	НД		НД	НД	
Темоциллин	НД	НД		НД	НД	
Феноксиметилпенициллин	НД	НД		НД	НД	
Оксациллин	-	-		-	-	
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуоксациллин	-	-		-	-	
Мециллинам (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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор	-	-	-	-	-	<p>1. Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК.</p> <p>А. Для скрининга резистентности к бета-лактамам может быть использован диск с бензилпенициллином 1 ЕД. См. примечание А для пенициллинов и таблицу внизу страницы.</p>
Цефадроксил	-	-	-	-	-	
Цефалексин	-	-	-	-	-	
Цефазолин	-	-	-	-	-	
Цефепим	0,25	0,25	30	28 ^А	28 ^А	
Цефиксим	0,125	0,125	5	26 ^А	26 ^А	
Цефотаксим	0,125	0,125	5	27 ^А	27 ^А	
Цефокситин	НП	НП	-	НП	НП	
Цефподоксим	0,25	0,5	10	26 ^А	23 ^А	
Цефтаролин	0,03	0,03	-	Примечание ^А	Примечание ^А	
Цефтазидим	-	-	-	-	-	
Цефтазидим-авибактам	-	-	-	-	-	
Цефтибутен	1	1	30	25 ^А	25 ^А	
Цефтобипрол	НД	НД	-	НД	НД	
Цефтолозан-тазобактам	НД	НД	-	НД	НД	
Цефтриаксон	0,125	0,125	30	31 ^А	31 ^А	
Цефуросим в/в	1	2	30	26 ^А	25 ^А	
Цефуросим перорально	0,125	1	30	50	26	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем ¹	1	1	10	20 ^А	20 ^А	<p>1. Не применимо для оценки изолятов, выделенных при менингите (меропенем - единственный карбапенем, используемый для лечения менингита).</p> <p>2. Изоляты, МПК которых выше, чем пограничные значения для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК.</p> <p>2. Меропенем - единственный карбапенем, используемый для лечения менингитов.</p> <p>А. Для скрининга резистентности к бета-лактамам может быть использован диск с бензилпенициллином 1 ЕД. См. таблицу внизу страницы.</p> <p>В. Для оценки чувствительности к меропенему изолятов, выделенных при менингитах, использовать метод определения МПК.</p>
Эртапенем ¹	0,5	0,5	10	20 ^А	20 ^А	
Имипенем ¹	2	2	10	20 ^А	20 ^А	
Меропенем ¹ (все типы инфекций кроме менингита)	2	2	10	20 ^А	20 ^А	
Меропенем ² (менингит)	0,25	1	-	Примечание ^В	Примечание ^В	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	НД	НД	-	НД	НД	

Haemophilus influenzae

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	0,06	0,06	5	30 ^А	30 ^А	<p>1. <i>У H. influenzae</i> встречается резистентность низкого уровня к фторхинолонам (МПК ципрофлоксацина 0,125-0,5 мг/л), однако доказательств ее клинического значения при инфекциях дыхательных путей не получено.</p> <p>2. Изоляты, МПК которых выше, чем пограничное значение для чувствительных штаммов, встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Для таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности. При подтверждении первоначальных результатов изолят следует отправить в референтную лабораторию. Такие изоляты следует расценивать как резистентные, до тех пор, пока не будут получены доказательства клинической эффективности препарата в отношении инфекций, вызванных изолятами с подтвержденным, более высоким по сравнению с пограничным, значением МПК.</p> <p>А. Для скрининга резистентности к фторхинолонам может быть использован диск с налидиксовой кислотой. См. Примечание В.</p> <p>В. Изоляты, чувствительные к налидиксовой кислоте, следует расценивать как чувствительные к левофлоксацину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к налидиксовой кислоте, следует определять чувствительность к каждому препарату, так как такие изоляты могут быть резистентными к фторхинолонам.</p>
Левофлоксацин	0,06	0,06	5	30 ^А	30 ^А	
Моксифлоксацин	0,125	0,125	5	28 ^А	28 ^А	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП	30	23 ^В	Примечание ^В	
Норфлоксацин (только при неосложненных ИМП)	-	-	-	-	-	
Офлоксацин	0,06	0,06	5	30 ^А	30 ^А	

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

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Доказательства клинической эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных <i>H. influenzae</i> , противоречивы из-за высокой частоты спонтанного выздоровления. При необходимости определения чувствительности изолятов данного вида к любому макролиду для интерпретации результатов следует использовать эпидемиологические точки (ЕСОFF) для выявления изолятов с приобретенными механизмами резистентности: ЕСОFF азитромицина - 4 мг/л, ЕСОFF кларитромицина - 32 мг/л, ЕСОFF эритромицина - 16 мг/л, ЕСОFF телитромицина - 8 мг/л.
Кларитромицин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Эритромицин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Рокситромицин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Телитромицин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Клиндамицин	-	-		-	-	
Хинупристин-далфопристин	-	-		-	-	Для установления ЕСОFF рокситромицина не получено достаточного количества данных.

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	1 ¹	2 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, являются чувствительными к доксициклину и миноциклину. Однако некоторые резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительными к миноциклину и/или доксициклину. При необходимости определения чувствительности тетрациклин-резистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определения МПК.
Миноциклин	1 ¹	2 ¹	30	24 ^А	21 ^А	
Тетрациклин	1 ¹	2 ¹	30	25 ^А	22 ^А	
Тигециклин	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	2	2	30	28	28	1. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в	НД	НД		НД	НД	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
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 ¹	0,5	1	1,25-23,75	23	20	

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

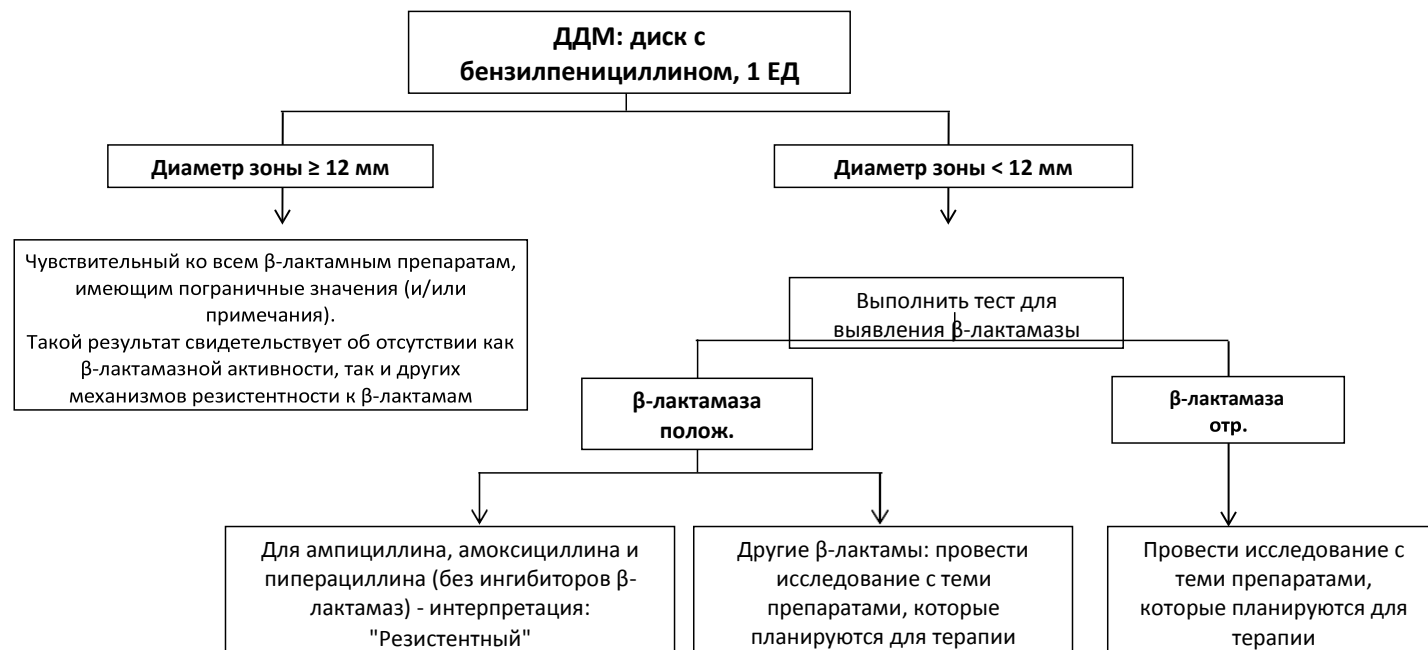


Таблица 2.13. Moraxella catarrhalis. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5x10⁵ 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: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч
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.
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, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин	-	-		-	-	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста. 1. Большинство изолятов <i>M. catarrhalis</i> продуцируют бета-лактамазу; продукция бета-лактамазы происходит медленно и плохо выявляется при исследовании <i>in vitro</i> . Изоляты, продуцирующие бета-лактамазу, являются резистентными к незащищенным пенициллинам и аминопенициллинам. 2. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама - 4 мг/л. 3/А. 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}		Примечание ^А	Примечание ^А	
Амоксициллин	1	1		-	-	
Амоксициллин-клавулановая кислота	1 ⁴	1 ⁴	2-1	19	19	
Пиперациллин	1	1		-	-	
Пиперациллин-тазобактам	Примечание ³	Примечание ³		Примечание ^А	Примечание ^А	
Тикарциллин	НД	НД		НД	НД	
Тикарциллин-клавулановая кислота	НД	НД		НД	НД	
Темоциллин						
Феноксиметилпенициллин	-	-		-	-	
Оксациллин	-	-		-	-	
Клоксациллин	-	-		-	-	
Диклоксациллин	-	-		-	-	
Флуклоксациллин	-	-		-	-	
Мецилинам (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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефаклор	-	-		-	-	
Цефадроксил	-	-		-	-	
Цефалексин	-	-		-	-	
Цефазолин	-	-		-	-	
Цефепим	4	4	30	20	20	
Цефиксим	0,5	1	5	21	18	
Цефотаксим	1	2	5	20	17	
Цефокситин	НП	НП		НП	НП	
Цефподоксим	Ва	Ва	10	Ва	Ва	
Цеftarолин	НД	НД		НД	НД	
Цефтазидим	-	-		-	-	
Цефтазидим-авибактам	-	-		-	-	
Цефтибутен	НД	НД		НД	НД	
Цефтобипрол	НД	НД		НД	НД	
Цефтолозан-тазобактам	НД	НД		IE	IE	
Цефтриаксон	1	2	30	24	21	
Цефуросксим в/в	4	8	30	21	18	
Цефуросксим перорально	0,125	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Дорипенем ¹	1	1	10	30	30	1. <u>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.</u>
Эртапенем ¹	0,5	0,5	10	29	29	
Имипенем ¹	2	2	10	29	29	
Меропенем ¹	2	2	10	33	33	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	НД	НД		НД	НД	

Neisseria gonorrhoeae

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	0,5	0,5	5	26 ^А	26 ^А	А. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга может быть использован ДДМ с налидиксовой кислотой. См. Примечание В. В. Изоляты, чувствительные к налидиксовой кислоте, следует расценивать как чувствительные к левофлоксацину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к налидиксовой кислоте, следует определять чувствительность к каждому препарату индивидуально, так как такие изоляты могут быть резистентными к фторхинолонам.
Левофлоксацин	1	1	5	26 ^А	26 ^А	
Моксифлоксацин	0,5	0,5	5	23 ^А	23 ^А	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НП	НП	30	23 ^В	Примечание ^В	
Норфлоксацин (только при неосложненных ИМП)	-	-	-	-	-	
Офлоксацин	0,5	0,5	5	25 ^А	25 ^А	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Амикацин	НД	НД		НД	НД	
Гентамицин	НД	НД		НД	НД	
Нетилмицин	НД	НД		НД	НД	
Тобрамицин	НД	НД		НД	НД	

Гликопептиды 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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Далбаванцин	-	-		-	-	
Оритаванцин	-	-		-	-	
Тейкопланин	-	-		-	-	
Телаванцин	-	-		-	-	
Ванкомицин	-	-		-	-	

Макролиды, линкозамиды и стрептограммины	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	0,25 ¹	0,5 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.
Кларитромицин	0,25 ¹	0,5 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Эритромицин	0,25	0,5	15	23 ^А	20 ^А	
Рокситромицин	0,5 ¹	1 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Телитромицин	0,25	0,5	15	23	20	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	1 ¹	2 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, являются чувствительными к доксициклину и миноциклину. Однако некоторые резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительными к миноциклину и/или доксициклину. При необходимости определения чувствительности тетрациклин-резистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определения МПК
Миноциклин	1 ¹	2 ¹	30	25 ^А	22 ^А	
Тетрациклин	1	2	30	28 ^А	25 ^А	
Тигециклин	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Хлорамфеникол	2 ¹	2 ¹	30	30 ^А	30 ^А	1/А. Пограничные значения установлены для топического применения хлорамфеникола. 2. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Колистин	-	-		-	-	
Даптомицин	-	-		-	-	
Фосфомицин в/в	НД	НД		НД	НД	
Фосфомицин перорально	-	-		-	-	
Фузидовая кислота	-	-		-	-	
Метронидазол	-	-		-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Рифампицин	-	-		-	-	
Спектиномицин	-	-		-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-		-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹	0,5	1	1,25-23,75	18	15	

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

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Информация о режиме дозирования 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 >	
Бензилпенициллин	0,06 ¹	1	1. Проведение теста для выявления продукции бета-лактамаз является обязательным. При положительном результате - изолят оценивается как резистентный к бензилпенициллину, ампициллину и амоксициллину. Для выявления продукции β-лактамазы можно использовать тесты с хромогенным цефалоспорином. Чувствительность изолятов, не продуцирующих бета-лактамазу (отрицательный результат теста), к ампициллину и амоксициллину оценивается по их чувствительности к бензилпенициллину.
Ампициллин ¹	Примечание ¹	Примечание ¹	
Ампициллин-сульбактам	НД	НД	
Амоксициллин ¹	Примечание ¹	Примечание ¹	
Амоксициллин-клавулановая кислота	Примечание ¹	Примечание ¹	
Пиперациллин	-	-	
Пиперациллин-тазобактам	-	-	
Тикарциллин	-	-	
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-	
Темоциллин	НД	НД	
Феноксиметилпенициллин	-	-	
Оксациллин	-	-	
Клоксациллин	-	-	
Диклоксациллин	-	-	
Флуклоксациллин	-	-	
Мецилинам (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 >	
Цефаклор	-	-	
Цефадроксил	-	-	
Цефалексин	-	-	
Цефазолин	-	-	
Цефепим	-	-	
Цефиксим	0,125	0,125	
Цефотаксим	0,125	0,125	
Цефокситин	-	-	
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 >	
Дорипенем	НД	НД	
Эртапенем	НД	НД	
Имипенем	НД	НД	
Меропенем	НД	НД	

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Ципрофлоксацин	0,03	0,06	
Левифлоксацин	НД	НД	
Моксифлоксацин	НД	НД	
Налидиксовая кислота (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 >	
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 >	
Далбаванцин	-	-	
Оритаванцин	-	-	
Тейкопланин	-	-	
Телаванцин	-	-	
Ванкомицин	-	-	

Макролиды, линкозамиды и стрептограммины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Азитромицин ¹	0,25	0,5	1. Пограничные концентрации применимы при использовании 2 г однократно в виде монотерапии.
Кларитромицин	-	-	
Эритромицин	-	-	
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 >	
Доксициклин	НД	НД	4. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, являются чувствительными к Миноциклину. Однако некоторые резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительными к Миноциклину.
Миноциклин	НД	НД	
Тетрациклин	0,5	1	
Тигециклин	НД	НД	

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
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 >	
Хлорамфеникол	-	-	
Колистин	-	-	
Даптомицин	-	-	
Фосфомицин в/в	-	-	
Фосфомицин перорально	-	-	
Фузидовая кислота	-	-	
Метронидазол	-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Рифампицин	-	-	
Спектиномицин	64	64	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-	

Neisseria meningitidis

Таблица 2.15. *Neisseria meningitidis*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

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

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Бензилпенициллин	0,06	0,25	
Ампициллин	0,125	1	
Ампициллин-сульбактам	НД	НД	
Амоксициллин	0,125	1	
Амоксициллин-клавулановая кислота	-	-	
Пиперациллин	-	-	
Пиперациллин-тазобактам	-	-	
Тикарциллин	-	-	
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-	
Темоциллин	-	-	
Феноксиметилпенициллин	-	-	
Оксациллин	-	-	
Клоксациллин	-	-	
Диклоксациллин	-	-	
Флуклоксациллин	-	-	
Мецилинам (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 >	
Цефаклор	-	-	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.
Цефадроксил	-	-	
Цефалексин	-	-	
Цефазолин	-	-	
Цефепим	-	-	
Цефиксим	-	-	
Цефотаксим ¹	0,125	0,125	
Цефокситин	-	-	
Цефподоксим	-	-	
Цефтаролин	-	-	
Цефтазидим	-	-	
Цефтазидим-авибактам	-	-	
Цефтибутен	-	-	
Цефтобипрол	-	-	
Цефтолозан-тазобактам	-	-	
Цефтриаксон ¹	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 >	
Дорипенем	НД	НД	1. Только для изолятов, выделенных при менингите. 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.
Эртапенем	-	-	
Имипенем	-	-	
Меропенем ¹ (менингит)	0,25	0,25	

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Ципрофлоксацин	0,03 ¹	0,03 ¹	1. Только для профилактики менингококковой инфекции.
Левифлоксацин	НД	НД	
Моксифлоксацин	НД	НД	
Налидиксовая кислота (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 >	
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 >	
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 >	
Азитромицин	-	-	
Кларитромицин	-	-	
Эритромицин	-	-	
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 >	
Доксициклин	-	-	1. Тетрациклин может быть использован для прогнозирования чувствительности к Миноциклину, для использования с целью профилактики менингококковой инфекции.
Миноциклин	1 ¹	2 ¹	
Тетрациклин	1 ¹	2 ¹	
Тигециклин	НД	НД	

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
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 >	
Хлорамфеникол	2	4	1. Только для профилактики менингита (и в соответствии с национальными рекомендациями).
Колистин	-	-	
Даптомицин	-	-	
Фосфомицин в/в	-	-	
Фосфомицин оральный	-	-	
Фузидовая кислота	-	-	
Метронидазол	-	-	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Рифампицин ¹	0,25	0,25	
Спектиномицин	-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-	

Таблица 2.16. Грамположительные анаэробные бактерии (кроме *Clostridium difficile*). Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

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

Данная группа бактерий включает много родов. Наиболее часто встречаются грамположительные анаэробные бактерии следующих родов: *Clostridium*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Eggerthella*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* и анаэробные грамположительные кокки. В подавляющем большинстве случаев анаэробные бактерии не растут при культивировании в условиях с повышенным содержанием CO₂. Однако многие грамположительные неспорообразующие палочки, такие как *Actinomyces* spp., многие *P. acnes* и некоторые виды *Bifidobacterium* spp. могут расти при инкубации в условиях с повышенным содержанием CO₂, а также являются достаточно толерантными и слабо растут в условиях обычной атмосферы, но несмотря на это продолжают считаться анаэробными бактериями. Некоторые виды рода *Clostridium*, включая *C. carnis*, *C. histolyticum* и *C. tertium*, могут расти в условиях обычной атмосферы, не образуя споры. Для всех перечисленных видов определение чувствительности должно выполняться в анаэробных условиях.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Бензилпенициллин ¹	0,25	0,5	1. Чувствительность к незащищенным ампициллину, амоксициллину и пиперациллину оценивается на основании результатов определения чувствительности к бензилпенициллину. 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.
Ампициллин ¹	4	8	
Ампициллин-сульбактам	4 ²	8 ²	
Амоксициллин ¹	4	8	
Амоксициллин-клавулановая кислота	4 ³	8 ³	
Пиперациллин ¹	8	16	
Пиперациллин-тазобактам	8 ⁴	16 ⁴	
Тикарциллин ¹	8	16	
Тикарциллин-клавулановая кислота	8 ³	16 ³	
Темоциллин	-	-	
Феноксиметилпенициллин	НД	НД	
Оксациллин	-	-	
Клоксациллин	-	-	
Диклоксациллин	-	-	
Флуоксациллин	-	-	
Мециллинам (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 >	
Цефаклор	-	-	
Цефадроксил	-	-	
Цефалексин	-	-	
Цефазолин	-	-	
Цефепим	-	-	
Цефиксим	-	-	
Цефотаксим	-	-	
Цефокситин	НД	НД	
Цефподоксим	-	-	
Цефтаролин	-	-	
Цефтазидим	-	-	
Цефтазидим-авибактам	-	-	
Цефтибутен	-	-	
Цефтобипрол	-	-	
Цефтолозан-тазобактам	НД	НД	
Цефтриаксон	-	-	
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 >	
Дорипенем	1	1	
Эртапенем	1	1	
Имипенем	2	8	
Меропенем	2	8	

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

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

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
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 >	
Далбаванцин	НД	НД	
Ориванцин	НД	НД	
Тейкопланин	НД	НД	
Телаванцин	НД	НД	
Ванкомицин	2	2	

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

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

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
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 >	
Хлорамфеникол	8	8	
Колистин	-	-	
Даптомицин	-	-	
Фосфомицин в/в	-	-	
Фосфомицин перорально	-	-	
Фузидовая кислота	-	-	
Линезолид	-	-	
Метронидазол	4	4	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Рифампицин	-	-	
Спектиномицин	-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-	

Таблица 2.17. *Clostridium difficile*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Моксифлоксацин	_1	_1	1. С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности проводится только в целях эпидемиологического мониторинга (ЕСOFF 4 мг/л).
Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Ванкомицин	2 ¹	2 ¹	1. Пограничные значения установлены на уровне значения эпидемиологической точки отсечения (ЕСOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.
Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Тигециклин	_1,2	_1,2	1. Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования. 2. С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности проводится только в целях эпидемиологического мониторинга (эпидемиологическая точка отсечения (ЕСOFF 0,25 мг/л).
Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Даптомицин	_1,2	_1,2	1. Для определения МПК даптомицина среда должна содержать Са 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. 2. С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности проводится только в целях эпидемиологического мониторинга (ЕСOFF 4 мг/л). 3. С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности проводится только в целях эпидемиологического мониторинга (ЕСOFF 2 мг/л). 4. <u>Пограничные концентрации и ЕСOFF для фидаксомицина не установлены, так как имеющиеся данные показывают значительные вариации по распределению МПК между исследованиями.</u> 5. Пограничные значения установлены на уровне значения эпидемиологической точки отсечения (ЕСOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью. 6. С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности проводится только в целях эпидемиологического мониторинга (ЕСOFF 0,004 мг/л).
Фузидовая кислота	_3	_3	
Фидаксомицин	НД ⁴	НД ⁴	
Метронидазол	2 ⁵	2 ⁵	
Рифампицин	_6	_6	

Грамотрицательные анаэробные бактерии

Таблица 2.18. Грамотрицательные анаэробные бактерии. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

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

Данная группа бактерий включает много родов. Наиболее часто встречаются грамотрицательные анаэробные бактерии следующих родов:

Bacteroides, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Bilophila* и *Mobiluncus*.

В подавляющем большинстве случаев анаэробные бактерии не растут при культивировании в условиях с повышенным содержанием CO₂. Для всех перечисленных видов определение чувствительности должно выполняться в анаэробных условиях.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Бензилпенициллин ¹	0,25	0,5	1. Чувствительность к незащищенным ампициллину, амоксициллину и пиперациллину оценивается на основании результатов определения чувствительности к бензилпенициллину. 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.
Ампициллин ¹	0,5	2	
Ампициллин-сульбактам	4 ²	8 ²	
Амоксициллин ¹	0,5	2	
Амоксициллин-клавулановая кислота	4 ³	8 ³	
Пиперациллин ¹	16	16	
Пиперациллин-тазобактам	8 ⁴	16 ⁴	
Тикарциллин ¹	16	16	
Тикарциллин-клавулановая кислота	8 ³	16 ³	
Темоциллин	-	-	
Феноксиметилпенициллин	НД	НД	
Оксациллин	-	-	
Клоксациллин	-	-	
Диклоксациллин	-	-	
Флуклоксациллин	-	-	
Мециллинам (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 >	
Цефаклор	-	-	
Цефадроксил	-	-	
Цефалексин	-	-	
Цефазолин	-	-	
Цефепим	-	-	
Цефиксим	-	-	
Цефотаксим	-	-	
Цефокситин	НД	НД	
Цефподоксим	-	-	
Цефтаролин	-	-	
Цефтазидим	-	-	
Цефтазидим-тазобактам	-	-	
Цефтибутен	-	-	
Цефтобипрол	-	-	
Цефтолозан-тазобактам	НД	НД	
Цефтриаксон	-	-	
Цефуроским в/в	-	-	
Цефуроским перорально	-	-	

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

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

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

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

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

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

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
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 >	
Хлорамфеникол	8	8	
Колистин	-	-	
Даптомицин	-	-	
Фосфомицин в/в	-	-	
Фосфомицин перорально	-	-	
Фузидовая кислота	-	-	
Линезолид	-	-	
Метронидазол	4	4	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Рифампицин	-	-	
Спектиномицин	-	-	
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-	
Триметоприм-сульфаметоксазол	-	-	

Таблица 2.19. Helicobacter pylori. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

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 >	
Амоксициллин	0,125 ¹	0,125 ¹	1. Пограничные значения установлены на уровне значения эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.
Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Левифлоксацин	1 ¹	1 ¹	1. Пограничные значения установлены на уровне значения эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.
Макролиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Кларитромицин	0,25 ¹	0,5 ¹	1. Пограничные значения установлены на уровне значения эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.
Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Тетрациклин	1 ¹	1 ¹	1. Пограничные значения установлены на уровне значения эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.
Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Метронидазол	8 ¹	8 ¹	1. Пограничные значения установлены на уровне значения эпидемиологической точки отсечения (ECOFF), которое разграничивает изоляты "дикого типа" от изолятов со сниженной чувствительностью.
Рифампицин	1 ¹	1 ¹	

Таблица 2.20. *Listeria monocytogenes*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5x10⁵ 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: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч
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.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин	1	1	1 ЕД	13	13	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
Ампициллин	1	1	2	16	16	

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

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

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹	0,06	0,06	1,25-23,75	29	29	1. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 2.21. Pasteurella multocida. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Пенициллины		Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
		Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин		0,5	0,5	1 ЕД	17	17	1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л. А. Оценивается по чувствительности к бензилпенициллину.
Ампициллин		1	1		Примечание ^А	Примечание ^А	
Амоксициллин		1	1		Примечание ^А	Примечание ^А	
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
		Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Цефотаксим		0,03	0,03	5	26	26	Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
Фторхинолоны		Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
		Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин		0,06	0,06	5	27 ^А	27 ^А	А. Определение чувствительности к налидиксовой кислоте диско-диффузионным методом может использоваться для скрининга резистентности к фторхинолонам. В. Изоляты, чувствительные к налидиксовой кислоте расцениваются как чувствительные к ципрофлоксацину и левофлоксацину. Нечувствительные к налидиксовой кислоте изоляты могут быть резистентными к фторхинолонам; для таких изолятов следует определять чувствительность к каждому препарату.
Левофлоксацин		0,06	0,06	5	27 ^А	27 ^А	
Налидиксовая кислота (скрининг)		НП	НП	30	23 ^В	Примечание В	

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5x10⁵ КОЕ/мл
Инкабация: 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: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкабация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч
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.
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, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	1	1		Примечание ^А	Примечание ^А	А. Чувствительность определяется по результатам скрининга с тетрациклином.
Тетрациклин (скрининг)	НП	НП	30	24 ^А	24 ^А	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹	0,25	0,25	1,25-23,75	23	23	1. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 2.22. Campylobacter jejuni и coli. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

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

Макролиды		Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
		Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин		Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину и кларитромицину.
Кларитромицин		Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	
Эритромицин, <i>C. jejuni</i>		4 ¹	4 ¹	15	20 ^А	20 ^А	
Эритромицин, <i>C. coli</i>		8 ¹	8 ¹	15	24 ^А	24 ^А	

Тетрациклины		Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
		Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин		Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Тетрациклин может быть использован для определения чувствительности к доксициклину.
Тетрациклин		2 ¹	2 ¹	30	30 ^А	30 ^А	

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

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

<p>Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1) Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П) Инокулюм: 5x10⁵ КОЕ/мл Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35±1°C, 18±2ч. Если после 16-20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо 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. Контроль качества: <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.</p>	<p>Параметры диско-диффузионного метода Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П). Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда Инкубация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч. Если после 16-20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо 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. Контроль качества: <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619. <u>Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.</u></p>
---	--

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин	0,125	0,125	1 ЕД	29	29	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	1	1	5	25	25	
Моксифлоксацин	0,5	0,5	5	25	25	

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Гентамицин	1	1	10	23	23	

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ванкомицин	2	2	5	17	17	

Линкозамиды	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Клиндамицин	0,5	0,5	2	20	20	

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

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

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

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5x10⁵ КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35±1°C, 18±2ч. Если после 16-20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо 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.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.
¹Для фторхинолонов более отчетливую границу роста может обеспечивать метод разведений в агаре.

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибрированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П).
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч. Если после 16-20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо 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.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин	0,125	0,125	1 ЕД	21	21	1/А. Чувствительность оценивается по чувствительности к ампициллину.
Ампициллин	0,25	0,25	2	26	26	
Амоксициллин	Примечание ¹	Примечание ¹		Примечание ¹	Примечание ¹	

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин (только при неосложненных ИМП)	2	2	5	21 ^А	21 ^А	1. Чувствительность можно оценить по чувствительности к ципрофлоксацину.
Левифлоксацин (только при неосложненных ИМП)	2 ¹	2 ¹	5	Примечание ^В	Примечание ^В	А. Чувствительность можно оценить по чувствительности к норфлоксацину. См. Примечание С. В. Чувствительность может быть оценена по чувствительности к ципрофлоксацину или норфлоксацину. См. Примечание С. Для скрининга резистентности к фторхинолонам можно использовать ДДМ с норфлоксацином.
Норфлоксацин (скрининг)	НП	НП	10	17 ^С	17 ^С	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ванкомицин	1	1	5	16	16	
Другие антимикробные препараты						
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	16	16	100	16	16	
Рифампицин	0,125	0,125	5	25	25	

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

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5x10⁵ КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35±1°C, 18±2ч. Если после 16-20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо 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.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П).
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч. Если после 16-20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо 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.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)		Примечания
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Бензилпенициллин	0,03	0,03	1 ЕД	25	25	1. Изоляты, продуцирующие β-лактамазу оцениваются как резистентные к незащищенному ампициллину и амоксициллину. Для выявления продукции β-лактамазы можно использовать тесты с хромогенным цефалоспорином. У <i>K. kingae</i> не описаны другие механизмы резистентности к β-лактамам, кроме продукции β-лактамазы. 2. Чувствительность можно оценить по чувствительности к бензилпенициллину. 3/В. Клавулановая кислота в концентрации ≤2 мг/л подавляет рост <i>K. kingae</i> (природное свойство <i>K. kingae</i>). Поэтому пограничные значения МПК для амоксициллина-клавулановой кислоты не устанавливаются. А. Чувствительность оценивается по чувствительности к бензилпенициллину.
Ампициллин	0,062	0,062		Примечание ^А	Примечание ^А	
Амоксициллин	0,125 ²	0,125 ²		Примечание ^А	Примечание ^А	
Амоксициллин-клавулановая кислота	Примечание ³	Примечание ³		Примечание ^В	Примечание ^В	

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

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

Фторинолоны	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	0,06	0,06	5	28	28	
Левифлоксацин	0,125	0,125	5	28	28	
Макролиды и линкозамиды						
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азитромицин	0,25 ¹	0,25 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1. Чувствительность можно оценить по чувствительности к эритромицину.
Кларитромицин	0,5 ¹	0,5 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	А. Чувствительность оценивается по чувствительности к эритромицину
Эритромицин	0,5	0,5	15	20	20	
Клиндамицин	-	-		-	-	
Тетрациклины						
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Доксициклин	0,5 ¹	0,5 ¹		Примечание ^А	Примечание ^А	1/А. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, являются чувствительными к доксициклину, но отдельные резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительными к доксициклину. При необходимости определения чувствительности к доксициклину изолятов, резистентных к тетрациклину, следует использовать методы определения МПК.
Тетрациклин	0,5	0,5	30	28	28	
Другие антимикробные препараты						
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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста.
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
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 2.26. Aeromonas spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

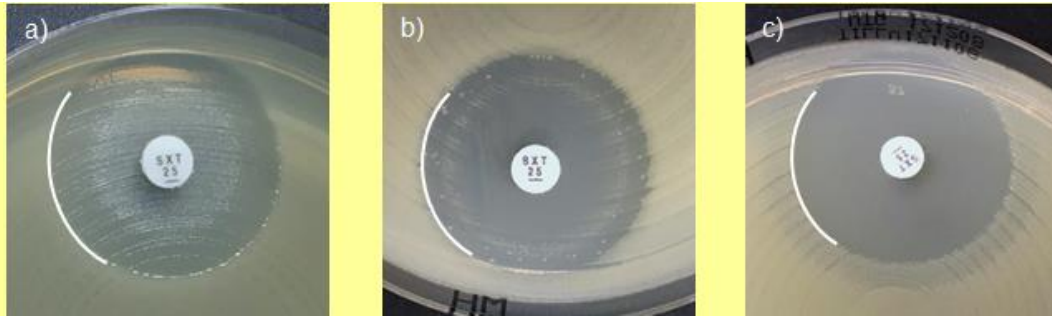
<p>Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1) Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2ч. Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост. Контроль качества: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.</p>	<p>Параметры диско-диффузионного метода Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда Инкубация: Обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2ч Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают сверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста. Контроль качества: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, проводится в соответствии с Таблицами контроля качества EUCAST.</p>
---	---

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
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 Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК, Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Азтреонам	1	4	30	29	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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Ципрофлоксацин	0,25	0,5	5	27	24	
Левифлоксацин	0,5	1	5	27	24	

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 пограничным значениям диаметров зон подавления роста
	Ч ≤	Р >		Ч ≥	Р <	
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹	2	4	1,25-23,75	19 ^А	16 ^А	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

а-с) Измерять диаметр по четкому краю зоны подавления роста. Вуалеобразный рост или рост внутри зоны подавления роста не учитывается.

Таблица 2.27. *Mycobacterium tuberculosis*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Исследования по установлению указанных пограничных значений проводились параллельно с получением разрешения (Европейского медицинского агентства (ЕМА) на продажу препаратов. Пограничные значения для других препаратов еще не установлены.

Метод определения чувствительности микобактерий в настоящее время обсуждается.

	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	
Деламанид	0,06	0,06	1. Пограничные значения применимы при определении чувствительности с использованием среды Middlebrook 7H11/7H10. Оценка сопоставимости результатов тестирования с использованием другой среды не проводилась.
Бедаквилин	0,25	0,25	

Таблица 2.28. Эпидемиологические точки отсечения (ECOFF) и системные клинические пограничные значения для топических антимикробных препаратов

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Ввиду отсутствия клинических данных о зависимости исходов инфекции и МПК возбудителя EUCAST считает, что невозможно найти консенсус между двумя альтернативными подходами к интерпретации результатов определения чувствительности, приведенными ниже (см. [Пояснительный документ EUCAST](#)):

1. Использовать ECOFF для всех антимикробных препаратов для топического применения.
2. Использовать клинические пограничные концентрации, если они установлены. Если клинические пограничные концентрации не установлены, использовать ECOFF.

Для препаратов, которые применяются системно и топически, в таблице представлены системные клинические пограничные значения и ECOFF.

Для препаратов, которые применяются только топически - представлены только ECOFF (исключение: пограничные значения для мупироцина).

Микроорганизм		Гентамицин ³	Ципрофлоксацин ³	Левифлоксацин ³	Офлоксацин ³	Хлорамфеникол ³	Колистин ³ (для полимиксина В)	Фузидовая кислота ³	Неомицин (фрамицетин)	Бацитрацин	Мупироцин	Ретапамулин
Enterobacteriaceae	ECOFF ^{1,2} Системные клинические пограничные значения ¹	2 2/4	0,125 0,25/0,5	0,25 0,5/1	0,5 0,25/0,5	16 8/8	2 2/2	- -	8 -	- -	- -	- -
<i>P. aeruginosa</i>	ECOFF ¹ Системные клинические пограничные значения ¹	8 4/4	0,5 0,5/0,5	2 1/1	2 -	- -	4 2/2	- -	НУ -	- -	- -	- -
<i>Acinetobacter</i> spp.	ECOFF ^{1,2} Системные клинические пограничные значения ¹	4 4/4	1 1/1	0,5 0,5/1	1 -	- -	2 2/2	- -	НУ -	- -	- -	- -
<i>S. aureus</i>	ECOFF ¹ Системные клинические пограничные значения ¹	2 1/1	1 1/1	1 1/1	1 1/1	16 8/8	- -	0,5 1/1	1 -	НУ -	1 ⁴ -	0,5 -
<i>S. pneumoniae</i>	ECOFF ¹ Системные клинические пограничные значения ¹	- -	2 -	2 2/2	4 -	8 8/8	- -	32 -	НУ -	НУ -	- -	- -
Streptococcus A, B, C и G	ECOFF ^{1,2} Системные клинические пограничные значения ¹	- -	2 -	2 2/2	4 -	8 8/8	- -	32 НД	НУ -	НУ -	0,5 -	0,125 -
<i>H. influenzae</i>	ECOFF ¹ Системные клинические пограничные значения ¹	4 НД	0,06 0,06/0,06	0,06 0,06/0,06	0,125 0,06/0,06	1 2/2	- -	НУ -	НУ -	- -	- -	- -
<i>Moraxella</i> spp.	ECOFF ^{1,2} Системные клинические пограничные значения ¹	0,25 НД	0,125 0,5/0,5	0,125 1/1	0,25 0,5/0,5	2 2/2	- -	НУ -	НУ -	- -	- -	- -

Примечания

¹ ECOFF и системные клинические пограничные значения, мг/л.

² ECOFF применимы для большинства родственных видов.

³ Имеются также формы для системного применения.

⁴ Погораничные значения применимы при использовании препарата для назальной деколонизации: Ч \leq 1, Р $>$ 256 мг/л (Ч \geq 30, Р $<$ 18 мм, диск 200 мкг). Мупироцин может подавлять рост умеренно-резистентных изолятов в течение короткого периода времени (что может быть использовано для периоперационной профилактики). Однако, в отличие от чувствительных изолятов, частота длительной эрадикации умеренно-резистентных изолятов ниже.

НУ = нет установленных ECOFF на вебсайте EUCAST.

Таблица 2.29. ФК/ФД (невидоспецифические) пограничные значения

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Данные пограничные значения применяются только при отсутствии видоспецифических пограничных значений или других рекомендаций (прочерк, примечания) в видоспецифических таблицах.

В отчет о результатах исследования следует включить следующую информацию:

- если МПК выше ФК/ФД пограничного значения для категории "резистентный": использовать препарат для терапии не рекомендуется;
- если МПК меньше или равна ФК/ФД пограничного значения для категории "чувствительный": клиническое использование возможно, но с осторожностью, так как данная рекомендация основана только на результатах изучения ФК/ФД параметров с указанием режима дозирования препарата, использованного для их установления.
- значение МПК (не обязательно).

Подробную информацию см. [руководящий документ EUCAST "Antimicrobial susceptibility tests on groups of organisms or agents for which there are no EUCAST breakpoints"](#).

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Бензилпенициллин	0,25	2	1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама - 4 мг/л. 2. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л. 3. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л.
Ампициллин	2	8	
Ампициллин-сульбактам	2 ¹	8 ¹	
Амоксициллин	2	8	
Амоксициллин-клавулановая кислота	2 ²	8 ²	
Пиперациллин	4	16	
Пиперациллин-тазобактам	4 ³	16 ³	
Тикарциллин	8	16	
Тикарциллин-клавулановая кислота	8 ²	16 ²	
Темоциллин	НД	НД	
Феноксиметилпенициллин	НД	НД	
Оксациллин	НД	НД	
Клоксациллин	НД	НД	
Диклоксациллин	НД	НД	
Флуклоксациллин	НД	НД	
Мециллинам	НД	НД	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Цефаклор	НД	НД	1. Установлены на основании целевых ФК/ФД параметров для грамотрицательных бактерий. 2. <u>Пограничные значения установлены на основании данных для цефтолозана.</u> 3. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л. 4. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация авибактама - 4 мг/л.
Цефадроксил	НД	НД	
Цефалексин	НД	НД	
Цефазолин	1	2	
Цефепим	4	8	
Цефиксим	НД	НД	
Цефотаксим	1	2	
Цефокситин	НД	НД	
Цефподоксим	НД	НД	
Цефтаролин	0,5 ¹	0,5 ¹	
Цефтазидим	4	8	
Цефтазидим-авибактам	8 ⁴	8 ⁴	
Цефтибутен	НД	НД	
Цефтобипрол	4	4	
Цефтолозан-тазобактам	4 ^{2,3}	4 ^{2,3}	
Цефтриаксон	1	2	
Цефуроксим в/в	4	8	
Цефуроксим перорально	НД	НД	
Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Дорипенем	1	2	
Эртапенем	0,5	1	
Имипенем	2	8	
Меропенем	2	8	
Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Азтреонам	4	8	

Фторинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Ципрофлоксацин	0,25	0,5	
Левифлоксацин	0,5	1	
Моксифлоксацин	0,25	0,25	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НД	НД	
Норфлоксацин	НД	НД	
Офлоксацин	0,25	0,5	
Аминогликозиды			
	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Амикацин	НД	НД	
Гентамицин	НД	НД	
Нетилмицин	НД	НД	
Тобрамицин	НД	НД	
Гликопептиды и липопептиды			
	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Далбаванцин	0,25 ¹	0,25 ¹	1. Для определения МПК методом микроразведений в бульоне среда должна содержать полисорбат-80 в конечной концентрации 0,002%. 2. ФК/ФД пограничные значения установлены для <i>S. aureus</i> . Для <i>S. pyogenes</i> целевые ФК/ФД параметры не определены. Для определения МПК методом микроразведений в бульоне среда должна содержать полисорбат-80 в конечной концентрации 0,002%.
Ориванцин	0,125 ^{1,2}	0,125 ^{1,2}	
Тейкопланин	НД	НД	
Телаванцин	НД	НД	
Ванкомицин	НД	НД	
Макролиды, линкозамиды и стрептограммы			
	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Азитромицин	НД	НД	
Кларитромицин	НД	НД	
Эритромицин	НД	НД	
Рокситромицин	НД	НД	
Телитромицин	НД	НД	
Клиндамицин	НД	НД	
Хинупристин/далфопристин	НД	НД	

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Доксициклин	НД	НД	1. Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования.
Миноциклин	НД	НД	
Тетрациклин	НД	НД	
Тигециклин	0,25 ¹	0,5 ¹	
Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Линезолид	2	4	
Тедизолид	НД	НД	
Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Хлорамфеникол	НД	НД	
Колистин	НД	НД	
Даптомицин	НД	НД	
Фосфомицин в/в	НД	НД	
Фосфомицин перорально	НД	НД	
Фузидовая кислота	НД	НД	
Метронидазол	НД	НД	
Мулирецин	НД	НД	
Нитрофурантоин	НД	НД	
Нитроксолин	НД	НД	
Рифампицин	НД	НД	
Спектиномицин	НД	НД	
Триметоприм	НД	НД	
Триметоприм-сульфаметоксазол	НД	НД	

Таблица 2.30. Режимы дозирования антимикробных препаратов

Пограничные значения EUCAST, версия 8.0, действует с 01.01.2018

Пограничные значения EUCAST установлены с учетом из нижеследующих дозировок (см. Раздел 8 Пояснительных документов).

Пенициллины	Стандартная доза	Высокая доза	Особые ситуации
Бензилпенициллин	0,6 г x 4 в/в	2,4 г x 6 в/в	Менингит: 2,4 г x 6 в/в - изоляты с МПК ≤0,06 мг/л - Ч Пневмония, вызванная <i>S. pneumoniae</i>: клиническая оценка чувствительности проводится с учетом режима дозирования: 1,2 г x 4 в/в - изоляты с МПК ≤0,5 мг/л - Ч 2,4 г x 4 в/в или 1,2 г x 6 в/в - изоляты с МПК ≤1 мг/л - Ч 2,4 г x 6 в/в - изоляты с МПК ≤2 мг/л - Ч
Ампициллин	0,5 -1 г x 3-4 в/в	1-2 г x 4-6 в/в	Менингит: 2 г x 6 в/в
Ампициллин-сульбактам	3 г x 3 в/в	4 г x 3 в/в	
Амоксициллин	0,5 г x 3 в/в Дозы для приема внутрь - в процессе обсуждения	2 г x 6 в/в Дозы для приема внутрь - в процессе обсуждения	Менингит: 2 г x 6 в/в
Амоксициллин-клавулановая кислота	(1 г амоксициллина + 0,2 г клавулановой кислоты) x 3 в/в Дозы для приема внутрь - в процессе обсуждения	(2 г амоксициллина + 0,2 г клавулановой кислоты) x 3 в/в Дозы для приема внутрь - в процессе обсуждения	
Пиперациллин	4 г x 3 в/в	4 г x 4 в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : только высокая доза
Пиперациллин-тазобактам	(4 г пиперациллина + 0,5 г тазобактама) x 3 в/в	(4 г пиперациллина + 0,5 г тазобактама) x 4 в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : только высокая доза
Тикарциллин	3 г x 4 в/в	3 г x 6 в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : только высокая доза
Тикарциллин-клавулановая кислота	(3 г тикарциллина + 0,1 г клавулановой кислоты) x 4 в/в	(3 г тикарциллина + 0,1 г клавулановой кислоты) x 6 в/в	<i>Pseudomonas spp.</i> : только высокая доза
Темоциллин			
Феноксиметилпенициллин	0,5-2 г x 3-4	Нет	
Оксациллин	Клинические пограничные значения не применимы	Клинические пограничные значения не применимы	
Клоксациллин	0,5 г x 4 внутрь или 1 г x 4 в/в	1 г x 4 внутрь или 2 г x 6 в/в	
Диклоксациллин	0,5-1 г x 4 внутрь или 1 г x 4 в/в	2 г x 4 внутрь или 2 г x 6 в/в	
Флуклоксациллин	1 г x 3 внутрь или 2 г x 4 в/в	1 г x 4 внутрь или 2 г x 6 в/в	
Мецилинам	0,2-0,4 г x 3 внутрь	Нет	

Режимы дозирования

Цефалоспорины	Стандартная доза	Высокая доза	Особые ситуации
Цефаклор	0,25-1 г х 3 внутрь	Нет	<i>Staphylococcus</i> spp.: минимальная доза 0,5 г х 3
Цефадроксил	0,5-1 г х 2 внутрь	Нет	
Цефалексин	0,25-1 г х 2-3 внутрь	Нет	
Цефазолин	1-2 г х 3	Нет	
Цефепим	2 г х 2 в/в	2 г х 3 в/в	<i>Pseudomonas</i> spp.: только высокая доза
Цефиксим	0,2-0,4 г х 2 (0,4 г однократно для <i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	Нет	Гонорея: 0,4 г однократно
Цефотаксим	1 г х 3 в/в	2 г х 3 в/в	Менингит: 2 г х 4 в/в
Цефокситин	Клинические пограничные значения не применимы	Клинические пограничные значения не применимы	
Цефподоксим	0,1-0,2 г х 2 внутрь	Нет	
Цефтаролин	0,6 г х 2 в/в в течение 1 часа	0,6 г х 3 в/в в течение 2 часов	<i>S. aureus</i> 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 х 3 в/в	2 г х 3 в/в	<i>Pseudomonas</i> spp.: только высокая доза
Цефтазидим-авибактам	2 г цефтазидима + 0,5 г авибактама х 3 в течение 2 часов		
Цефтибутен	0,4 г х 1 внутрь	Нет	
Цефтобипрол	0,5 г х 3 в/в в течение 2 часов	Нет	
Цефтолозан-тазобактам	1 г цефтолозана + 0,5 г тазобактама х 3 в/в в течение 1 часа	Нет	
Цефтриаксон	1 г х 1 в/в	2 г х 1 в/в	
Цефуроксим в/в	0,75 г х 3 в/в	1,5 г х 3 в/в	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>P. mirabilis</i> : только высокая доза
Цефуроксим перорально	0,25-0,5 г х 2 внутрь	Нет	
Карбапенемы	Стандартная доза	Высокая доза	Особые ситуации
Дорипенем	0,5 г х 3 в/в в течение 1 часа	1 г х 3 в/в в течение 4 часов	<i>Pseudomonas</i> spp.: только высокая доза <i>Acinetobacter</i> spp.: только высокая доза
Эртапенем	1 г х 1 в/в в течение 30 минут	Нет	
Имипенем	0,5 г х 4 в/в в течение 30 минут	1 г х 4 в/в в течение 30 минут	<i>Pseudomonas</i> spp.: только высокая доза <i>Acinetobacter</i> spp.: только высокая доза
Меропенем	1 г х 3 в/в в течение 30 минут	2 г х 3 в/в в течение 30 минут	Менингит: 2 г х 3 в/в в течение 30 минут
Монобактамы	Стандартная доза	Высокая доза	Особые ситуации
Азтреонам	1 г х 3 в/в	2 г х 4 в/в	<i>Pseudomonas</i> spp.: только высокая доза
Фторхинолоны	Стандартная доза	Высокая доза	Особые ситуации
Ципрофлоксацин	0,5 г х 2 внутрь или 0,4 г х 2 в/в	0,75 г х 2 внутрь или 0,4 г х 3 в/в	<i>Pseudomonas</i> spp.: только высокая доза <i>Acinetobacter</i> spp.: только высокая доза <i>Staphylococcus</i> spp.: только высокая доза Гонорея: только высокая доза
Левифлоксацин	0,5 г х 1 внутрь или 0,5 г х 1 в/в	0,5 г х 2 внутрь или 0,5 г х 2 в/в	<i>Pseudomonas</i> spp.: только высокая доза <i>Acinetobacter</i> spp.: только высокая доза <i>S. pneumoniae</i> : только высокая доза
Моксифлоксацин	0,4 г х 1 внутрь или 0,4 г х 1 в/в	Нет	
Норфлоксацин	0,4 г х 2 внутрь	Нет	
Офлоксацин	0,2 г х 2 внутрь или 0,2 г х 2 в/в	0,4 г х 2 внутрь или 0,4 г х 2 в/в	<i>Staphylococcus</i> spp.: только высокая доза

Режимы дозирования

Аминогликозиды	Стандартная доза	Высокая доза	Особые ситуации
Амикацин	20 мг/кг х 1 в/в	30 мг/кг х 1 в/в	Enterobacteriaceae: только высокая доза Pseudomonas spp.: только высокая доза Acinetobacter spp.: только высокая доза
Гентамицин	5 мг/кг х 1 в/в	7 мг/кг х 1 в/в	Enterobacteriaceae: только высокая доза Pseudomonas spp.: только высокая доза Acinetobacter spp.: только высокая доза
Нетилмицин	5 мг/кг х 1 в/в	7 мг/кг х 1 в/в	Enterobacteriaceae: только высокая доза Pseudomonas spp.: только высокая доза Acinetobacter spp.: только высокая доза
Тобрамицин	5 мг/кг х 1 в/в	7 мг/кг х 1 в/в	Enterobacteriaceae: только высокая доза Pseudomonas spp.: только высокая доза Acinetobacter spp.: только высокая доза
Гликопептиды и липопептиды	Стандартная доза	Высокая доза	Особые ситуации
Далбаванцин	1 г х 1 в/в в течение 30 минут в 1-й день При необходимости 0,5 г х 1 в/в в течение 30 минут в 8-й день	Нет	
Оритаванцин	1,2 г х 1 (однократно) в/в в течение 3 часов	Нет	
Тейкопланин	0,4 г х 1 в/в	0,8 г х 1 в/в или 0,4 г х 2 в/в	
Телаванцин	10 мг/кг х 1 в/в в течение 1 часа	Нет	
Ванкомицин	0,5 г х 4 в/в или 1 г х 2 в/в или 2 г х 1 в виде продленной инфузии	Нет	
Макролиды, линкозамиды и стрептограмин	Стандартная доза	Высокая доза	Особые ситуации
Азитромицин	0,5 г х 1 внутрь или 0,5 г х 1 в/в	Нет	Гонорея: 2 г внутрь однократно
Кларитромицин	0,25 г х 2 внутрь	0,5 г х 2 внутрь	
Эритромицин	0,5 г х 2-4 внутрь или 0,5 г х 2-4 в/в	1 г х 4 внутрь или 1 г х 4 в/в	
Рокситромицин	0,15 г х 2 внутрь	Нет	
Телитромицин	0,8 г х 1 внутрь	Нет	
Клиндамицин	0,3 г х 2 внутрь или 0,6 г х 3 в/в	0,3 г х 4 внутрь или 1,2 г х 2 в/в	
Хинупристин-далфопристин	7,5 мг/кг х 2 в/в		
Тетрациклины	Стандартная доза	Высокая доза	Особые ситуации
Доксициклин	0,1 г х 1 внутрь	0,2 г х 1 внутрь	
Миноциклин	0,1 г х 2 внутрь	Нет	
Тетрациклин	0,25 г х 4 внутрь	0,5 г х 4 внутрь	
Тигециклин	0,1 г нагрузочная доза, затем по 50 мг х 2 в/в	Нет	
Оксазолидиноны	Стандартная доза	Высокая доза	Особые ситуации
Линезолид	0,6 г х 2 внутрь или 0,6 г х 2 в/в	Нет	
Тедизолид	0,2 г х 1 внутрь	Нет	

Другие антимикробные препараты	Стандартная доза	Высокая доза	Особые ситуации
Хлорамфеникол	1 г х 4 внутрь или 1 г х 4 в/в	1 г х 4 внутрь или 1 г х 4 в/в	
Колистин	3 МЕ х 3 в/в с нагрузочной дозой до 9 МЕ	3 МЕ х 3 в/в с нагрузочной дозой до 9 МЕ	
Даптомицин	0,25 г х 1 в/в	0,25 г х 1 в/в	
Фосфомицин в/в	4 г х 3 в/в	4 г х 3 в/в	
Фосфомицин перорально	3 г х 1 внутрь однократно	3 г х 1 внутрь однократно	
Фузидовая кислота	0,5 г х 2 внутрь или 0,5 г х 2 в/в	0,5 г х 2 внутрь или 0,5 г х 2 в/в	
Метронидазол	0,4 г х 3 внутрь или 0,4 г х 3 в/в	0,4 г х 3 внутрь или 0,4 г х 3 в/в	
Нитрофурантоин	50 мг х 3 внутрь	50 мг х 3 внутрь	
Нитроксолин	0,25 г х 3	0,25 г х 3	
Рифампицин	0,6 г х 1 внутрь или 0,6 г х 1 в/в	0,6 г х 1 внутрь или 0,6 г х 1 в/в	
Спектиномицин	2 г х 1 в/м	2 г х 1 в/м	Гонорея: 2 г в/м однократно
Триметоприм	0,16 г х 2 внутрь	0,16 г х 2 внутрь	
Триметоприм-сульфаметоксазол	(0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфа) х 2 внутрь или (0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфа) х 2 в/в	(0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфа) х 2 внутрь или (0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфа) х 2 в/в	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> : только высокая доза

Режимы дозирования

Другие антимикробные препараты	Стандартная доза	Высокая доза
Хлорамфеникол	1 г x 4 внутрь или 1 г x 4 в/в	2 г x 4 внутрь или 2 г x 4 в/в
Колистин	3 МЕ x 3 в/в с нагрузочной дозой до 9 МЕ	Нет
Даптомицин	0,25 г x 1 в/в	0,5 г x 1 в/в
Фосфомицин в/в	4 г x 3 в/в	8 г x 3 в/в
Фосфомицин перорально	3 г x 1 внутрь однократно	Нет
Фузидовая кислота	0,5 г x 2 внутрь или 0,5 г x 2 в/в	0,5 г x 3 внутрь или 0,5 г x 3 в/в
Метронидазол	0,4 г x 3 внутрь или 0,4 г x 3 в/в	0,5 г x 3 внутрь или 0,5 г x 3 в/в
Нитрофурантоин	50 мг x 3 внутрь	0,1 г x 4 внутрь
Нитроксалин	0,25 г x 3	Нет
Рифампицин	0,6 г x 1 внутрь или 0,6 г x 1 в/в	0,6 г x 2 внутрь или 0,6 г x 2 в/в
Спектиномицин	2 г x 1 в/м	Нет
Триметоприм	0,16 г x 2 внутрь	Нет
Триметоприм-сульфаметоксазол	(0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфа) x 2 внутрь или (0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфа) x 2 в/в	(0,24 г триметоприма + 1,2 г сульфа) x 2 внутрь или (0,24 г триметоприма + 1,2 г сульфа) x 2 в/в

Раздел 3. Экспертные правила оценки чувствительности бактерий к антимикробным препаратам

* Раздел составлен на основании экспертных правил Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам EUCAST (EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing), версия 2.0, 2011 г., которая была опубликована 29 октября 2011 года (http://www.eucast.org/expert_rules/). В дальнейшем эти правила были пересмотрены, в результате чего в таблицы фенотипов природной резистентности и редких фенотипов были внесены изменения, согласованные в процессе консультаций с широким кругом экспертов с последующим обсуждением руководящим комитетом EUCAST (октябрь-декабрь 2015). Новая версия правил о природной резистентности и редких фенотипах (EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes), версия 3.1, была опубликована 26 сентября 2016 года.

Изменения и дополнения, внесенные в соответствии с версией 3.1 экспертных правил EUCAST – стр. 141.

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

Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам – ежедневная задача, решаемая лабораториями клинической микробиологии во всем мире. Ввиду возрастающей сложности механизмов устойчивости бактерий к антимикробным препаратам, повсеместного распространения резистентности и ее клинических последствий, для интерпретации результатов тестов необходимы специальные знания. Экспертные правила разработаны для клинических микробиологов и описывают действия, необходимые для получения корректных результатов определения чувствительности к антимикробным препаратам. Они включают рекомендации по составлению отчетов (интерпретации результатов определения чувствительности), в том числе по определению чувствительности к другим антимикробным препаратам на основании результатов тестирования одного представителя группы или класса препаратов и изменению категории чувствительности с «чувствительный» на «умеренно-резистентный» или «резистентный» или с «умеренно-резистентный» на «резистентный» на основании предполагаемых механизмов резистентности. Правила составлены с учетом действующих клинических пограничных значений МПК и сведений о механизмах резистентности. Экспертные правила облегчают клиническим микробиологам интерпретацию результатов определения чувствительности к АМП, но при изменении пограничных значений и описании новых механизмов резистентности могут потерять актуальность или потребовать модификации. Правила также являются частью системы гарантии качества, так как способствуют обнаружению неправильных или маловероятных результатов. Настоящие правила полностью соответствуют экспертным правилам оценки чувствительности к АМП EUCAST, (http://www.eucast.org/expert_rules/) и состоят из трех разделов: природная резистентность, необычные (редкие) фенотипы (в.3.1, 2016 г.) и собственно правила интерпретации полученных результатов (в. 2.0, 2011 г.).

Природная резистентность

Природная (первичная или врожденная) резистентность к АМП, в отличие от приобретенной (вторичной или мутационной) резистентности, является свойством всех или большинства изолятов данного вида бактерий. Природная резистентность к АМП означает, что данный(е) препарат(ы) не обладает достаточной активностью в отношении представителей вида, что обуславливает клиническую неэффективность АМП. В таких случаях определение чувствительности проводить не рекомендуется (хотя такие препараты могут входить в панели для определения чувствительности определенной группы бактерий). Результаты исследования, свидетельствующие о чувствительности представителя вида с природной резистентностью к данному АМП, требуют осторожной оценки, так как наиболее вероятно являются следствием неправильной идентификации возбудителя или ошибки при определении чувствительности и не могут быть

основанием для использования препарата с терапевтической целью, даже если результат определения чувствительности получен неоднократно. В некоторых случаях природная резистентность к АМП может экспрессироваться на низком уровне. Вследствие этого, значения МПК могут попадать в диапазон чувствительности, однако, несмотря на это, АМП не должен рассматриваться как клинически эффективный. Кроме того, встречаются ситуации, когда АМП проявляет активность *in vitro* (МПК соответствует уровню чувствительности для штаммов дикого типа), но не является активным *in vivo*. Такие ситуации не отражены в таблицах, поскольку, в основном, являются предметом рассмотрения рекомендаций по терапии АМП. Примерами природной резистентности является устойчивость представителей семейства *Enterobacteriaceae* к гликопептидам и линезолиду, резистентность *Proteus mirabilis* к нитрофурантоину и колистину, *Serratia marcescens* – к колистину, *Stenotrophomonas maltophilia* – к карбапенемам, грамположительных микроорганизмов – к азтреонаму, энтерококков – к фузидовой кислоте (таблица 3.1-3.4).

Необычные (редкие) фенотипы резистентности

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

Примерами необычных фенотипов являются резистентность *Streptococcus pyogenes* к пенициллину, *Staphylococcus aureus* – к ванкомицину, чувствительность *Enterococcus faecium* к ампициллину, резистентность представителей семейства *Enterobacteriaceae* к карбапенемам (хотя частота выделения подобных штаммов неуклонно возрастает), резистентность анаэробов к метронидазолу (Таблицы 3.5-3.7).

Интерпретация результатов и экспертные правила

Интерпретация результатов – это отдельный раздел экспертных правил, которые позволяют на основании полученных результатов определения чувствительности предположить наличие механизмов резистентности у данного изолята и далее, с учетом предполагаемых механизмов резистентности, сделать заключение о его клинической чувствительности. Возможность использования этих правил напрямую зависит от того, сколько и какие АМП используются для исследования. Поэтому каждая лаборатория должна выбирать антибиотики для определения чувствительности с учетом локальных потребностей. Возможность использования любых правил интерпретации также зависит и от тех пограничных значений МПК, которые были использованы при их разработке. Некоторые интерпретационные правила EUCAST достаточно просты. Например, если изолят *S. aureus* резистентен к оксациллину или цефокситину, то он является резистентным ко всем β -лактамам. Другие правила являются более сложными. Например, если представители семейства *Enterobacteriaceae* умеренно резистентны к тобрамицину, резистентны к гентамицину и чувствительны к амикацину – их следует расценивать, как резистентные к тобрамицину. Действующая версия правил основывается на современных опубликованных данных, с указанием уровня их доказательности, а изменения правил (в случае получения новых данных) должны быть отражены в последующих версиях. В таблицах 3.8-3.13 уровень доказательности правил ранжируется следующим образом:

А – Есть убедительные клинические данные, свидетельствующие о том, что интерпретация результата исследования изолята как «чувствительный» приведет к клинической неэффективности.

В – Данные менее убедительны, основаны только на нескольких сообщениях или на экспериментальных моделях. Интерпретация результата исследования изолята как «чувствительный» может привести к клинической неэффективности.

С – Клинические данные отсутствуют, однако результаты микробиологических исследований позволяют предположить, что клиническое использование данного АМП является нецелесообразным.

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

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

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

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

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

Правила интерпретации результатов определения чувствительности к β-лактамам

Представители класса β-лактамов – наиболее часто используемые АМП. Они взаимодействуют с пенициллин-связывающими белками (ПСБ), которые являются ферментами, участвующими в терминальной стадии синтеза пептидогликана, и оказывают бактерицидный эффект вследствие возникновения дисбаланса между клеточными аутолитическими ферментами. Резистентность к этим соединениям преимущественно обусловлена продукцией β-лактамаз, которые являются представителями многочисленной группы гидролаз, разрушающих и инактивирующих β-лактамы структуры. Эти ферменты по-разному воздействуют на различные β-лактамы соединения, приводя, таким образом, к формированию различных фенотипов и/или разных уровней резистентности, преимущественно у грамотрицательных бактерий. Также к снижению активности

β -лактамов может приводить модификация мишени (ПСБ). Этот механизм встречается преимущественно у грамположительных кокков. У грамотрицательных бактерий вклад модификации ПСБ в формирование резистентности к β -лактамам обычно менее значим. Модификации порина и гиперэкспрессия механизмов эффлюкса у грамотрицательных организмов также могут приводить к снижению активности β -лактамных соединений, но уровни резистентности, связанные только с этими механизмами, обычно ниже тех, которые наблюдаются при резистентности, вызываемой различными β -лактамазами. Экспертные правила EUCAST по интерпретации результатов определения чувствительности к β -лактамам у грамположительных кокков сформулированы для стафилококков, стрептококков, включая β -гемолитические, группы зеленеющих стрептококков, *Streptococcus pneumoniae* и энтерококков (Таблица 3.8).

Стафилококки. Продукция пенициллиназ у стафилококков является очень частой (>90% штаммов *S. aureus* в большинстве стран) и приводит к возникновению фенотипа, который характеризуется резистентностью ко всем пенициллинам, за исключением изоксазолил-пенициллинов (правило 8.2). Стафилококки также могут быть резистентны к изоксазолил-пенициллинам, что связано с продукцией атипичных ПСБ (ПСБ2а, кодируемого геном *mecA* и, реже, ПСБ2с, кодируемого геном *mecC*), что приводит к перекрестной резистентности ко всем β -лактамам, за исключением нескольких с низкой степенью сродства к ПСБ2а/2с (правило 8.1). Резистентность, связанная с *mecA/mecC*, обычно называется метициллинорезистентностью (или оксациллинорезистентностью), так как исторически эти антимикробные препараты широко использовались для определения чувствительности *in vitro*. Для клинических изолятов *S. aureus* выявление метициллинорезистентности является обязательным. Все стафилококки, резистентные к метициллину, оксациллину и/или цефокситину и/или имеющие положительный результат выявления генов *mecA/mecC* или ПСБ2а/2с, должны рассматриваться как резистентные ко всем β -лактамам, а препараты этой группы не должны использоваться для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами стафилококков. Исключением являются анти-MRSA-цефемы (цефтобипрол и цефтаролин). В редких случаях гиперпродукция пенициллиназ может являться причиной повышения МПК оксациллина (но не цефокситина) *in vitro* до пограничных значений, что связано с низкой стабильностью оксациллина. В то же время, убедительных доказательств клинического значения устойчивости, связанной с гиперпродукцией пенициллиназ, не получено. В настоящее время наиболее надежными методами выявления *mecA/mecC*-опосредованной резистентности к β -лактамам у стафилококков являются молекулярно-генетические методы, включая зарегистрированные коммерчески доступные тесты.

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

Энтерококки. Все энтерококки рассматриваются как природно резистентные к цефалоспорином (Таблица 3.4), но резистентность к ампициллину является приобретенной и связана с изменениями в ПСБ5, особенно у *Enterococcus faecium*. Эти изменения приводят к снижению

аффинности β -лактамов, включая все пенициллины и карбапенемы (правило 8.6). Штаммы энтерококков, продуцирующие пенициллиназы, встречаются редко, однако такие случаи были выявлены в Европе.

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. У грамотрицательных бактерий интерпретация антибиотикограммы в основном проводится на основании анализа данных о чувствительности к β -лактамам и продукции β -лактамаз. β -лактамазы грамотрицательных бактерий чрезвычайно разнообразны, однако наиболее важное клиническое значение имеют так называемые β -лактамазы расширенного спектра действия (ESBL) и цефалоспорины (AmpC), гидролизующие пенициллины и оксимино- β -лактамы, а также карбапенемазы различных молекулярных классов, способные расщеплять различные β -лактамы, включая карбапенемы. Экспертная оценка результатов определения чувствительности изолятов, продуцирующих ESBL и карбапенемазы, до настоящего времени остается предметом дискуссий. Согласно рекомендациям EUCAST, новые пограничные значения МПК оксиминоцефалоспоринов и азтреонама (и соответствующих зон подавления роста при использовании диско-диффузионного метода) позволяют отнести подавляющее большинство изолятов, продуцирующих ESBL и AmpC, к категории «резистентных» к данным препаратам. Аналогичным образом, новые пограничные значения для карбапенемов позволяют классифицировать большинство штаммов, продуцентов карбапенемаз, как «резистентные» к карбапенемам. На основании этого, а также учитывая данные отдельных исследований на животных моделях, анализа фармакодинамических и фармакокинетических параметров, моделирования по методу Монте-Карло и результатов некоторых клинических наблюдений, рекомендации об обязательном изменении категорий чувствительности с «чувствительных» на «умеренно-резистентные» и с «умеренно-резистентных» на «резистентные» ко всем цефалоспорином и азтреонаму для изолятов с подтвержденной продукцией ESBL и ко всем карбапенемам в случае выявления у изолятов продукции карбапенемаз были исключены из 2-й версии экспертных правил EUCAST [http://www.eucast.org/expert_rules/]. В то же время, ряд международных экспертов считает использование вышеуказанных правил по-прежнему необходимым, основываясь на следующих положениях: 1) Несмотря на то, что есть сообщения о случаях эффективной терапии цефалоспорином и карбапенемами инфекций, вызванных, соответственно, продуцентами ESBL и карбапенемаз с низкими значениями МПК, которые соответствуют категориям «чувствительности», имеется такое же количество сообщений о неэффективности подобного рода терапии. Таким образом, эффективность использования цефалоспоринов и карбапенемов (по крайней мере в виде монотерапии) в случае инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами, продуцирующими β -лактамазы, способные расщеплять данные антибиотики, не является доказанной; 2) *In vitro* оценка уровней устойчивости к β -лактамам у штаммов, продуцирующих ESBL или карбапенемазы, способные расщеплять данные антибиотики, может быть недостаточно точной и воспроизводимой, особенно в рутинной практике. При этом чувствительность продуцентов ESBL и карбапенемаз с установленными в референтных лабораториях значениями МПК, находящимися в области пограничных концентраций, может варьировать между различными категориями в зависимости от используемых материалов, методов исследования и квалификации персонала. Данные положения не отражены в виде отдельных экспертных правил в таблице 3.9, однако представлены в виде комментариев в таблице пограничных значений МПК и диаметров зон подавления роста для представителей семейства *Enterobacteriaceae*. В отличие от правил EUCAST, настоящие рекомендации предписывают в случае выявления продукции ESBL у клинических изолятов энтеробактерий включать в отчет о результатах определения их чувствительности, выдаваемый микробиологической лабораторией, обязательный комментарий о возможной нечувствительности ко всем цефалоспорином и азтреонаму, а в случае обнаружения карбапенемаз, соответственно, – о возможной нечувствительности к карбапенемам. Учитывая широкое распространение ESBL среди клинических штаммов энтеробактерий в России (более 70% среди возбудителей нозокомиальных инфекций и 10-15% среди возбудителей внебольничных инфекций), определение продукции ESBL, прежде всего с использованием тестов для выявления синергизма оксиминоцефалоспоринов (цефтазидима, цефотаксима, цефепима) с клавулановой кислотой, рекомендуется проводить одновременно с определением чувствительности к другим АМП. Дополнительные тесты для выявления продукции карбапенемаз у клинических изолятов

энтеробактерий рекомендуется использовать в случаях обнаружения пониженной чувствительности к меропенему (МПК >0,12 мг/л; зона подавления роста <27 мм) или эртапенему (МПК >0,12 мг/л; зона подавления роста <25 мм). В целях получения эпидемиологических данных и осуществления инфекционного контроля, выявление карбапенемаз рекомендуется также проводить у всех нечувствительных к карбапенемам изолятов *Pseudomonas* и *Acinetobacter* spp. Специальные методы выявления продукции карбапенемаз могут включать, как фенотипические тесты: оценку гидролиза карбапенемов или определение синергизма между β -лактамами и специфическими ингибиторами карбапенемаз (производными бороновой кислоты для КРС карбапенемаз или Zn-хелатирующими агентами для металло- β -лактамаз), так и молекулярно-генетические методы. Преимуществами последних является высокая специфичность и скорость анализа.

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

Другие грамотрицательные микроорганизмы. Экспертные правила EUCAST по интерпретации результатов определения чувствительности других грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*, представлены в таблице 3.10. Для *H. influenzae* ампициллин рассматривается как маркер чувствительности к амоксициллину. Резистентность к ампициллину главным образом является следствием продукции β -лактамаз. Изоляты, продуцирующие β -лактамазы, преимущественно TEM-1, должны считаться резистентными как к ампициллину, так и к амоксициллину (правило 10.1). Резистентность к ампициллину при отсутствии продукции β -лактамаз может быть связана с мутациями в *ftsI*-гене, что приводит к модификации ПСБ и снижению аффинности β -лактамов. Эти штаммы называются β -лактамазонегативные ампициллинорезистентные (BLNAR), и должны рассматриваться как резистентные к ингибиторозащищенным аминопенициллинам (амоксициллин-клавуланат, ампициллин-сульбактам и пиперациллин-тазобактам) и цефалоспориноу 1-2 поколений (правило 10.2). Хотя пиперациллин и пиперациллин-тазобактам характеризуются меньшей чувствительностью к влиянию механизмов резистентности, связанных с изменениями ПСБ, доказательств, подтверждающих их клиническую эффективность, в настоящее время недостаточно.

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

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

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

Правила интерпретации результатов определения чувствительности к макролидам, линкозамидам и стрептограминам

Несмотря на то, что макролиды, линкозамиды и стрептограминны имеют разную химическую структуру, они обладают сходным механизмом действия и подвержены воздействию одних и тех же механизмов резистентности. Экспертные правила касаются интерпретации результатов определения чувствительности стафилококков, стрептококков, *Peptostreptococcus* spp. и *Bacteroides* spp. (таблица 3.11, правило 11.1-11.5). Чувствительность других бактерий, например, *H. influenzae*, к макролидам, линкозамидам и стрептограминам упоминается в данном документе только при описании природной устойчивости.

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

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

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

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

Правила интерпретации результатов определения чувствительности к аминогликозидам

Аминогликозиды проявляют бактерицидное действие в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий. Они связываются с 16-S-рибосомной РНК 30S субъединицы бактериальной рибосомы и, таким образом, ингибируют синтез белка. Известно несколько механизмов, снижающих активность аминогликозидов: (i) снижение проницаемости

и/или накопление аминокгликозидов вследствие мутаций, затрагивающих механизмы пассивной диффузии или активного транспорта, структуру поринов и/или липополисахаридов (только для грамотрицательных микроорганизмов) и гиперэкспрессию эффлюксных систем, которая ведет к снижению проницаемости клеточной стенки и/или накопления аминокгликозидов; (ii) модификация мишени (рибосомы), обусловленная мутациями рибосомных белков (S3, S4, S5, S6, S12, S17 и L6) и действием 16S-РНК-метилаз; (iii) продукция аминокгликозид-модифицирующих ферментов, таких как, ацетилтрансферазы, фосфотрансферазы и нуклеотидилтрансферазы (также известные как аденилилтрансферазы).

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

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

Однако, несмотря на эти очевидные сложности, при анализе результатов определения чувствительности к аминокгликозидам могут использоваться некоторые интерпретационные правила, представленные в Таблице 3.12. Для грамположительных микроорганизмов эти правила помогают выявлять отсутствие синергизма между отдельными аминокгликозидами и β -лактамами или гликопептидами (правила 12.1-12.6). Для энтерококков эти правила основаны на клинических данных и имеют уровень доказательности А и В. Однако, для стафилококков большинство правил имеют уровень доказательности категории С, в виду того, что микробиологическое проявление синергизма между аминокгликозидами и активными компонентами клеточной стенки *in vitro* отсутствует, даже у изолятов, которые несомненно чувствительны к аминокгликозидам.

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

У отдельных грамотрицательных бактерий, таких как *Providencia stuartii* (но не *Providencia rettgerii*) и *Serratia marcescens*, аминокгликозид-модифицирующие ферменты кодируются хромосомно и экспрессируются на низком уровне. Однако изоляты, проявляющие резистентность фенотипически

вследствие мутационных событий, должны рассматриваться как резистентные (природно) к препаратам этого класса (Таблица 3.1, правила 1.12 и 1.14). *E. faecium* характеризуется продукцией природного хромосомно-кодируемого аминогликозид-модифицирующего фермента, что также обуславливает отсутствие синергизма между отдельными аминогликозидами и препаратами, действующими на клеточную стенку бактерий (Таблица 3.4, правило 4.8).

Правила интерпретации результатов определения чувствительности к фторхинолонам

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

В последние десятилетия у грамотрицательных палочек появились плазмидно-опосредованные механизмы резистентности к фторхинолонам, которые сейчас часто встречаются во многих странах мира. Все они характеризуются низким уровнем устойчивости и часто затрагивают не всех представителей группы фторхинолонов. Первыми описанными плазмидно-кодируемыми механизмами резистентности были механизмы защиты мишени, включая гены, кодирующие Qnr белки. В настоящее время описано несколько семейств гомологичных белков Qnr типа, преимущественно у представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Кроме того, у энтеробактерий был обнаружен механизм ферментативной инактивации с участием измененного аминогликозид-модифицирующего фермента, осуществляющего ацетилирование некоторых фторхинолонов. Данный фермент (ACC(6')-Ib-cr) осуществляет модификацию пиперазинильной группы в позиции C7 ципрофлоксацина и норфлоксацина, но не левофлоксацина. Позднее были описаны два плазмидно-опосредованных механизма эффлюкса - насосы QerA и OqxAB. Все эти механизмы обуславливают развитие низкого уровня резистентности, фенотипическое выявление которой часто является затруднительным.

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

При оценке результатов определения чувствительности к фторхинолонам, следует учитывать, что резистентность к наиболее активному *in vitro* препарату данной группы свидетельствует о резистентности ко всем фторхинолонам, как у грамположительных, так и у грамотрицательных микроорганизмов. Исключением из этого правила является потенциальная продукция у грамотрицательных бактерий фермента AAC(6')-Ib-cr, который действует на ципрофлоксацин, но не действует на левофлоксацин. Этот подход, поддерживаемый доказательствами уровней В и С, лежит в основе всех правил для интерпретации результатов определения чувствительности к фторхинолонам (правило 13.2, 13.4, 13.5, 13.6 и 13.8). Для некоторых микроорганизмов (таких как, представители семейства *Enterobacteriaceae* и *H. influenzae*) в качестве предиктора резистентности к фторхинолонам может использоваться налидиксовая кислота. Однако у энтеробактерий с помощью налидиксовой кислоты невозможно выявить резистентность,

опосредованную белками Qnr или другими плазмидно-кодируемыми механизмами, которые все больше распространяются во всем мире. По этой причине в таблицу пограничных значений МПК и диаметров зон подавления роста внесен комментарий о том, что налидиксовая кислота может быть использована для скрининга устойчивости к фторхинолонам у *Salmonella* spp., но позволяет эффективно выявлять только хромосомные механизмы резистентности. Использование дисков с ципрофлоксацином для определения устойчивости *Salmonella* spp. к фторхинолонам не рекомендуется, а в случае определения МПК необходимо учитывать, что, согласно новым рекомендациям, изоляты с МПК >0,064 мг/л должны рассматриваться как резистентные, поскольку имеются четкие клинические доказательства низкой клинической эффективности ципрофлоксацина при лечении системных инфекций, вызванных *Salmonella* spp. с низким уровнем резистентности к фторхинолонам (правило 13.6). Имеющиеся доказательства касаются преимущественно инфекций, вызванных *Salmonella* Typhi, однако описаны отдельные клинические случаи, свидетельствующие о низкой эффективности терапии инфекций, вызванных *Salmonella* spp. других серотипов. В тоже время правило 13.6 не применимо для других представителей семейства *Enterobacteriaceae* из-за недостаточного количества четких клинических наблюдений. Тем не менее, ответ лаборатории может содержать предупреждение для клиницистов о том, что у представителей семейства *Enterobacteriaceae* с низким уровнем резистентности к фторхинолонам при использовании препаратов этой группы может появиться резистентность высокого уровня.

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

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

Заключение

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

**Природная резистентность и редкие фенотипы
Изменения по сравнению с версией 2015-02**

Таблица	Антибиотик/Микроорганизм/Правило	Изменения
Все		
Таблица 3.1	Ампициллин-сульбактам	Добавлено. Добавлено Р для различных микроорганизмов
	Пиперациллин	Для <i>S. koseri</i> - удалено Р с последующим удалением столбца Пиперациллин
	Все цефалоспорины I поколения, для которых установлены пограничные значения EUCAST (версия 6)	Добавлены
	Цефокситин	Добавлены примечание под таблицей, а также Р для <i>H. alvei</i> и <i>S. marcescens</i>
	Цефуроксим	Удалено Р для <i>M. morgannii</i> и добавлено Р – для <i>Providencia stuartii</i> и <i>P. rettgeri</i>
	Цефамандол	Удален
	Аминогликозиды	Удалены примечания для <i>S. marcescens</i> и <i>P. stuartii</i> с последующим удалением столбца Аминогликозиды
	Тетрациклины и тигециклин	Приводятся отдельно. Добавлено примечание для <i>S. marcescens</i>
	Тигециклин	Удалено Р для <i>M. morgannii</i>
	<i>Citrobacter freundii</i> , <i>Citrobacter koseri</i>	Изменен фенотип в соответствии с изменением номенклатуры. Добавлено примечание
	<i>Enterobacter cloacae</i>	Указан как <i>Enterobacter cloacae</i> complex
	<i>Raoultella</i> spp.	Добавлена
	Примечание	Добавлено
Таблица 3.2	Заголовок	Частично перефразирован
	Амоксициллин-клавулановая кислота	Добавлено Р для <i>Elizabethkingia meningoseptica</i>
	Ампициллин-сульбактам	Добавлено
	Все цефалоспорины I поколения, для которых установлены пограничные значения EUCAST (версия 6)	Добавлено
	Цефтазидим	Удалено Р для <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	Цефепим	Добавлено, включая Р для <i>Elizabethkingia meningoseptica</i> и <i>Ochrobactrum anthropi</i>
	Азтреонам	Добавлено
	Имипенем	Удалено для <i>B. ceracia</i>
	Тетрациклин и тигециклин	В новой версии представлены в отдельных столбцах. Добавлено примечание для <i>S. maltophilia</i>
	Триметоприм	Удалено примечание
	Триметоприм и триметоприм-сульфаметоксазол	Удалено
	<i>Acinetobacter</i>	В новой версии представлены как <i>A. baumannii</i> , <i>A. pittii</i> и <i>A. nosocomialis</i> и <i>A. calcoaceticus</i> complex. Для тетрациклина добавлено Р и соответствующее примечание, которое также относится к тигециклину. Добавлено примечание для ампициллина-сульбактама.
	<i>Burkholderia ceracia</i> complex	Добавлено Р для пиперациллина, пиперациллина-тазобактама, цефотаксима и цефтриаксона
	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	Добавлено Р для пиперациллина

Таблица 3.3	Макролиды	Удалено	
	Стрептограмины	Добавлено Р для <i>H. influenzae</i>	
	Фузидовая кислота	Добавлена информация для <i>S. saprophyticus</i>	
	Категория "I"	Удалено из примечания	
Таблица 3.4	Цефтазидим	Добавлено Р для <i>Streptococcus</i> spp.	
	Макролиды	Макролиды вместо эритромицин	
	<i>Staphylococcus xylosus</i>	Представлен в отдельной строке	
	<i>Lactobacillus</i> spp.	Добавлены представители рода <i>Lactobacillus</i> , которые обычно резистентны к ванкомицину – <i>L. casei</i> и <i>L. casei</i> var. <i>rhamnosus</i>	
	Примечание	Арбекацин удален из примечания b. Фермент AAC(6') назван AAC(6')-I	
Таблица 3.5	Все	В новую версию включены только необычные фенотипы резистентности. Необычные фенотипы чувствительности удалены	
	Меропенем и/или имипенем	Из перечня редких (необычных) фенотипов удалена резистентность к меропенему и/или имипенему у Enterobacteriaceae	
	Колистин	В перечень редких (необычных) фенотипов добавлена резистентность к колистину у Enterobacteriaceae и соответствующее примечание	
	<i>Salmonella</i> Typhi	В перечень редких (необычных) фенотипов добавлена резистентность к фторхинолонам и/или карбапенемам	
	<i>N. gonorrhoeae</i>	Удалено: резистентность к цефалоспорином III поколения. Добавлен азитромицин	
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Фторхинолоны вместо ципрофлоксацина	
		Примечание	Примечание изменено
	Таблица 3.6	Различные микроорганизмы	Изменены формулировки некоторых правил о необычных (редких) фенотипах. Для всех видов, за исключением энтерококков, в правила о необычных фенотипах резистентности добавлены телаванцин, далбаванцин, оритаванцин, тедизолид.
JK коринеформные бактерии		Изменено на <i>Corynebacterium</i> spp.	
<i>E. faecalis</i>		В перечень редких (необычных) фенотипов добавлена резистентность к ампициллину.	
<i>E. faecium</i>		Из перечня редких (необычных) фенотипов удалена резистентность к хинупристину-далфопристину.	
		Примечание	Примечание изменено
Таблица 3.7.		<i>Bacteroides</i> spp.	Из перечня редких (необычных) фенотипов удалена резистентность к карбапенемам
	<i>C. difficile</i>	В перечень редких (необычных) фенотипов добавлена резистентность к фидаксомицину	

Таблица 3.1. Природная устойчивость энтеробактерий. Кроме антибиотиков, указанных в таблице, энтеробактерии также обладают природной резистентностью к бензилпенициллину, гликопептидам, фузидовой кислоте и макролидам (с некоторыми исключениями¹), линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину и линезолиду

№ правила	Микроорганизм	Ампициллин	Амоксициллин-клавулановая кислота	Ампициллин-сульбактам	Тикарциллин	Цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефадроксил	Цефокситин ²	Цефуросим	Тетрациклин	Тигециклин	Полимиксин В, колистин	Нитрофурантоин
1.1	<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i> ³	Р			Р							
1.2	<i>Citrobacter freundii</i> ⁴	Р	Р	Р		Р	Р					
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	Р	Р	Р		Р	Р					
1.4	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Р	Р	Р		Р	Р					
1.5	<i>Enterobacter hermannii</i>	Р			Р							
1.6	<i>Hafnia alvei</i>	Р	Р	Р		Р	Р					
1.7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Р			Р							
1.8	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Р			Р							
1.9	<i>Morganella morganii</i>	Р	Р	Р		Р			Р		Р	Р
1.10	<i>Proteus mirabilis</i>								Р	Р	Р	Р
1.11	<i>Proteus penneri</i>	Р				Р		Р	Р	Р	Р	Р
1.12	<i>Proteus vulgaris</i>	Р				Р		Р	Р	Р	Р	Р
1.13	<i>Providencia rettgeri</i>	Р	Р	Р		Р		Р	Р	Р	Р	Р
1.14	<i>Providencia stuartii</i>	Р	Р	Р		Р		Р	Р	Р	Р	Р
1.15	<i>Raoultella</i> spp.	Р			Р							
1.16	<i>Serratia marcescens</i>	Р	Р	Р		Р	Р	Р	Р ⁵		Р	Р
1.17	<i>Yersinia enterocolitica</i>	Р	Р	Р	Р	Р	Р					
1.18	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>										Р	

Р = резистентный

¹ Азитромицин эффективен *in vivo* для лечения брюшного тифа, эритромицин может использоваться для лечения диареи путешественников.

² Клинические пограничные концентрации для цефокситина не установлены. Природно резистентные к цефокситину роды семейства Enterobacteriaceae продуцируют хромосомную β -лактамазу (AmpC), что обуславливает более высокие МПК по сравнению с другими родами семейства Enterobacteriaceae, 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 murlinae*, *Citrobacter werkmanii* и *Citrobacter youngae*.

⁵ *Serratia marcescens* характеризуется природной резистентностью к тетрациклину и доксициклину, но не миноциклину и тигециклину.

Таблица 3.2. Природная устойчивость у грамотрицательных неферментирующих бактерий. Кроме антибиотиков, указанных в таблице, грамотрицательные неферментирующие бактерии обладают природной устойчивостью к бензилпенициллину, цефалоспорином первого и второго поколения, гликопептидам, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину и линезолиду

№ правила	Микроорганизм	Ампициллин	Амоксициллин-клавулановая кислота	Ампициллин-сульбактам	Тикарциллин	Тикарциллин-клавулановая кислота	Пиперациллин	Пиперациллин-тазобактам	Цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефадроксил	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Цефепим	Азтреонам	Эртапенем	Импенем	Меропенем	Ципрофлоксацин	Хлорамфеникол	Аминогликозиды	Триметоприм	Фосфомицин	Тетрациклин	Тигециклин	Полимиксин В, колистин
2.1	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Acinetobacter pittii</i> , <i>Acinetobacter nosocomialis</i> и <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> complex	Р	Р	Прим. ¹					Р	Р	Р			Р	Р						Р	Р	Р ₂	Прим. ²	
2.2	<i>Achromobacter xylosoxydans</i>	Р							Р	Р	Р				Р										
2.3	<i>Burkholderia cepacia</i> complex ³	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р			Р	Р			Р	Р	Р ⁴	Р	Р			Р
2.4	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р								Р
2.5	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р	Р										
2.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Р	Р	Р					Р	Р	Р				Р				Р	Прим. ⁵	Р		Р	Р	
2.7	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Р	Р	Р	Р		Р	Р	Р	Р	Р			Р	Р	Р	Р			Р ⁴	Р ⁶	Р	Р ⁷		

P = резистентный

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, поэтому в таблице указано P.

⁴ *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia* обладают природной устойчивостью к 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 *Stenotrophomonas maltophilia* обычно чувствительна к триметоприму-сульфаметаксозолу, но резистентна к триметоприму.

⁷ *Stenotrophomonas maltophilia* характеризуется природной резистентностью к тетрациклину, но не доксициклину, миноциклину и тигециклину.

Таблица 3.3. Природная устойчивость у других грамотрицательных бактерий (не относящихся к семейству Enterobacteriaceae и грамотрицательным неферментирующим бактериям). Кроме антибиотиков, перечисленных в таблице, другие грамотрицательные бактерии, не относящиеся к семейству Enterobacteriaceae и грамотрицательным неферментирующим бактериям, обладают природной устойчивостью к гликопептидам, линкозамидам, даптомицину и линезолиду

№ правила	Микроорганизм	Фузидовая кислота	Стрептограммины	Триметоприм	Налидиксовая кислота
3.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	Р	Р		
3.2	<i>Moraxella catarrhalis</i>			Р	
3.3	<i>Neisseria</i> spp.			Р	
3.4	<i>Campylobacter fetus</i>	Р	Р	Р	Р
3.5	<i>Campylobacter jejuni, Campylobacter coli</i>	Р	Р	Р	

Р = резистентный

Таблица 3.4. Природная устойчивость у грамположительных бактерий. Кроме антибиотиков, перечисленных в таблице, грамположительные бактерии обладают природной резистентностью к азтреонаму, темоциллину, полимиксину В/колистину и налидиксовой кислоте

№ правила	Микроорганизм	Фузидовая кислота	Цефтазидим	Цефалоспорины (кроме цефтазида)	Аминогликозиды	Макролиды	Клиндамицин	Хинупристин-далфопристин	Ванкомицин	Тейкоплагин	Фосфомицин	Новобиоцин	Сульфаниламиды
4.1	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Р	Р								Р	Р	
4.2	<i>Staphylococcus cohnii</i>		Р									Р	
4.3	<i>Staphylococcus xylosus</i>		Р									Р	
4.4	<i>Staphylococcus capitis</i>		Р								Р		
4.5	Другие коагулазонегативные стафилококки и <i>Staphylococcus aureus</i>		Р										
4.6	<i>Streptococcus</i> spp.	Р	Р		Р ¹								
4.7	<i>Enterococcus faecalis</i>	Р	Р	Р	Р ¹	Р	Р	Р					Р
4.8	<i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i>	Р	Р	Р	Р ¹	Р	Р	Р	Р				Р
4.9	<i>Enterococcus faecium</i>	Р	Р	Р	Р ^{1,2}	Р							Р
4.10	<i>Corynebacterium</i> spp.										Р		
4.11	<i>Listeria monocytogenes</i>		Р	Р									
4.12	<i>Leuconostoc</i> spp., <i>Pediococcus</i> spp.								Р	Р			
4.13	<i>Lactobacillus</i> spp. (<i>L. casei</i> , <i>L. casei</i> var. <i>rhamnosus</i>)								Р	Р			
4.14	<i>Clostridium ramosum</i> , <i>Clostridium innocuum</i>								Р				

Р = резистентный

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 – в дополнении к резистентности низкого уровня к аминогликозидам *Enterococcus faecium* продуцирует хромосомный фермент AAC(6)-I, вследствие чего теряется синергизма между аминогликозидами (за исключением гентамицина, амикацина, арбекацина и стрептомицина) и пенициллинами или гликопептидами.

Таблица 3.5. Редкие фенотипы у грамотрицательных бактерий

№ правила	Микроорганизм	Редкие (необычные) фенотипы
5.1	Все Enterobacteriaceae (кроме Proteeae и <i>Serratia marcescens</i>)	Резистентность к колистину ^{1,2}
5.2	<i>Salmonella</i> Typhi	Резистентность к фторхинолонам ³ и/или карбапенемам
5.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Acinetobacter</i> spp.	Резистентность к колистину ¹
5.4	<i>Haemophilus influenzae</i>	Резистентность ко всем цефалоспорином третьего поколения, карбапенемам, фторхинолонам
5.5	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Резистентность ко всем цефалоспорином третьего поколения и/или фторхинолонам
5.6	<i>Neisseria meningitidis</i>	Резистентность ко всем цефалоспорином третьего поколения и/или фторхинолонам
5.7	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Резистентность к спектиномицину и/или азитромицину

¹ За исключением стран, где резистентность к колистину не является редкой.

² МПК колистина для некоторых серотипов *Salmonella* несколько выше пограничных концентраций (C≤2; P>2 мг/л).

³ По данным референс-центра по мониторингу за возбудителем брюшного тифа, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, в РФ устойчивость *S. Typhi* к фторхинолонам встречается более чем у 70% штаммов (по крайней мере, устойчивость низкого уровня МПК 0,125-0,25 мг/л). Устойчивость высокого уровня – МПК > 0,5 мг/л – встречается примерно у 10% штаммов.

Таблица 3.6. Редкие фенотипы у грамположительных бактерий

№ правила	Микроорганизм	Редкие (необычные) фенотипы
6.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Резистентность к ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину и/или тигециклину.
6.2	Коагулазонегативные стафилококки	Резистентность к ванкомицину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду ¹ , тедизолиду ¹ , хинупристину-далфопристину ¹ и/или тигециклину.
6.3	<i>Corynebacterium</i> spp.	Резистентность к ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину и/или тигециклину.
6.4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Резистентность к карбапенемам, ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину, тигециклину и/или рифампицину.
6.5	В-гемолитические Streptococci групп А, В, С и G	Резистентность к пенициллину, цефалоспорином, ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину и/или тигециклину.
6.6	<i>Enterococcus</i> spp.	Резистентность к даптомицину, линезолиду и/или тигециклину. Резистентность к тейкопланину, но не ванкомицину.
6.7	<i>Enterococcus faecalis</i>	Резистентность к ампициллину
6.8	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i> , <i>Enterococcus avium</i>	Чувствительность к хинупристину-далфопристину – возможно неправильная идентификация. Если при этом выявляется резистентность к ампициллину – наиболее вероятно, что это <i>E. faecium</i> .

¹ За исключением стран, где коагулазонегативные стафилококки, резистентные к линезолиду, тедизолиду и хинупристину-далфопристину не являются редкими.

Таблица 3.7. Редкие фенотипы у анаэробов

№ правила	Микроорганизм	Редкие (необычные) фенотипы
7.1	<i>Bacteroides</i> spp.	Резистентность к метронидазолу
7.2	<i>Clostridium difficile</i>	Резистентность к метронидазолу, ванкомицину и/или фидаксомицину

Таблица 3.8. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к бета-лактамам у грамположительных кокков

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

ПСБ – пенициллинсвязывающий белок

MRSA – метициллинорезистентный золотистый стафилококк

МПК – минимальная подавляющая концентрация

Таблица 3.9. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к бета-лактамам у представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.

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

Таблица 3.10. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к β-лактамам у других грамотрицательных бактерий

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

Таблица 3.11. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к макролидам, линкозамидам и стрептограминам

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

Таблица 3.12. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к аминогликозидам

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

Таблица 3.13. Правила интерпретации результатов определения чувствительности к фторхинолонам

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

Литература

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

ЧАСТЬ III. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГРИБОВ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ

Раздел 1. Методология оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам

Общие положения

Тесты по определению чувствительности к противогрибковым препаратам выполняют в отношении дрожжевых возбудителей микозов, если вызванная ими инфекция имеет тяжелое течение, если отмечается неэффективность начальной терапии, или же у пациента возникает рецидив заболевания, а также если наличие резистентности невозможно определить на основании идентификации вида возбудителя. Кроме того, определение чувствительности к противогрибковым препаратам также необходимо для контроля эпидемиологической ситуации в стационаре/клинике, при проведении эпидемиологических исследований и сравнения *in vitro* активности новых и используемых препаратов.

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

1. Референтный метод оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам – количественное определение МПК противогрибковых препаратов

1.1. Введение

Метод последовательных разведений определяет способность грибов расти в лунках планшетов для микроразведений, содержащих жидкую питательную среду и последовательные разведения противогрибковых препаратов (микроразведение в жидкой питательной среде). Метод последовательных разведений позволяет определить МПК противогрибкового препарата (мг/л). Под МПК понимается минимальная концентрация, которая подавляет рост грибов в определенной степени (50%, 90%, 100%), и которая выражается в мг/л (мкг/мл). МПК является показателем чувствительности или устойчивости микроорганизма к тому или иному противогрибковому препарату. Метод, описанный в этом документе, предназначен для исследования чувствительности дрожжевых возбудителей микозов, в первую очередь *Candida* и *Cryptococcus* spp.

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

Настоящий документ основан на стандарте, предложенном Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) EDef 7.3.1, и приложениях с указаниями пограничных точек штаммов грибов рода *Candida* для контроля качества и определения чувствительности опытных культур [1-3].

Следует отметить, что методика EUCAST отличается от протокола M27 Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) для определения чувствительности дрожжей к антимикотикам [16], поскольку используются более высокая концентрация глюкозы в среде (для оптимизации роста), большая плотность инокулюма (для обеспечения учета результатов после 24 часов инкубации для большинства видов), а также планшеты с плоскодонными лунками, что позволяет осуществлять спектрофотометрический, а не визуальный учет результатов.

В настоящем документе отражены изменения, внесенные в предыдущую версию клинических рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2015 года), основанную на стандарте EUCAST EDef 7.2 [4].

Обновленная версия настоящего документа согласована по формулировке и формату со стандартом о плесневых микромицетах, а также дополнен раздел, касающийся подготовки и калибровки спектрофотометра.

1.2. Область применения

Стандартный метод, описанный в данном документе, обеспечивает точное исследование чувствительности дрожжей путем определения МПК противогрибковых препаратов. МПК оценивают активность противогрибкового препарата при описанных условиях исследования, и могут быть использованы для принятия решений, касающихся лечения пациента после учета других факторов, например, фармакокинетики, фармакодинамики и механизмов резистентности. МПК также позволяет классифицировать грибы как "чувствительные" (Ч), "умеренно-чувствительные" (УЧ), или "резистентные" (Р) к противогрибковым препаратам, если установлены клинические пограничные значения. Кроме того, распределение МПК может быть использовано для подразделения популяции грибов на «дикий» или «не дикий» тип, и таким образом, для определения изолятов с МПК выше значения эпидемиологической точки отсечения (далее ESOFF).

1.3. Термины и определения

В данном разделе представлены следующие термины с соответствующими определениями.

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

Свойства противогрибковых препаратов

Активность: фракция испытуемого вещества, проявляющая противогрибковую активность.

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

Концентрация: количество противогрибкового препарата в определенном объеме жидкости. Концентрация выражается в единицах СИ как мг/л.

Основной раствор: первоначальный раствор, используемый для дальнейших разведений.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК): наименьшая концентрация, которая подавляет рост дрожжей в определенный период времени; выражается в мг/л.

Пограничные концентрации: значения МПК, на основе которых изоляты могут быть распределены на клинические категории «чувствительные», «умеренно-резистентные» и «резистентные».

Примечание. Значения пограничных концентраций могут быть пересмотрены в связи с изменением характеристик препарата (например, изменение в общепринятой дозировке) или при появлении новых микробиологических или эпидемиологических данных.

Чувствительный (Ч) – изолят гриба, определяемый как чувствительный по уровню противомикробной активности, связанный с высокой вероятностью эффективности терапии.

Умеренно-чувствительный (УЧ) – изолят гриба, определяемый как умеренно-чувствительный по уровню противомикробной активности, связанный с высокой вероятностью эффективности терапии, где препарат физиологически концентрируется, или создает значимые концентрации при применении высоких доз.

Резистентный (Р) – изолят гриба, определяемый как резистентный по уровню противомикробной активности, связанный с высокой вероятностью неэффективной терапии.

«Дикий тип» (ДТ) – изолят гриба, определяемый как дикий тип для видов по отсутствию фенотипически обнаруживаемых приобретенных или мутационных механизмов резистентности к соответствующему противогрибковому препарату.

«Недикий тип» (НДТ) – изолят гриба, определяемый как недикая тип для видов по наличию фенотипически обнаруживаемых приобретенных или мутационных механизмов резистентности к соответствующему противогрибковому препарату.

Примечания.

- a) Дрожжи классифицируют как Ч, УЧ, Р с помощью пограничных значений в определенной фенотипической тест-системе.
- b) Дрожжи классифицируют как «дикий тип» или «недикий тип» с помощью соответствующего значения ECOFF.
- c) Недикие типы микроорганизмов содержат один или несколько механизмов резистентности, но в зависимости от показателей клинических пограничных значений, данные типы микроорганизмов могут клинически отвечать или не отвечать на терапию противогрибковым препаратом.
- d) Дикие типы представлены как ДТ $\leq z$ мг/л и недикие типы как НДТ $> z$ мг/л (где z является ECOFF). ECOFF является наивысшим значением МПК для изолятов лишенных фенотипически обнаруживаемых механизмов резистентности.
- e) ECOFF не будут изменяться, если накапливаемая дополнительная информация по распределениям МПК не укажет на необходимость корректировки.

Референтный штамм для контроля качества: коллекционные, описанные штаммы грибов со стабильными определенными фенотипами и/или генотипами чувствительности к противогрибковым препаратам.

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

Методы определения чувствительности

- a) **Метод разведений в жидкой питательной среде** – метод, когда производится последовательные разведения (обычно двукратные) противогрибковых препаратов в жидкой среде, которая инокулируется стандартным количеством микроорганизмов и инкубируется определенное время.

Примечание. Цель этого метода – определение МПК.

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

Питательная среда: жидкая питательная среда, используемая для роста грибов *in vitro*.

Инокулюм: суспензия дрожжей заданной концентрации.

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

1.4. Процедура исследования

1.4.1. Общие положения

Исследования выполняются в планшетах для микроразведений. Не должны использоваться низкие крышки планшет, так как это влияет на концентрацию кислорода. Метод основан на приготовлении рабочих растворов противогрибкового препарата в объеме 100 мкл в каждой лунке (с добавлением инокулюма также в объеме 100 мкл).

1.4.2. Питательная среда

Используется синтетическая питательная среда RPMI-1640 с L-глутамином (таблица 5) и добавлением глюкозы к конечной концентрации 20 г/л (2%). Рекомендуется рН индикатор без бикарбоната [5-6]. Рекомендуемым буфером для среды RPMI-1640 является 3-(N-морфолино) пропансульфоновая кислота (MOPS) в конечной концентрации 0,165 моль/л, при рН 7,0. Рекомендуемая питательная среда RPMI-1640 с 2% глюкозой (далее RPMI 2% G) готовится в двойной концентрации (для разведения (1:1), после добавления инокулюма (см. Приготовление рабочих растворов и далее) следующим образом:

1. Добавьте компоненты, указанные в таблице 1, к 900 мл дистиллированной воды.
2. Размешайте компоненты до их полного растворения.
3. При помешивании, доведите рН до 7,0 при 25°C с 1М раствором NaOH.
4. Добавьте воды до конечного объема – 1 литр.
5. Простерилизуйте фильтрацией, используя фильтр с диаметром пор 0,22 мкм.
6. Храните при $\leq 4^{\circ}\text{C}$ (до 6 месяцев).

7. С целью контроля качества, используйте пробу стерильной среды для проверки стерильности, для повторной проверки pH (6,9-7,1) и как контроль роста референтного штамма.

Таблица 1.1 Компоненты среды RPMI 2% G.

Компонент	Двойная концентрация
Дистиллированная вода	900 мл
RPMI-1640 (таблица 5)	20,8 г
MOPS (3-N-морфолин пропансульфониевая кислота)	69,06 г
Глюкоза	36 г

1.4.3. Противогрибковые препараты

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

1.4.4. Приготовление основного раствора

Растворы противогрибковых препаратов должны быть приготовлены с учетом активности партии субстанции противогрибкового препарата.

Расчет массы субстанции препарата или объема разбавителя, необходимого для приготовления основного раствора, вычисляют по формулам:

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

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

Взвесить субстанцию противогрибкового препарата на аналитических весах, калиброванных с точностью до двух десятичных знаков при взвешивании 100 мг. Рекомендуется взвешивать как минимум 10-100 раз больше, чем погрешность весов. Информация о растворимости противогрибковых препаратов должна быть приведена поставщиком.

Приготовление основного раствора противогрибкового препарата должно быть в концентрации как минимум в 200 раз превышающую максимально необходимую концентрацию. Чтобы растворить некоторые противогрибковые препараты, необходимы альтернативные растворители (таблица 2). Обычно нет необходимости стерилизовать основной раствор.

Если производителем препарата не указано иное, хранение растворов препарата осуществляется в небольших объемах в стерильных полипропиленовых или полиэтиленовых небольших флаконах при -70°C или ниже [9, 10]. Препараты могут храниться при -70°C как минимум 6 месяцев без значительного снижения активности [10]. При хранении в холодильнике -70°C препараты можно использовать только в течение нескольких дней после их размораживания. Если препарат не используется в этот день, его необходимо выбросить. Значительное снижение качества противогрибкового препарата будет отражаться на результатах исследования чувствительности контрольных штаммов (таблица 4). Если необходимо, следует проверить активность препарата.

Таблица 1.2. Растворители для приготовления основных растворов, свойства и соответствующие диапазоны исследуемых концентраций противогрибковых препаратов.

Противогрибковый препарат	Растворитель	Свойства	Исследуемые диапазоны (мг/л)
Амфотерицин В	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Флуконазол	ДМСО/Вода ^б	Гидрофобный / гидрофильный	0,12-64
Итраконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Вориконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Позаконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Флуцитозин	Вода	Гидрофильный	0,12-64
Каспофунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Микафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Анидулафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Изавуконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4

Примечания.

^а ДМСО – диметилсульфоксид.

^б 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).

1.4.5. Приготовление рабочих растворов

Диапазон концентраций, выбранных для исследования, зависит от микроорганизма и противогрибкового препарата. Выбранный диапазон концентраций должен позволять определение МПК для соответствующих контрольных штаммов. Рекомендуемые диапазоны концентраций препаратов приведены в таблице 2. Серии двойных разведений из расчета 1 мг/л готовят в двойной концентрации RPMI 2% G. Двукратную концентрацию среды RPMI 2% G разводят в планшетах добавлением инокулюма, приготовленного в дистиллированной воде.

Разведения следует готовить согласно рекомендациям ISO [7]. Альтернативные схемы разведений можно использовать как референтный метод, если они рекомендованы для выполнения [11], например, использование меньших объемов для приготовления серии разведений с конечной концентрацией 0,125-64 мг/л (таблица 3) (см. таблицу 2, чтобы проверить растворитель, необходимый для каждого противогрибкового препарата).

Таблица 1.3. Схема приготовления серии разведений противогрибковых препаратов с конечной концентрацией 0,12-64 мг/л.

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

Примечания.

^а Обратитесь к таблице 2 в отношении растворителей, необходимых для разведения противогрибковых препаратов.

^б Разведение 1:1 с инокулюмом дает конечные концентрации равные половине от указанных.

^в Для последовательных разведений с самыми высокими конечными концентрациями 16 мг/л или 8 мг/л начинают с основных концентраций 3200 мг/л и 1600 мг/л, соответственно.

Краткое содержание этапов приготовления рабочих растворов (двойные концентрации) в альтернативной схеме:

1. Возьмите пробирку с раствором противогрибкового препарата из холодильника -70°C. Некоторые противогрибковые препараты могут трудно растворяться, что приводит к искусственному увеличению МПК.
2. Отмерьте соответствующие объемы растворителя (см. таблицу 2 для растворителей и таблицу 3 для объема растворителей) в 9 пробирок.
3. Следующие шаги описаны в таблице 3, чтобы приготовить серию разведений 200-кратной конечной концентрации.
4. Отмерьте 9,9 мл среды RPMI 2% G двойной концентрации в 10 пробирок.
5. Возьмите 100 мкл из каждой пробирки с 200-кратной конечной концентрацией противогрибкового препарата в растворителе и перенесите в 10 пробирок с 9,9 мл питательной среды (разведение 1:100). Концентрация растворителя в пробирке питательной среды составляет 1%, а концентрация противогрибкового препарата представляет 2-кратную конечную концентрацию.

1.4.6. Приготовление микроразведений в планшетах

Используйте стерильные одноразовые пластиковые 96-луночные планшеты для микроразведений с плоскодонными лунками, которые имеют номинальную ёмкость 300 мкл. В лунки планшета для микроразведений в каждый вертикальный ряд, от 1 до 10, внесите по 100 мкл из каждой пробирки, содержащей соответствующую концентрацию (2-кратная концентрация) противогрибкового препарата. Например, применительно к итраконазолу, внесите в первый вертикальный ряд питательную среду, содержащую 16 мг/л, во второй – питательную среду, содержащую 8 мг/л, и так далее; в 10 вертикальный ряд вносится питательная среда, содержащая 0,03 мг/л. В каждую лунку 11 и 12 вертикального ряда внесите 100 мкл двойной концентрации RPMI 2% G. Таким образом, каждая лунка в рядах с 1 по 10 будет содержать 100 мкл 2-кратной концентрации противогрибкового препарата в двойной концентрации RPMI 2% G с 1% растворителем.

1.4.7. Хранение планшет для микроразведений

Планшеты могут быть запечатаны в пластиковые пакеты или фольгу и храниться замороженными при температуре -70°C или ниже сроком до 6 месяцев или -20°C не более 1 месяца без потерь активности препарата [10]. Размороженные планшеты не следует повторно замораживать.

1.4.8. Приготовление инокулюма

Стандартизация инокулюма важна для точной и воспроизводимой оценки чувствительности к противогрибковым препаратам. Инокулюм должен быть приготовлен путем суспендирования в стерильной дистиллированной воде 5 типичных колоний, полученных из 18-24-часовых культур на питательном агаре. Конечная концентрация инокулюма должна составлять $0,5-2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл.

1.4.9. Метод суспендирования колоний

1. Культивируйте все дрожжи при температуре $35 \pm 2^\circ\text{C}$ в аэробных условиях на неселективном питательном агаре (агар Сабуро или картофельно-глюкозный агар) за 18-48 часов до исследования.
2. Приготовьте инокулюм, смешав 5 отдельных колоний 24-часовой культуры, >1 мм в диаметре, как минимум, в 3 мл стерильной дистиллированной воды.
3. Равномерно размешайте инокулюм интенсивным встряхиванием на вортексе 15 сек, при 2000 об/мин. Сравните плотность инокулюма с плотностью стандарта 0,5 МакФарланд по коэффициенту поглощения света спектрофотометром при длине волны 530 нм и добавьте стерильной дистиллированной воды, если необходимо. Полученная суспензия содержит $1-5 \times 10^6$ КОЕ/мл. Приготовьте рабочую суспензию, разведя стерильной дистиллированной водой в соотношении 1:10 стандартизированную суспензию до $1-5 \times 10^5$ КОЕ/мл. Клеточная плотность может быть скорректирована в валидированных самокалибрующихся турбидиметрах, обеспечивающих инокулюм 0,5 МакФарланд.

***Cryptococcus* spp.**

Cryptococcus spp. являются неферментирующими дрожжами. Отсутствие ферментации препятствует росту в планшетах для микроразведений, подготовленных в соответствии с протоколами CLSI и EUCAST. Комплексное исследование недавно выявило изменения в порядке определения чувствительности по стандарту EUCAST в сравнении со стандартной процедурой для *Candida* spp. [12]. Данные модификации включили:

- 1) Питательная среда – дрожжевая азотистая основа (YNB) вместо среды RPMI;
- 2) Концентрация глюкозы – 0,2% вместо 2%;
- 3) Источник азота – сульфат аммония;
- 4) Температура – 30°C вместо 35°C;
- 5) Встряхивание;
- 6) Плотность инокулюма – 10^3 , 10^4 и 10^5 клеток.

При оценке скорости роста и МПК, несмотря на то, что использовали среду YNB, снижение температуры инкубации до 30°C и встряхивание планшета в течение инкубации, имело место увеличение скорости роста, но никаких существенных различий между МПК, полученными различными методами, не наблюдалось. При оценке совпадений между показателями МПК, значения МПК, различающиеся менее чем на два 2-кратные разведения, расценивались как существенно не различающиеся. Поэтому в настоящее время рекомендуется методология EUCAST, принятая для исследования *Cryptococcus* spp. Рекомендовано использовать среду RPMI 2% G в качестве питательной среды, с окончательной плотностью инокулюма $0,5 \times 10^5$ и $2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл, инкубацией без встряхивания и учета результатов, если значение оптической плотности превышает базовый уровень на 0,2 единицы. В случаях недостаточного роста рекомендуется повторить исследование, но с инкубацией планшета при температуре 30°C.

Инокуляция планшет для микроразведений

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

Встряхивайте суспензию инокулюма и инокулируйте в каждую лунку планшеты для микроразведений по 100 мкл $1-5 \times 10^5$ КОЕ/мл суспензии дрожжей, без соприкосновения с содержимым лунки. Это даст требуемую конечную концентрацию препарата и плотность инокулюма (конечная концентрация инокулюма $0,5-2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл). Также, инокулируйте лунку контроля роста (вертикальный ряд 11), содержащую 100 мкл стерильной, не содержащей препарата среды, суспензией инокулюма объемом 100 мкл. Заполните 12 ряд планшеты для микроразведений 100 мкл стерильной дистиллированной воды, используемой для приготовления инокулюма, как контроль стерильности среды и дистиллированной воды (только не содержащей препарата среды). Используйте как контроль качества референтный штамм всегда, когда проводите исследование.

Оценка жизнеспособности должна выполняться с целью контроля качества, чтобы убедиться, что тестовые лунки содержат концентрацию $1-5 \times 10^5$ КОЕ/мл. Суспензия гомогенизируется с помощью вращающегося вортекса при 2000 об/мин. Затем 10 мкл суспензии бактериологической петлей распределяют по поверхности агара (Сабуро-декстрозный агар или хромогенный агар), которые инкубируются 24-48 часов или до тех пор, пока колонии не будут проверены на чистоту. Далее разводят 50 мкл суспензии в 4,95 мл стерильной дистиллированной воды, гомогенизируют, и 10 мкл распределяют по поверхности чашки с агаром, чтобы обеспечить дополнительный подсчет колоний (от 10 до 50). Рекомендуется, чтоб это было выполнено для каждого изолята, когда подозреваются неясные результаты, или при необходимости.

1.4.10. Инкубация планшет для микроразведений

Инкубируйте планшеты для микроразведений без встряхиваний при температуре $35 \pm 2^\circ\text{C}$ в аэробных условиях 24 ± 2 часа. Коэффициент поглощения света $\leq 0,2$ указывает на плохой рост и чаще всего наблюдаются у штаммов *Candida parapsilosis* и *Candida guilliermondii*. Такие планшеты следует повторно инкубировать еще 12-24 часа, а затем повторно учесть результаты. Неспособность достичь коэффициента поглощения света равного 0,2 после 48 часовой инкубации указывает на неудачное исследование. Как указано выше, при коэффициенте поглощения света $\leq 0,2$ после 48 часов инкубации *Cryptococcus* spp. следует повторить исследование с инкубацией при 30°C [15].

1.4.11. Учет результатов

Для оценки результатов должен быть использован ридер планшет для микроразведений. Рекомендуемая длина волны для измерения коэффициента поглощения света планшетов равна 530 нм, однако, можно использовать, например, 405 нм или 450 нм. Фоновое значение должно быть вычтено из результатов учета в лунках.

Амфотерицин В

МПК амфотерицина В – наименьшая концентрация, вызывающая подавление роста $\geq 90\%$ от показателя контроля роста в лунке без препарата [8, 14].

Флуцитозин, азолы и эхинокандины

МПК флуцитозина (5-фтортозин), азолов и эхинокандинов – наименьшая концентрация, вызывающая подавление роста $\geq 50\%$ от показателя контроля роста в лунке без препарата [13, 15].

Интерпретация результатов

EUCAST рекомендует пограничные значения для большинства дрожжевых активных соединений и видов *Candida* (вместе с соответствующей справочными материалами находятся на сайте www.EUCAST.org) [13-15]. Интерпретацию МПК для других комбинаций препарат/микроорганизм в отсутствие пограничных точек следует осуществлять осторожно, принимая во внимание любые доступные данные, включая клинические опыты, лекарственное воздействие во время терапии и т.д. Однако, показатели МПК могут по-прежнему предоставлять информацию относительно чувствительности и, что очень важно, для определения МПК других дрожжей, что является необходимой предпосылкой для определения ECOFF и пограничных точек в будущем.

1.4.12. Контроль качества

Проведение контроля качества с использованием контрольных штаммов позволяет достигнуть достоверных результатов. Процедура контроля качества подробно описана в протоколе CLSI [16]. МПК для контрольных штаммов должны находиться в пределах диапазонов, указанных в таблице 4.

Таблица 1.4. Допустимые диапазоны МПК (мг/л) противогрибковых препаратов для контрольных штаммов.

Противогрибковый препарат	<i>Candida krusei</i> ATCC ¹ 6258	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019 (РКПГУ ³ 1245)	<i>Candida albicans</i> CNM-CL ² F 8555	<i>Candida krusei</i> CNM-CL 3403
Амфотерицин В	0,12-1,0	0,12-1,0	0,06-0,5	0,25-1,0
Флуцитозин	1,0-4,0	0,12-0,5	0,06-0,25	2,0-8,0
Флуконазол	16,0-64,0	0,5-2,0	32,0-128,0	16,0-64,0
Итраконазол	0,03-0,12	0,03-0,12	0,25-1,0	0,12-0,5
Вориконазол	0,03-0,25	0,015-0,06	0,5-2,0	0,12-0,5
Позаконазол	0,015-0,06	0,015-0,06	0,12-0,5	0,06-0,25
Каспофунгин	НД	НД	НД	НД
Анидулафунгин	0,015-0,06	0,25-1,0	НД	НД
Микафунгин	0,03-0,12	0,5-2,0	НД	НД
Изавуконазол	0,015-0,06	0,008-0,03	НД	НД

Примечания.

¹ ATCC: Американская коллекция типовых культур.

² CNM-CL: Коллекция дрожжей испанского национального центра микробиологии.

³ РКПГУ: Российская коллекция патогенных грибов (г. Санкт-Петербург, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России).

НД – нет данных.

1.4.13. Контрольные штаммы

МПК контрольных штаммов должна находиться в середине допустимого диапазона исследуемых двукратных разведений; контрольные штаммы должны давать стабильные результаты при определении чувствительности к противогрибковым препаратам. Рекомендуемые контрольные штаммы, приведенные в таблице 4, были отобраны в соответствии со следующими критериями [17, 18]. Два наиболее часто используемых контрольных штамма – *C. parapsilosis* ATCC 22019 (РКПГУ-1245) и *C. krusei* ATCC 6258 являются недостаточно чувствительными для выявления

изменений активности каспофунгина и что для этой цели подходят *C. albicans* ATCC 64548 или *C. albicans* ATCC 64550 [16].

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 (РКПГУ, г. Санкт-Петербург) или коммерческих поставщиков, предлагающие подобные гарантии качества.

Хранение контрольных штаммов

Культуры дрожжей могут быть храниться в лиофилизированном или замороженном виде при температуре -60° С или ниже [19]. Культуры могут быть сохранены на короткий срок (менее 2 недель) на агаре Сабуро или картофельно-глюкозном агаре при 2-8°С, новые культуры готовятся из замороженных запасов каждые две недели.

Общие рекомендации и рутинное использование контрольных штаммов

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

1. Как минимум, два контрольных штамма должны быть включены в каждое проводимое исследование, и МПК для этих штаммов должны находиться в пределах диапазонов, приведенных в таблице 4. Если более чем один из 20 тестов вне диапазона, следует выявить источник ошибки.
2. Каждое испытание должно включать в себя лунку со средой без противогрибкового препарата, чтобы убедиться в росте исследуемых микроорганизмов и обеспечить контроль мутности для учета результатов.
3. Культуру следует пересеивать на подходящую агаризованную среду (предпочтительно хромогенный агар), чтобы обеспечить чистоту культуры и получить свежие колонии, если требуется повторное исследование.
4. Проверяйте качество каждой новой партии среды RPMI-1640 2% G, новых планшет для микроразведений и новых противогрибковых препаратов, по меньшей мере, двумя штаммами контроля качества, перечисленных в таблице 1.4, чтобы гарантировать, что МПК попадает в ожидаемый диапазон.

В таблице 1.5 представлен состав основной состав среды RPMI-1640 с содержанием 0,2% глюкозы.

Таблица 1.5. Состав среды RPMI-1640.

Компонент	г/л
L-аргинин (свободное основание)	0,200
L-аспарагин (безводный)	0,050
L-аспарагиновая кислота	0,020
L-цистеин 2HCl	0,0652
L-глутаминовая кислота	0,020
L-глутамин	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 ₂ O	0,100
Хлористый калий	0,400
Сульфат магния (безводный)	0,04884
Натрий хлорид	6,000
Фосфат натрия, двухосновный (безводный)	0,800
D-глюкоза ^a	2,000
Глутатион, восстановленный	0,001
Феноловый красный, Na	0,0053

Примечания.

^a данная среда содержит 0,2% глюкозу.

Литература

1. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Arendrup M.C., Meletiadis J. et al. EUCAST definitive document EDef 7.3.1: Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts; revised January, 2017.
2. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Routine and extended internal quality control for antifungal susceptibility testing as recommended by EUCAST. Version 1.0, 2015.
3. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Antifungal Agents Breakpoint tables for interpretation of MICs Version 8.1, valid from 2017-03-01.
4. Arendrup M.C., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C., Hope W. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST). *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E246-247.
5. Pfaller M.A., Rinaldi M.G., Galgiani J.N., et al. Collaborative investigation of variables in susceptibility testing of yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:1648-1654.
6. Denning D.W., Radford S.A., Oakley K.L., Hall L., Johnson E.M., Warnock D.W. Correlation between in-vitro susceptibility testing to itraconazole and in-vivo outcome of *Aspergillus fumigatus* infection. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:401-414.
7. ISO. 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 methods for testing the in vitro activity of antimicrobials. Geneva, Switzerland. 2006.
8. Lozano-Chiu M., Nelson P.W., Lancaster M., Pfaller M.A., Rex J.H. Lot-to-lot variability of Antibiotic Medium 3 used for testing susceptibility of *Candida* isolates to amphotericin B. *J Clin Microbiol.* 1997;35:270-272.
9. Anhalt J., Washington I. Preparation and storage of antimicrobials, p. 1199-1200. In Ballows, A (ed), *Manual of Clinical Microbiology.* 1991.
10. Arendrup M.C., Rodriguez-Tudela J.L., Park S., et al. Echinocandin susceptibility testing of *Candida* spp. Using EUCAST EDef 7.1 and CLSI M27-A3 standard procedures: Analysis of the influence of bovine serum albumin supplementation, storage time, and drug lots. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1580-1587.
11. Gomez-Lopez A., Arendrup M.C., Lass-Flörl C., Rodriguez-Tudela J.L., Cuenca-Estrella M. Multicenter comparison of the ISO standard 20776-1 and the serial 2-fold dilution procedures to dilute hydrophilic and hydrophobic antifungal agents for susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1918-1920.
12. Zaragoza O., Mesa-Arango A.C., Gomez-Lopez A., Bernal-Martinez L., Rodriguez-Tudela J.L., Cuenca-Estrella M. Process analysis of variables for standardization of antifungal susceptibility testing of nonfermentative yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1563-1570.
13. Arendrup M.C., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C., Hope W.W. EUCAST technical note on *Candida* and micafungin, anidulafungin and fluconazole. *Mycoses.* 2014;57:377-379.
14. Lass-Flörl C., Arendrup M.C., Rodriguez-Tudela J.L., Cuenca-Estrella M., Donnelly P., Hope W. EUCAST technical note on amphotericin B. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:E27-E29.
15. Arendrup M.C., Cuenca-Estrella M., Donnelly J.P., Hope W., Lass-Flörl C., Rodriguez-Tudela J.L. EUCAST technical note on posaconazole. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:E16-17.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa. 2008.
17. Pfaller M.A., Diekema D.J., Rex J.H., et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: Analysis and proposal for interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2006;44:819-826.
18. Pfaller M.A., Bale M., Buschelman B., et al. Quality control guidelines for national committee for clinical laboratory standards recommended broth macrodilution testing of amphotericin B, fluconazole, and flucytosine. *J Clin Microbiol.* 1995;33:1104-1107.
19. Rex J.H., Pfaller M.A., Lancaster M., Odds F.C., Bolmstrom A., Rinaldi M.G. Quality control guidelines for national committee for clinical laboratory standards – recommended broth macrodilution testing of ketoconazole and itraconazole. *J Clin Microbiol.* 1996;34:816-817.

Таблица 1.6. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам: пограничные значения МПК (мг/л).

Препарат	Пограничные значения МПК (мг/л)												Пограничные значения, не связанные с видом ¹		
	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. guilliermondii</i>				
	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	
Амфотерицин В	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	НД	НД	НД	НД
Анидулафунгин	0,032	0,032	0,064	0,064	0,064	0,064	0,002	4	0,064	0,064	НД ²	НД ²	НД	НД	
Каспофунгин	Примечание ³	Примечание ³	Примечание ³	Примечание ³	Примечание ³	Примечание ³	Примечание ³	Примечание ³	Примечание ³	Примечание ³	Примечание ³	НД ²	НД ²	НД	НД
Флуконазол	2	4	0,002	32	-	-	2	4	2	4	НД ²	НД ²	2	4	
Итраконазол	0,064	0,064	НД ²	НД ²	НД ²	НД ²	0,125	0,125	0,125	0,125	НД ²	НД ²	НД	НД	
Микафунгин	0,016	0,016	0,032	0,032	НД ⁴	НД ⁴	0,002	2	НД ⁴	НД ⁴	НД ⁴	НД ⁴	НД	НД	
Позаконазол	0,064	0,064	НД ²	НД ²	НД ²	НД ²	0,064	0,064	0,064	0,064	НД ²	НД ²	НД	НД	
Вориконазол	0,125 ⁵	0,125 ⁵	НД	НД	НД	НД	0,125 ⁵	0,125 ⁵	0,125 ⁵	0,125 ⁵	НД ²	НД ²	НД	НД	
Изавуконазол	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	

Примечания.

1. Пограничные значения, не связанные с видом – в основном определяются на основании данных фармакокинетики и фармакодинамики и являются независимыми от распространения МПК специфических видов. Применяются для дрожжей, не имеющих специфических пограничных значений.
 2. ЕСOFF у этих видов выше, чем у *C. albicans*.
 3. Изоляты, чувствительные к анидулафунгину, а также к микафунгину, следует считать чувствительным и к каспофунгину, до тех пор, пока не установят пограничных значений для каспофунгина. Аналогично, изоляты *C. parapsilosis* умеренно резистентные к анидулафунгину и микафунгину, можно считать умеренно резистентными к каспофунгину. Пограничные значения EUCAST для каспофунгина не установлены, в связи со значительными межлабораторными различиями в диапазонах МПК для каспофунгина.
 4. МПК для *C. tropicalis* выше, чем МПК *C. albicans* и *C. glabrata* на 1-2 лунки двукратного разведения. В клинических исследованиях успешный исход лечения был численно ниже для *C. tropicalis*, чем для *C. albicans* в обеих дозировках (100 и 150 мг в день). Однако, различия были незначительные и будет ли это иметь клиническое значение неизвестно. МПК *C. krusei* приблизительно на 3 лунки двукратного разведения выше, чем у *C. albicans*, и аналогично, для *C. guilliermondii*, выше приблизительно на 8 лунок двукратного разведения. Кроме того, малое число случаев заболеваний, вызванных этим видом грибов, включены в клинические исследования. Это означает, что в настоящее время недостаточно данных для указания, можно ли считать популяцию дикого типа этих патогенов чувствительной к микафунгину.
 5. Штаммы со значениями МПК между чувствительными и умеренно резистентными пограничными значениями являются редкими или о таких еще не сообщалось. Идентификацию и определение чувствительности к противогрибковым препаратам каждого изолята следует повторить и если результат подтверждается, изолят должен быть отправлен в референтную лабораторию. До тех пор, пока не будет данных относительно клинического ответа на изоляты с доказанным МПК выше существующего пограничного значения резистентности, их следует считать резистентными.
- «-» – определять чувствительность не рекомендуется, поскольку данный препарат не является активным в отношении данного вида. Изоляты могут быть названы резистентными без первичного тестирования.
- НД – недостаточно данных о том, что данный препарат активен в отношении данного вида. МПК указывается с комментариями, но без указания возможной категории Ч (чувствительные), УР (умеренно-резистентные) или Р (резистентные).

Раздел 2. Диско-диффузионный метод оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам

2.1 Введение

Референтные методы макро- и микроразведений в жидких питательных средах доступны для определения чувствительности дрожжей и плесеней. Чтобы определить чувствительность к противогрибковым препаратам, необходим более доступный, простой, быстрый и экономически выгодный для клинической микробиологической лаборатории метод. Разработанный диско-диффузионный метод для определения чувствительности дрожжей позволяет получить результаты через 18-24 ч, использует питательную среду Мюллера-Хинтон вместо жидкой среды RPMI-1640, а также позволяет снизить затраты на выполнение процедуры тестирования.

Данный документ основан на стандарте CLSI M44-A2 «Метод определения чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам диско-диффузионным методом».

Диско-диффузионный метод обеспечивает достоверную оценку чувствительности дрожжей к флуконазолу и вориконазолу [1-5]. 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 18-24 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 препаратом.

Определения

Точность – минимальное совпадение между значением измеренной величины и истинной величины.

Антибиограмма – общий профиль результатов противомикробной чувствительности микроорганизмов к ряду противомикробных препаратов.

Категории интерпретации антимикробной чувствительности:

Классификация основана на *in vitro* реакции организма на антимикробный препарат при соответствующих концентрациях в крови или тканях, которые могут быть достигнуты обычными терапевтическими дозами препарата.

1. Чувствительная категория (Ч) – категория подразумевает, что изоляты подавляются обычно достижимыми концентрациями антимикробных препаратов, при их применении в терапевтической дозировке в очаге инфекции.
2. Умеренно-чувствительная категория (УЧ) – категория подразумевает, что клиническое воздействие оказывает дозировка препарата выше терапевтической, достигается максимально возможный уровень в крови.
3. Промежуточная категория (П) – категория включает изоляты с МПК антимикробных препаратов, которые приближены обычно к достигаемым уровням в крови и тканях и для которых частота ответа может быть ниже чем чувствительность изолятов и /или доступные данные не позволяют их ясно категоризовать как точно «чувствительные» или «устойчивые». Эта категория также включает буферную зону, которая может предотвратить малые, неконтролируемые, технические факторы, вызывающие основные расхождения в объяснениях.
4. Устойчивая категория (У) – категория подразумевает, что изолят не подавляется обычно достижимой концентрацией препарата при использовании обычной дозировки.
5. Нечувствительная категория (НЧ) – категория, используется для организмов, которые в настоящее время имеют только чувствительную категорию, но не имеют промежуточной или устойчивой категорию (т.е. только чувствительную категорию определений) и часто дается новым антимикробным препаратам, для которых еще не встречались устойчивые изоляты.

2.2 Приготовление и хранение питательных сред

Для оценки чувствительности дрожжей используют агар Мюллера-Хинтон (МХА) с дополнительными компонентами – глюкозой и метиленовым синим.

2.2.1 Необходимые реагенты

- Готовая питательная среда МХА;
- Метиленовый синий (5 мг/мл);
- Раствор глюкозы (0,4 г/мл).

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°C	
		На поверхность агара 150 мм чашек налить 3,5 мл добавки, 90-100 мм – 1,5 мл, вращать чашку для равномерного распределения добавки на поверхности агара. Дождаться полной абсорбции добавки (от 4 до 24 часов).	

Примечания.

*Разогреть до полного растворения, не перегревать.

2.2.2 Приготовление чашек Петри с МХА (для варианта 2)

- Приготовить и проавтоклавить МХА по инструкции изготовителя.
- Охладить среду до 42-45°C.
- Немедленно разлить в чашки Петри, таким образом, чтобы толщина агара составляла 4±0,5 мм (что приблизительно соответствует 25 мл среды на круглую чашку Петри диаметром 90 мм; 31 мл на круглую чашку Петри диаметром 100 мм). Так как размеры чашек Петри у разных производителей могут варьировать, необходимо рассчитать требуемый объем среды, исходя из истинных размеров используемых чашек Петри.
- Нельзя передвигать чашки Петри до полного застывания среды.
- Поверхность агара перед использованием должна быть сухой. 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. Нельзя пересушивать агар.

2.2.3 Хранение чашек Петри с модифицированным МХА

- Приготовленные в лаборатории чашки с агаром должны храниться при 4-8°C.
- Процедура подсушивания, условия и длительность хранения чашек с агаром, приготовленным в лаборатории, должны быть определены программой внутрилабораторного контроля качества.
- Чашки с агаром, которые хранятся плотно закрытыми, иногда требуется подсушить перед использованием, так как при высокой влажности поверхности среды возможно формирование нечеткого края зоны подавления роста.

2.2.4 Контроль качества с модифицированным МХА

- Проверить, что толщина агара составляет 4±0,5 мм.

- Необходимо проверить соответствие диаметров зон подавления роста допустимым диапазонам у контрольных штаммов.
- Приготовление инокулюма
 - Для приготовления инокулюма 5 или более 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.
 - 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.

Таблица 2.2. Приготовление стандарта мутности 0,5 по МакФарланду.

Шаг	Действия
1	Добавить 0,5 мл раствора BaCl_2 концентрацией 0,048 моль/л (1,175% веса к объему $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) к 99,5 мл серной кислоты (H_2SO_4) концентрацией 0,18 моль/л (0,36 N, 1% веса к объему) и тщательно перемешать до получения гомогенной суспензии.
2	Проверить оптическую плотность на спектрофотометре, имеющем световой путь 1 см с подходящей кюветой. Поглощение при 625 нм должно быть от 0,08 до 0,13.
3	Поместите раствор в пробирку с завинчивающейся крышкой того же размера, что и пробирки для приготовления инокулюма.
4	Хранить стандарты запечатанными при комнатной температуре в темноте.
5	Тщательно перемешать на вортексе перед использованием.
6	Спустя 3 месяца изготовить новые стандарты или проверить поглощение у ранее сделанных после хранения.

2.2.5 Инокуляция чашек с модифицированным МХА

- Перед инокуляцией чашек необходимо убедиться, что чашки с агаром имеют комнатную температуру.
- Дрожжевую суспензию следует инокулировать на агар не позже, чем через 15 минут, и всегда не позже, чем через 60 минут после приготовления.
- 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.

2.3 Нанесение дисков с антимикотиками

- Требуемые концентрации антимикотиков в дисках представлены в таблице по контролю качества.
- Не следует открывать контейнеры или картриджи с дисками до достижения ими комнатной температуры.
- Диски с антимикотиками должны быть нанесены не позднее, чем через 15 минут после инокуляции чашек с агаром.
- Диски с антимикотиками наносятся на поверхность инокулированного исследуемой культурой и подсушенного агара. Контакт диска с агаром должен быть плотным. После нанесения на поверхность агара диски нельзя передвигать, так как диффузия антимикотика в среду начинается очень быстро.
- Поместите на поверхность агара диски с 25 мкг флуконазола и 1 мкг вориконазола 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 перекрытия 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 следующие 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.

2.4 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 вертикально размещенных друг на друге чашек, 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 оценке изолята как ложно резистентного.
- Инкубация осуществляется при $35\pm 1^\circ\text{C}$, обычная атмосфера, 18-24 ч (48 ч для *Cryptococcus* spp.).

2.5 Контроль качества проведения исследования после инкубации

- При соблюдении правил подготовки инокулюма и инокуляции чашек с агаром после инокуляции должен сформироваться равномерный сплошной слой роста (газон).
- Газон должен быть равномерным на всей поверхности агара. Края зон подавления роста вокруг дисков с антибиотиками должны быть ровными и иметь форму окружностей.
- Формирование отдельных колоний вместо сплошного роста свидетельствует о недостаточной плотности инокулюма. В этом случае исследование необходимо повторить.
- Необходимо оценить соответствие диаметров зон подавления роста контрольных штаммов допустимым диапазонам (таблица 2.4).

2.6 Учет результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым препаратам диско-диффузионным методом

- При измерении зон подавления роста вокруг дисков с любым противогрибковым препаратом 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) (рис. 1.1).
- 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 $\sim 80\%$. Микроколонии на границе зоны или в зоне подавления роста, а также незначительное подавление роста ($< 20\%$) не должны приниматься во внимание.

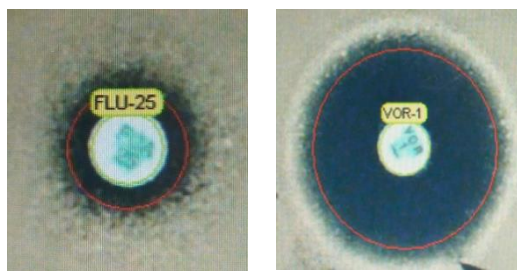


Рис. 1.1. Измерение зон подавления роста на чашках с модифицированным МХА (автоматический прибор для учета результатов определения чувствительности диско-диффузионным методом).

2.6.1 Рекомендации по учету результатов определения чувствительности

- Зоны подавления роста следует измерять на темном фоне на расстоянии примерно 30 см от глаз. Учет зон подавления роста для *Cryptococcus* spp. необходимо производить по внутреннему краю (рис. 1.2).

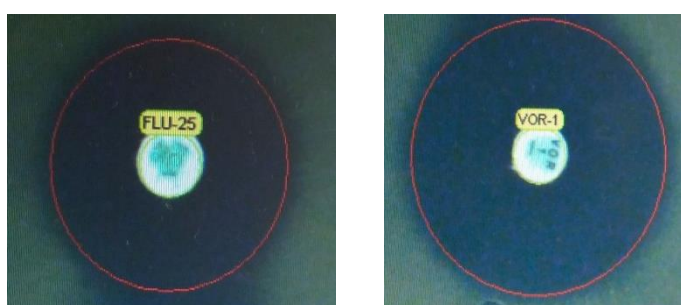


Рис. 1.2. Чувствительный к флуконазолу и вориконазолу штамм *Cryptococcus* spp. ($d \geq 21$ мм).



Рис. 1.3. Резистентный к флуконазолу и вориконазолу штамм *Candida* spp. ($d \leq 8$ мм).

2.7 Интерпретация результатов

Сведения о пограничных значениях диаметров зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Интерпретация зон подавления роста для флуконазола и вориконазола.

Клинические категории	Препарат (нагрузка диска)			
	Флуконазол (25 мкг)		Вориконазол (1 мкг)	
	Диаметр зоны, мм	МПК, мкг/мл	Диаметр зоны, мм	МПК, мкг/мл
Чувствительный (Ч)	≥ 19	≤ 8	≥ 17	≤ 1
Умеренно-чувствительный (УЧ)	15-18	16-32	14-16	2-4
Резистентный (Р)	≤ 14	≥ 64	≤ 13	≥ 6

2.8 Контроль качества

- Для контроля качества методики определения чувствительности используют специальные штаммы (таблица 2.4). Основные рекомендованные контрольные штаммы характеризуются чувствительностью к антимикотикам; 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 неселективной 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 2.4 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 препаратов, 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 партии модифицированного МХА.

Несоответствие результатов исследования контрольных штаммов допустимым диапазонам по отдельным антибиотикам может свидетельствовать о ненадлежащем составе среды.

Таблица 2.4. Перечень контрольных штаммов микроорганизмов, рекомендуемых для использования в рутинной практике.

Противогрибковый препарат	<i>Candida krusei</i> ATCC ¹ 6258	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019 (РКПГУ ² 1245)	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028 (РКПГУ ² 1244)	<i>Candida tropicalis</i> ATCC 750
Флуконазол (25 мкг)	-	22-33 мм	28-39 мм	26-37 мм
Вориконазол (1мкг)	16-25 мм	28-37 мм	31-42 мм	-

Примечание.

¹ ATCC: 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).

Литература

- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved guideline, 2nd ed., M44-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Раздел 3. Метод серийных разведений в жидкой питательной среде для определения МПК противогрибковых препаратов в отношении конидиеобразующих плесневых грибов

Общие положения

Настоящий раздел составлен на основании международного протокола определения чувствительности мицелиальных грибов к противогрибковым терапевтическим препаратам (антимикотикам) и представляет гармонизированную версию данного документа:

EUCAST DEFINITIVE DOCUMENT E.DEF 9.3.1. Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds [Electronic resource]. Arendrup M.C., Meletiadis J., Mouton J.W., and the Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Files/EUCAST_E_Def_9_3_1_Mould_testing_definitive.pdf.

Введение

Тесты по определению чувствительности к противогрибковым препаратам выполняют для грибов, вызывающих заболевания, преимущественно в случаях инвазивных, рецидивирующих или не поддающихся терапии инфекций, когда возможна природная или приобретенная резистентность, или когда чувствительность нельзя предсказать только на основании видовой идентификации. Определение чувствительности к противогрибковым препаратам имеет большое значение для мониторинга резистентности, эпидемиологических исследований и для сравнения активности *in vitro* новых и существующих препаратов.

Методы разведений применяют для установления минимальных подавляющих концентраций (МПК) антимикробных препаратов. Это референтные методы определения чувствительности к противомикробным препаратам и преимущественно используются для: установления активности новых антимикробных агентов, для подтверждения чувствительности микроорганизмов, в отношении которых получены спорные результаты при использовании других форматов тестов (таких как коммерческие тест-системы) или для определения чувствительности микроорганизмов, в отношении которых нельзя применить другие форматы тестов или они еще не валидированы (что часто встречается при определении чувствительности плесневых грибов). В тестах разведений изучается способность грибов давать достаточный рост в лунках микропланшет, содержащих жидкую питательную среду и серийные разведения антимикробных препаратов (микроразведения в жидкой питательной среде).

МПК определяют как наименьшую концентрацию противогрибкового препарата, подавляющую рост гриба, выражаемую в мг/л. МПК информирует о чувствительности или резистентности микромицета к противогрибковому препарату, что может помочь в принятии решений о терапии.

Возрастающее число вариантов лечения инвазивных микозов, обусловленных плесневыми грибами, в сочетании с доказанной резистентностью некоторых штаммов и видов, подтвердило необходимость разработки стандартных методов определения чувствительности *in vitro* как новых, так и имеющихся противогрибковых препаратов в отношении клинических изолятов нитчатых грибов [1-10]. Тем не менее, в существующих версиях практических рекомендаций по терапии, в частности, инвазивного аспергиллеза, нет указаний на *rutинное* определение чувствительности, в связи со сложностью выполнения, а также необходимыми время- и трудозатратами.

Области применения

Данный стандарт описывает метод определения чувствительности конидиеобразующих плесневых грибов к противогрибковым препаратам путем установления МПК. МПК показывают активность *in vitro* данного противогрибкового препарата в описанных условиях тестирования и могут быть использованы для лечения больных с учетом других факторов, таких как фармакокинетика, фармакодинамика и механизмы резистентности. МПК позволяют разделить плесневые грибы на категории: «чувствительные» (Ч), «промежуточные» (П), «резистентные» (Р) к антифунгальному препарату, если установлены пограничные значения [12-14]. Кроме того, распределения МПК можно использовать для определения популяций грибов «дикого типа» и не «дикого типа» при применении видоспецифических значений эпидемиологических точек отсечения (ECOFF).

Описываемый метод является быстрым и экономичным для определения чувствительности плесневых грибов к антифунгальным препаратам и способствует согласованности между лабораториями. Многие факторы влияют на значения МПК противогрибковых препаратов в отношении плесневых грибов [15]. Например, на значения МПК итраконазола в отношении *Aspergillus* влияют форма лунки микропланшеты, концентрация инокулюма, температура и длительность инкубации. В связи с этим, в

стандарте указаны условия тестирования, включая приготовление инокулюма, размер инокулюма, время и температура инкубации, состав питательной среды.

Термины и определения

1. Противогрибковый препарат: вещество биологического, полусинтетического и синтетического происхождения, которое ингибирует рост микромицета или оказывает на него губительное действие. Дезинфектанты и антисептики не включены в это определение.

2. Свойства противогрибковых препаратов

а. Активность. Активная в отношении микроорганизмов фракция тестируемого вещества. Выражается как фракция массы в миллиграммах на грамм (мг/г), или как активное содержание в международных единицах (МЕ) на грамм, или как объемная фракция или фракция массы в процентах, или как фракция массы в молях на литр ингредиентов тестируемого вещества.

б. Концентрация. Количество противогрибкового препарата в определенном объеме жидкости. Концентрация выражается в мг/л.

3. Основной раствор. Исходный раствор, используемый для дальнейших разведений.

4. Минимальная подавляющая концентрация (МПК). Наименьшая концентрация, которая подавляет рост плесневого гриба в течение определенного периода времени. МПК выражается в мг/л.

5. Пограничные концентрации (ПК). Специфические значения МПК, на основании которых грибы можно отнести к клинически значимым категориям: «чувствительные», «промежуточные» и «резистентные». Пограничные концентрации могут изменяться в связи с появившимися обстоятельствами (например, изменение дозировок препарата) или при появлении новых данных.

- a. Чувствительный (Ч). Плесневой грибок определяют как чувствительный по уровню активности противогрибкового препарата, что связано с высокой вероятностью эффективности терапии.
- b. Промежуточный (П). Плесневой грибок определяют как промежуточный по уровню активности противогрибкового препарата, что связано с высокой вероятностью эффективности терапии, при условии более высокой дозировки по сравнению с обычной, или если препарат физиологически концентрируется в очаге инфекции.
- c. Резистентный (Р). Плесневой грибок определяют как резистентный по уровню активности противогрибкового препарата, что связано с высокой вероятностью неэффективности терапии.

6. Дикий тип (ДТ). Изолят плесневого гриба определяют как ДТ для данного вида на основании отсутствия фенотипически обнаруживаемых механизмов приобретенной или мутационной резистентности к противогрибковому препарату.

7. Не дикий тип (НДТ). Изолят плесневого гриба определяют как НДТ для данного вида на основании фенотипически обнаруживаемых механизмов приобретенной или мутационной резистентности к противогрибковому препарату.

Примечания к п. 7:

- a. Изолят плесневого гриба относят к категории «Ч», «П» или «Р», применяя пороговые концентрации для конкретной фенотипической тест-системы.
- b. Изолят плесневого гриба относят к категории ДТ или НДТ, применяя соответствующие значения ECOFF для конкретной фенотипической тест-системы.
- c. Микроорганизмы НДТ обладают одним или более механизмами резистентности, но в зависимости от клинических пороговых концентраций ДТ и НДТ могут клинически отвечать или не отвечать на терапию противомикробным препаратом.
- d. Дикий тип представлен как ДТ $\leq z$ мг/л и не дикий тип как НДТ $> z$ мг/л (где z равно ECOFF). ECOFF – наибольшие значения МПК для изолятов, у которых нет фенотипически обнаруживаемых механизмов резистентности.
- e. ECOFF не будут изменяться до тех пор, пока накопленные дополнительные данные по распределениям МПК не укажут на необходимость уточнения.

8. Референтный штамм для контроля качества. Занесенные в каталоги, охарактеризованные штаммы со стабильными определенными фенотипами чувствительности к антимикотикам и/или генотипами. Их можно получить из коллекций культур и использовать для контроля качества.

9. Метод определения чувствительности

- a. **Разведение в жидкой питательной среде.** Методика, согласно которой серийные разведения (обычно двукратные) противогрибкового препарата выполняют в жидкой питательной среде, которую засевают стандартизированным количеством микроорганизмов и инкубируют определенное время. Цель этого метода – определение МПК.
- b. **Микроразведение.** Выполнение разведений в жидкой питательной среде в микропланшетах с номинальной емкостью примерно 300 мкл на лунку.

10. Бульон. Жидкая среда, применяемая для выращивания грибов *in vitro*.

11. Инокулюм. Количество спор/конидий (колониеобразующих единиц), суспендированных в определенном объеме. Инокулюм выражают как колониеобразующие единицы на миллилитр (КОЕ/мл).

МЕТОДИКА ТЕСТИРОВАНИЯ

Общие положения

Тест выполняют в плоскодонных микропланшетах. Метод основан на приготовлении рабочих растворов противогрибкового препарата в объемах по 100 мкл на лунку, в которую добавляют 100 мкл инокулюма.

Питательная среда

RPMI-1640 (с L-глутамином и pH индикатором, но без бикарбоната) дополняют глюкозой до финальной концентрации 2% (RPMI 2% G) [16, 17]. Было показано, что применение 2%, а не стандартной 0,2% глюкозы, приводит к лучшему росту грибов и облегчает определение подавляющих концентраций антимикотиков [18]. 3-(N-морфолино) пропансульфоновая кислота (MOPS) в конечной концентрации 0,165 моль/л (pH 7,0) является рекомендуемым буфером для среды RPMI-1640. Состав среды RPMI-1640 приведен в таблице 1.5. Рекомендованную среду RPMI 2% G готовят в двойной концентрации (чтобы обеспечить 50% [1:1] разведение при добавлении инокулюма гриба; см. «Приготовление рабочих растворов») следующим образом:

1. Добавить компоненты согласно таблице 1.2 к 900 мл дистиллированной воды;
2. Перемешать, пока компоненты не растворятся полностью;
3. При помешивании довести pH до 7,0 при 25°C с помощью 1M гидроксида натрия;
4. Добавить воды до конечного объема 1000 мл;
5. Простерилизовать методом мембранной фильтрации, используя фильтры с размером пор 0,22 мкм;
6. Хранить при температуре 4°C или ниже до 6 месяцев;
7. В целях контроля качества используйте 1 аликвоту стерилизованной среды для проверки стерильности, перепроверки pH (допустимо 6,9-7,1) и для контроля роста референтного штамма.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общие положения

Порошки субстанций антимикотиков должны быть получены непосредственно от производителей лекарственных препаратов или из надежного коммерческого источника. Клинические формы препаратов не должны использоваться, так как они могут содержать дополнительные ингредиенты, которые могут влиять на результаты тестов. Для порошков должно быть указано генерическое (международное непатентованное) название, номер партии, активность, дата истечения срока годности и условия хранения. Храните порошки в закрытых контейнерах при температуре -20°C или ниже с десикантом, если иное не рекомендовано производителем. Предпочтительно гигроскопичные препараты распределять на аликвоты перед замораживанием и далее использовать по одной аликвоте в необходимых случаях. Контейнерам нужно дать нагреться до комнатной температуры, прежде чем открыть их, во избежание образования конденсата на порошке.

Приготовление основных растворов антимикотиков

Приготовление растворов антимикотиков проводят с учетом активности партии порошка. Массу навески и объем растворителя рассчитывают по формулам:

$$m (г) = \frac{V (л) \times C (мг/л)}{P (мг/г)} \quad V (л) = \frac{m (г) \times P (мг/г)}{C (мг/л)}$$

где m – масса навески субстанции, V – объем растворителя, C – концентрация раствора субстанции, P – активность порошка субстанции.

Субстанцию антимикотика следует взвешивать на аналитических весах, калиброванных сертифицированной метрологической лабораторией. Масса навески должна превосходить точность весов не менее чем в 10-100 раз. Приготовьте основные растворы антимикотиков в концентрациях, превышающих не менее, чем в 200 раз наибольшие концентрации, которые будут тестироваться в микропланшетах. Информация о растворимости противогрибковых соединений должна быть предоставлена производителем. Для большинства антимикотиков требуются отличные от воды растворители (см. таблицу 1.2). Важно убедиться, что вещество растворилось полностью, прежде чем заморозить его. Некоторые антимикотики растворяются с трудом, что может привести к искусственно завышенным значениям МПК. Чтобы преодолеть эту проблему, рекомендуется поместить пробирку с основным раствором на качалку на 1 час или более. Стерилизация основных растворов антимикотиков, как правило, не требуется. В случае необходимости процедура стерилизации должна быть валидирована (например, должны быть протестированы образцы, полученные до и после фильтрации), чтобы убедиться, что препараты не адсорбировались (например, на стерильном фильтре) или не разрушились в процессе фильтрации.

Растворы антимикотиков хранят при температуре -70°C или ниже в стерильных полиэтиленовых или пропиленовых криопробирках небольшого объема (если иные условия и сроки хранения не указаны производителем). Препараты можно хранить при -70°C не менее 6 месяцев без существенной потери активности [19]. Ранее считали, что эхинокандины нестабильны при -70°C , однако было установлено, что при данной температуре они стабильны, по крайней мере, в течение 6 месяцев [20].

Размораживать растворы антимикотиков допускается только в день использования. Все неиспользованные в тот же день растворы антимикотиков необходимо выбросить. Существенное ухудшение качества противогрибкового препарата будет отражено в результатах тестирования чувствительности контрольных штаммов. При необходимости проводят тесты на определение активности препарата.

Приготовление рабочих растворов

Диапазон тестируемых концентраций зависит от вида гриба и исследуемого антимикотика. Диапазон концентраций должен включать пороговую концентрацию, если таковая существует, а также ожидаемые результаты от референтных штаммов. Рекомендуются диапазоны концентраций антимикотиков, указанные в таблице 1.3.

Таблица 3.1. Растворители для приготовления базовых растворов, характеристика и подходящие для тестирования диапазоны концентраций противогрибковых агентов.

Противогрибковые агенты	Растворитель	Характеристика	Диапазон измерений (мг/л)
Амфотерицин В	ДМСО	Гидрофобный	0,0312-16
Анидулафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,0312-16
Каспофунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,0312-16
Изавуконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,0312-16
Итраконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,0156-8
Микафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,0312-16
Позаконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,0156-8
Вориконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,0312-16

Примечание. ДМСО – диметилсульфоксид.

Серию двукратных разведений, основанных на 1 мг/л, готовят в RPMI 2% G двойной концентрации. Среду RPMI 2% G, используемую в планшетах, готовят удвоенной концентрации, чтобы обеспечить 50% разведение при добавлении инокулюма. Такой подход позволяет приготовить инокулюм в дистиллированной воде.

Разведения следует готовить согласно рекомендациям ISO (таблица 3.2). Пример, в котором использованы меньшие объемы для приготовления серий разведений с конечными концентрациями

0,125-64 мг/л, приведен в таблице 3.2 (см. также таблицу 3.1 для проверки растворителей, необходимых для каждого противогрибкового препарата).

Таблица 3.2. Схема ISO для приготовления разведений противогрибкового препарата с диапазоном финальных концентраций 0,0312-16 мг/л.

Шаг	Концентрация (мг/л)	Источник	Объем раствора антимикотика (мкл)	Объем растворителя ^а (мкл)	Промежуточная концентрация (мг/л)	Концентрация (мг/л) после разведения 1:100 с двойной концентрацией среды RPMI 2% G ^б
1	3200 ^в	Базовый	200	0	3200	32
2	3200	Базовый	100	100	1600	16
3	3200	Базовый	50	150	800	8
4	3200	Базовый	50	350	400	4
5	400	Шаг 4	100	100	200	2
6	400	Шаг 4	50	150	100	1
7	400	Шаг 4	50	350	50	0,5
8	50	Шаг 7	100	100	25	0,25
9	50	Шаг 7	50	150	12,5	0,125
10	50	Шаг 7	25	175	6,25	0,0625

Примечание.

^а обратитесь к таблице 3.2 в отношении растворителей, необходимых для разведения противогрибковых препаратов.

^б Разведение 1:1 с инокулюмом дает конечные концентрации равные половине от указанных.

^в Для последовательных разведений с самой высокой конечной концентрацией 8 мг/л требуется базовый раствор с концентрацией 1600 мг/л.

Последовательность действий, необходимых для приготовления рабочих растворов (2-кратная конечная концентрация) следующая:

1. Выньте пробирку с исходным раствором антимикотика из морозильника с температурой -70°C. Некоторые антимикотики трудно растворяются, что может привести к завышенным значениям МПК. Для преодоления этой проблемы нужно поместить пробирку с основным раствором на качалку на час или более.
2. Внесите соответствующие объемы растворителя (см. таблицу 3.1 в отношении растворителей и таблицу 3.2 в отношении объемов растворителей) в девять пробирок.
3. Следуйте действиям, указанным в таблице 3.2, чтобы получить серию разведений концентрации, превышающей в 200 раз конечную концентрацию. Аналогичные схемы разведения основных растворов с концентрациями 3200 мг/л или 1600 мг/л в Шаге 1 Таблицы 3.2 необходимы для получения серий разведений 0,03-16 мг/л и 0,015-8 мг/л, соответственно.
4. Внесите по 9,9 мл среды RPMI 2% G двойной концентрации в 10 пробирок.
5. Возьмите по 100 мкл из каждой пробирки, содержащей 200-кратные конечные концентрации антимикотика в растворителе, и перенесите в десять пробирок с 9,9 мл питательной среды (разведение 1:100). Концентрация растворителя в питательной среде будет 1%, а концентрация антимикотика будет представлена 2-кратной конечной концентрацией.

Можно использовать другие схемы разведения, если показано, что они работают также хорошо, как и референтный метод [22].

Приготовление микропланшет

Используйте стерильные пластиковые 96-луночные микропланшеты с плоским дном и номинальным объемом лунок 300 мкл.

В лунки 1-10 каждой колонки микропланшеты внесите по 100 мкл из каждой пробирки, содержащей соответствующую концентрацию (2-кратная конечная концентрация) противогрибкового препарата. Например, в случае с итраконазолом, внесите в колонку 1 среду, содержащую 16 мг/л, в колонку 2 – среду, содержащую 8 мг/л, и так далее до колонки 10, в которую вносят среду, содержащую 0,03 мг/л.

В каждую лунку колонок 11 и 12 внесите 100 мкл среды RPMI 2% G двойной концентрации.

Таким образом, каждая лунка колонок 1-10 будет содержать 100 мкл двойной конечной концентрации антимикотика в среде RPMI 2% G двойной концентрации с 1% растворителя. Колонки 11 и 12 будут содержать среду RPMI 2% G двойной концентрации.

Хранение микропланшет

Планшеты можно упаковать в пластиковые пакеты или алюминиевую фольгу и хранить замороженными при температуре -70°C или ниже до 6 месяцев или при -20°C не более 1 месяца без потери активности антимикотиков [23-25]. Эхинокандины менее стабильны, поэтому приготовленные микропланшеты нужно хранить при -70°C .

Размороженные микропланшеты нельзя замораживать повторно. Планшеты нужно использовать немедленно после оттаивания, так как МПК анидулафунгина могут возрасти, если планшеты оставить при комнатной температуре после оттаивания, прежде чем они будут засеяны.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИНОКУЛЮМА

Стандартизация инокулюма очень важна для точности и воспроизводимости тестов определения чувствительности к антимикотикам. Конечная концентрация инокулюма должна быть в диапазоне от 1×10^5 КОЕ/мл до $2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл.

Метод суспензии спор (конидий)

Изоляты пересевают на картофельно-глюкозный агар или агар Сабуро, либо на другую питательную среду, на которой отмечается хорошее спорообразование, и инкубируют при 35°C . Суспензии инокулюма готовят из свежих зрелых культур (возрастом 2-5 суток). В некоторых случаях требуется более длительная инкубация для хорошей споруляции изолята.

Покройте колонии 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. Также можно использовать смоченный стерильный хлопковый тампон, осторожно касаясь культуры с последующим переносом спор в стерильную пробирку, содержащую 5 мл воды с добавлением Твина-20. Суспензии тщательно перемешивают на вортексе со скоростью примерно 2000 оборотов в минуту в течение 15 секунд. Обычно делают соответствующие разведения, чтобы достичь концентрации, позволяющей сделать подсчет в камере Горяева (см. комментарий ниже для альтернативной процедуры). Препараты из инокулюма должны быть просмотрены на наличие гиф или комков. При обнаружении значительного числа гиф ($>5\%$ грибных структур) перенесите 5 мл суспензии в стерильный шприц, прикрепленный к стерильному фильтру с диаметром пор 11 мкм, профильтруйте и соберите в стерильную пробирку. Этот этап устраняет гифы и дает суспензию, содержащую конидии. Если обнаружены комочки, суспензию повторно встряхивают на вортексе в течение 15 секунд. Эту стадию можно повторять несколько раз до полного исчезновения комочков. С помощью стерильной дистиллированной воды доведите концентрацию суспензии до $2-5 \times 10^6$ конидий/мл, подсчитывая конидии в камере Горяева. Альтернативно, при фильтрации суспензии конидий *Aspergillus* можно использовать спектрофотометр для установления концентрации суспензии, эквивалентной 0,5 единицы по стандарту мутности МакФарланда (таблица 2.2) [26, 27].

Затем суспензию разводят 1:10 стерильной дистиллированной водой для получения конечной рабочей концентрации инокулюма $2-5 \times 10^5$ КОЕ/мл [26-29].

ИНОКУЛЯЦИЯ МИКРОПЛАНШЕТ

Микропланшеты следует засеивать в течение 30 минут после приготовления суспензии инокулюма, чтобы поддержать определенную визуальную концентрацию конидий.

Перемешать (на вортексе) инокулюм и засеять каждую ячейку микропланшета 100 мкл суспензии конидий концентрацией $2-5 \times 10^5$ КОЕ/мл, не касаясь при этом содержимого ячейки. Это действие создаст итоговую концентрацию антимикотика и суспензии инокулюма (результатирующая концентрация суспензии инокулюма составляет $1-2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл).

Также следует засеивать в лунку для контроля роста (ряд 11), которая содержит 100 мкл стерильной питательной среды без противогрибкового препарата, 100 мкл той же суспензии инокулюма. Заполнить ряд 12 микропланшета 100 мкл стерильной дистиллированной воды той же партии, которую использовали при изготовлении инокулюма, в качестве контроля стерильности питательной среды и

дистиллированной воды (только для среды без противогрибкового препарата). Штаммы для контроля качества должны быть протестированы тем же методом, что и исследуемый изолят одновременно с ним.

Визуальный учет числа колоний следует проводить для контроля качества, чтобы удостовериться в том, что тестовые ячейки содержат $1-2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл, как указано выше. 10 мкл суспензии инокулюма следует развести в 2 мл стерильной дистиллированной воды с добавкой 0,1% Твин-20. Затем суспензию перемешать на вращающемся вортексе при 2000 об/мин. Далее 100 мкл этой суспензии рассеять на поверхности подходящей агаризованной питательной среды (такой, как глюкозный агар Сабуро или картофельно-глюкозный агар), которую после этого инкубировать 24-48 ч или до достижения роста колоний, пригодных к подсчету. От 100 до 250 колоний ожидается от пригодной для тестирования суспензии. Последующее разведение 100 мкл суспензии в 900 мкл стерильной дистиллированной воды с добавлением 0,1% Твин-20 следует перемешать на вортексе, и 100 мкл из него высеять на агаризованную среду (в качестве дополнительного теста) – следует ожидать от 10 до 50 колоний. Это действие рекомендовано выполнить в полном объеме для каждого изолята, когда лаборатория осваивает тест или выполняет его редко, или, когда получают необъяснимые результаты, либо периодически (следует определить периодичность локально в зависимости от потребностей).

ИНКУБАЦИЯ МИКРОПЛАНШЕТ

Инкубацию микропланшет следует проводить без перемешивания при 34-37° С в обычной атмосфере. Тест с изолятами *Mucorales* следует учитывать по завершении 24 часов, если их рост удовлетворительный. Другие мицелиальные грибы – спустя 48 часов. В некоторых случаях может потребоваться последующий период инкубации в 24 часа, чтобы получить удовлетворительный рост в контрольной ячейке (например, для *Scedosporium* spp.). Инкубация более 72 часов не рекомендована.

УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

Конечная точка роста (в ряду разведений) учитывается визуально путем оценки по степени роста в каждой ячейке.

- МПК применима для всех противогрибковых препаратов, кроме эхинокандинов: данная концентрация приводит к отсутствию видимого невооруженным глазом роста. Не следует учитывать единичные колонии на поверхности среды и «скрытые» лунки (единичные лунки без роста между двумя лунками с ростом). Рекомендуется использовать горизонтально расположенный лист черно-белой бумаги в качестве заднего фона для планшета во время учета результатов. Граница между четным и белым цветом четко определяется в ячейках без роста, если приподнять планшет (рис. 1.4).
- Минимальная эффективная концентрация (МЭК) – показатель для эхинокандинов, отражающий наименьшую концентрацию этих препаратов, которая приводит к образованию атипичных, коротких и разветвленных кластеров гиф, отличающихся от нормальных длинных, неветвящихся гифальных элементов, которые видны в контрольной ячейке (рис. 1.5). Это явление бывает в некоторых случаях заметно невооруженным глазом при наименьшей концентрации, которая приводит к макроскопическим изменениям мицелиального гриба, что сходно с наблюдением в контроле роста культуры в микропланшете или при гранулярном росте (который не следует принимать во внимание), однако, это встречается очень редко. Если результат не относится к описанному случаю, необходимо исследовать небольшой объем ячейки под микроскопом, чтобы выявить морфологические изменения, индуцированные противогрибковым препаратом, либо использовать инвертированный микроскоп для наблюдения визуальных изменений непосредственно в ячейке.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

EUCAST утвердил пограничные значения для амфотерицина В, изавуконазола, итраконазола, позаконазола и вориконазола для *Aspergillus* spp. (таблица 3.3), которые вместе с сопутствующими материалами можно найти на сайте EUCAST [13, 14]. На настоящий момент отсутствуют данные позволяющие определить корреляции между МЭК эхинокандинов и исходами терапии. Интерпретация МПК для других плесневых грибов в отсутствии пограничных концентраций изменяется и ее следует проводить исключительно осторожно с учетом любых доступных данных, включая клинический опыт, использование препарата для терапии и т.д. Тем не менее, МПК может предоставить некоторую информацию, касающуюся чувствительности, и, что также важно, получать величины МПК для других плесневых грибов, что, теоретически, позволит в будущем в выборе ECOFF и пограничных значений.

Таблица 3.3 Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Aspergillus* spp. к противогрибковым препаратам: пограничные значения МПК (мг/л).

	<i>A. flavus</i>		<i>A. fumigatus</i>		<i>A. nidulans</i>		<i>A. niger</i>		<i>A. terreus</i>		Пограничные значения, не связанные с видом ¹	
	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >
Амфотерицин В	НД ²	НД ²	1	2	Примечание ³	Примечание ³	1	2	-	-	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	НД ²	НД ²	1	1	0,25	0,25	НД ²	НД ²	1	1	НД	НД
Итраконазол ⁴	1	2	1	2	1	2	НД ^{2,5}	НД ^{2,5}	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 ⁶	0,125 ⁶	НД ²	НД ²	НД ²	НД ²	0,125 ⁶	0,125 ⁶	НД	НД
Вориконазол ⁴	НД ²	НД ²	1	2	НД	НД	НД ²	НД ²	НД ²	НД ²	НД	НД

Примечания.

1. Пограничные значения, не связанные с видом – в основном определяются на основании данных фармакокинетики и фармакодинамики и являются независимыми от распространения МПК специфических видов. Применяются для организмов, не имеющих специфических пограничных значений.
 2. ЕСOFF у этих видов в целом выше, чем у *A. fumigatus*.
 3. Имеется слишком малый объем данных в отношении МПК для установления ЕСOFF и создания пограничных значений.
 4. Рекомендовано определение базальных концентраций азолов у пациентов, получающих терапию в связи с грибковыми инфекциями.
 5. Значения МПК для *A. niger* и *A. versicolor* в целом выше, чем для *A. fumigatus*. Неизвестно, будет ли это связано с худшим клиническим ответом.
 6. При условии, что подтверждены адекватные показатели системного воздействия препарата с помощью терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Остается некоторая неопределенность относительно значений пограничных концентраций позаконазола, которые разделяют пациентов с высокой вероятностью клинической эффективности и пациентов с низкой вероятностью клинического успеха. В некоторых случаях (например, пациенты с длительной и глубокой нейтропенией, обширными поражениями или с другими особенностями, связанными с неблагоприятным клиническим исходом) следует рассмотреть необходимость более высокой базальной концентрации. Доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что это значение должно быть >1 мг/л при равновесном состоянии. Для других групп пациентов могут быть приемлемы более низкие базальные концентрации. Для профилактики была предложена целевая концентрация >0,7 мг/л.
- «-» – определять чувствительность не рекомендуется, поскольку данный препарат не является активным в отношении данного вида. Изоляты могут быть названы резистентными без первичного тестирования.
- НД – недостаточно данных о том, что данный препарат активен в отношении данного вида. МПК могут указываться с комментариями, но без категории.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Под процедурами контроля следует понимать те, которые удостоверяют качество результата; детально они описаны Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [30]. В повседневной практике контроль качества тестов производится путем использования контрольных штаммов.

Контрольные штаммы

МИК контрольных штаммов в идеальном случае должны быть приближены в середине серии из двукратных разведений, их чувствительность к противогрибковому препарату должна быть стабильным признаком. Рекомендуемые контрольные штаммы (доступны на сайте EUCAST: www.EUCAST.org) были выбраны в соответствии с этими критериями [30].

Хранение контрольных штаммов

Изоляты грибов могут сохраняться в лиофилизированном состоянии или будучи замороженными при -60°C или ниже [31]. Культуры возможно хранить в течение короткого периода (не более 2 недель) на скошенном глюкозном агаре Сабуро или картофельно-глюкозном агаре при 2-8°C, с обязательным приготовлением свежей культуры из замороженного препарата каждые две недели.

Использование контрольных штаммов в повседневной практике

Для использования контрольных штаммов в текущей работе необходимо получить свежую культуру на плотной питательной среде, для чего замороженную или лиофилизированную культуру нужно инокулировать на неселективном питательном агаре (например, глюкозный агар Сабуро или картофельно-глюкозный агар).

- 1) В тест следует включать не менее одного контрольного штамма, МПК которого должно укладываться в установленные контрольные значения (доступны на сайте EUCAST: www.EUCAST.org). Два или более штаммов требуется, если МПК контрольного штамма вышли за диапазон колебаний для одного или нескольких препаратов. Если МПК контрольного штамма находится вне диапазона, тест следует повторить. Если более 1 из 20 тестов показал выход из допустимого диапазона, следует искать причину ошибки.
- 2) Каждый тест должен включать лунку с питательной средой без противогрибкового препарата для демонстрации роста тестируемого микроорганизма и формирования контроля мутности для учета результата теста.
- 3) Следует субкультивировать инокулюм на подходящей агаризованной среде для подтверждения чистоты культуры и получения свежих колоний, если потребуется повторение теста.
- 4) Следует проверять каждую новую партию питательной среды, партию микропланшетов, или среды RPMI 2% G с помощью не менее двух контрольных штаммов (указаны на сайте www.EUCAST.org), чтобы убедиться, что МПК находятся в ожидаемых диапазонах.



Рис. 1.4. Иллюстрация, отражающая применение черно-белой бумаги за приподнятой микропланшетой, что помогает распознать различия между «чистыми» лунками (зеленый круг) и лунками со слабым (оранжевый круг) или отчетливым (красный круг) ростом.

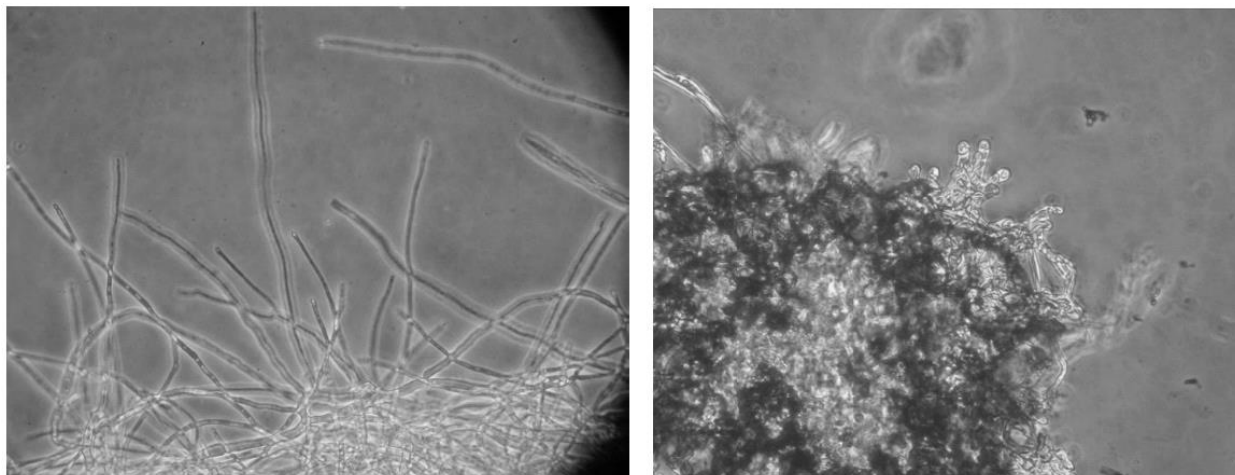


Рис. 1.5. Микропрепараты, иллюстрирующие микроморфологические различия между неингибированным ростом *A. fumigatus* в контрольной лунке (справа) с длинными изящными гидами и штаммом *A. fumigatus*, рост которого подавлен каспифунгином (справа), с образованием атипичных «обрезанных» гиф.

Литература

1. Diaz-Guerra T.M., Mellado E., Cuenca-Estrella M., Rodriguez-Tudela J.L. A point mutation in the 14 α -sterol demethylase gene *cyp51a* contributes to itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1120-1124.
2. Mellado E., Garcia-Effron G., Alcazar-Fuoli L., et al. A new *Aspergillus fumigatus* resistance mechanism conferring in vitro cross-resistance to azole antifungals involves a combination of *cyp51a* alterations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1897-1904.
3. Howard S.J., Arendrup M.C. Acquired antifungal drug resistance in *Aspergillus fumigatus*: Epidemiology and detection. *Med Mycol.* 2011;49(Suppl 1):S90-95.
4. Howard S.J., Cerar D., Anderson M.J., et al. Frequency and evolution of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1068-1076.
5. Snelders E., van der Lee H.A., Kuijpers J., et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med.* 2008;5:e219.
6. Astvad K.M., Jensen R.H., Hassan T.M., et al. First detection of TR46/Y121F/T289A and TR34/L98H alterations in *Aspergillus fumigatus* isolates from azole-naïve patients in Denmark despite negative findings in the environment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5096-5101.
7. van der Linden J.W., Jansen R.R., Bresters D., et al. Azole-resistant central nervous system aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1111-1113.
8. Camps S.M., van der Linden J.W., Li Y., et al. Rapid induction of multiple resistance mechanisms in *Aspergillus fumigatus* during azole therapy: A case study and review of the literature. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:10-16.
9. Chowdhary A., Sharma C., Kathuria S., Hagen F., Meis J.F. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* with the environmental TR46/Y121F/T289A mutation in India. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:555-557.
10. Bueid A., Howard S.J., Moore C.B., et al. Azole antifungal resistance in *Aspergillus fumigatus*: 2008 and 2009. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2116-2118.
11. Rodriguez-Tudela J., Donnelly J., Arendrup M., et al. EUCAST technical note on the method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia-forming moulds. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:982-984.
12. Arendrup M., Hope W., Howard S. EUCAST definitive document E.DEF 9.2 method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. EUCAST. 2014.
13. Hope W.W., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C., Arendrup M.C. EUCAST technical note on voriconazole and *Aspergillus* spp. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):E278-80.
14. Arendrup M.C., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C., Hope W.W. EUCAST technical note on *Aspergillus* and amphotericin B, itraconazole, and posaconazole. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(7):E248-50.
15. Rambali B., Fernandez J.A., Van Nuffel L., et al. Susceptibility testing of pathogenic fungi with itraconazole: A process analysis of test variables. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:163-177.
16. Pfaller M.A., Rinaldi M.G., Galgiani J.N., et al. Collaborative investigation of variables in susceptibility testing of yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:1648-1654.
17. Fromtling R.A., Galgiani J.N., Pfaller M.A., et al. Multicenter evaluation of a broth macrodilution antifungal susceptibility test for yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:39-45.
18. Denning D.W., Radford S.A., Oakley K.L., Hall L., Johnson E.M., Warnock D.W. Correlation between in-vitro susceptibility testing to itraconazole and in vivo outcome of *Aspergillus fumigatus* infection. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:401-414.
19. Anhalt J., Washington I. Preparation and storage of antimicrobials, p. 1199-1200. In Ballows, A (ed), *Manual of Clinical Microbiology.* 1991.
20. Arendrup M.C., Rodriguez-Tudela J.L., Park S., et al. Echinocandin susceptibility testing of *Candida* spp. Using EUCAST EDef 7.1 and CLSI M27TA3 standard procedures: Analysis of the influence of bovine serum albumin supplementation, storage time, and drug lots. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1580-1587.
21. ISO. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices T part 1: Reference methods for testing the in vitro activity of antimicrobials. Geneva, Switzerland. 2006.
22. Gomez-Lopez A., Arendrup M.C., Lass-Flörl C., Rodriguez-Tudela J.L., Cuenca-Estrella M. Multicenter comparison of the ISO standard 20776-1 and the serial 2Tfold dilution procedures to dilute hydrophilic and hydrophobic antifungal agents for susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1918-1920.
23. Rodriguez-Tudela J.L., Cuenca-Estrella M., Diaz-Guerra T.M., Mellado E. Standardization of antifungal susceptibility variables for a semiautomated methodology. *J Clin Microbiol.* 2001;39:2513-2517.
24. Rodriguez-Tudela J.L., Gomez-Lopez A., Arendrup M.C., et al. Comparison of caspofungin MICs by means of EUCAST method E.DEF 7.1 using two different concentrations of glucose. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3056-3057.

25. Arikan S., Lozano-Chiu M., Paetznick V., Rex J.H. In vitro susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:327-330.
26. Rodriguez-Tudela J.L., Chryssanthou E., Petrikou E., et al. Interlaboratory evaluation of hematocytometer method of inoculum preparation for testing antifungal susceptibilities of filamentous fungi. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5236-5237.
27. Arendrup M.C., Howard S., Lass-Flörl C., Mouton R.W., Meletiadis J., Cuenca-Estrella M. EUCAST testing of isavuconazole susceptibility in *Aspergillus*: Comparison of results for inoculum standardization using conidium counting versus optical density. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:6432-6436.
28. Aberkane A., Cuenca-Estrella M., Gomez-Lopez A., et al. Comparative evaluation of two different methods of inoculum preparation for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:719-722.
29. Petrikou E., Rodriguez-Tudela J.L., Cuenca-Estrella M., et al. Inoculum standardization for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi pathogenic for humans. *J Clin Microbiol.* 2001;39:1345-1347.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard CLSI document M38-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania. 2008.
31. Pasarell L., McGinnis M.R. Viability of fungal cultures maintained at T70 degrees C. *J Clin Microbiol.* 1992;30:1000-1004.