

Рекомендации

Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Версия 2021-01

Год утверждения (частота пересмотра): 2021 (пересмотр ежегодно)

URL

Профессиональные ассоциации

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Составители:

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., Веселов А.В., Дехнич А.В.*).
- ФГБУ "Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства", Санкт-Петербург (*Сидоренко С.В., Партина И.В., Гостев В.В., Агеевец В.А.*).
- ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург (*Кафтырева Л.А., 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., Клишко Н.Н., Богомолова Т.С., 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.*).

Оглавление

Список сокращений	5
Часть I. Определение чувствительности бактерий к антибиотикам	7
Раздел 1. Методология оценки чувствительности бактерий к антибиотикам	7
1. Методы определения МПК	10
2. Диско-диффузионный метод оценки чувствительности бактерий к антибиотикам	11
2.1 Введение	11
2.2 Приготовление и хранение питательной среды	11
2.3 Приготовление бактериальной суспензии (инокулюма)	13
2.4 Инокуляция чашек с агаром МХ и МХ-П	14
2.5 Нанесение дисков с антибиотиками	15
2.6 Инкубация	16
2.7 Измерение зон подавления роста и интерпретация результатов определения чувствительности	17
2.8 Особенности определения чувствительности к антибиотикам <i>Campylobacter jejuni</i> и <i>coli</i> диско-диффузионным методом	25
2.9 Контроль качества	26
2.10 Повседневная программа контроля качества: целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольных штаммов	33
2.11 Расширенная программа контроля качества: целевые и допустимые значения диаметров зон подавления роста контрольных штаммов для выявления механизмов резистентности диско-диффузионным методом	44
Раздел 2. Пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности бактерий к антибиотикам	47
Рекомендации по использованию таблиц пограничных значений	49
Таблица 2.1. Режимы дозирования антимикробных препаратов	50
Как работать с зоной технической неопределенности при определении чувствительности к антибиотикам	54
Таблица 2.2. <i>Enterobacteriales</i>	56
Таблица 2.3. <i>Pseudomonas</i> spp.	61
Таблица 2.4. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	65
Таблица 2.5. <i>Acinetobacter</i> spp.	68
Таблица 2.6. <i>Staphylococcus</i> spp.	72
Таблица 2.7. <i>Enterococcus</i> spp.	79
Таблица 2.8. Стрептококки групп А, В, С и G	84
Таблица 2.9. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	89
Таблица 2.10. Стрептококки группы Viridans	94
Таблица 2.11. <i>Haemophilus influenzae</i>	99
Таблица 2.12. <i>Moraxella catarrhalis</i>	104
Таблица 2.13. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	108
Таблица 2.14. <i>Neisseria meningitidis</i>	112
Таблица 2.15. Грамположительные анаэробные бактерии (кроме <i>Clostridioides difficile</i>)	116
Таблица 2.16. <i>Clostridioides difficile</i>	120

Таблица 2.17. Грамотрицательные анаэробные бактерии	121
Таблица 2.18. <i>Helicobacter pylori</i>	125
Таблица 2.19. <i>Listeria monocytogenes</i>	126
Таблица 2.20. <i>Pasteurella multocida</i>	127
Таблица 2.21. <i>Campylobacter jejuni</i> и <i>coli</i>	129
Таблица 2.22. <i>Corynebacterium</i> spp.	130
Таблица 2.23. <i>Aerococcus sanguinicola</i> и <i>urinae</i>	132
Таблица 2.24. <i>Kingella kingae</i>	134
Таблица 2.25. <i>Aeromonas</i> spp.	136
Таблица 2.26. <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	138
Таблица 2.27. <i>Bacillus</i> spp. кроме <i>B. anthracis</i>	139
Таблица 2.28. <i>Burkholderia pseudomallei</i>	141
Таблица 2.29. <i>Burkholderia cepacia</i> complex	143
Таблица 2.30. <i>Legionella pneumophila</i>	145
Таблица 2.31. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	146
Таблица 2.32. Топические антимикробные препараты	147
Таблица 2.33. ФК/ФД (невидоспецифические) пограничные значения	148
Раздел 3. Экспертные правила оценки чувствительности бактерий к антибиотикам	152
1. Введение: общие положения	152
2. Природная резистентность	154
3. Необычные фенотипы	160
4. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности	163
.....	163
Часть II. Определение чувствительности грибов к лекарственным средствам	192
Раздел 1. Референтный метод оценки чувствительности дрожжей и конидиеобразующих мицелиальных грибов к противогрибковым лекарственным средствам	192
1.1 Введение	192
1.2 Область применения	193
1.3 Термины и определения	194
1.4 Процедура исследования	195
Раздел 2. Диско-диффузионный метод оценки чувствительности дрожжей к противогрибковым лекарственным средствам	217
2.1 2.1 Введение	217
2.2 Приготовление и хранение питательных сред	218
2.3 Приготовление инокулюма	219
2.4 Инокуляция чашек с МХА	220
2.5 Нанесение дисков с противогрибковыми ФС на засеянные чашки с МХА	220
2.6 Инкубация	221
2.7 Контроль качества проведения исследования после инкубации	221
2.8 Учет результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым ЛС диско-диффузионным методом	221
2.9 Интерпретация результатов	222
2.10 Контроль качества	223

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

Область применения

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

Список сокращений

АМП	Антимикробный препарат
Бета-НАД	Бета-никотинамидадениндинуклеотид
ДДМ	Диско-диффузионный метод
Изотонический раствор	Раствор 0,85% NaCl в воде
КК	Контроль качества
ЛС	Лекарственное средство
МПК	Минимальная подавляющая концентрация
МХ	(агар, бульон) Мюллера-Хинтон
МХ-П	(агар, бульон) Мюллера-Хинтон для микроорганизмов со сложными питательными потребностями (МХА с добавлением 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД)
ПСБ	Пенициллинсвязывающий белок
Р	Резистентный
У	Чувствительный при увеличенной экспозиции
ФС	Фармацевтическая субстанция
Ч	Чувствительный
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 Espa3ola de Cultivos Tipo. http://www.cect.org (Испанская коллекция Типовых Культур)
CIP	Collection de Institut Pasteur http://www.cabri.org/CABRI/srs-doc/cip_bact.info.html (Коллекция института Пастера)
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Институт по клиническим и лабораторным стандартам США)
DSM	Bacterial cultures from Deutsche Stammsammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) have DSM numbers http://www.dsmz.de/index.htm (Бактериальные культуры из Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (DSMZ) имеют номера DSM)
ECOFF	Epidemiological cut-off values (Эпидемиологические точки отсечения)
EMA	European Medicines Agency (Европейское медицинское агентство)
ESBL	Extended Spectrum β-lactamase (бета-лактамаза расширенного спектра)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing http://www.eucast.org (Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам)
HLAR	High-Level Aminoglycoside Resistance (Резистентность к аминогликозидам высокого уровня)
MRSA	Methicillin resistant <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)
VRE	Vancomycin-resistant enterococcus (энтерококк резистентный к ванкомицину/ванкомицинорезистентный энтерококк)

ЧАСТЬ I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ

Раздел I. Методология оценки чувствительности бактерий к антибиотикам

1. Введение: общие положения

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Значения ECOFF для конкретных комбинаций микроорганизм-антибиотик определяют статистическими методами на основании анализа характера распределения МПК антибиотика в отношении репрезентативной выборки изолятов соответствующего микроорганизма. Эти значения являются постоянными видовыми признаками микроорганизмов и не зависят от изменяющихся обстоятельств. Гистограммы и таблицы распределения МПК (а также диаметров зон подавления роста, полученных с использованием ДДМ EUCAST) основных антибиотиков в отношении значительной части возбудителей инфекционных заболеваний человека доступны на веб-сайте EUCAST (<http://mic.eucast.org/>).

Значения ECOFF используются для дифференциации микроорганизмов, обладающих и не обладающих приобретенными механизмами резистентности, и сами по себе не позволяют прогнозировать их чувствительность к антибиотику.

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

В течение нескольких лет определения клинических категорий подвергались неоднократному пересмотру и после нескольких этапов открытого обсуждения с экспертами EUCAST утвердил новые названия и определения клинических категорий чувствительности:

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

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

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

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

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

Информация о режимах дозирования и путях введения антибиотиков, связанных с установленными пограничными значениями EUCAST, представлена в таблице «Режимы дозирования» (см. раздел II и «The European Committee in Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021).

Новые определения категорий чувствительности должны использоваться только при условии соблюдения методологии исследования и оценки результатов в соответствии с данными методическими рекомендациями (документами EUCAST, начиная с версии 2020 г.).

При использовании данных определений и соответствующих пограничных значений для терапии могут использоваться антибиотики, чувствительность возбудителя к которым оценена как «С» («S»), так и «У» («I»). Категория «У» («I») означает, что экспозиция препарата должна быть увеличена (Раздел 2, табл. «Режимы дозирования», инструкции по применению лекарственных препаратов). В большинстве случаев (за исключением инфекций мочевых путей) это требует

увеличения дозы, уменьшения интервала дозирования или изменения пути введения, например, с перорального на в/в или с короткой в/в инфузии на продленную инфузию.

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

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

1 Методы определения МПК

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

Основным методом определения МПК является метод последовательных разведений. Для определения МПК заданные концентрации антибиотика (чаще всего с 2-кратным шагом) вносят в питательную среду, которую затем засевают культурой исследуемого микроорганизма и после инкубации оценивают наличие или отсутствие видимого роста в присутствии различных концентраций антибиотика. Известны два основных варианта постановки метода последовательных разведений: в агаре и в бульоне. Метод последовательных разведений в бульоне, в свою очередь, может выполняться в макро- и микро-варианте (в объеме $\leq 0,2$ мл).

Метод последовательных микроразведений в бульоне является референтным методом определения МПК и регламентируется 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.

Для определения МПК бактерий с обычными питательными потребностями (неприхотливых) EUCAST рекомендует использовать метод микроразведений в бульоне в точном соответствии со стандартом ISO 20776-1:2006; для определения МПК бактерий со сложными питательными потребностями (прихотливых) (*Streptococcus* spp., включая *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella* spp., *Kingella kingae*, *Aerococcus* spp., *Campylobacter* spp. и др.) – эту же методологию с использованием бульона Мюллера-Хинтон с добавлением лизированной лошадиной крови и бета-НАД (бульон МХ для прихотливых бактерий, МХ-П), см. раздел 2.2.

В настоящее время для практических лабораторий доступен целый ряд суррогатных методов определения МПК с использованием коммерческих расходных материалов, например, коммерческие варианты метода микроразведений в бульоне, градиентный метод, полуавтоматические устройства и т.д. Качество коммерческих продуктов должно быть гарантировано производителем, а контроль качества результатов, получаемых при их использовании в лаборатории, является ответственностью пользователей.

2 Диско-диффузионный метод оценки чувствительности бактерий к АМП

2.1 Введение

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

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

Пограничные значения диаметров зон подавления роста калиброваны по отношению к гармонизированным европейским пограничным значениям, которые опубликованы EUCAST и расположены в свободном доступе на вебсайте <http://www.eucast.org>.

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

2.2 Приготовление и хранение питательной среды

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

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

Дегидратированная среда Мюллера-Хинтон должна соответствовать требованиям Технического стандарта ИСО, ИСО/ТС 16782 2016 и критериям контроля качества, установленным EUCAST.

Таблица 1.1 Питательные среды для определения чувствительности к антибиотикам

Микроорганизм	Питательная среда
<i>Enterobacteriales</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 u coli</i>	МХА-П ¹ (См. Приложение А)
<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
<i>Aeromonas</i> spp.	МХА
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	МХА
<i>Bacillus</i> spp.	МХА
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	МХА
Другие прихотливые бактерии	В процессе валидации

2.2.1 Процедура приготовления агара МХ и МХ-П

Материалы

- Агар МХ сухой, полученный из коммерческих источников.
- Механически дефибрированная лошадиная кровь.
- Бета-никотинамидадениндинуклеотид (β -НАД), чистота $\geq 98\%$.

Приготовление основного раствора бета-НАД

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

2.2.2 Приготовление чашек с агаром

- Приготовить и автоклавировать агар МХ согласно инструкции производителя.
- Охладить до $42-45^{\circ}\text{C}$.
- Для приготовления агара МХ-П к 1 л среды асептически добавить 50 мл механически дефибрированной лошадиной крови и 1 мл основного раствора β -НАД. Тщательно перемешать и сразу разлить по чашкам.
- Разлить среду в стерильные чашки Петри, таким образом, чтобы толщина слоя агара составляла $4\pm 0,5$ мм (приблизительно 25 мл в круглую чашку диаметром 90 мм, 31 мл – в круглую чашку диаметром 100 мм, 71 мл – в круглую чашку диаметром 150 мм, 40 мл – в квадратную чашку размером 100x100 мм). Точный объем среды для каждого типа чашек рассчитывается на основании измерения истинной глубины слоя агара, получающейся

в используемых в лаборатории чашках Петри. Размеры чашек могут отличаться у разных производителей.

- Не следует перемещать чашки до полного застывания агара.
- Перед использованием необходимо убедиться, что поверхность агара сухая. На поверхности агара или на внутренней стороне крышки не должно быть видимых капель влаги. При необходимости чашки следует подсушить при 20-25°C в течение 16-20 ч или при 35°C с открытыми крышками в течение 15 мин. Чашки нельзя пересушивать.

2.2.3 Хранение чашек с агаром

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

2.2.4 Контроль качества

- С помощью поверхностно-активного электрода следует убедиться в том, что pH среды находится в пределах 7,2-7,4.
- Необходимо проверить глубину агара. Требуемая толщина слоя агара $4 \pm 0,5$ мм.
- Необходимо проверить, что среда обеспечивает надлежащий рост контрольного(ых) микроорганизма(ов) тех видов, для определения чувствительности которых она предназначена.
- Контроль качества с использованием контрольных штаммов в соответствии с рекомендациями EUCAST и оценкой соответствия диаметров зон подавления роста допустимым диапазоном необходимо выполнять для всех исследуемых комбинаций микроорганизм-антибиотик (см. п. 2.8).

2.3 Приготовление бактериальной суспензии (инокулюма)

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

Таблица 1.2 Приготовление стандарта мутности 0,5 по МакФарланду

Шаг	Действие
-----	----------

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

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

2.4 Инокуляция чашек с агаром МХ и МХ-П

- Перед инокуляцией необходимо убедиться, что чашки с агаром достигли комнатной температуры.
- Оптимально бактериальную суспензию следует нанести на агар не позже, чем через 15 минут после приготовления.¹
 - Бактериальная суспензия должна быть всегда нанесена на агар не позже, чем через 60 минут после ее приготовления.
- Погрузить стерильный хлопковый тампон в суспензию.
 - При работе с грамотрицательными бактериями, чтобы избежать нанесения избыточного количества суспензии, следует тщательно отжать тампон о внутренние стенки пробирки.
 - При работе с грамположительными бактериями не следует отжимать тампон о внутренние стенки пробирки.

¹ Часть правила 15-15-15 минут: инокулировать суспензию на агар в течение 15 минут после приготовления, нанести диски в течение 15 минут после инокуляции чашек с агаром, начать инкубацию в течение 15 минут после нанесения дисков.

- При нанесении одной и той же суспензии на несколько чашек с агаром, следует повторить процедуру, описанную в предыдущем пункте для каждой чашки.
- Инокуляция чашек может производиться вручную путем равномерного нанесения суспензии штриховыми движениями на всю поверхность агара в трех направлениях или с использованием автоматического вращающего устройства. Важно следить за тем, чтобы суспензия была равномерно распределена по всей поверхности агара и между штрихами не оставалось промежутков.
 - Особенно важно следить за плотностью нанесения штрихов при работе с грамположительными бактериями.
- Диски на поверхность агара необходимо нанести не позже, чем через 15 минут после инокуляции агара. Длительное нахождение инокулированных чашек при комнатной температуре может привести к началу роста бактериальной культуры и ложному уменьшению зоны подавления роста.

2.5 Нанесение дисков с антибиотиками

- Требуемые концентрации антибиотиков в дисках представлены в таблицах пограничных значений и контроля качества (<http://www.eucast.org>).
- Чтобы избежать быстрого снижения качества дисков из-за образования конденсата на них, не следует открывать картриджи или контейнеры для хранения дисков до достижения ими комнатной температуры.
- Диски с антибиотиками должны быть нанесены на поверхность агара не позже, чем через 15 минут¹ после инокуляции бактериальной суспензии. Контакт диска с агаром должен быть полным и плотным. После нанесения на поверхность агара диски нельзя передвигать, так как диффузия антибиотика в среду начинается очень быстро.
- Количество дисков на одной чашке Петри должно быть ограниченным для предотвращения перекрытия зон подавления роста и взаимодействия между антибиотиками. Очень важно обеспечить возможность точного измерения диаметров зон подавления роста. Максимальное количество дисков на одной чашке Петри зависит от вида микроорганизма и исследуемых антибиотиков. На одну чашку диаметром 90 мм следует помещать не более 6 дисков, а на чашку диаметром 150 мм – не более 12 дисков.
 - Для выявления индуцибельной устойчивости к клиндамицину у стафилококков и стрептококков, диски с эритромицином и клиндамицином следует расположить на расстоянии 12-20 мм между краями дисков для стафилококков, и 12-16 мм – для стрептококков.
- Снижение активности АМП в дисках приводит к уменьшению диаметра зон подавления роста, что является одной из самых распространенных ошибок. При хранении дисков необходимо соблюдать следующие правила:
 - Хранить диски (включая диспенсеры с дисками) в закрытых сухих контейнерах с индикаторным влагопоглотителем, защищенных от действия света (некоторые препараты, включая метронидазол, хлорамфеникол и фторхинолоны, инактивируются при длительном воздействии света).
 - Основное количество дисков с антибиотиками должно храниться в соответствии с рекомендациями производителя. Некоторые препараты являются менее стабильными (например, амоксициллин-клавулановая кислота, цефаклор и карбапенемы) и могут требовать специальных условий хранения.
 - Рабочие наборы дисков следует хранить в соответствии с инструкцией производителя. После открытия упаковки диски должны быть использованы в течение времени, указанного производителем.

- По истечении срока годности, указанного на упаковке, диски должны быть уничтожены.
- Для контроля надлежащей сохранности активности дисков с антибиотиками во время хранения необходимо проводить регулярный контроль качества рабочих материалов (см. Раздел 2.9).

2.6 Инкубация

- Перед инкубацией следует перевернуть чашки дном кверху и убедиться, что диски не падают с поверхности агара. Начать инкубацию следует не позже, чем через 15 минут² после нанесения дисков с антибиотиками. Пре-диффузия АМП в агар в случае нахождения чашек при комнатной температуре после нанесения дисков может быть причиной ошибки определения чувствительности – получения зон подавления роста большего диаметра.

Таблица 1.3 Условия инкубации при определении чувствительности диско-диффузионным методом

Микроорганизм	Условия инкубации
<i>Enterobacteriales</i>	35±1°C, обычная атмосфера, 18±2 ч
<i>Pseudomonas</i> spp.	35±1°C, обычная атмосфера, 18±2 ч
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	35±1°C, обычная атмосфера, 18±2 ч
<i>Acinetobacter</i> spp.	35±1°C, обычная атмосфера, 18±2 ч
<i>Staphylococcus</i> spp.	35±1°C, обычная атмосфера, 18±2 ч
<i>Enterococcus</i> spp.	35±1°C, обычная атмосфера, 18±2 ч (24 ч – для гликопептидов)
<i>Aeromonas</i> spp.	35±1°C, обычная атмосфера, 18±2 ч
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	35±1°C, обычная атмосфера, 18±2 ч
<i>Bacillus</i> spp.	35±1°C, обычная атмосфера, 18±2 ч
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	35±1°C, обычная атмосфера, 18±2 ч
Стрептококки групп А, В, С и G	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 18±2 ч
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 18±2 ч
Стрептококки группы Viridans	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 18±2 ч
<i>Haemophilus influenzae</i>	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 18±2 ч
<i>Moraxella catarrhalis</i>	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 18±2 ч
<i>Listeria monocytogenes</i>	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 18±2 ч
<i>Pasteurella multocida</i>	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 18±2 ч
<i>Campylobacter jejuni</i> и <i>coli</i>	См. Приложение А – Табл.
<i>Corynebacterium</i> spp.	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 18±2 ч. При слабом росте изолята после 16-20 ч инкубации следует немедленно продлить инкубацию до 40-44 ч, после чего провести учет результатов.
<i>Aeromonas sanguinicola</i> и <i>urinae</i>	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 18±2 ч. При слабом росте изолята после 16-20 ч инкубации следует немедленно продлить инкубацию до 40-44 ч, после чего провести учет результатов.
<i>Kingella kingae</i>	35±1°C, атмосфера с 4-6% CO ₂ , 18±2 ч. При слабом росте изолята после 16-20 ч инкубации следует немедленно продлить инкубацию до 40-44 ч, после чего провести учет результатов.
Другие прихотливые бактерии	В процессе валидации

- Расположение чашек Петри в термостате (в частности, количество чашек в одной стопке) может привести к их неравномерному нагреву. Учитывая разную степень точности работы термостатов, контроль этого этапа исследования, включая количество чашек в каждой стопке, должен быть частью программы внутрилабораторного контроля качества. Для большинства термостатов пять чашек в стопке является оптимальным количеством.
- Условия инкубации для разных групп бактерий представлены в табл. 1.3.
- Не следует продлевать инкубацию более длительно, чем это рекомендовано. Более длительная инкубация может привести к появлению бактериального роста внутри зоны подавления и ошибочной оценки изолята как резистентного.

² Часть правила 15-15-15 минут: инокулировать суспензию на агар в течение 15 минут после приготовления, нанести диски в течение 15 минут после инокуляции чашек с агаром, начать инкубацию в течение 15 минут после нанесения дисков.

- При определении чувствительности *Enterococcus* spp. к гликопептидам резистентные колонии могут быть выявлены только после 24 ч инкубации. Однако учет результатов определения чувствительности можно проводить через 16-20 ч. При обнаружении резистентности инкубацию можно не продолжать. В остальных случаях следует продолжить инкубацию и повторить учет результатов после истечения 24 ч от момента начала инкубации.

2.6.1 Контроль качества проведения исследования после инкубации

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

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

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

Необходимо оценить соответствие диаметров зон подавления роста контрольных штаммов допустимым диапазонам (<http://www.eucast.org>). (п. 2.9).

2.7 Измерение зон подавления роста и интерпретация результатов определения чувствительности

2.7.1 Общие требования

- При измерении зон подавления роста вокруг дисков с любыми АМП следует ориентироваться на зону полного подавления роста микроорганизмов, определяемую невооруженным глазом, при расположении чашки на расстоянии примерно 30 см от глаз (если другое не указано в разделе 8.9). Учет результатов можно облегчить, наклонив чашку под углом 45° к рабочей поверхности.
- Измерение зон подавления роста на агаре МХ без добавок проводят в отраженном свете. Чашку Петри с закрытой крышкой располагают дном вверх над темной матовой поверхностью (рисунок 1.1-А).
- Измерение зон подавления роста на агаре МХ-П с добавками проводят в отраженном свете. Чашку Петри помещают дном книзу, крышку снимают (рисунок 1.1-Б).
- Не следует учитывать результаты в проходящем свете или использовать увеличительное стекло, если это не предусмотрено методикой (см. п. 2.7.2 данного раздела «Особые ситуации»).
- Измерение зон подавления роста необходимо проводить с точностью до миллиметра при помощи линейки или штангенциркуля.
 - Используемые автоматические устройства для учета результатов должны быть калиброваны по отношению к визуальному учету.
- Пограничные значения диаметров зон подавления роста для интерпретации результатов и определения клинических категорий чувствительности представлены в разделе 2.



А



Б

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

2.7.2 Измерение диаметров зон подавления роста: особые ситуации:

- При формировании изолированных колоний внутри зоны подавления роста следует убедиться в чистоте культуры и при необходимости повторить исследование. Если культура чистая, колонии внутри зоны следует учитывать при измерении диаметра зоны подавления роста (Рис.1.2-1.6).



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



Рис. 1.3 Зона подавления роста отсутствует

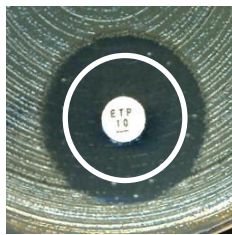


Рис. 1.4 Зона подавления роста учитывается по внутреннему диаметру роста единичных колоний



Рис. 1.5 *E. coli* с ESBL. Зона подавления роста отсутствует



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

- При формировании двойной зоны подавления роста следует убедиться в чистоте культуры и при необходимости повторить исследование. Если культура чистая, измерение диаметра следует проводить по внутреннему краю зоны подавления роста (Рис.1.7).



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

- При определении чувствительности *Proteus* spp. роение внутри зоны не принимается во внимание. Учет результатов проводится по краю зоны подавления роста (Рис. 1.8).



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

- При формировании нечеткого края зоны подавления роста чашку располагают над темной поверхностью на расстоянии около 30 см от глаз, границу зоны определяют невооруженным глазом. Не следует подносить чашку к источнику света (учитывать в проходящем свете) или использовать увеличительное стекло. Учет нечетких зон подавления роста для *Enterobacteriales* и *Staphylococcus* spp. проводится по внутреннему краю наименее заметного роста бактерий (Рис. 1.9, 1.10).

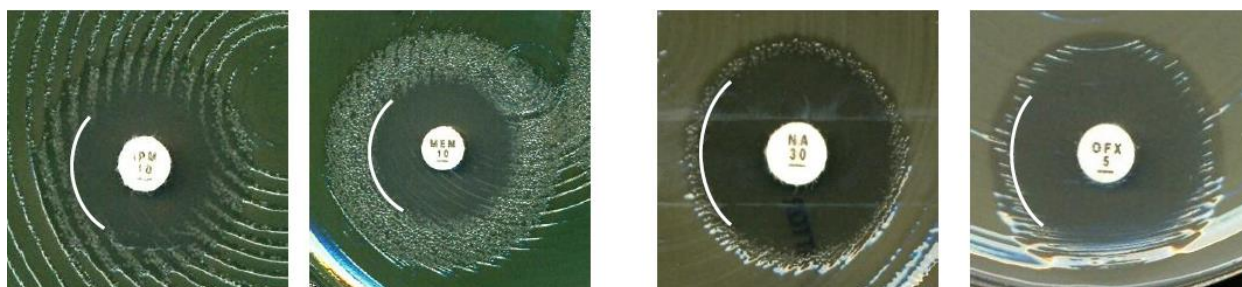


Рис. 1.9 *Enterobacteriales*: измерение зоны с нечеткой границей.



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

- При определении чувствительности *S. pneumoniae* мелкие колонии, видимые невооруженным глазом с расстояния 30 см, должны учитываться при измерении зоны подавления роста. Их присутствие вблизи края зоны может быть связано с чрезмерной влажностью агара МХ-П. Для уменьшения этого эффекта чашки следует подсушивать перед использованием (Рис. 1.11).



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

- При определении чувствительности гемолитических стрептококков на агаре МХ-П необходимо дифференцировать зону подавления роста (учитывается) и зону гемолиза (не учитывается). Это может вызвать определенные трудности:
 - бета-гемолизины диффундируют в агар, поэтому обычно над зоной гемолиза нет роста микроорганизмов;
 - альфа-гемолизины не диффундируют в агар, поэтому гемолиз часто является маркером роста микроорганизмов.

Край зоны подавления роста и дополнительный край α -гемолиза наиболее характерны при определении чувствительности *S. pneumoniae* к бета-лактамам.
- Для облегчения дифференциации зоны подавления роста и зоны гемолиза, чашку следует просмотреть, поворачивая под разными углами.
 - Над зоной бета-гемолиза рост как правило отсутствует (Рис. 1.12).
 - Обычно рост микроорганизмов наблюдается над всей зоной α -гемолиза (Рис. 1.13 А)
 - В некоторых случаях зона α -гемолиза выходит за пределы границы роста (Рис. 1.13 Б). Для облегчения учета результатов чашку следует рассматривать под разными углами.

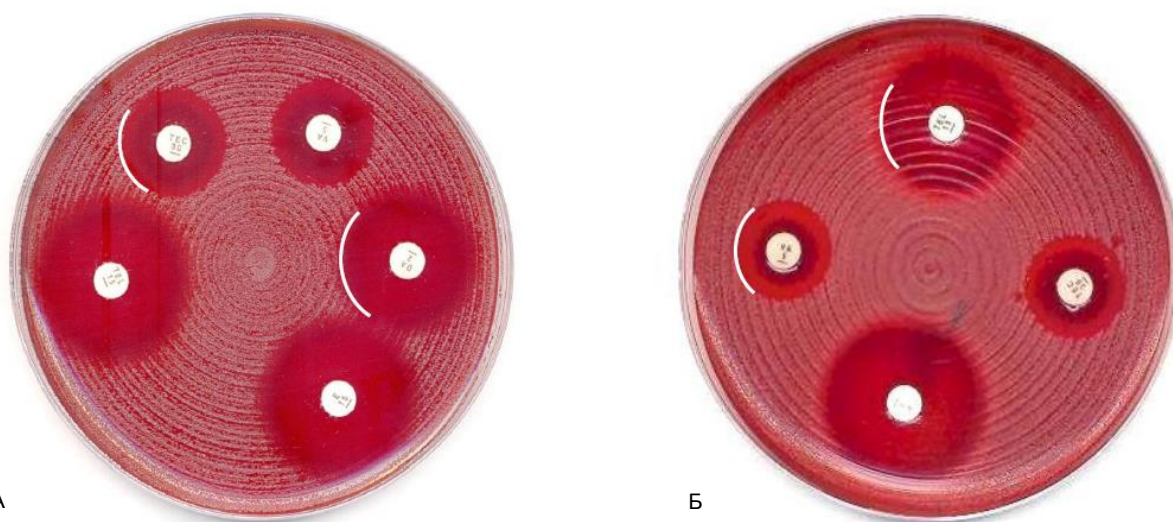


Рис. 1.12 Измерение диаметров зоны подавления роста при определении чувствительности бета-гемолитических стрептококков на агаре МХ-П: *S. pyogenes* (А) и *Streptococcus* гр.С (Б).

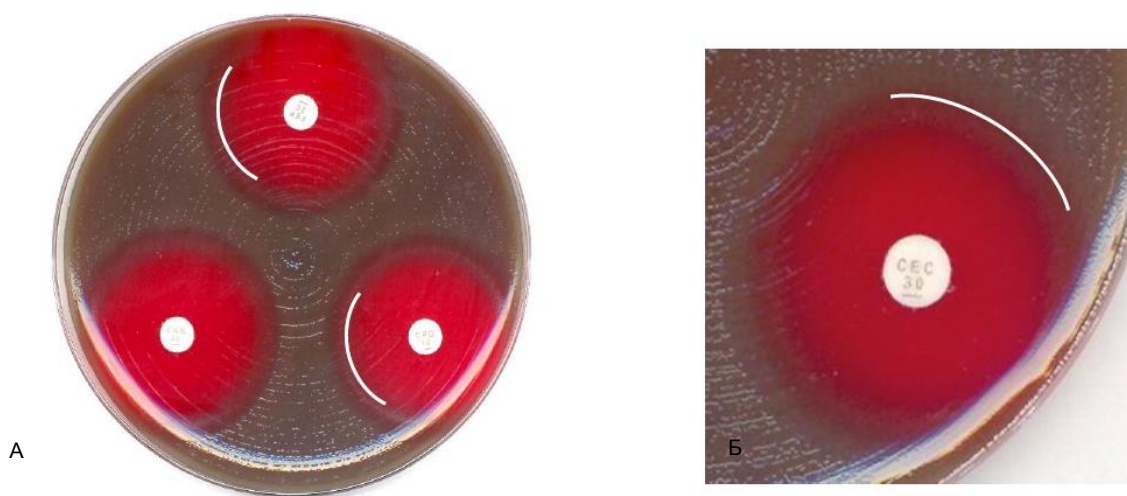


Рис. 1.13 Измерение диаметров зоны подавления роста при определении чувствительности альфа-гемолитических стрептококков на агаре МХ-П.

2.7.3 Измерение диаметров зон подавления роста: частные случаи:

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

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



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

- *Enterobacteriales* и мециллинам

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



Рис. 1.15 Учет зон подавления роста при оценке чувствительности *Enterobacteriales* к мециллинаму.

- *Enterobacteriales* и темоциллин

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



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

- *Escherichia coli* и фосфомицин

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

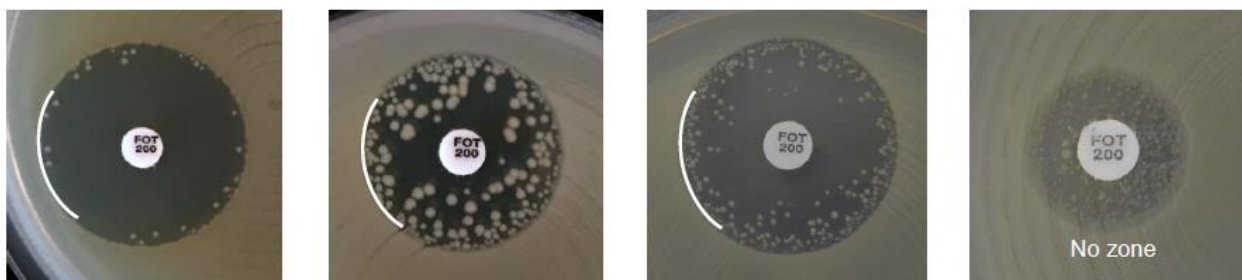
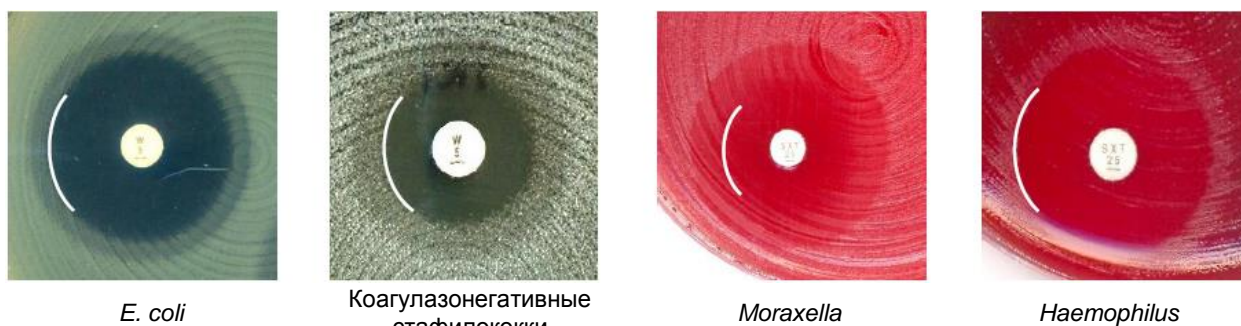


Рис. 1.17 Учет зон подавления роста при оценке чувствительности *E. coli* к фосфомицину.

- Триметоприм и триметоприм-сульфаметоксазол: общие рекомендации

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



E. coli

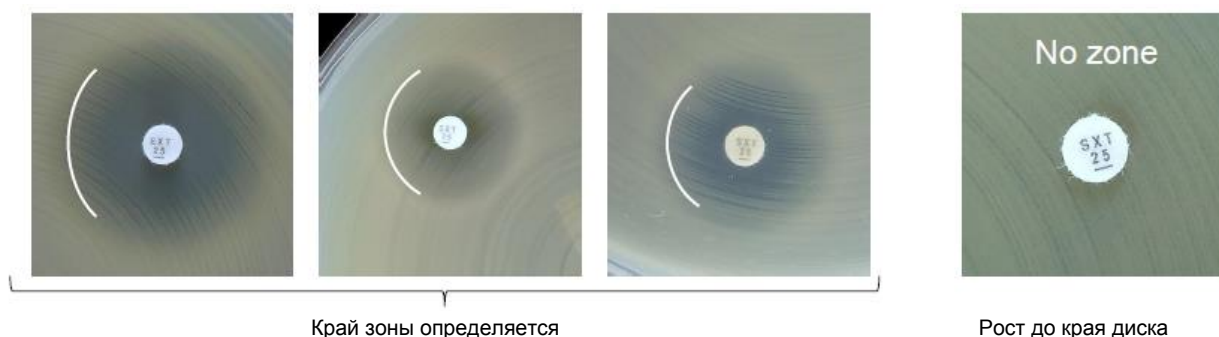
Коагулазонегативные стафилококки

Moraxella

Haemophilus

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

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



Край зоны определяется

Рост до края диска

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



Край зоны определяется

Рост до края диска

Рисунок 1.20. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *A. xylooxidans* к триметоприму-сульфаметоксазолу.



Край зоны определяется

Рост до края диска

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

- При определении чувствительности *Aeromonas* spp. к триметоприму-сульфаметоксазолу результат учитывается по четкому краю зоны, тонкий или валеобразный рост внутри зоны подавления роста не учитывается. Если четкий край зоны не определяется, диаметр зоны подавления следует измерять по внутреннему краю зоны (Рис. 1.22).



Рисунок 1.22. Учет зон подавления роста при определении чувствительности *Aeromonas* spp. к триметоприму-сульфаметоксазолу.

- Для оценки результатов определения чувствительности *Enterococcus* spp. к ванкомицину следует тщательно оценить край зоны подавления роста, расположив чашку дном книзу в проходящем свете (поднести чашку к источнику света).
 - Если край зоны подавления роста четкий, изолят оценивается как чувствительный.
 - При нечетком крае зоны подавления роста, наличии изолированных колоний внутри зоны или при неясной ситуации следует оценить изолят как предположительно резистентный к ванкомицину (VRE) и выполнить подтверждающее исследование, даже если d зоны ≥ 12 мм (Рис. 1.23).
 - Изолят нельзя оценивать как чувствительный до истечения полных 24 ч инкубации.

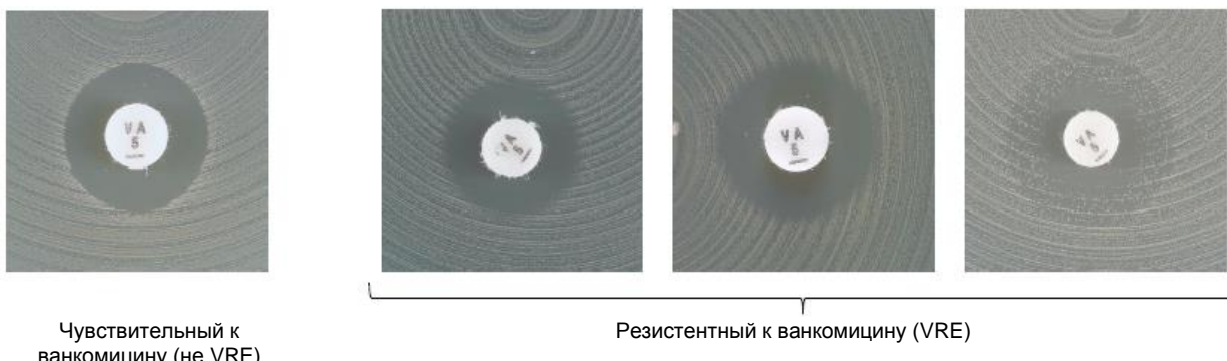


Рисунок 1.23. Учет зон подавления роста при определении чувствительности энтерококков в ванкомицину.

- При учете результатов определения чувствительности *Staphylococcus* spp. к бензилпенициллину следует особенно тщательно осмотреть край зоны подавления роста в проходящем свете (поднести чашку к источнику света). Если диаметр зоны подавления роста \geq пограничному значению для чувствительных изолятов, но край зоны четкий, изолят должен быть оценен как резистентный (Рис. 1.24).



d зоны подавления роста ≥ 26 мм
и четкий край зоны
Устойчивый изолят



d зоны подавления роста ≥ 26 мм
и размытая граница зоны подавления роста
Чувствительный изолят

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

- При оценке результатов выявления резистентности к метициллину у изолятов *Staphylococcus aureus* следует измерить видимую зону подавления роста и тщательно при хорошем освещении осмотреть зону с целью возможно обнаружения изолированных колоний внутри зоны. Эти колонии могут быть как следствием контаминации микроорганизмом другого вида, так и проявлением гетерогенной метициллинорезистентности исследуемого изолята.
- Выявление индуцибельной резистентности к клиндамицину. Об индуцибельной резистентности к клиндамицину у стафилококков и стрептококков свидетельствует наличие антагонизма между клиндамицином и макролидами. Для выявления антагонизма необходимо поместить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12-20 мм друг от друга (между краями дисков) – у стафилококков (Рис. 1.25) и 12-16 мм (между краями дисков) у стрептококков (Рис. 1.26) и оценить наличие антагонизма (D-феномен).

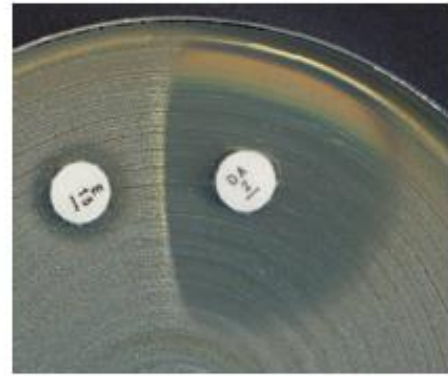
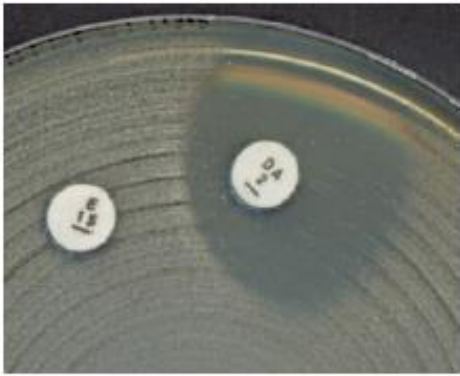


Рисунок 1.25. Выявление индуцибельной резистентности к клиндамицину у *Staphylococcus* spp. (D-феномен).

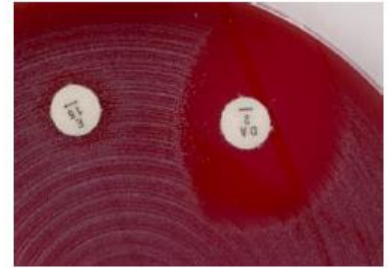
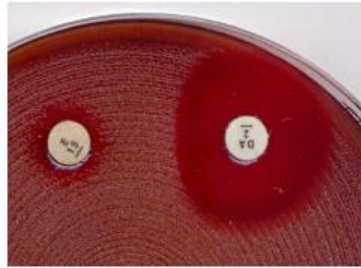
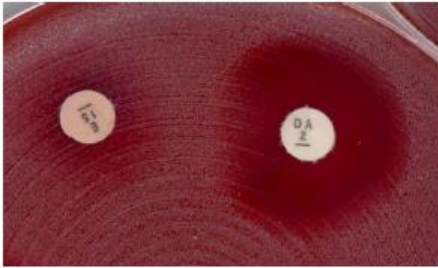


Рисунок 1.26. Выявление индуцибельной резистентности к клиндамицину у *Streptococcus* spp. (D-феномен).

- *H. influenzae* и бета-лактамы. При определении чувствительности *H. influenzae* к бета-лактамам в зоне полного подавления роста может наблюдаться область роста вокруг диска. В этом случае учет результатов проводится по внешнему краю зоны подавления роста (Рис. 1.27).



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

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

В соответствии с рекомендациями EUCAST при определении чувствительности *Campylobacter jejuni* и *coli* необходимо придерживаться следующей методики (Таблица 1.4).

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

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

2.9 Контроль качества

2.9.1 Общая информация

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

Основные рекомендованные контрольные штаммы являются чувствительными к антибиотикам.

Для контроля ингибирующего компонента в дисках, содержащих комбинации бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, рекомендуется использовать специальные штаммы, продуцирующие бета-лактамазы (Таблица 1.5). Контроль ингибирующего компонента таких дисков должен быть частью повседневной программы КК. Активный компонент таких антибиотиков контролируется чувствительными контрольными штаммами.

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

При повторных исследованиях контрольных штаммов, рекомендованных EUCAST, получаемые значения МПК и диаметров зон подавления роста должны случайным образом располагаться в пределах установленных диапазонов допустимых значений (Табл. 1.10-1.25). При наличии ≥ 10 результатов тестирования комбинации контрольный штамм-антибиотик, мода полученных значений МПК должна соответствовать целевому значению, а среднее значение диаметров зон подавления роста должно быть близким к целевому значению (оптимально ±1 мм).

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

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

2.9.2 Контрольные штаммы для повседневной и расширенной программ контроля качества

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

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

Микроорганизм	Штамм	Характеристика
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922 NCTC 12241 CIP 76.24 DSM 1103 CCUG 17620 CECT 434	Чувствительный, дикий тип
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218 NCTC 11954 CIP 102181 DSM 5923 CCUG 30600 CECT 943	Продуцент TEM-1, устойчивый к ампициллину
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603 NCTC 13368 CCUG 45421 CECT 7787	Продуцент ESBL (SHV-18) (для контроля ингибирующего компонента дисков с комбинациями бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2814	KPC-3, SHV-11 и TEM-1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853 NCTC 12903 CIP 76.110 DSM 1117 CCUG 17619 CECT 108	Чувствительный, дикий тип
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213 NCTC 12973 CIP 103429 DSM 2569 CCUG 15915 CECT 794	Слабый продуцент бета-лактамаз
<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 70.2T DSM 4688 CCUG 11284	Чувствительный, дикий тип Параметры тестирования – см. Приложение А

Таблица 1.6 Контроль определения чувствительности к комбинациям бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз¹

Контроль определения чувствительности к комбинациям бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз ¹		
Микроорганизм	Контроль активного компонента	Контроль ингибитора бета-лактамаз
<i>Enterobacterales</i> ²	<i>E. coli</i> ATCC 25922	См. стр. 35
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	См. стр. 35
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>E. coli</i> ATCC 25922	См. стр. 35
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	См. стр. 35
Стрептококки группы <i>viridans</i>	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	См. стр. 35
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 или <i>E. coli</i> ATCC 25922	См. стр. 35
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	См. стр. 35
<i>Pasteurella multocida</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	См. стр. 35
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	См. стр. 35
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922	См. стр. 35

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

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

Таблица 1.7. Перечень контрольных штаммов микроорганизмов, рекомендуемых для выявления механизмов резистентности (расширенная программа КК)

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 CCUG 67181	<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 ПСБ

Таблица 1.8. Перечень основных и дополнительных контрольных штаммов микроорганизмов для повседневной программы контроля качества

Основные рекомендованные штаммы для контроля качества ¹		Контроль качества определения чувствительности к АМП, не имеющим диапазонов допустимых значений для основных контрольных штаммов ¹	
Микроорганизм	Контрольный штамм	Препарат	Контрольный штамм
<i>Enterobacteriales</i> 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)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Тикарциллин (диаметр зоны)	<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)	<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. 1.5
		Амоксициллин (МПК)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Амоксициллин-клавулановая кислота (МПК)	См. табл. 1.5
Стрептококки групп А, В, С и G	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Тейкопланин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Миоциклин (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	Тейкопланин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Миоциклин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Рокситромицин (МПК)	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766
Стрептококки группы viridans	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Цефазолин (МПК)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Тейкопланин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	Пиперациллин-тазобактам (МПК и диаметр зоны)	См. табл. 1.5
		Цефтолозан-тазобактам (МПК)	См. табл. 1.5
<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> и <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
<i>Aerococcus sanguinicola</i> и <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)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Триметоприм-сульфаметоксазол (МПК и диаметр зоны)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
<i>Bacillus</i> spp.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	Имипенем (МПК и диаметр зоны)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Меропенем (МПК и диаметр зоны)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Ванкомицин (диаметр зоны)	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922	Доксициклин (МПК)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Тетрациклин (диаметр зоны)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213

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

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

2.9.3 Хранение и обращение контрольных штаммов

Контрольные штаммы необходимо хранить в условиях, обеспечивающих их жизнеспособность и стабильность фенотипа. Наиболее удобный метод – хранение в бульоне с добавлением глицерина (или коммерческие эквиваленты) при температуре -70°C . Каждый контрольный штамм должен храниться в двух экземплярах, один для регулярного использования, второй – как резервный («архивная» пробирка).

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

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

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

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

2.9.4 Периодичность контроля качества

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

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

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

2.9.5 Оценка результатов контроля качества

Допустимые диапазоны значений для контрольных штаммов представлены в таблицах 1.10-1.25. Таблицы контроля качества EUCAST содержат диапазоны допустимых значений и целевые значения для каждой комбинации контрольный микроорганизм-антибиотик.

- При регулярном тестировании контрольных штаммов значения диаметров зон подавления должны находиться в пределах допустимого диапазона и распределяться внутри него случайным образом.
- При наличии ≥ 10 результатов среднее арифметическое значений диаметров зон должно быть близким к целевому значению (оптимально ± 1 мм от целевого значения).
- Результаты каждого исследования контрольного штамма следует сравнивать с результатами последних 20 исследований этой же комбинации контрольный штамм-антибиотик для своевременного выявления тенденции отклонения значений от целевого в ту или иную сторону.

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

2.9.6 Возможные источники ошибок

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 1.10. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 (NCTC 12241, CIP 76.24, DSM 1103, CCUG 17620, СЕСТ 434)

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ²
Азтреонам	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-клавулановая к-та ^{3,4}	4	2-8	20-10	21	18-24 ⁵
Ампициллин	4	2-8	10	18-19	15-22 ⁵
Ампициллин-сульбактам ^{4,6}	2	1-4	10-10	21-22	19-24 ⁵
Гентамицин	0,5	0,25-1	10	22-23	19-26
Делафлоксацин	0,016	0,008-0,03	Ba	Ba	Ba
Дорипенем	0,03	0,016-0,06	10	31	27-35
Имипенем	0,125	0,06-0,25	10	29	26-32
Имипенем-релебактам ^{7,8}	0,125	0,06-0,25	10-25	30	27-33
Колистин ⁹	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
Меропенем-ваборбактам ^{8,10}	0,016-0,03	0,008-0,06	Ba	Ba	Ba
Мециллинам ¹¹	0,06-0,125	0,03-0,25	10	27	24-30
Моксифлоксацин	0,016-0,03	0,008-0,06	5	31-32	28-35
Налидиксовая кислота	2	1-4	30	25	22-28
Неомицин	Примечание ²²	Примечание ²²	10	17	14-20
Нетилмицин	-	≤0,5-1	10	21	18-24
Нитроксалин	4	2-8	30	21	18-24
Нитрофурантоин	8	4-16	100	20	17-23
Норфлоксацин	0,06	0,03-0,125	10	31-32	28-35
Офлоксацин	0,03-0,06	0,016-0,125	5	31	29-33
Пефлоксацин	-	-	5	29	26-32
Пиперациллин	2	1-4	30	24	21-27
Пиперациллин-тазобактам ^{12,13}	2	1-4	30-6	24	21-27
Тигециклин ¹⁴	0,06-0,125	0,03-0,25	15	23-24	20-27
Тикарциллин	8	4-16	75	27	24-30
Тикарциллин-клавулановая к-та ^{3,4}	8	4-16	75-10	27	24-30
Темоциллин	16	8-32	30	19	16-22¹⁸
Тобрамицин	0,5	0,25-1	10	22	18-26
Триметоприм	1	0,5-2	5	24-25	21-28
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹⁵	≤0,5	-	1,25-23,75	26	23-29
Фосфомицин ¹⁶	1	0,5-2	200 ¹⁷	30	26-34¹⁸
Хлорамфеникол	4	2-8	30	24	21-27
Цефадроксил	-	-	30	17	14-20
Цефазолин	2	1-4	30	24	21-27
Цефалексин	8	4-16	30	18	15-21
Цефепим	0,03-0,06	0,016-0,125	30	34	31-37
Цефидерокол ²¹	0,125-0,25	0,06-0,5	30	27	24-30
Цефиксим	0,5	0,25-1	5	23	20-26
Цефокситин	4	2-8	30	26	23-29
Цефотаксим	0,06	0,03-0,125	5	28	25-31
Цефподоксим	0,5	0,25-1	10	25-26	23-28
Цефтазидим	0,125-0,25	0,06-0,5	10	26	23-29
Цефтазидим-авибактам ^{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 ^{12,13}	0,25	0,125-0,5	30-10	28	24-32
Цефтриаксон	0,06	0,03-0,125	30	32	29-35
Цефуросим	4	2-8	30	23	20-26
Ципрофлоксацин	0,008	0,004-0,016	5	33	29-37
Эравациклин	0,06	0,03-0,125	20	21	18-24
Эртапенем	0,008	0,004-0,016	10	32-33	29-36

Escherichia coli ATCC 25922

(NCTC 12241, CIP 76.24, DSM 1103, CCUG 17620, CECT 434)

¹ Рассчитано EUCAST.

² Институт по клиническим и лабораторным стандартам (CLSI), M100-S29, 2019, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.

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

⁴ Для контроля ингибирующего компонента используется штамм *E. coli* ATCC 35218 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз).

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

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

⁷ Для определения МПК используется фиксированная концентрация релебактама 4 мг/л.

⁸ Для контроля ингибирующего компонента используется контрольный штамм *K pneumoniae* BAA-2814 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз).

⁹ Для контроля качества определения чувствительности к колистину необходимо использовать два контрольных штамма: чувствительный (*E. coli* ATCC 25922 или *P. aeruginosa* ATCC 27853) и резистентный *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* положительный) к колистину. Целевое значение МПК колистина для *E. coli* NCTC 13846 (CCUG 70662, DSM 105182) – 4 мг/л; значения 2 или 8 мг/л допускаются лишь в отдельных случаях.

¹⁰ Для определения МПК используется фиксированная концентрация ваборбактама 8 мг/л.

¹¹ Референтным методом определения чувствительности к мециллинаму является метод разведений в агаре.

¹² Для контроля ингибирующего компонента можно использовать как *E. coli* ATCC 35218, так и *K. pneumoniae* ATCC 700603 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, Табл. 1.17-1.18).

¹³ Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.

¹⁴ Для определения чувствительности к тигециклину методом микроразведений в бульоне питательная среда готовится в день исследования.

¹⁵ Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.

¹⁶ Референтным методом определения чувствительности к фосфомицину является метод разведений в агаре. Питательная среда для определения чувствительности к фосфомицину должна содержать глюкозо-6-фосфат (25 мг/л). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкции производителя.

¹⁷ Диск для определения чувствительности должен содержать 200 мкг фосфомицина и 50 мкг глюкозо-6-фосфата.

¹⁸ Отдельные колонии внутри зоны подавления роста учитывать не следует (пример см. Раздел 1, п. 2.7.3; раздел 2 – Таблицы пограничных значений).

¹⁹ Для определения МПК 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 бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, Табл. 1.18).

²¹ Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов. (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/).

²² В настоящее время допустимые значения МПК для *E. coli* ATCC 25922 и неомицина не установлены.

Ва – в процессе валидации

Таблица 1.11. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (NCTC 12903, CIP 76.110, DSM 1117, CCUG 17619, СЕСТ 108)

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ²
Азтреонам	4	2-8	30	26	23-29
Амикацин	2	1-4	30	23	20-26
Гентамицин	1	0,5-2	10	20	17-23
Дорипенем	0,25	0,125-0,5	10	31-32	28-35
Имипенем	2	1-4	10	24	20-28
Имипенем-релебактам ^{11,12}	0,5	0,25-1	10-25	28-29	26-31
Колистин ³	1-2	0,5-4	-	-	-
Левифлоксацин	1-2	0,5-4	5	22-23	19-26
Меропенем	0,25-0,5	0,125-1	10	30	27-33
Меропенем-ваборбактам ^{12,13}	0,25-0,5	0,125-1	Ва	Ва	Ва
Нетилмицин	2	0,5-8	10	18	15-21
Пиперациллин	2-4	1-8	-	-	-
Пиперациллин-тазобактам ^{4,5}	2-4	1-8	30-6	26	23-29
Тикарциллин	16	8-32	-	-	-
Тикарциллин-клавулановая к-та ^{6,7}	16	8-32	75-10	24	20-28
Тобрамицин	0,5	0,25-1	10	23	20-26
Фосфомицин ⁸	4	2-8	-	-	-
Цефепим	1-2	0,5-4	30	28	25-31
Цефидерокол ¹⁴	0,125-0,25	0,06-0,5	30	26	23-29
Цефтазидим	2	1-4	10	24	21-27
Цефтазидим-авибактам ^{9,10}	1-2	0,5-4	10-4	24	21-27
Цефтолозан-тазобактам ^{4,5}	0,5	0,25-1	30-10	28	25-31
Ципрофлоксацин	0,25-0,5	0,125-1	5	29	25-33

¹ Рассчитано EUCAST.

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

³ Для контроля качества определения чувствительности к колистину необходимо использовать два контрольных штамма: чувствительный (*E. coli* ATCC 25922 или *P. aeruginosa* ATCC 27853) и резистентный *E. coli* NCTC 13846 (mcr-1 положительный) к колистину. Целевое значение МПК колистина для *E. coli* NCTC 13846 (CCUG 70662, DSM 105182) – 4 мг/л; значения 2 или 8 мг/л допускаются лишь в отдельных случаях.

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

⁵ Для контроля ингибирующего компонента можно использовать как *E. coli* ATCC 35218, так и *K. pneumoniae* ATCC 700603 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, Табл. 1.17-1.18).

⁶ Для определения МПК используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты 2 мг/л.

⁷ Для контроля ингибирующего компонента используется контрольный штамм *E. coli* ATCC 35218 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз).

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.

⁹ Для определения МПК используется фиксированная концентрация авибактама 4 мг/л.

¹⁰ Для контроля ингибирующего компонента используется контрольный штамм *K. pneumoniae* ATCC 700603 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, Табл. 1.18).

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

¹² Для контроля ингибирующего компонента используется контрольный штамм *K. pneumoniae* ATCC BAA-2814 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, Табл. 1.19).

¹³ Для определения МПК используется фиксированная концентрация ваборбактама – 8 мг/л.

¹⁴ Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтона с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов. (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/).

Ва – в процессе валидации

Таблица 1.12. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (NCTC 12973, CIP 103429, DSM 2569, CCUG 15915, СЕСТ 794)
Слабый продуцент бета-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 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	-	-	-
Делафлоксацин	0,002-0,004	0,001-0,008	Ва	Ва	Ва
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
Лефамулин	0,125	0,06-0,25	5	26	23-29
Линезолид	2	1-4	10	24	21-27
Миноциклин	0,125-0,25	0,06-0,5	30	26	23-29
Моксифлоксацин	0,03-0,06	0,016-0,125	5	28	25-31
Мупироцин	0,125	0,06-0,25	200	34	31-37
Нетилмицин	≤0,25	-	10	23	20-26
Неомицин	Примечание ⁹	Примечание ⁹	10	19	16-22
Нитрофурантоин	16	8-32	100	20	17-23
Норфлоксацин	1	0,5-2	10	21	18-24
Оксациллин	Примечание ¹⁰	Примечание ¹⁰	1	22	19-25
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	0,25-0,5	0,125-1	2	22	19-25
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	-	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
Эравациклин	0,03-0,06	0,016-0,125	20	23	20-26
Эритромицин	0,5	0,25-1	15	26	23-29

***Staphylococcus aureus* ATCC 29213**

(NCTC 12973, CIP 103429, DSM 2569, CCUG 15915, CECT 794)

Слабый продуцент бета-лактамазы

¹ Рассчитано EUCAST.

² CLSI, M100-S29, 2019, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений 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 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.

⁹ В настоящее время допустимые значения МПК для *S. aureus* ATCC 29213 и неомицина не установлены.

¹⁰ В настоящее время допустимые значения МПК для *S. aureus* ATCC 29213 и оксациллина не установлены EUCAST. Допустимые значения, установленные CLSI (M 100-S30) – 0,125-0,5 мг/л.

Ва – в процессе валидации

Таблица 1.13. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (NCTC 12697, CIP 103214, DSM 2570, CCUG 9997, СЕСТ 795)

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
Хинупрестин-далфопристин	4	2-8	15	14	11-17
Ципрофлоксацин	0,5-1	0,25-2	5	22	19-25
Эравациклин	0,03	0,016-0,06	20	23	20-26

¹ Рассчитано EUCAST.

² CLSI, M100-S29, 2019, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.

³ Установлено и валидировано EUCAST.

⁴ Диск для скрининга резистентности высокого уровня к аминогликозидам 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 к стрептомицину у энтерококков.

⁷ CLSI, M100-S26, 2019.

⁸ Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне питательная среда готовится в день исследования.

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

Ва – в процессе валидации

Таблица 1.14. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619* (NCTC 12977, CIP 104340, DSM 11967, CCUG 33638)

Штамм со сниженной чувствительностью к пенициллину

* 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.

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ³
Азитромицин	0,125	0,06-0,25	-	-	-
Амоксициллин	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Амоксициллин-клавулановая к-та ^{4,5}	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Ампициллин	0,125	0,06-0,25	2	28	25-31
Бензилпенициллин	0,5	0,25-1	1 ЕД	19	16-22
Ванкомицин	0,25	0,125-0,5	5	20	17-23
Далбаванцин ⁶	0,016	0,008-0,03	-	-	-
Даптомицин ⁷	0,125-0,25	0,06-0,5	-	-	-
Делафлоксацин	0,008	0,004-0,016	Ва	Ва	Ва
Доксициклин	0,03-0,06	0,016-0,125	-	-	-
Дорипенем	0,06	0,03-0,125	10	34	31-37
Имипенем	0,06	0,03-0,125	10	38	34-42
Имипенем-релебактам ^{8,9}	0,03-0,06	0,016-0,125	Ва	Ва	Ва
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
Лефамулин	0,125-0,25	0,06-0,5	5	18	15-21
Линезолид	0,5-1	0,25-2	10	26	23-29
Меропенем	0,06-0,125	0,03-0,25	10	34	30-38
Миноциклин	-	-	30	28	25-31
Моксифлоксацин	0,125	0,06-0,25	5	27	24-30
Нитрофурантоин	8	4-16	100	28	25-31
Норфлоксацин	4	2-8	10	21	18-24
Оксациллин ¹⁰	-	-	1	11	8-14 ¹⁰
Оритаванцин ⁶	0,002	0,001-0,004	-	-	-
Офлоксацин	2	1-4	5	21	18-24
Рифампицин	0,03	0,016-0,06	5	29	26-32
Тедизолид	0,25	0,125-0,5	2	22	19-25
Тейкопланин	-	-	30	21	18-24
Телитромицин	0,008-0,016	0,004-0,03	15	30	27-33
Тетрациклин	0,125-0,25	0,06-0,5	30	31	28-34
Тигециклин ¹¹	0,03-0,06	0,016-0,125	15	27	24-30
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹²	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
Цефуроским	0,5	0,25-1	30	31	28-34
Ципрофлоксацин	-	-	5	25	22-28
Эравакиклин	0,008-0,016	0,004-0,03	20	27	24-30
Эритромицин	0,06	0,03-0,125	15	29	26-32
Эртапенем	0,06-0,125	0,03-0,25	10	31	28-34

***Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619* (NCTC 12977, CIP 104340, DSM 11967, CCUG 33638)**

Штамм со сниженной чувствительностью к пенициллину

¹ Рассчитано EUCAST.

² CLSI, M100-S29, 2019, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.

³ Установлено и валидировано EUCAST.

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

⁵ Для контроля ингибирующего компонента используется штамм *E. coli* ATCC 35218 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, Табл. 1.17)

⁶ Для определения МПК среда должна содержать полисорбат-80 (в конечной концентрации 0,002% для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя.

⁷ Определение МПК даптомицина проводится в присутствии Ca²⁺ (50 мг/л среды для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя.

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

⁹ Для контроля ингибирующего компонента используется контрольный штамм *K. pneumoniae* ATCC BAA-2814 (методологию для *K. pneumoniae*) (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, Табл. 1.19).

¹⁰ Для контроля диска с оксациллином 1 мкг может быть использован *S. aureus* ATCC 29213; целевое значение 22 мм, допустимый диапазон 19-25 мм (методология диско-диффузионного метода для *S. aureus*).

¹¹ Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне питательная среда готовится в день исследования.

¹² Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.

Ва – в процессе валидации

Таблица 1.15. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 (NCTC 12975, CIP 103570, DSM 11970, CCUG 29539)

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ³
Азитромицин	1	0,5-2	-	-	-
Амоксициллин-клавулановая к-та ^{4,5,6}	0,25	0,125-0,5	2-1 ⁶	20	17-23
Амоксициллин	0,25	0,125-0,5	-	-	-
Ампициллин	0,125	0,06-0,25	2	22	19-25
Ампициллин-сульбактам ^{5,7}	0,125	0,06-0,25	-	-	-
Бензилпенициллин	-	-	1 ЕД	18	15-21
Доксициклин	0,5	0,25-1	-	-	-
Дорипенем	0,125	0,06-0,25	10	29	26-32
Имипенем	0,5	0,25-1	10	27	24-30
Кларитромицин	8	4-16	-	-	-
Левофлоксацин	0,016	0,008-0,03	5	35	31-39
Меропенем	0,06	0,03-0,125	10	31	27-35
Миноциклин	0,25	0,125-0,5	30	29	26-32
Моксифлоксацин	0,016	0,008-0,03	5	33	30-36
Налидиксовая кислота	-	-	30	29	26-32
Пиперациллин-тазобактам ^{8,9}	Примечание ¹¹	Примечание ¹¹	30-6	36	32-40
Офлоксацин	0,03	0,016-0,06	5	34	31-37
Рифампицин	0,5	0,25-1	5	24	21-27
Рокситромицин	8	4-16	-	-	-
Телитромицин	2	1-4	15	17	14-20
Тетрациклин	0,5	0,25-1	30	31	28-34
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹¹	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
Цефтолозан-тазобактам ^{8,9}	Примечание ¹⁰	Примечание ¹⁰	30-10	27	24-30
Цефтриаксон	0,004	0,002-0,008	30	38	34-42
Цефуросим	0,5	0,25-1	30	30	26-34
Ципрофлоксацин	0,008	0,004-0,016	5	36	32-40
Эритромицин	4	2-8	15	13	10-16
Эртапенем	0,03	0,016-0,06	10	30	27-33

¹ Рассчитано EUCAST.

² CLSI, M100-S29, 2019, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.

³ Установлено и валидировано EUCAST.

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

⁵ Для контроля ингибирующего компонента (методы определения МПК) следует использовать *E. coli* ATCC 35218 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, Табл. 1.17).

⁶ Для контроля ингибирующего компонента (диско-диффузионный метод) следует использовать *S. aureus* ATCC 29213 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, Табл. 1.20).

⁷ Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.

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

⁹ Для контроля ингибирующего компонента можно использовать как *E. coli* ATCC 35218, так и *K. pneumoniae* ATCC 700603 (см. Повседневный контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, Табл. 1.18).

¹⁰ Для контроля содержания цефтолозана используется *E. coli* ATCC 25922 (параметры исследования для *E. coli*).

¹¹ Для контроля содержания пиперациллина используется *E. coli* ATCC 25922 (параметры исследования для *E. coli*).

¹² Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол – 1:19. Значения МПК представлены по триметоприму.

Ва – в процессе валидации

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

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 бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз

Таблица 1.17. 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, СЕСТ 943)

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

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ²
Амоксициллин-клавулановая к-та ³	8-16	4-32	20-10	19-20	17-22 ⁴
Ампициллин-сульбактам ⁵	32-64	16-128	10-10	16	13-19 ⁴
Пиперациллин-тазобактам ^{6,7}	1	0,5-2	30-6	24	21-27
Тикарциллин-клавулановая к-та ³	16	8-32	75-10	23	21-25
Цефтолозан-тазобактам ^{6,7}	0,125	0,06-0,25	30-10	28	25-31

Таблица 1.18. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603* (NCTC 13368, CCUG 45421, СЕСТ 7787)

Продуцент ESBL SHV-18

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

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ²
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 1.19. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-2814

KPC-3, SHV-11 и TEM-1

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ²
Имипенем-релебактам ⁹	0,125	0,06-0,25	10-25	25	22-28
Меропенем-ваборбактам ¹⁰	0,25	0,125-0,5	Ва	Ва	Ва

Таблица 1.20. 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, СЕСТ 794)
Слабый продуцент бета-лактамаз

АМП	МПК (мг/л)		Содержание в диске (мкг)	Диаметр зоны подавления роста (мм)	
	Целевые значения ¹	Допустимые значения ²		Целевые значения ¹	Допустимые значения ²
Амоксициллин-клавулановая к-та ³	Примечание ¹¹	Примечание ¹¹	2-1	22	19-25

¹ Рассчитано EUCAST.

² CLSI, M100-S29, 2019, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.

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

⁴ Тонкий рост внутри зоны подавления роста, который выявляется при использовании некоторых серий МХА, не учитывается.

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

⁶ Для определения МПК используется фиксированная концентрация тазобактама 4 мг/л.

⁷ Для контроля ингибирующего компонента можно использовать *E. coli* ATCC 35218 или *K. pneumoniae* ATCC 700603.

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

⁹ Для определения МПК используется фиксированная концентрация релебактама 4 мг/л.

¹⁰ Для определения МПК используется фиксированная концентрация ваборбактама 8 мг/л.

¹¹ Для контроля ингибирующего компонента при определении МПК используется *E. coli* ATCC 35218.

Ва – в процессе валидации

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

Продукция ESBL у *Enterobacterales*

Таблица 1.21. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (NCTC 13368, CCUG 45421, СЕСТ 7787)

Продуцент ESBL SHV-18

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

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

Резистентность к метициллину у *Staphylococcus aureus*

Таблица 1.22. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Staphylococcus aureus* NCTC 12493 (CCUG 67181)

Резистентный к метициллину (MRSA), *mecA*-положительный

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

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

Таблица 1.23. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 (NCTC 13379, CIP 104676, DSM 12956, CCUG 34289)

vanB-положительный штамм

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

Резистентность высокого уровня к аминогликозидам у *Enterococcus spp.*

Таблица 1.24. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 (NCTC 13379, CIP 104676, DSM 12956, CCUG 34289)

Штамм с резистентностью высокого уровня к гентамицину и стрептомицину

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

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

² CLSI, M100-S29, 2019, кроме диапазонов, выделенных жирным шрифтом/курсивом, установленных EUCAST. Все диапазоны значений валидированы EUCAST.

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

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

Таблица 1.25. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста контрольного штамма *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 (NCTC 12699, CIP 104604, DSM 9999, CCUG 26214)

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

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

² Установлены и подтверждены при повторных тестированиях EUCAST.

Литература

1. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical, M., and Infectious, D. (2000). Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. *Clinical Microbiology and Infection* 6, 503-508.
2. Turnidge, J., Kahlmeter, G., and Kronvall, G. (2006). Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clin Microbiol Infect* 12, 418-425.
3. ISO 20776-1:2006 "Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1 : Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases
4. Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы in vitro. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.
5. Media preparation for EUCAST disk diffusion testing and for determination of MIC values by the broth microdilution method. Version 6.0 January 2020. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/
6. Antimicrobial susceptibility testing. EUCAST disk diffusion method. Version 9.0. January 2021. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/
7. EUCAST disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing. Slide show. Version 9.0. January 2021. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/
8. EUCAST disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing. Reading guide. Version 8.0. January 2021. https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>

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

Соответствуют критериям EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 11.0) выделены синим цветом

Пояснения

- Интерпретационные таблицы EUCAST содержат пограничные значения МПК (установленные или пересмотренные в 2002-2020 гг.) и соответствующие им пограничные значения диаметров зон подавления роста. Интерпретационные таблицы EUCAST (версия 11.0) 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.
- ФК/ФД (невидоспецифические) пограничные значения перечислены отдельно.
- Примечания, обозначенные цифрами, относятся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Примечания, обозначенные буквами, относятся к диско-диффузионному методу.
- Названия антибиотиков, выделенные синим цветом, являются гиперссылками на пояснительные документы EUCAST. Подчеркнутые и выделенные синим цветом пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста являются гиперссылками на поисковую страницу вебсайта, содержащего базу данных EUCAST по распределению МПК и диаметров зон подавления роста.
- Документ представлен в виде файла Excel®, удобного для просмотра, и файла Acrobat® pdf - для печати. 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.
- Пограничные значения EUCAST используются для оценки результата по одной из трех категорий чувствительности:
Ч - Чувствительный при стандартном режиме дозирования: микроорганизм оценивается как «*Чувствительный при стандартном режиме дозирования*» при высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования.
У - Чувствительный при увеличенной экспозиции: микроорганизм оценивается как «*Чувствительный при увеличенной экспозиции*»* при высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путем коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции.
Р - Резистентный: микроорганизм оценивается как «*Резистентный*» при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата.
*Экспозиция отражает зависимость влияния антимикробного препарата на возбудителя в очаге инфекции от пути введения, дозы, интервала дозирования, продолжительности инфузии препарата, а также его распределения и пути выведения.
- ECOFF (эпидемиологическая точка отсечения) это наибольшее значение МПК (или наименьшее значение диаметра зоны подавления роста) микроорганизма, не имеющего фенотипически выявляемых приобретенных механизмов резистентности к препарату. Пограничные значения, приведенные в скобках, основаны на значениях ECOFF для соответствующих видов. Они используются для разграничения между микроорганизмами, обладающими и не обладающими приобретенными механизмами резистентности. Значения ECOFF не позволяют прогнозировать клиническую чувствительность, но в некоторых ситуациях и/или при комбинировании с другими активными антимикробными препаратами, возможность терапии может быть рассмотрена.

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

9. Результат определения чувствительности отдельных комбинаций микроорганизм-антибиотик может оказаться в диапазоне неопределенной интерпретации. EUCAST определил такую ситуацию как "Зона технической неопределенности" (ЗТН). ЗТН представляет собой значение МПК и/или интервал значений диаметров зон подавления роста, при которых клиническая интерпретация является сомнительной. Более подробная информация о ЗТН и рекомендуемых действиях при получении результатов, соответствующих ЗТН, см. лист "Техническая неопределенность".

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

11. При определении чувствительности *Escherichia coli* к фосфомицину, *Stenotrophomonas maltophilia* к триметоприму-сульфаметоксазолу, *S. aureus* к бензилпенициллину, *Enterococcus* spp. к ванкомицину, *Aeromonas* spp. к триметоприму-сульфаметоксазолу и *Burkholderia pseudomallei* к триметоприму-сульфаметоксазолу 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".

12. Для определения МПК в отношении неприхотливых микроорганизмов, за некоторым исключением, EUCAST рекомендует использовать референтный метод микроразведений в бульоне в соответствии с международным стандартом ISO. Для прихотливых микроорганизмов EUCAST рекомендует ту же методологию, но с использованием бульона МХ-П (бульон Мюллера-Хинтон с добавлением лизированной лошадиной крови и бета-НАД), см. "Приготовление питательных сред" на вебсайте www.eucast.org. Точность коммерчески доступных суррогатных методов определения МПК является ответственностью производителя, а контроль качества получаемых результатов - ответственностью пользователя.

13. Согласно международной конвенции для определения МПК используются последовательные двукратные разведения, больше и меньше концентрации 1 мг/л. При этом концентрации меньше 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.

14. Определения "неосложненных ИМП" и "Инфекций, источником которых являются мочевые пути", используемые вместе с пограничными значениями EUCAST:

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

Инфекции, источником которых являются мочевые пути (источник инфекции - мочевые пути): Инфекции, происходящие из мочевых путей, но не ограничивающиеся ими, включая острый пиелонефрит и инфекции кровотока.

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

"НД" - не получено убедительных доказательств эффективности терапии инфекции, вызванной данным микроорганизмом. Отчет может включать значения МПК в сопровождении комментария, но не должен содержать клинической интерпретации (Ч, У или Р).

НП - не применимо

Ва - в процессе валидации

() - Пограничные значения, приведенные в скобках, основаны на значениях ECOFF для соответствующих видов. Они используются для разграничения между микроорганизмами, обладающими и не обладающими приобретенными механизмами резистентности. Значения ECOFF не позволяют прогнозировать клиническую чувствительность, но в некоторых ситуациях и/или при комбинировании с другими активными антимикробными препаратами, возможность терапии может быть рассмотрена.

<p>Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1) Питательная среда: Инокулюм: Инкубация: Учет результатов: Контроль качества:</p>	<p>Параметры определения МПК и рекомендации по проведению контроля качества по методологии EUCAST</p>
<p>Диско-диффузионный метод (стандартизованный диско-диффузионный метод EUCAST) Питательная среда: Инокулюм: Инкубация: Учет результатов: Контроль качества:</p>	<p>Параметры диско-диффузионного метода для определения чувствительности и рекомендации по проведению контроля качества по методологии EUCAST</p>

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

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

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

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

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

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

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

Гиперссылки на пояснительные документы EUCAST, выделены синим цветом

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

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

В процессе валидации

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

Изменения по сравнению с предыдущей версией выделены желтым цветом

Пограничные значения не определены. Определение чувствительности проводить не рекомендуется

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

Таблица 2.1. Режимы дозирования antimicrobных препаратов

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Пограничные значения EUCAST установлены с учетом нижеследующих режимов дозирования (в Пояснительных документах EUCAST - раздел 8, https://www.eucast.org/publications_and_documents/rd/). Приемлемыми являются и другие режимы дозирования, которые приводят к эквивалентному воздействию. Данная информация не должна рассматриваться как исчерпывающее руководство для выбора режима дозирования в клинической практике и не заменяет конкретные локальные, национальные или региональные рекомендации по дозированию. Однако, если национальная практика значительно отличается от перечисленного ниже, пограничные значения EUCAST могут оказаться не применимыми. Ситуации, когда используются более низкие стандартные и высокие дозы антибиотиков, должны обсуждаться на локальном или региональном уровнях.

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

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

Цефалоспорины	Стандартная доза	Высокая доза	Неосложненные ИМП	Особые ситуации
Цефаклор	0,25-0,5 г х 3 внутрь в зависимости от вида мо и/или типа инфекции	1 г х 3 внутрь		<i>Staphylococcus</i> spp.: минимальная доза 0,5 г х 3 <u>внутри</u>
Цефадроксил	0,5-1 г х 2 внутрь	Нет	0,5-1 г х 2 внутрь	
Цефалексин	0,25-1 г х 2-3 внутрь	Нет	0,25-1 г х 2-3 внутрь	
Цефазолин	1 г х 3 в/в	2 г х 3 в/в		
Цефепим	1 г х 3 в/в или 2 г х 2 в/в	2 г х 3 в/в		
Цефидерокол	2 г х 3 в/в в течение 3 ч	Нет		
Цефиксим	0,2-0,4 г х 2 внутрь	Нет	0,2-0,4 г х 2 внутрь	Неосложненная гонорея: 0,4 г внутрь однократно
Цефотаксим	1 г х 3 в/в	2 г х 3 в/в		Менингит: 2 г х 4 в/в <i>S. aureus</i> : только высокая доза
Цефподоксим	0,1-0,2 г х 2 внутрь	Нет	0,1-0,2 г х 2 внутрь	
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 или 1 г х 6 в/в		
Цефтазидим-авибактам	(2 г цефтазидима + 0,5 г авибактама) х 3 в/в 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 (интраабдоминальные инфекции и ИМП)	(1 г цефтолозана + 0,5 г тазобактама) х 3 в/в в течение 1 часа	Нет		
Цефтолозан-тазобактам (нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную)	(2 г цефтолозана + 1 г тазобактама) х 3 в/в в течение 1 часа	Нет		
Цефтриаксон	2 г х 1 в/в	2 г х 2 в/в или 4 г х 1 в/в		Менингит: 2 г х 2 в/в или 4 г х 1 в/в <i>S. aureus</i> : только высокая доза Неосложненная гонорея: 0,5-1 г в/м однократно
Цефуроксим в/в	0,75 г х 3 в/в	1,5 г х 3 в/в		
Цефуроксим перорально	0,25 г х 2 внутрь	0,5 г х 2 внутрь	0,25 г х 2 внутрь	

Карбапенемы	Стандартная доза	Высокая доза	Неосложненные ИМП	Особые ситуации
Дорипенем	0,5 г х 3 в/в в течение 1 ч	1 г х 3 в/в в течение 1 ч		Для лечения НП/НП-ИВЛ*, вызванной грамотрицательными неферментирующими бактериями (<i>Pseudomonas</i> spp. и <i>Acinetobacter</i> spp.) следует использовать режим дозирования 1 г х 3 в/в в течение 4 ч
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		
Имипенем-релебактам	(0,5 г имипенема + 0,25 г релебактама) х 4 в/в в течение 30 минут	Нет		
Меропенем	1 г х 3 в/в в течение 30 минут	2 г х 3 в/в в течение 3 часов		Менингит: 2 г х 3 в/в в течение 30 минут (или 3 часов)
Меропенем-ваборбактам	(2 г меропенема + 2 г ваборбактама) х 3 в/в в течение 3 часов			

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

Монобактамы	Стандартная доза	Высокая доза	Неосложненные ИМП	Особые ситуации
Азтреонам	1 г х 3 в/в	2 г х 4 в/в		

Фторхинолоны	Стандартная доза	Высокая доза	Неосложненные ИМП	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		
Делафлоксацин	0,45 г х 2 внутрь или 0,3 г х 2 в/в	Нет		
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		
Моксифлоксацин	0,4 г х 1 внутрь или 0,4 г х 1 в/в	Нет		
Норфлоксацин	Нет	Нет	0,4 г х 2 внутрь	
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		

Аминогликозиды	Стандартная доза	Высокая доза	Неосложненные ИМП	Особые ситуации
Амикацин	25-30 мг/кг х 1 в/в	Нет		
Гентамицин	6-7 мг/кг х 1 в/в	Нет		
Нетилимицин	В процессе пересмотра	В процессе пересмотра		
Тобрамицин	6-7 мг/кг х 1 в/в	Нет		

Гликопептиды и липопептиды	Стандартная доза	Высокая доза	Неосложненные ИМП	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 на 8-й день	Нет		
Ориванцин	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		
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		С учетом массы тела. Дозирование должно выполняться на основании терапевтического лекарственного мониторинга.

Макролиды, линкозамиды и	Стандартная доза	Высокая доза	Неосложненные ИМП	Особые ситуации
Азитромицин	0,5 г х 1 внутрь или 0,5 г х 1 в/в	Нет		Неосложненная гонорея: 2 г внутрь однократно
Кларитромицин	0,25 г х 2 внутрь	0,5 г х 2 внутрь		В некоторых странах доступно использование кларитромицина в/в (0,5 г х 2), что является принципиально важным для лечения пневмонии.
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 0,9 г х 3 в/в		
Хинупристин-далфопристин	7,5 мг/кг х 2 в/в	7,5 мг/кг х 3 в/в		

Тетрациклины	Стандартная доза	Высокая доза	Неосложненные ИМП	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		
Эравациклин	1 мг/кг х 2 в/в	Нет		

Оксазолидиноны	Стандартная доза	Высокая доза	Неосложненные ИМП	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 или 0,2 г х 1 в/в	Нет		

Другие antimicrobные	Стандартная доза	Высокая доза	Неосложненные ИМП	Особые ситуации
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		Для терапии менингита используется только в/в введение высокой дозы хлорамфеникола.
Колистин	4,5 млн МЕ x 2 в/в с нагрузочной дозой до 9 млн МЕ	Нет		
Даптомицин	4 мг/кг x 1 в/в	6 мг/кг x 1 в/в		
Даптомицин (ОИКМТ** без сопутствующей бактериемии, вызванной <i>S. aureus</i>)	4 мг/кг x 1 в/в	Нет		
Даптомицин (ОИКМТ**, сопровождающиеся сопутствующей бактериемией <i>S. aureus</i> ; инфекционным эндокардитом правых отделов сердца, вызванным <i>S. aureus</i>)	6 мг/кг x 1 в/в	Нет		Энтерококковые инфекции кровотока и эндокардиты, см. http://www.eucast.org/guidance_documents/ .
Фидаксомицин	0,2 г x 2 внутрь	Нет		
Фосфомицин в/в	4 г x 3 в/в	8 г x 3 в/в		
Фосфомицин внутрь	Нет	Нет	3 г x 1 внутрь однократно	
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		
Лефамулин	0,15 г x 2 в/в или 0,6 г x 2 внутрь	Нет		
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	Нет	Нет	50-100 мг x 3-4 внутрь	Дозирование зависит от лекарственной формы.
Нитроксалин	Нет	Нет	0,25 г x 3 внутрь	
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	Нет	Нет	0,16 г x 2 внутрь	
Триметоприм-сульфаметоксазол	(0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфаметоксазола) x 2 внутрь или (0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфаметоксазола) x 2 в/в	(0,24 г триметоприма + 1,2 г сульфаметоксазола) x 2 внутрь или (0,24 г триметоприма + 1,2 г сульфаметоксазола) x 2 в/в	(0,16 г триметоприма + 0,8 г сульфаметоксазола) x 2 внутрь	

** ОИКМТ - осложненные инфекции кожи и мягких тканей

Как работать с зоной технической неопределенности при определении чувствительности к антибиотикам

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

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

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

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

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

• Повторить исследование

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

• Выполнить альтернативное исследование (определение МПК или генотипический тест)

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

• **Снизить категорию чувствительности**

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

• **Включить сообщение о неопределенности в отчет**

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

- Отметить результат, попавший в ЗТН, как "неопределенный": оставить поле интерпретации пустым и добавить комментарий.
- Настроить в ЛИС возможность устанавливать сноску или примечание (вместо Ч, У или Р) на комментарий поясняющий, что означает неопределенность.
- Определить категорию чувствительности в соответствии с пограничными значениями, но включить информацию о технических трудностях и/или неопределенности интерпретации. Во многих случаях результат "Р" вызывает меньше сомнений, чем другие варианты, особенно при наличии альтернативных АМП для терапии. Не следует сообщать результат как "С", если не будет получено подтверждение этого результата.

В серьезных ситуациях свяжитесь с лечащими врачами для объяснения ситуации и обсуждения результатов.

• **Не включайте неопределенный результат в отчет**

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

Зона технической неопределенности обычно указывается как определенное значение МПК или диапазон диаметров зон подавления роста в 2-4 мм. ЗТН приведены только в тех случаях, если для этого есть серьезные основания. Отсутствие ЗТН (МПК и/или зоны подавления роста) означает, что в настоящее время необходимость в предупреждении отсутствует. ЗТН, представленные в 2019 году (версия 9.0), будут оценены в дальнейшем, новые ЗТН могут быть добавлены по мере появления дополнительной информации.

[См. методические материалы на вебсайте EUCAST.](#)

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

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Экспертные правила и природная резистентность

Дополнения и изменения относительно документа EUCAST (версия 11.0) выделены синим цветом

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

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 ([для цефидерокола см. http://www.eucast.org/guidance_documents/](http://www.eucast.org/guidance_documents/))
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 см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35±1°C, 18±2ч
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: *Escherichia coli* ATCC 25922. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента дисков с комбинациями бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз см. Таблицы контроля качества EUCAST.

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

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	-	-			-	-		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Пограничные значения аминопенициллинов для <i>Enterobacterales</i> установлены для внутривенного применения. Пограничные значения для оценки эффективности пероральной терапии действительны только при неосложненных инфекциях мочевых путей. Пограничные значения для других типов инфекций находятся в процессе пересмотра. 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. 5/С. Пограничные значения в процессе согласования. 5. Референтный метод определения чувствительности к мециллину - метод разведений в агаре. А. Не следует учитывать тонкий рост внутри зоны подавления роста, который может выявляться при использовании некоторых партий агара Мюллера-Хинтон. В. Чувствительность оценивается по ампициллину. С. Изолированные колонии внутри зоны подавления роста не учитываются.
Ампициллин¹	8	8		10	14 ^А	14 ^А		
Ампициллин-сульбактам¹	8 ²	8 ²		10-10	14 ^А	14 ^А		
Амоксициллин¹	8	8		-	Примечание ^В	Примечание ^В		
Амоксициллин-клавулановая кислота¹	8 ³	8 ³		20-10	19 ^А	19 ^А	19-20	
Амоксициллин-клавулановая кислота (только при неосложненных ИМП)	32 ³	32 ³		20-10	16 ^А	16 ^А		
Пиперациллин	8	8		30	20	20		
Пиперациллин-тазобактам	8 ⁴	8 ⁴	16	30-6	20	20	19	
Тикарциллин	8	16		75	23	20		
Тикарциллин-клавулановая кислота	8 ³	16 ³		75-10	23	20		
Темоциллин (источник инфекции - мочевые пути), E. coli, Klebsiella spp. (кроме K. aerogenes) и P. mirabilis	0,001	16		30	50 ^С	17 ^С		
Феноксиметилпенициллин	-	-			-	-		
Оксациллин	-	-			-	-		
Клоксациллин	-	-			-	-		
Диклоксациллин	-	-			-	-		
Флуоклоксациллин	-	-			-	-		
Мециллином перорально (пивмециллином) (только при неосложненных ИМП), E. coli, Citrobacter spp., Klebsiella spp., Raoultella spp., Enterobacter spp. и P. mirabilis	8 ⁵	8 ⁵		10	15 ^С	15 ^С		

Цефалоспорины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>1. При использовании данных пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие ESBL, могут быть оценены как чувствительные к цефалоспорином III-IV поколения. В случае выявления продукции ESBL в отчет о результатах определения чувствительности следует включить предупреждение о возможной неэффективности терапии цефалоспорином (по крайней мере в виде монотерапии и в стандартных дозах) инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами ESBL.</p> <p>2/А. Изоляты, чувствительные к цефадроксилу и/или цефалексину, оцениваются как "чувствительные при увеличенной экспозиции" (У) к цефазолину.</p> <p>3. Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов. (см. http://www.eucastr.org/guidance_documents/).</p> <p>4. Сравнение МПК цефокситина с эпидемиологической точкой отсечения (ЕСОFF) 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>5. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация авибактама - 4 мг/л.</p> <p>6. Режим дозирования в зависимости от показаний - см. Таблицу "Режимы дозирования".</p> <p>7. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л.</p> <p>8. Если изоляты, принадлежащие к видам с природной индуцибельной продукцией AmpC-цефалоспориноз (<i>Enterobacter</i> spp., <i>K. aerogenes</i>, <i>Citrobacter freundii</i> complex, <i>Hafnia alvei</i>, <i>Serratia</i> spp., <i>Morganella morganii</i>, <i>Providencia</i> spp.), оцениваются как чувствительные к цефотаксиму, цефтазидиму или цефтриаксону, то в отчет о результатах определения чувствительности следует включить предупреждение о возможной неэффективности цефотаксима, цефтазидима или цефтриаксона в виде монотерапии из-за риска селекции резистентности в процессе терапии.</p>
Цефадроксил (только при неосложненных ИМП)	16	16		30	12	12		
Цефалексин (только при неосложненных ИМП)	16	16		30	14	14		
Цефазолин (источник инфекции - мочевые пути), <i>E. coli</i> и <i>Klebsiella</i> spp. (кроме <i>K. aerogenes</i>)	0,001 ²	4 ²		30	50 ^А	20 ^А		
Цефепим	1	4		30	27	24		
Цефидерокол	2 ³	2 ³		30	22	22	18-22	
Цефиксим (только при неосложненных ИМП)	1	1		5	17	17		
Цефотаксим (кроме менингита) ⁸	1	2		5	20	17		
Цефотаксим (менингит) ⁸	1	1		5	20	20		
Цефокситин (только скрининг) ⁴	Примечание 4	Примечание 4		30	19	19		
Цефподоксим (только при неосложненных ИМП)	1	1		10	21	21		
Цефтаролин	0,5	0,5		5	23	23	22-23	
Цефтазидим ⁸	1	4		10	22	19		
Цефтазидим-авибактам	8 ⁵	8 ⁵		10-4	13	13		
Цефтибутен (источник инфекции - мочевые пути)	1	1		30	23	23		
Цефтобиол	0,25	0,25		5	23	23		
Цефтолозан-тазобактам ⁶	2 ⁷	2 ⁷		30-10	22	22	19-21	
Цефтриаксон (кроме менингита) ⁸	1	2		30	25	22		
Цефтриаксон (менингит) ³	1	1		30	25	25		
Цефуроксим в/в, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (кроме <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. и <i>P. mirabilis</i>	0,001	8		30	50	19		
Цефуроксим внутрь (только при неосложненных ИМП), <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (кроме <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. и <i>P. mirabilis</i>	8	8		30	19	19		

Карбапенемы ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем	1	2		10	24	21		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>1. При использовании данных пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие карбапенемазы, могут быть оценены как чувствительные к карбапенемам. В этом случае изменения категории чувствительности к карбапенемам не требуется. То есть присутствие или отсутствие карбапенемаз само по себе не влияет на клиническую интерпретацию результата определения чувствительности. Выявление и характеристику карбапенемаз следует проводить в целях инфекционного контроля и общественного здравоохранения. Скрининг карбапенемаз рекомендуется проводить у всех изолятов с МПК меропенема >0,125 мг/л (диаметром зоны подавления роста <28 мм).</p> <p>1а. В случае выявления продукции карбапенемаз в отчет о результатах определения чувствительности рекомендуется включить предупреждение о возможной неэффективности терапии карбапенемами (по крайней мере в виде монотерапии и в стандартных дозах) инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами карбапенемаз.</p> <p>2. Природно низкая активность имипенема в отношении видов <i>Morganella morganii</i>, <i>Proteus</i> spp. и <i>Providencia</i> spp. требует использования высокой экспозиции имипенема.</p> <p>3. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация релебактама - 4 мг/л.</p> <p>4. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация ваборбактама - 8 мг/л.</p>
Эртапенем	0,5	0,5		10	25	25		
Имипенем, <i>Enterobacterales</i> кроме <i>Morganellaceae</i>	2	4		10	22	19		
Имипенем ² , <i>Morganellaceae</i>	0,001	4		10	50	19		
Имипенем-релебактам, <i>Enterobacterales</i> кроме <i>Morganellaceae</i>	2 ³	2 ³		10-25	22	22		
Меропенем (кроме менингита)	2	8		10	22	16		
Меропенем (менингит)	2	2		10	22	22		
Меропенем-ваборбактам	8 ⁴	8 ⁴		Ва	Ва	Ва		

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азтреонам ¹	1	4		30	26	21		1. При использовании данных пограничных значений некоторые изоляты, продуцирующие ESBL, могут быть оценены как чувствительные к азтреонаму. В случае выявления продукции ESBL в отчет о результатах определения чувствительности следует включить предупреждение о возможной неэффективности терапии азтреонамом (по крайней мере в виде монотерапии и в стандартных дозах) инфекций, вызванных формально чувствительными штаммами-продуцентами ESBL.

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	0,25	0,5	0,5	5	25	22	22-24	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> . 2/С. Пограничное значение диаметра зоны подавления роста вокруг диска с пefлоксацином 5 мкг, используемое для скрининга клинической резистентности к фторхинолонам у <i>Salmonella</i> spp., также может использоваться для выявления механизмов резистентности к фторхинолонам у других энтеробактерий, таких как <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> и <i>Shigella</i> spp. 3/Е. Если результат скрининга с пefлоксацином у изолятов <i>Salmonella</i> (особенно у <i>S. Typhi</i>) соответствует ЗТН, в качестве альтернативного высокочувствительного метода скрининга хромосомной устойчивости к хинолонам следует использовать ДДМ с налидиксовой кислотой или определить МПК ципрофлоксацина. 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. D. Диско-диффузионный метод еще не разработан. Следует использовать методы определения МПК.
Ципрофлоксацин ¹ , <i>Salmonella</i> spp.	0,06	0,06	0,06		Примечание ^А	Примечание ^А		
Пefлоксацин (только скрининг) ^{1,2} , <i>Salmonella</i> spp.	НП	НП		5	24 ^{В,С}	24 ^{В,С}	23-25 ^Е	
Делафлоксацин, <i>E. coli</i>	0,125	0,125			Примечание ^В	Примечание ^В		
Левифлоксацин	0,5	1		5	23	19		
Моксифлоксацин	0,25	0,25		5	22	22		
Налидиксовая кислота (только скрининг) ³	НП	НП			16	16		
Норфлоксацин (только при неосложненных ИМП)	0,5	0,5		10	22	22		
Офлоксацин	0,25	0,5		5	24	22		

Аминогликозиды ^{1,2}	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амикацин (системные инфекции)	(8) ¹	(8) ¹		30	(18) ^А	(18) ^А		1/А. Для терапии системных инфекций аминогликозиды должны использоваться в комбинации с другими активными препаратами. В таких случаях пограничные значения / ЕСOFF, приведенные в скобках, могут использоваться для разграничения между микроорганизмами, обладающими и не обладающими приобретенными механизмами резистентности. Для изолятов, не имеющих механизмов резистентности, в отчет необходимо включить комментарий: "Аминогликозиды часто назначаются в комбинации с другими препаратами для обеспечения их активности или для расширения спектра. При системных инфекциях аминогликозиды должны назначаться в комбинации с другими активными препаратами". Дополнительную информацию см. www.eucast.org/guidance_documents/ . 2. Для <i>Plesiomonas shigelloides</i> данные пограничные значения не применимы вследствие низкой природной чувствительности данного вида к аминогликозидам.
Амикацин (источник инфекции - мочевые пути)	8	8		30	18	18		
Гентамицин (системные инфекции)	(2) ¹	(2) ¹		10	(17) ^А	(17) ^А		
Гентамицин (источник инфекции - мочевые пути)	2	2		10	17	17		
Нетилмицин	НД	НД			НД	НД		
Тобрамицин (системные инфекции)	(2) ¹	(2) ¹		10	(16) ^А	(16) ^А		
Тобрамицин (источник инфекции - мочевые пути)	2	2		10	16	16		

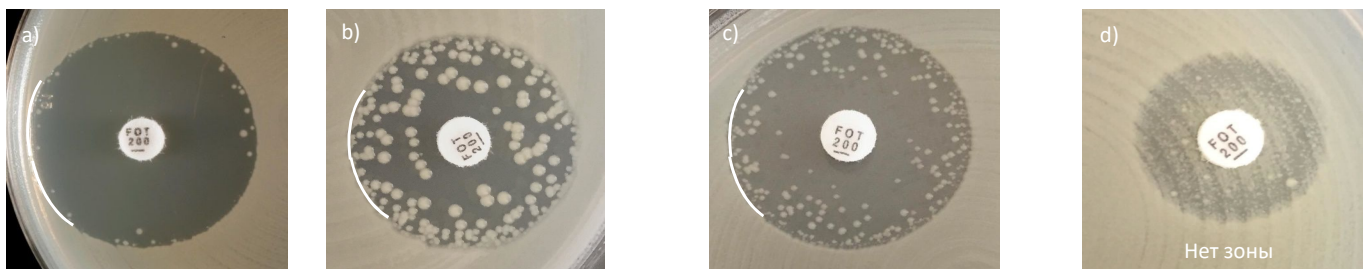
Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин	-	-			-	-		
Ориванцин	-	-			-	-		
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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин ¹	-	-			-	-		1. Азитромицин используется при лечении кишечных инфекций, прежде всего вызванных <i>Salmonella Typhi</i> и <i>Shigella</i> spp. Для <i>Salmonella Typhi</i> и <i>Shigella</i> spp. МПК изолятов "дикого типа" ≤16 мг/л, диаметр зоны подавления роста (диск с азитромицином, 15 мкг) изолятов "дикого типа" ≥12 мм).
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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	-	-			-	-		1. Тетрациклин является предиктором чувствительности к доксициклину при лечении инфекций, вызванных <i>Yersinia enterocolitica</i> (МПК тетрациклина для изолятов дикого типа <4 мг/л). Соответствующий диаметр зоны подавления роста вокруг диска с тетрациклином 30 мкг ≥19 мм. 2. Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования. 3/А. Активность тигециклина в отношении других <i>Enterobacterales</i> различается: от недостаточной в отношении <i>Proteus</i> spp., <i>Morganella morganii</i> и <i>Providencia</i> spp. до вариабельной в отношении других видов. Подробнее см. http://www.eucast.org/guidance_documents/ . В. Значения диаметров зон подавления роста валидированы только для <i>E. coli</i> . Для <i>S. koseri</i> следует использовать метод определения МПК.
Миноциклин	-	-			-	-		
Тетрациклин ¹	-	-			-	-		
Тигециклин, <i>E. coli</i> и <i>S. koseri</i>	0,5 ^{2,3}	0,5 ^{2,3}		15	18 ^{А,В}	18 ^{А,В}		
Эравациклин, <i>E. coli</i>	0,5	0,5		20	17	17		

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

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	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 метод определения МПК (только метод микроразведений в бульоне).</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		
Далтомицин	-	-			-	-		
Фосфомицин в/в	32 ²	32 ²		200 ^B	21 ^{C,D}	21 ^{C,D}		
Фосфомицин перорально (только при неосложненных ИМП), <i>E. coli</i>	8 ²	8 ²		200 ^B	24 ^D	24 ^D		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	-	-			-	-		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП), <i>E. coli</i>	64	64		100	11	11		
Нитросолин (только при неосложненных ИМП), <i>E. coli</i>	16	16		30	15	15		
Рифампицин	-	-			-	-		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	4	4		5	15	15		
Триметоприм-сульфаметоксазол ³	2	4		1,25-23,75	14	11		



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

а-с) Отдельные колонии внутри зоны подавления роста 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)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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

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 (для цефидерокола см. http://www.eucastrg.org/guidance_documents/)
 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: *Escherichia coli* ATCC 25922. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
 Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
 Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
 Инкубация: Обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 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: *Escherichia coli* ATCC 25922. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента дисков с комбинациями бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз см. Таблицы контроля качества EUCAST.

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

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

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон, с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/). 2. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация авибактама - 4 мг/л. 3. Режим дозирования в зависимости от показаний - см. Таблицу "Режимы дозирования". 4. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л.
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	0.001	8		30	50	21		
Цефидерокол <i>P. aeruginosa</i>	2 ¹	2 ¹		30	22	22	14-22	
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим	-	-			-	-		
Цефокситин	-	-			-	-		
Цефподоксим	-	-			-	-		
Цеftarолин	-	-			-	-		
Цефтазидим	0.001	8		10	50	17		
Цефтазидим-авибактам, <i>P. aeruginosa</i>	8 ²	8 ²		10-4	17	17	16-17	
Цефтибутен	-	-			-	-		
Цефтобипрол	НД	НД			НД	НД		
Цефтолозан-тазобактам ³ , <i>P. aeruginosa</i>	4 ⁴	4 ⁴		30-10	23	23		
Цефтриаксон	-	-			-	-		
Цефуроксим в/в	-	-			-	-		
Цефуроксим перорально	-	-			-	-		

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем	0.001	2		10	50	22		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация релебактама - 4 мг/л. 2. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация ваборбактама - 8 мг/л.
Эртапенем	-	-			-	-		
Имипенем	0.001	4		10	50	20		
Имипенем-релебактам, <i>P. aeruginosa</i>	2 ¹	2 ¹		10-25	22	22		
Меропенем (кроме менингита)	2	8		10	24	18		
Меропенем (менингит)	2	2		10	24	24		
Меропенем-ваборбактам, <i>P. aeruginosa</i>	8 ²	8 ²		Va	Va	Va		

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азтреонам	0.001	16		30	50	18		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	0,001	0,5		5	50	26		
Делафлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Левифлоксацин	0,001	1		5	50	22		
Моксифлоксацин	-	-			-	-		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Офлоксацин	-	-			-	-		

Аминогликозиды ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амикацин (системные инфекции)	(16) ¹	(16) ¹		30	(15) ^A	(15) ^A		1/A. Для терапии системных инфекций аминогликозиды должны использоваться в комбинации с другими активными препаратами. В таких случаях пограничные значения / ECOFF, приведенные в скобках, могут использоваться для разграничения между микроорганизмами, обладающими и не обладающими приобретенными механизмами резистентности. Для изолятов, не имеющих механизмов резистентности, в отчет необходимо включить комментарий: "Аминогликозиды часто назначаются в комбинации с другими препаратами для обеспечения их активности, или для расширения спектра. При системных инфекциях аминогликозиды должны назначаться в комбинации с другими активными препаратами". Дополнительную информацию см. www.eucast.org/guidance_documents/ .
Амикацин (источник инфекции - мочевые пути)	16	16		30	15	15		
Гентамицин (системные инфекции)	НД	НД			НД	НД		
Гентамицин (источник инфекции - мочевые пути)	НД	НД			НД	НД		
Нетилмицин	НД	НД			НД	НД		
Тобрамицин (системные инфекции)	(2) ¹	(2) ¹		10	(18) ^A	(18) ^A		
Тобрамицин (источник инфекции - мочевые пути)	2	2		10	18	18		

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

Макролиды, линкозамиды и 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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	-	-			-	-		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Тетрациклин	-	-			-	-		
Миноциклин	-	-			-	-		
Тигециклин	-	-			-	-		
Эравациклин	-	-			-	-		
Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	-	-			-	-		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Тедизолид	-	-			-	-		
Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	-	-			-	-		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 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. 2. Референтный 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" (ЕСOFF: МПК 128 мг/л, соответствующее значение 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 метод определения МПК (только метод микроразведений в бульоне).
Колистин ¹	2	2	4		Примечание ^А	Примечание ^А		
Даптомицин	-	-			-	-		
Фосфомицин в/в ²	-	-			-	-		
Фосфомицин перорально ²	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	-	-			-	-		
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)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

В настоящее время пограничные значения EUCAST установлены только для триметоприма-сульфаметоксазола. [Дополнительная информация - см. Пояснения в конце раздела и на вебсайте www.eucast.org.](#)

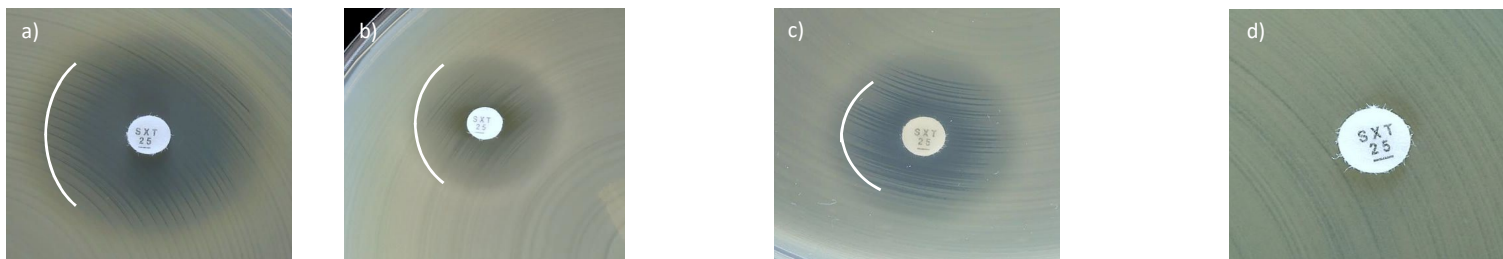
Пограничное значение МПК для категории Ч $\leq 0,001$ мг/л - произвольное, выходящее за пределы шкалы измерений пограничное значение (и соответствующее ему значение диаметра зоны подавления роста " $Ч \geq 50$ мм"), которое позволяет оценить микроорганизмы "дикого типа" (микроорганизмы, не имеющие фенотипически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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
 Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон (для цефидерокола см. http://www.eucast.org/guidance_documents/)
 Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
 Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, $18 \pm 2\text{ч}$
 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 (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
 Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
 Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
 Инкубация: Обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, $18 \pm 2\text{ч}$
 Учет результатов: Чашку Петри помещают сверху дном на темную поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете (дополнительные инструкции - см. ниже)).
 Контроль качества: *Escherichia coli* ATCC 25922

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч \leq	Р >	ЗТН		Ч \geq	Р <	ЗТН	
Цефидерокол	нд ¹	нд ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон, с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/). А. ФК-ФД пограничное значение для Ч изолятов ≤ 2 мг/л. Соответствующий диаметр зоны подавления роста (диск с цефидероколом 30 мкг) ≥ 20 мм.

Другие antimicrobные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч \leq	Р >	ЗТН		Ч \geq	Р <	ЗТН	
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹	0.001	4		1,25-23,75	50 ^А	16 ^{АВ}		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму. А. Внутри зоны подавления роста может наблюдаться рост, плотность которого может варьировать от легкой вуалеобразной до достаточно выраженной (см. рисунок под таблицей). В случае если край зоны можно определить, следует измерить диаметр по видимому краю, игнорируя рост внутри зоны. В. Резистентность к триметоприму-сульфаметоксазолу у <i>S. maltophilia</i> встречается редко и должна быть подтверждена одним из методов определения МПК.



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

а-с) Измерение проводится по внешнему краю зоны подавления роста. Измерьте диаметр зоны подавления роста по внешнему краю и оцените в соответствии с пограничными значениями.

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

Пояснение

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-лактамы соединения, включая карбапенемы. В подавляющем большинстве случаев изоляты *S. maltophilia* продуцируют аминогликозид-ацетил-трансферазу, а также имеют SmQng 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 antimicrobных 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 antimicrobных 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). Левифлоксацин 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. *Acinetobacter* spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон (для цефидерокола см. http://www.eucastrg.org/guidance_documents/)
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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Род *Acinetobacter* включает несколько видов. Наиболее часто из клинических образцов выделяются виды, входящие в группу *A. baumannii*, которая включает *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. dijkshoorniae* и *A. seifertii*. Другие виды: *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. ursingii* и *A. variabilis*.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч \leq	Р >	ЗТН		Ч \geq	Р <	ЗТН	
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	НД	НД			НД	НД		
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	-	-			-	-		
Флуоксациллин	-	-			-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон, с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/). А. ФК-ФД пограничное значение для Ч изолятов ≤ 2 мг/л. Соответствующий диаметр зоны подавления роста (диск с цефидероколом 30 мкг) ≥ 17 мм.
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	-	-			-	-		
Цефидерокол	НД ¹	НД ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим	-	-			-	-		
Цефокситин	-	-			-	-		
Цефподоксим	-	-			-	-		
Цеftarолин	-	-			-	-		
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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем	0.001	2		10	50	22		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация релебактама - 4 мг/л. 2/А. Бета-лактамазы, продуцируемые данными микроорганизмами, не модифицируют карбапенемы или не подавляются ингибиторами. Поэтому использование ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинического преимущества.
Эртапенем	-	-			-	-		
Имипенем	2	4		10	24	21		
Имипенем-релебактам ²	2 ¹	2 ¹		10-25	24	24		
Меропенем (кроме менингита)	2	8		10	21	15		
Меропенем (менингит)	2	2		10	21	21		
Меропенем-ваборбактам ²	Примечание ^А	Примечание ^А			Примечание ^А	Примечание ^А		

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

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

Аминогликозиды ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амикацин (системные инфекции)	(8) ¹	(8) ¹		30	(19) ^A	(19) ^A		1/A. Для терапии системных инфекций аминогликозиды должны использоваться в комбинации с другими активными препаратами. В таких случаях пограничные значения / ECOFF, приведенные в скобках, могут использоваться для разграничения между микроорганизмами, обладающими и не обладающими приобретенными механизмами резистентности. Для изолятов, не имеющих механизмов резистентности, в отчет необходимо включить комментарий: "Аминогликозиды часто назначаются в комбинации с другими препаратами для обеспечения их активности, или для расширения спектра. При системных инфекциях аминогликозиды должны назначаться в комбинации с другими активными препаратами". Дополнительную информацию см. www.eucast.org/guidance_documents/ .
Амикацин (источник инфекции - мочевые пути)	8	8		30	19	19		
Гентамицин (системные инфекции)	(4) ¹	(4) ¹		10	(17) ^A	(17) ^A		
Гентамицин (источник инфекции - мочевые пути)	4	4		10	17	17		
Нетилмицин	НД	НД			НД	НД		
Тобрамицин (системные инфекции)	(4) ¹	(4) ¹		10	(17) ^A	(17) ^A		
Тобрамицин (источник инфекции - мочевые пути)	4	4		10	17	17		

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

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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	-	-			-	-		
Миноциклин	НД	НД			НД	НД		
Тетрациклин	-	-			-	-		
Тигециклин	НД	НД			НД	НД		
Эравациклин	НД	НД			НД	НД		

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

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	-	-			-	-		
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 (<i>mcr-1</i> положительный) к колистину.
Даптомицин	-	-			-	-		2. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Фосфомицин в/в	-	-			-	-		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	-	-			-	-		А. Следует использовать метод определения МПК (только метод микроразведений в бульоне).
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Нитроксалин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Рифампицин	-	-			-	-		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Триметоприм-сульфаметоксазол ²	2	4		1,25-23,75	14	11		

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1; для фосфомидина 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, 35±1°C, 18±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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Пограничные значения применяются ко всем видам рода *Staphylococcus*, если нет дополнительных указаний:
 • Пограничные значения для *S. aureus* также применяются для оценки результатов определения чувствительности других коагулазоположительных стафилококков, если нет других указаний: *S. argenteus*, *S. schweitzeri*, *S. intermedius*, *S. pseudintermedius* и *S. coagulans* (предыдущее название *S. schleiferi* подвид *coagulans*).
 • Коагулозонегативные стафилококки включают: *S. capitis*, *S. cohnii*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. hyicus*, *S. lugdunensis*, *S. pettenkoferi*, *S. saprophyticus*, *S. schleiferi*, *S. sciuri*, *S. simulans*, *S. warneri* и *S. xylosus*. Для этих видов следует использовать пограничные значения, приведенные в строках с указанием "коагулозонегативные стафилококки", если нет других указаний.
 • Определение чувствительности *S. saccharolyticus* проводится в соответствии с правилами для грамположительных анаэробных бактерий (методология и пограничные значения).

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин, <i>S. aureus</i>	0,125 ¹	0,125 ¹		1 ЕД	26 ^{A,B}	26 ^{A,B}		1/А. Большинство <i>S. aureus</i> продуцируют пенициллиназу, а некоторые являются метициллинорезистентными. Оба механизма обеспечивают резистентность к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. <u>Изоляты</u> , чувствительные к бензилпенициллину и цефокситину, оцениваются как чувствительные ко всем пенициллинам. <u>Изоляты</u> , резистентные к бензилпенициллину, но чувствительные к цефокситину, являются чувствительными к ингибиторозащитным бета-лактамам, изоксазолилпенициллинам (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин и флулоксациллин) и нафциллину. Для препаратов, назначаемых перорально, следует учитывать возможность достижения необходимой экспозиции в очаге инфекции. <u>Изоляты</u> , резистентные к цефокситину, являются резистентными ко всем пенициллинам.
Бензилпенициллин, <i>S. lugdunensis</i>	0,125	0,125		1 ЕД	26	26		
Бензилпенициллин, коагулазонегативные стафилококки	Примечание ²	Примечание ²			Примечание ^с	Примечание ^с		
Ампициллин, <i>S. saprophyticus</i>	Примечание ^{2,3}	Примечание ^{2,3}		2	18 ^{C,D}	18 ^{C,D}		
Ампициллин-сульбактам	Примечание ^{1,2,3}	Примечание ^{1,2,3}			Примечание ^{A,C,D}	Примечание ^{A,C,D}		
Амоксициллин	Примечание ^{1,2,3}	Примечание ^{1,2,3}			Примечание ^{A,C,D}	Примечание ^{A,C,D}		
Амоксициллин-клавулановая кислота	Примечание ^{1,2,3}	Примечание ^{1,2,3}			Примечание ^{A,C,D}	Примечание ^{A,C,D}		
Пиперацillin	Примечание ^{1,2,3}	Примечание ^{1,2,3}			Примечание ^{A,C,D}	Примечание ^{A,C,D}		
Пиперацillin-тазобактам	Примечание ^{1,2,3}	Примечание ^{1,2,3}			Примечание ^{A,C,D}	Примечание ^{A,C,D}		
Тикарциллин	Примечание ^{1,2}	Примечание ^{1,2}			Примечание ^{A,C}	Примечание ^{A,C}		
Тикарциллин-клавулановая кислота	Примечание ^{1,2}	Примечание ^{1,2}			Примечание ^{A,C}	Примечание ^{A,C}		
Темоциллин	-	-			-	-		
Феноксиметилпенициллин, <i>S. aureus</i>	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^а	Примечание ^а		
Феноксиметилпенициллин, коагулазонегативные стафилококки	_2	_2			Примечание ^с	Примечание ^с		
Оксациллин (только скрининг),	НП	НП		1	20 ^E	20 ^E		
Оксациллин ⁴ другие стафилококки	Примечание ^{1,4}	Примечание ^{1,4}			Примечание ^а	Примечание ^а		
Клоксациллин	Примечание ^{1,2}	Примечание ^{1,2}			Примечание ^{A,C}	Примечание ^{A,C}		
Диклоксациллин	Примечание ^{1,2}	Примечание ^{1,2}			Примечание ^{A,C}	Примечание ^{A,C}		
Флулоксациллин	Примечание ^{1,2}	Примечание ^{1,2}			Примечание ^{A,C}	Примечание ^{A,C}		
Мецилинам перорально (пивмецилинам) (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
							2/С. Большинство коагулазонегативных стафилококков продуцируют пенициллиназу, а некоторые являются метициллинорезистентными. Оба механизма обеспечивают резистентность к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. В настоящее время нет надежных методов выявления продукции пенициллиназы у коагулазонегативных стафилококков. Но метициллинорезистентность выявляется с помощью теста с цефокситином. 3/Д. 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). 4. <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> и <i>S. saprophyticus</i> с МПК оксацилина >2 мг/л чаще всего являются резистентными к метициллину за счет наличия гена <i>mecA</i> или <i>mecC</i> . В некоторых случаях штаммы <i>S. aureus</i> , не обладающие устойчивостью, ассоциированной с <i>mec</i> -геном, имеют высокие значения МПК оксацилина. Такие штаммы получили название BORSA (borderline oxacillin resistant <i>S. aureus</i>). EUCAST не рекомендует проводить систематический скрининг для выявления BORSA. У коагулазонегативных стафилококков, кроме <i>S. saprophyticus</i> и <i>S. lugdunensis</i> , соответствующим критерием метициллинорезистентности является МПК оксацилина >0,25 мг/л. 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 осмотр границы зоны подавления роста и измерение ее диаметра (см. рисунок под таблицей). Край зоны подавления роста следует оценивать в проходящем свете (поднести чашку к источнику света). Если диаметр зоны подавления роста < 26 мм, изолят расценивается как резистентный. Если диаметр зоны ≥26 мм и край зоны четкий, изолят оценивается как резистентный. Если край зоны подавления роста нечеткий, изолят оценивается как чувствительный. Если результат неопределенный, изолят оценивается как резистентный. Тесты, основанные на использовании хромогенных цефалоспоринов, не обеспечивают получения достоверных результатов выявления стафилококковых пенициллиназ. Е. Скрининг метициллинорезистентности у <i>S. pseudintermedius</i> и <i>S. schleiferi</i> .	

Цефалоспорины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор ²	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		<p>1/А. Чувствительность стафилококков к цефалоспоридам оценивается на основании результатов определения чувствительности к цефокситину, за исключением цефиксима, цефтазида, цефтазида-авибактама, цефтибутена и цефтолозана-тазобактама, для которых не установлены пограничные значения, так как эти препараты не используются для терапии стафилококковых инфекций. Для препаратов, назначаемых перорально, следует учитывать возможность достижения необходимой экспозиции в очаге инфекции. Чувствительность метициллиночувствительных стафилококков к цефотаксиму и цефтриаксону, следует оценить как "Чувствительные при увеличенной экспозиции" (У). Некоторые метициллинорезистентные изоляты <i>S. aureus</i> чувствительны к цефтаролину и цефтобипролу. См. Примечание 6/D и 7/F.</p> <p>2. См. табл. "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 резистентности 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/С. Для <i>S. pseudintermedius</i> и <i>S. schleiferi</i> скрининг с цефокситином является менее надежным предиктором метициллинорезистентности, чем у других стафилококков. Для скрининга метициллинорезистентности следует использовать скрининг с диском, содержащим 1 мкг оксациллина, и следующие пограничные значения: Ч≥20 мм, Р<20 мм.</p> <p>6/D. Метициллиночувствительные изоляты оцениваются как чувствительные к цефтаролину без дополнительного определения чувствительности.</p> <p>7/Е. Резистентные изоляты встречаются редко.</p> <p>8/F. Метициллиночувствительные 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>
Цефадроксил	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Цефалексин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Цефазолин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Цефепим	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Цефидерокол	-	-			-	-		
Цефотаксим ²	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Цефокситин (только скрининг), <i>S. aureus</i> и коагулазонегативные стафилококки, кроме <i>S. epidermidis</i>	Примечание ^{1,4}	Примечание ^{1,4}		30	22 ^{А,В}	22 ^{А,В}		
Цефокситин (только скрининг) <i>S. epidermidis</i>	Примечание ¹	Примечание ¹		30	25 ^{А,В}	25 ^{А,В}	25-27	
Цефокситин (только скрининг), <i>S. pseudintermedius</i> , <i>S. schleiferi</i>	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Цефподоксим	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Цефтаролин, <i>S. aureus</i> (по всем показаниям, кроме пневмонии)	1 ^В	2 ^{Б,7}	1	5	20 ^Д	17 ^{Д,Е}	19-20	
Цефтаролин, <i>S. aureus</i> (пневмония)	1 ^В	1 ^В	1	5	20 ^Д	20 ^Д	19-20	
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	-	-			-	-		
Цефтобипрол, <i>S. aureus</i>	2 ^В	2 ^В	2	5	17 ^Г	17 ^Г	16-17	
Цефтолозан-тазобактам	-	-			-	-		
Цефтриаксон ²	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Цефураксим в/в	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Цефураксим перорально	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		

Карбапенемы ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		<p>1/А. Чувствительность стафилококков к карбапенемам оценивается на основании их чувствительности к цефокситину.</p>
Эртапенем	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Имипенем	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Имипенем-релебактам	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Меропенем	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		
Меропенем-ваборбактам	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ¹		

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

Фторхинолоны ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин, <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50 ^А	21 ^А		<p>1. Национальные рекомендации по определению чувствительности в ряде стран содержат пограничные значения для некоторых других фторхинолонов (например, пефлоксацин и эноксацин).</p> <p>2/D. Так как офлоксацин имеет более низкую активность по сравнению с другими фторхинолонами при лечении системных инфекций, вызванных стафилококками, пограничные значения для оценки чувствительности к офлоксацину были удалены. Для оценки активности офлоксацина для топического применения см. таблицу "Топические антимикробные препараты".</p> <p>А. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать ДДМ с норфлоксацином. Примечание С.</p> <p>В. Диско-диффузионный метод еще не разработан. Следует использовать один из методов определения МПК.</p> <p>С. Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, также оцениваются как чувствительные к моксифлоксацину и "чувствительные при увеличенной экспозиции" (У) к ципрофлоксацину и левофлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к норфлоксацину, следует определять чувствительность к каждому препарату.</p>
Ципрофлоксацин, коагулазонегативные стафилококки	0,001	1		5	50 ^А	24 ^А		
Делафлоксацин <i>S. aureus</i>	0,25	0,25			Примечание ^В	Примечание ^В		
Делафлоксацин, <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50 ^А	22 ^А		
Левофлоксацин, коагулазонегативные стафилококки	0,001	1		5	50 ^А	24 ^А		
Моксифлоксацин, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	25 ^А	25 ^А		
Моксифлоксацин, коагулазонегативные стафилококки	0,25	0,25		5	28 ^А	28 ^А		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин (только скрининг)	НП	НП		10	17 ^С	Примечание ^С		
Офлоксацин	Примечание ^В	Примечание ^В		5	Примечание ^В	Примечание ^В		

Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амикацин ² , <i>S. aureus</i>	(8) ¹	(8) ¹		30	(18) ^А	(18) ^А	16-19	<p>1/A. Для терапии системных инфекций аминогликозиды должны использоваться в комбинации с другими активными препаратами. В таких случаях пограничные значения / ECOFF, приведенные в скобках, могут использоваться для разграничения между микроорганизмами, обладающими и не обладающими приобретенными механизмами резистентности. Для изолятов, не имеющих механизмов резистентности, в отчет необходимо включить комментарий: "Аминогликозиды часто назначаются в комбинации с другими препаратами для обеспечения их активности или для расширения спектра. При системных инфекциях аминогликозиды должны назначаться в комбинации с другими активными препаратами". Дополнительную информацию см. www.eucast.org/guidance_documents/.</p> <p>2. Наиболее надежный метод выявления резистентности к амикацину - определение чувствительности к канамицину (МПК > 8мг/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) ¹	(8) ¹		30	(22) ^А	(22) ^А		
Гентамицин, <i>S. aureus</i>	(1) ¹	(1) ¹		10	(18) ^А	(18) ^А		
Гентамицин, коагулазонегативные стафилококки	(1) ¹	(1) ¹		10	(22) ^А	(22) ^А		
Нетилимицин	НД	НД			НД	НД		
Тобрамицин, <i>S. aureus</i>	(1) ¹	(1) ¹		10	(22) ^А	(22) ^А		
Тобрамицин, коагулазонегативные стафилококки	(1) ¹	(1) ¹		10	(22) ^А	(22) ^А		

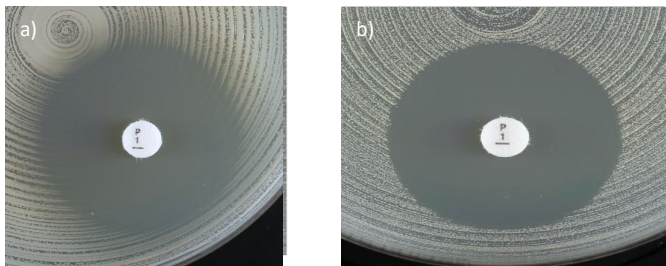
Гликопептиды и липопептиды ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин ²	0,125 ^{3,4}	0,125 ³			Примечание ^а	Примечание ^а		1. Результаты определения МПК гликопептидов зависят от используемого метода. МПК гликопептидов следует определять методом микроразведений в бульоне (ISO 20776-1). МПК ванкомицина 2 мг/л – является границей распределения популяции "дикого типа". Клиническая эффективность терапии инфекций, вызванных такими штаммами, может быть сниженной. 2. Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. 3. Для определения МПК среда должна содержать полисорбат-80 (в конечной концентрации 0,002% для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя. 4. Изоляты <i>S. aureus</i> , чувствительные к ванкомицину, следует оценивать как чувствительные к далбаванцину и оритаванцину. 5. Изоляты MRSA, чувствительные к ванкомицину, следует оценивать как чувствительные к телаванцину. А. ДДМ не позволяет получить достоверный результат. На основании результатов ДДМ нельзя отличить изоляты "дикого типа" от изолятов, резистентность которых не связана с наличием гена vanA.
Оритаванцин ² , <i>S. aureus</i>	0,125 ^{3,4}	0,125 ³			Примечание ^а	Примечание ^а		
Тейкоплагин ² , <i>S. aureus</i>	2	2			Примечание ^а	Примечание ^а		
Тейкоплагин ² , коагулазонегативные стафилококки	4	4			Примечание ^а	Примечание ^а		
Телаванцин ² , MRSA	0,125 ^{3,5}	0,125 ³			Примечание ^а	Примечание ^а		
Ванкомицин ² , <i>S. aureus</i>	2	2			Примечание ^а	Примечание ^а		
Ванкомицин ² , коагулазонегативные стафилококки	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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин	1 ¹	2 ¹			Примечание ^а	Примечание ^а		1/А. Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину. 2. Индуцибельная резистентность к клиндамицину может быть выявлена при обнаружении антагонизма между клиндамицином и макролидами. Если антагонизм не выявлен, изолят оценивается в соответствии с клиническими пограничными значениями. 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". В. Для выявления антагонизма (D-феномена) следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12-20 мм между краями дисков. С. При выявлении нечувствительных изолятов диско-диффузионным методом необходимо подтвердить результат одним из методов определения МПК.
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)		ЗТН	Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон		ЗТН	Примечания
	Ч ≤	Р >			Ч ≥	Р <		
Доксициклин	1 ¹	2 ¹			Примечание ^а	Примечание ^а		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>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.</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. Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования.</p> <p>В. Если изоляты MRSA при выполнении ДДМ оцениваются как Ч, для подтверждения результата следует определить МПК.</p>
Миноциклин	0,5 ¹	0,5 ¹		30	23 ^А	23 ^А		
Тетрациклин	1 ¹	2 ¹		30	22 ^А	19 ^А		
Тигециклин ²	0,5 ³	0,5 ³		15	19	19		
Эравакилин, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		20	20 ^В	20 ^В		

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

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)		ЗТН	Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон		ЗТН	Примечания
	Ч ≤	Р >			Ч ≥	Р <		
Хлорамфеникол	8	8		30	18	18		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <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 даптомицина среда должна содержать Ca²⁺ (для метода микроразведений в бульоне - в конечной концентрации 50 мг/л; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя.</p> <p>3. Референтный метод определения чувствительности к фосфомицину - метод разведений в агаре. Среда для определения МПК должна содержать глюкозо-6-фосфат (в конечной концентрации 25 мг/л). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя.</p> <p>4. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.</p> <p>А. Следует использовать метод определения МПК.</p>
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин ¹	1 ²	1 ²			Примечание ^а	Примечание ^а		
Фосфомицин в/в	32 ³	32 ³			Примечание ^а	Примечание ^а		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	1	1		10	24	24		
Лефамулин, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	23	23		
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)	4	4		5	14	14		
Триметоприм-сульфаметоксазол ⁴	2	4		1,25-23,75	17	14		



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

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
 Питательная среда: бульон Муллера-Хинтона
 Инкулюм: 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: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

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

Род *Enterococcus* включает несколько видов. Наиболее часто из клинических образцов выделяются виды *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. gallinarum*, *E. hirae*, *E. mundtii* и *E. raffinosus*. Если не указано иное, то пограничные значения применяются ко всем видам рода *Enterococcus*.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	-	-			-	-		1. Пограничные значения аминопенициллинов для энтерококков установлены для внутривенного применения. Пероральная терапия имеет значение только при неосложненных инфекциях мочевых путей. 2/А. Чувствительность к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину и их комбинациям с ингибиторами бета-лактамаз определяется на основании чувствительности к ампициллину. Резистентность к ампициллину у <i>E. faecalis</i> встречается редко (необходимо подтверждение МПК), но часто встречается у <i>E. faecium</i> . 3. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама - 4 мг/л. 4. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л.
Ампициллин ¹	4 ²	8 ²		2	10 ^А	8 ^А		
Ампициллин-сульбактам ¹	4 ^{2,3}	8 ^{2,3}			Примечание ^А	Примечание ^А		
Амоксициллин ¹	4 ²	8 ²			Примечание ^А	Примечание ^А		
Амоксициллин-клавулановая кислота ¹	4 ^{2,4}	8 ^{2,4}			Примечание ^А	Примечание ^А		
Пиперациллин	Примечание ²	Примечание ²			Примечание ^А	Примечание ^А		
Пиперациллин-тазобактам	Примечание ²	Примечание ²			Примечание ^А	Примечание ^А		
Тикарциллин	-	-			-	-		
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-			-	-		
Темоциллин	-	-			-	-		
Феноксиметилпенициллин	-	-			-	-		
Оксациллин	-	-			-	-		
Клоксациллин	-	-			-	-		
Диклоксациллин	-	-			-	-		
Флуклоксациллин	-	-			-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		

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

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

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин (только при неосложненных ИМП)	4	4		5	15 ^А	15 ^А		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>1/В. Пограничные значения для <i>Enterococcus</i> spp. и моксифлоксацина не установлены. Однако моксифлоксацин используется перорально в ступенчатой терапии эндокардитов, вызванных <i>Enterococcus</i> spp. Для скрининга наличия механизмов резистентности используется диско-диффузионный метод скрининга с норфлоксацином или МПК моксифлоксацина (ЕСOFF 1 мг/л). Если результат скрининга отрицательный, изолят оценивается как "дикий тип" или "не имеющий механизмов резистентности к фторхинолонам"; нельзя оценивать изолят как "чувствительный к моксифлоксацину".</p> <p>А. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать ДДМ с норфлоксацином. См. Примечание С.</p> <p>С. Чувствительность к ципрофлоксацину и левофлоксацину определяется на основании их чувствительности к норфлоксацину. Моксифлоксацин - см. Примечание 1/В.</p>
Делафлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Левофлоксацин (только при неосложненных ИМП)	4	4		5	15 ^А	15 ^А		
Моксифлоксацин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^В	Примечание ^В		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин (только скрининг)	НП	НП		10	12 ^С	12 ^С		
Офлоксацин	-	-			-	-		

Аминогликозиды ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амикацин	Примечание ²	Примечание ²			Примечание ^А	Примечание ^А		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>1. <i>Enterococcus</i> spp. 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.</p> <p>2/А. Для скрининга резистентности высокого уровня к аминогликозидам (HLAR) используется гентамицин.</p> <p>Отрицательный результат: МПК гентамицина ≤128 мг/л или диаметр зоны подавления роста ≥8 мм. Такие изоляты относятся к "дикому типу" и характеризуются природной резистентностью низкого уровня к гентамицину. Это правило не всегда применимо для других аминогликозидов. Если такие изоляты являются чувствительными к пенициллинам или гликопептидам, возможен синергизм между гентамицином и пенициллинами или гликопептидами.</p> <p>Положительный результат: МПК гентамицина >128 мг/л или диаметр зоны подавления роста <8 мм, что свидетельствует о наличии у изолята резистентности высокого уровня к гентамицину и другим аминогликозидам, за исключением стрептомицина, чувствительность к которому, при необходимости, следует определять отдельно (см. Примечание 3/В). В этом случае синергизма с пенициллинами или гликопептидами не наблюдается.</p> <p>3/В. Изоляты с высоким уровнем резистентности к гентамицину могут не обладать резистентностью высокого уровня к стрептомицину.</p> <p>Отрицательный результат: Изоляты с МПК стрептомицина ≤512 мг/л или диаметром зоны подавления роста ≥14 мм. Это изоляты "дикого типа" резистентности к стрептомицину, характеризующиеся природной резистентностью низкого уровня. Синергизм с пенициллинами или гликопептидами возможен в отношении изолятов, чувствительных к пенициллинам или гликопептидам.</p> <p>Положительный результат: Изоляты с МПК стрептомицина >512 мг/л или диаметром зоны подавления роста <14 мм. Это изоляты с высоким уровнем резистентности к стрептомицину. В этом случае синергизма с пенициллинами или гликопептидами не наблюдается.</p>
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		

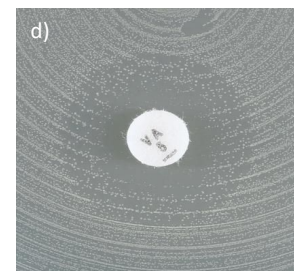
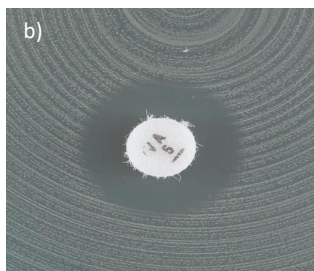
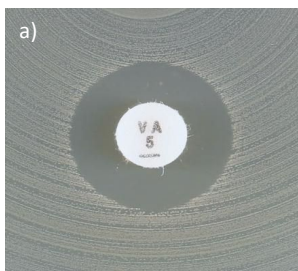
Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметра зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин	НД	НД			НД	НД		А. Для чувствительных к ванкомицину <i>Enterococcus</i> spp. характерно формирование четкого края зоны подавления роста и отсутствие изолированных колоний в зоне подавления роста. Необходимо осмотреть край зоны подавления роста в проходящем свете (поднести чашку к источнику света). При выявлении нечеткого края зоны подавления роста, изолированных колоний внутри зоны, а также в случае любых сомнений следует выполнить подтверждающий тест методом ПЦР или оценить изолят как резистентный. (см. рисунок внизу таблицы), даже если диаметр зоны подавления роста ≥ 12 мм. Заключение о чувствительности изолята к ванкомицину может быть сделано только после 24 ч инкубации.
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 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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин	-	-			-	-		
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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	-	-			-	-		1. Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. 2. Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования.
Миноциклин	-	-			-	-		
Тетрациклин	-	-			-	-		
Тигециклин ¹ , <i>E. faecalis</i>	0,25 ²	0,25 ²		15	20	20		
Тигециклин ¹ , <i>E. faecium</i>	0,25 ²	0,25 ²		15	22	22		
Эравациклин, <i>E. faecalis</i>	0,125	0,125		20	22	22		
Эравациклин, <i>E. faecium</i>	0,125	0,125		20	24	24		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	4	4		10	20	20		
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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	-	-			-	-		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Более подробная информация - см. http://eucast.org/guidance_documents/ . 2/А. Лефамулин не обладает достаточной активностью в отношении <i>E. faecalis</i> . Для <i>E. faecium</i> для разграничения изолятов "дикого типа" и "недикого типа" следует использовать ECOFF 0,5 мг/л. 3/В. Активность триметоприма и триметоприма-сульфаметоксазола в отношении энтерококков не ясна, и невозможно предсказать клинический исход. ECOFF для разграничения изолятов "дикого типа" и "недикого типа" для <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium</i> составляет 1 мг/л, с соответствующим диаметром зон подавления роста ECOFF - 21 мм для триметоприма и 23 мм для триметоприма-сульфаметоксазола. 3. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Колистин	-	-			-	-		
Далтомицин ¹	НД	НД			НД	НД		
Фосфомицин в/в	-	-			-	-		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	Примечание ²	Примечание ²			Примечание ^А	Примечание ^А		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП), <i>E. faecalis</i>	64	64		100	15	15		
Нитроксолин (только при неосложненных ИМП)	НД	НД			НД	НД		
Рифампицин	-	-			-	-		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	Примечание ³	Примечание ³		5	Примечание ^В	Примечание ^В		
Триметоприм-сульфаметоксазол ³	Примечание ³	Примечание ³		1,25-23,75	Примечание ^В	Примечание ^В		



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

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

б-д) Нечеткая (размытая) граница зоны подавления роста или колонии внутри зоны. Подтвердите результат с помощью ПЦР или оцените изолят как резистентный, даже если диаметр зоны подавления роста ≥ 12 мм.

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Данная группа бактерий включает много видов, которые группируются следующим образом:

- Группа А: *S. pyogenes*
 - Группа В: *S. agalactiae*
 - Группа С: *S. dysgalactiae* (а также более редко встречающийся вид *S. equi*)
 - Группа G: *S. dysgalactiae* and *S. canis*
- S. dysgalactiae* включает подвиды *equisimilis* и *dysgalactiae*, *S. equi* включает подвиды *equi* и *zooepidemicus*.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин (кроме менингита)²	0,25	0,25		1 ЕД	18	18		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 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 изоксазолилпенициллинам у стрептококков группы В. 2. Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. 3. Стрептококки групп А, В, С и G не продуцируют бета-лактамазы. Назначение ингибиторозащитных бета-лактамов не имеет клинических преимуществ.
Бензилпенициллин (менингит)²,	0,125	0,125		1 ЕД	19	19		
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	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		
Стрептококки групп А, С и G								
Оксациллин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		
Стрептококки групп А, С и G								
Клоксациллин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		
Стрептококки групп А, С и G								
Диклоксациллин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		
Стрептококки групп А, С и G								
Флуоксациллин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		
Стрептококки групп А, С и G								
Метициллин перорально (пивмециллином) (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		

Цефалоспорины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1/А. Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к цефалоспорином оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину. 2. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не имеет клинических преимуществ.
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		
Цефидерокол	НД	НД			НД	НД		
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		
Цефокситин	НД	НД			НД	НД		
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 ²	НД	НД			НД	НД		
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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1/А. Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к карбапенемам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину. 2/В. Стрептококки групп А, В, С и G не продуцируют бета-лактамазы. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не имеет клинических преимуществ.
Эртапенем	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		
Имипенем	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		
Имипенем-релебактам ²	Примечание ²	Примечание ²			Примечание ^В	Примечание ^В		
Меропенем	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		
Меропенем-ваборбактам ²	Примечание ²	Примечание ²			Примечание ^В	Примечание ^В		

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

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

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

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин ¹	0,125 ^{2,3}	0,125 ²			Примечание ^А	Примечание ^А		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <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 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 оригаванцину.</p> <p>А. Критерии оценки ДДМ не определены. Следует использовать методы определения МПК.</p> <p>В. Изоляты "недидкого типа" были недоступны при установлении пограничных значений диаметра зон подавления роста.</p>
Оригаванцин ¹	0,25 ^{2,3}	0,25 ²			Примечание ^А	Примечание ^А		
Тейкопланин ¹	2	2		30	15 ^В	15 ^В		
Телаванцин	НД	НД			НД	НД		
Ванкомицин ¹	2	2		5	13 ^В	13 ^В		

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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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 тетрациклинорезистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определения МПК. 2. Не чувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. 3. Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования.
Миноциклин	0,5 ¹	0,5 ¹		30	23 ^А	23 ^А		
Тетрациклин	1 ¹	2 ¹		30	23 ^А	20 ^А		
Тигециклин ²	0,125 ³	0,125 ³		15	19	19		
Эравациклин	НД	НД			НД	НД		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания 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 >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид ¹	2	2		10	19	19		1. Не чувствительные 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.
Тедизолид ¹	0,5 ²	0,5		2	18 ^А	18 ^А		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	8	8		30	19	19		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <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 даптомицина среда должна содержать Ca²⁺ (для метода микроразведений в бульоне - в конечной концентрации 50 мг/л; метод разведений в агаре не валидирован). При использовании коммерческих систем необходимо следовать инструкциям производителя.</p> <p>3. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.</p> <p>А. Следует использовать один из методов определения МПК.</p>
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин ¹	1 ²	1 ²			Примечание ^а	Примечание ^а		
Фосфомицин в/в	-	-			-	-		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	НД	НД			НД	НД		
Лефамулин	НД	НД			НД	НД		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин (только при осложненных 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 2.9. *Streptococcus pneumoniae*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β -НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35 \pm 1 $^{\circ}$ C, 18 \pm 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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 кровяного агара или 1,0 - с шоколадного агара
Инкубация: 5% CO₂, 35 \pm 1 $^{\circ}$ C, 18 \pm 2ч
Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45 $^{\circ}$ (учет в отраженном свете), снимают крышку. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч \leq	Р >	ЗТН		Ч \geq	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин (инфекции кроме менингита)³	0,06 ¹	2 ¹			Примечание ^A	Примечание ^A		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1/А. Скрининг с диском с оксациллином 1 мкг или определение МПК бензилпенициллина следует использовать для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥ 20 мм или МПК бензилпенициллина $\leq 0,06$ мг/л) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамам препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования, за исключением цефалора, который, при необходимости сообщения результата, должен быть оценен, как "чувствительный при увеличенной экспозиции" (У). При положительном результате скрининга (зона подавления роста <20 мм или МПК бензилпенициллина >0,06 мг/л) - см. схему внизу страницы. 2. Пограничные значения пенициллинов, кроме указанных в строке "Бензилпенициллин (менингит)", применимы для изолятов, выделенных при всех типах инфекций, кроме менингита. 3. Назначение ингибиторозащитных бета-лактамов не обеспечивает клинического преимущества. 4/С. Чувствительность оценивается по ампициллину (для инфекций кроме менингита). 5. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л. В. Если зона подавления роста вокруг диска с оксациллином <20 мм или МПК >0,06 мг/л, следует определить МПК. D. Для определения чувствительности используется метод определения МПК или ДДМ с ампициллином 2 мкг и пограничные значения диаметра зон подавления роста: Ч ≥ 22 мм, Р <19 мм. E. Правила интерпретации результатов скрининга с оксациллином - см. схему внизу страницы.
Бензилпенициллин (менингит)	0,06 ¹	0,06 ¹		2	22 ^A	16 ^A		
Ампициллин (кроме менингита)	0,5 ¹	2 ¹			Примечание ^{A,B}	Примечание ^{A,B}		
Ампициллин (менингит)	0,5 ¹	0,5 ¹			Примечание ^{A,B}	Примечание ^{A,B}		
Ампициллин-сульбактам³	Примечание ^{1,A}	Примечание ^{1,A}			Примечание ^{A,C}	Примечание ^{A,C}		
Амоксициллин в/в (кроме менингита)	Примечание ^{1,A}	Примечание ^{1,A}			Примечание ^{A,C}	Примечание ^{A,C}		
Амоксициллин в/в (менингит)	0,5 ¹	0,5 ¹			Примечание ^{A,B}	Примечание ^{A,B}		
Амоксициллин перорально	0,5 ¹	1 ¹			Примечание ^{A,D}	Примечание ^{A,D}		
Амоксициллин-клавулановая кислота в/в³	Примечание ^{1,A}	Примечание ^{1,A}			Примечание ^{A,C}	Примечание ^{A,C}		
Амоксициллин-клавулановая кислота перорально³	0,5 ^{1,5}	1 ^{1,5}			Примечание ^{A,D}	Примечание ^{A,D}		
Пиперациллин	Примечание ^{1,B}	Примечание ^{1,B}			Примечание ^{A,C}	Примечание ^{A,C}		
Пиперациллин-тазобактам³	Примечание ^{1,A}	Примечание ^{1,A}			Примечание ^{A,C}	Примечание ^{A,C}		
Тикарциллин	-	-			-	-		
Тикарциллин-клавулановая кислота	-	-			-	-		
Темоциллин	-	-			-	-		
Феноксиметилпенициллин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^A	Примечание ^A		
Оксациллин (только скрининг)	НП	НП		1	20 ^E	Примечание ^B		
Клоксациллин	-	-			-	-		
Диклоксациллин	-	-			-	-		
Флуоксациллин	-	-			-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		

Цефалоспорины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	0,001	0,5		30	50	28		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>1/А. Скрининг с диском с оксациллином 1 мкг или определение МПК бензилпенициллина следует использовать для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥20 мм или МПК бензилпенициллина ≤0,06 мг/л) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамам препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования, за исключением цефаклора, который, при необходимости сообщения результата, должен быть оценен, как "чувствительный при увеличенной экспозиции" (У). При положительном результате скрининга (зона подавления роста <20 мм или МПК бензилпенициллина >0,06 мг/л) - см. схему внизу страницы.</p> <p>В. Если зона подавления роста вокруг диска с оксациллином <20 мм или МПК >0,06 мг/л, следует определить МПК.</p>
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	1	2			Примечание ^А	Примечание ^А		
Цефидерокол	НД	НД			НД	НД		
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим (кроме менингита)	0,5	2			Примечание ^А	Примечание ^А		
Цефотаксим (менингит)	0,5	0,5			Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}		
Цефокситин	НД	НД			НД	НД		
Цефподоксим	0,25	0,5			Примечание ^А	Примечание ^А		
Цефтаролин	0,25	0,25			Примечание ^А	Примечание ^А		
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	-	-			-	-		
Цефтобипрол	0,5	0,5			Примечание ^А	Примечание ^А		
Цефтолозан-тазобактам	-	-			-	-		
Цефтриаксон (кроме менингита)	0,5	2			Примечание ^А	Примечание ^А		
Цефтриаксон (менингит)	0,5	0,5			Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}		
Цефуроским в/в	0,5	1			Примечание ^А	Примечание ^А		
Цефуроским перорально	0,25	0,5			Примечание ^А	Примечание ^А		

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

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

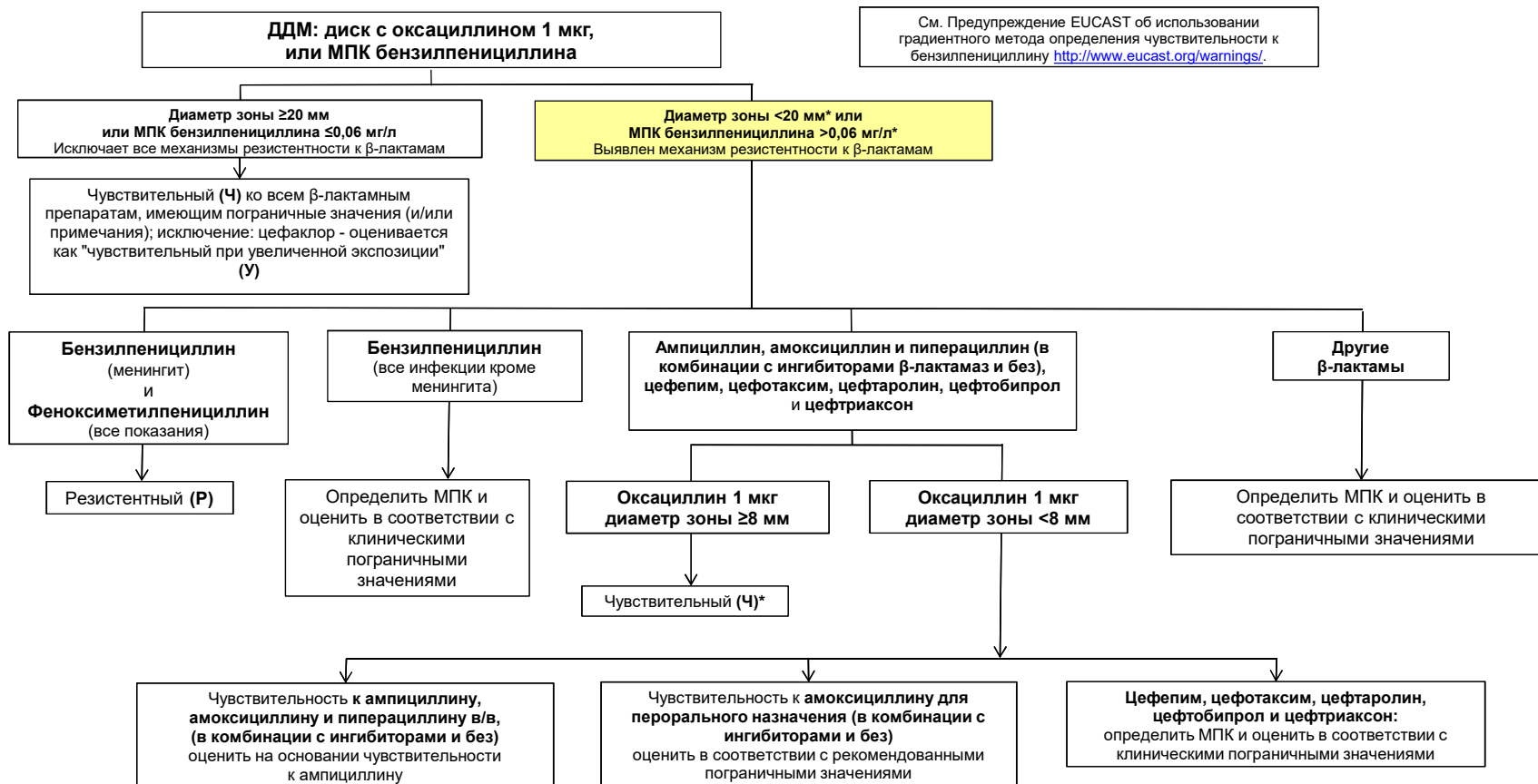
Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	-	-			-	-		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами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

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

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин	НД	НД			НД	НД		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <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>А. Изоляты "недикого типа" были недоступны при установлении пограничных значений диаметра зон подавления роста.</p>
Оритаванцин	НД	НД			НД	НД		
Тейкопланин ¹	2	2		30	17 ^А	17 ^А		
Телаванцин	НД	НД			НД	НД		
Ванкомицин ¹	2	2		5	16 ^А	16 ^А		

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин	0,25 ¹	0,5 ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>1/А. Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.</p> <p>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.</p> <p>В. Для выявления антагонизма (D-феномена) следует расположить диски с эритромицином и клиндамицином рядом на расстоянии 12-16 мм между краями дисков.</p>
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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	1 ¹	2 ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 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 тетрациклинорезистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определения МПК.
Миноциклин	0,5 ¹	0,5 ¹		30	24 ^А	24 ^А		
Тетрациклин	1 ¹	2 ¹		30	25 ^А	22 ^А		
Тигециклин	НД	НД			НД	НД		
Эравациклин	НД	НД			НД	НД		
Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	2	2		10	22	22		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Тедизолид	НД	НД			НД	НД		
Другие antimicrobные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	8	8		30	21	21		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Применение хлорамфеникола при менингите - см. Таблицу "Режимы дозирования". 2. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин	НД	НД			НД	НД		
Фосфомицин в/в	НД	НД			НД	НД		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	0,5	0,5		5	12	12		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Нитросолин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Рифампицин	0,125	0,5		5	22	17		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Триметоприм-сульфаметоксазол ²	1	2		1,25-23,75	13	10		

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

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

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

При эндокардитах следует пользоваться пограничными значениями для группы зеленеющих 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% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5x10⁵ КОЕ/мл
Инкаубация: 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% лизированной дефибрированной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкаубация: 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), снимают крышку. 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, см. Таблицы 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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	0,25	2		1 ЕД	18	12		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1/А. Определение чувствительности к бензилпенициллину (ДДМ или МПК) используется для скрининга резистентности к бета-лактамам у стрептококков группы Viridans. Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину, должны рассцениваться как чувствительные к бета-лактамам препаратом, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания). Для нечувствительных изолятов необходимо определять чувствительность к конкретному препарату. 2. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинических преимуществ. 3/В. Если результат скрининга с бензилпенициллином отрицательный (диаметр зоны подавления роста ≥18 мм, МПК ≤0,25 мг/л), чувствительность оценивается на основании чувствительности к бензилпенициллину или ампициллину. При положительном результате скрининга с бензилпенициллином (диаметр зоны подавления роста <18 мм, МПК >0,25 мг/л), чувствительность оценивается на основании чувствительности к ампициллину.
Бензилпенициллин (только скрининг)	0,25 ¹	Примечание ¹		1 ЕД	18 ^А	Примечание ^А		
Ампициллин	0,5	2		2	21	15		
Ампициллин-сульбактам ²	Примечание ^{1,3}	Примечание ^{1,3}			Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}		
Амоксициллин	0,5	2			Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}		
Амоксициллин-клавулановая кислота ²	Примечание ^{1,3}	Примечание ^{1,3}			Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}		
Пиперациллин	Примечание ^{1,3}	Примечание ^{1,3}			Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}		
Пиперациллин-тазобактам ²	Примечание ^{1,3}	Примечание ^{1,3}			Примечание ^{А,В}	Примечание ^{А,В}		
Тикарциллин	НД	НД			НД	НД		
Тикарциллин-клавулановая кислота ²	НД	НД			НД	НД		
Темоциллин	-	-			-	-		
Феноксиметилпенициллин	НД	НД			НД	НД		
Оксациллин	-	-			-	-		
Клоксациллин	-	-			-	-		
Диклоксациллин	-	-			-	-		
Флуоксациллин	-	-			-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>1. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинических преимуществ.</p> <p>А. Определение чувствительности к бензилпенициллину (ДДМ или МПК) используется для скрининга резистентности к бета-лактамам у стрептококков группы Viridans. См. Примечание 1/А в строке "Пенициллины".</p>
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	0,5	0,5		30	25 ^А	25 ^А		
Цефидерокол	НД	НД			НД	НД		
Цефиксим	-	-			-	-		
Цефотаксим	0,5	0,5		5	23 ^А	23 ^А		
Цефокситин	НД	НД			НД	НД		
Цефподоксим	-	-			-	-		
Цефтаролин	-	-			-	-		
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	-	-			-	-		
Цефтобипрол	-	-			-	-		
Цефтолозан-газобактам ¹ , <i>S. anginosus</i> group	НД	НД			НД	НД		
Цефтриаксон	0,5	0,5		30	27 ^А	27 ^А		
Цефуросим в/в	0,5	0,5		30	26 ^А	26 ^А		
Цефуросим перорально	-	-			-	-		

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем	1	1			Примечание ^А	Примечание ^А		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация релбактама - 4 мг/л.</p> <p>2/В. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинических преимуществ.</p> <p>А. Определение чувствительности к бензилпенициллину (ДДМ или МПК) используется для скрининга резистентности к бета-лактамам у стрептококков группы Viridans. См. Примечание 1/А в разделе "Пенициллины".</p>
Эртапенем	0,5	0,5			Примечание ^А	Примечание ^А		
Имипенем	2	2			Примечание ^А	Примечание ^А		
Имипенем-релебактам ²	2 ¹	2 ¹			Примечание ^{ВБ}	Примечание ^{ВБ}		
Меропенем	2	2			Примечание ^А	Примечание ^А		
Меропенем-ваборбактам ²	Примечание ²	Примечание ²			Примечание ^В	Примечание ^В		

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	-	-			-	-		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Делафлоксацин, группа <i>S. anginosus</i>	0,03	0,03			Примечание ^А	Примечание ^А		1/В. Пограничные значения для стрептококков группы Viridans и моксифлоксацина не установлены. Однако, моксифлоксацин используется перорально в ступенчатой терапии эндокардитов, вызванных бактериями данной группы. Для скрининга наличия механизмов резистентности используется определение МПК моксифлоксацина (ЕСOFF 0,5 мг/л). Если результат скрининга отрицательный, изолят оценивается как "дикий тип" или "не имеющий механизмов резистентности к фторхинолонам"; нельзя оценивать изолят как "чувствительный к моксифлоксацину". А. Диско-диффузионный метод еще не разработан. Используйте один из методов определения МПК.
Левифлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Моксифлоксацин	Примечание ^А	Примечание ^А			Примечание ^В	Примечание ^В		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Офлоксацин	-	-			-	-		

Аминогликозиды ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амикацин	Примечание ²	Примечание ²			-	-		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Зеленеющие стрептококки природно резистентны к аминогликозидам. Монотерапия аминогликозидами является неэффективной. В отношении изолятов зеленеющих стрептококков без приобретенной резистентности высокого уровня к аминогликозидам высока вероятность синергизма между аминогликозидами и пенициллинами или гликопептидами. Поэтому следует различать природную резистентность и приобретенную резистентность высокого уровня. 2. Гентамицин используется для скрининга резистентности высокого уровня к аминогликозидам (HLAR). Отрицательный результат: МПК гентамицина ≤128 мг/л. Такие изоляты относятся к "дикому типу" и характеризуются природной резистентностью низкого уровня к гентамицину. Это правило не всегда применимо для других аминогликозидов. Если такие изоляты являются чувствительными к пенициллину или гликопептидам, возможен синергизм между гентамицином и пенициллинами или гликопептидами. Положительный результат: МПК гентамицина >128 мг/л, что свидетельствует о резистентности высокого уровня к гентамицину и другим аминогликозидам, за исключением стрептомицина. В этом случае синергизма с пенициллинами или гликопептидами не наблюдается.
Гентамицин (для выявления резистентности высокого уровня)	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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин ¹ , группа <i>S. anginosus</i>	0,125 ^{2,3}	0,125 ²			Примечание ^А	Примечание ^А		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Нечувствительные изоляты встречаются крайне редко или еще не обнаружены. Во всех случаях выявления таких изолятов следует повторить идентификацию и определение чувствительности и отправить изолят в референтную лабораторию. 2. Для определения МПК среда должна содержать полисорбат-80 (в конечной концентрации 0,002% для метода разведений в бульоне; метод разведений в агаре не валифицирован). При использовании коммерческих систем
Оритаванцин ¹ , группа <i>S. anginosus</i>	0,25 ^{2,3}	0,25 ²			Примечание ^А	Примечание ^А		
Тейкопланин ¹	2	2		30	16 ^В	16 ^В		
Телаванцин	НД	НД			НД	НД		

Ванкомицин ¹	2	2		5	15 ^B	15 ^B		<p>разведения в суспензии, метод разведения в агаре по ван дер Plaats; при определении минимального диаметра зон необходимо следовать инструкциям производителя.</p> <p>3. Изоляты, чувствительные к ванкомицину, следует оценивать как чувствительные к далбаванцину и оритаванцину.</p> <p>A. Критерии оценки ДДМ не определены. Следует использовать методы определения МПК.</p> <p>B. Изоляты "недикого типа" были недоступны при установлении пограничных значений диаметра зон подавления роста.</p>
-------------------------	---	---	--	---	-----------------	-----------------	--	--

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин	НД	НД			НД	НД		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <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>A. 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 ^A	19 ^A		
Хинупристин-далфопристин	НД	НД			НД	НД		

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	-	-			-	-		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p>
Миноциклин	-	-			-	-		
Тетрациклин	-	-			-	-		
Тигециклин	НД	НД			НД	НД		
Эравациклин	0.125	0.125		20	17	17		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	НД	НД			НД	НД		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p>
Тедизолид, <i>S. anginosus</i> group	0.5	0.5		2	18	18		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	-	-			-	-		1/А. Пограничные значения для стрептококков группы Viridans и рифампицина не установлены. Однако рифампицин используется перорально в ступенчатой терапии эндокардитов, вызванных бактериями данной группы. Для скрининга наличия механизмов резистентности используется определение МПК рифампицина (ЕСOFF 0,125 мг/л). Если результат скрининга отрицательный, изолят оценивается как "дикий тип" или "не имеющий механизмов резистентности к рифампицину"; нельзя оценивать изолят как "чувствительный к рифампицину".
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин	-	-			-	-		
Фосфомицин в/в	-	-			-	-		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	НД	НД			НД	НД		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Нитроксалин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Рифампицин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ²	Примечание ²		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Trimethoprim-sulfamethoxazole	-	-			-	-		

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Муллера-Хинтона + 5% лизированной 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, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Муллера-Хинтона + 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, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	НД	НД			НД	НД		1/А. Для исключения механизмов резистентности к β-лактамам следует использовать скрининг с диском с бензилпенициллином 1ЕД. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥12 мм) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамам препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования, за исключением амоксициллина перорально и амоксициллина-клавулановой кислоты перорально, которые, при необходимости сообщения результата, должны быть оценены, как "чувствительный при увеличенной экспозиции" (У). При положительном результате скрининга (зона подавления роста <12 мм) - см. схему внизу страницы . 2. Изоляты, продуцирующие β-лактамазу, оцениваются как резистентные к незащищенному ампициллину, амоксициллину, пиперациллину. Для выявления продукции β-лактамазы можно использовать тесты с хромогенным цефалоспорином. 3. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама - 4 мг/л. 4/Д. Чувствительность оценивается по чувствительности к амоксициллину-клавулановой кислоте. 5. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л. 6. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л. В. Если в зоне полного подавления роста наблюдается область роста вокруг диска, учет результатов проводится по внешнему краю зоны подавления роста. См. иллюстрации внизу страницы . С. ЗТН имеет значение только в случае, если результат скрининга с диском с бензилпенициллином 1 ЕД является положительным (зона подавления роста <12 мм). Е. Чувствительность оценивается по ампициллину. Г. Изоляты чувствительные к ампициллину можно оценивать как "чувствительные при увеличенной экспозиции" (У) к пероральному амоксициллину.
Бензилпенициллин (только скрининг) ¹	НП	НП		1 ЕД	12 ^{А,В}	Примечание ^{А,С}		
Ампициллин (кроме менингита) ²	1	1		2	18 ^{А,В}	18 ^{А,В}		
Ампициллин (менингит) ²	НД	НД			НД	НД		
Ампициллин-сульбактам	1 ^{3,4}	1 ^{3,4}		10-10	Примечание ^{А,С}	Примечание ^{А,С}		
Амоксициллин в/в (кроме менингита) ²	2	2			Примечание ^{А,С}	Примечание ^{А,С}		
Амоксициллин в/в (менингит) ²	НД	НД			НД	НД		
Амоксициллин перорально ²	0.001	2			Примечание ^{А,С}	Примечание ^{А,С}		
Амоксициллин-клавулановая кислота в/в	2 ⁵	2 ⁵		2-1	15 ^{А,В}	15 ^{А,В}		
Амоксициллин-клавулановая кислота перорально	0.001 ⁵	2 ⁵		2-1	50 ^{А,В}	15 ^{А,В}		
Пиперациллин ²	НД	НД			НД	НД		
Пиперациллин-тазобактам	0.25 ⁵	0.25 ⁵		30-6	27 ^{А,В}	27 ^{А,В}	24-27 ^{В,С}	
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	-	-			-	-		
Мециллин перорально (пивмеллином) (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		

Цефалоспорины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>1А. Для исключения механизмов резистентности к β-лактамам следует использовать скрининг с диском с бензилпенициллином 1 ЕД. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥12 мм) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем цефалоспорином, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания) без дальнейшего тестирования, <u>за исключением цефуроксима перорально</u>, который, при необходимости сообщения результата, должен быть оценен, как "чувствительный при увеличенной экспозиции" (У). При положительном результате скрининга (зона подавления роста <12 мм) - см. схему внизу страницы.</p> <p>2. Режим дозирования в зависимости от показаний - см. Таблицу "Режимы дозирования".</p> <p>3/С. ЗТН имеет значение только в случае, если результат скрининга с диском бензилпенициллина 1 ЕД является положительным (зона подавления роста <12 мм).</p> <p>4. Пограничные значения применимы при всех типах инфекций, включая менингит.</p> <p>В. Если в зоне полного подавления роста наблюдается область роста вокруг диска, учет результатов проводится по внешнему краю зоны подавления роста. См. иллюстрации внизу страницы.</p>
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	0,25	0,25		30	28 ^{А,В}	28 ^{А,В}	28-33 ^{В,С}	
Цефидерокол	НД	НД			НД	НД		
Цефиксим	0,125	0,125		5	26 ^{А,В}	26 ^{А,В}		
Цефотаксим ⁴	0,125	0,125		5	27 ^{А,В}	27 ^{А,В}	25-27 ^{В,С}	
Цефоситин	НД	НД			НД	НД		
Цефподоксим	0,25	0,25		10	26 ^{А,В}	26 ^{А,В}	26-29 ^{В,С}	
Цеftarолин	0,03	0,03			Примечание ^А	Примечание ^А		
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	1	1		30	25 ^{А,В}	25 ^{А,В}		
Цефтобипрол	НД	НД			НД	НД		
Цефтолозан-тазобактам (пневмония) ²	0,5	0,5		30-10	23 ^{А,В}	23 ^{А,В}	22-23 ^{В,С}	
Цефтриаксон ⁴	0,125	0,125		30	32 ^{А,В}	32 ^{А,В}	31-33 ^{В,С}	
Цефуроским в/в	1	2	2 ³	30	27 ^{А,В}	25 ^{А,В}	25-27 ^{В,С}	
Цефуроским перорально	0,001	1		30	50 ^{А,В}	27 ^{А,В}	25-27 ^{В,С}	

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

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	0.06	0.06		5	30 ^А	30 ^А		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. А. Для скрининга резистентности к фторхинолонам может быть использован диск с налидиксовой кислотой. См. Примечание В . В. Изоляты, чувствительные к налидиксовой кислоте, следует расценивать как чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину. Для изолятов, нечувствительных к налидиксовой кислоте, следует определять чувствительность к каждому препарату, так как такие изоляты могут быть резистентными к фторхинолонам.
Делафлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Левофлоксацин	0.06	0.06		5	30 ^А	30 ^А		
Моксифлоксацин	0.125	0.125		5	28 ^А	28 ^А		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП		30	23 ^В	Примечание ²		
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 >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амикацин	НД	НД			НД	НД		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин	-	-			-	-		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ²		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1/А. Клинические данные об эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных <i>H. influenzae</i> , противоречивы из-за высокой частоты случаев спонтанного излечения. В случае необходимости тестирования макролидов в отношении <i>H. influenzae</i> для выявления штаммов с приобретенной резистентностью следует использовать эпидемиологические точки отсечения (ЕСОFF). ЕСОFF азитромицина - 4 мг/л, ЕСОFF кларитромицина - 32 мг/л, ЕСОFF эритромицина - 16 мг/л и ЕСОFF телитромицина - 8 мг/л. Для установления ЕСОFF рокситромицина нет достаточного количества данных.
Кларитромицин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ²		
Эритромицин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ²		
Рокситромицин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ²		
Телитромицин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ¹	Примечание ²		
Клиндамицин	-	-			-	-		
Хинупристин-далфопристин	-	-			-	-		

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	1 ¹	2 ¹			Примечание ^а	Примечание ^а		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1А. Изоляты, чувствительные к тетрациклину, являются чувствительными к доксициклину и миноциклину. Однако некоторые резистентные к тетрациклину изоляты могут быть чувствительны к миноциклину и/или доксициклину. При необходимости определения чувствительности тетрациклинорезистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определения МПК.
Миноциклин	1 ¹	1 ¹		30	24 ^А	24 ^А		
Тетрациклин	1 ¹	2 ¹		30	25 ^А	22 ^А		
Тигециклин	НД	НД			НД	НД		
Эравациклин	НД	НД			НД	НД		

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

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол ¹	2	2		30	28	28		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Применение хлорамфеникола при менингите - см. Таблицу "Режимы дозирования". 2. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.
Колистин	-	-			-	-		
Даптомицин	-	-			-	-		
Фосфомицин в/в	НД	НД			НД	НД		
Фосфомицин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Лефамулин	НД	НД			НД	НД		
Метронидазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Нитроксилин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Рифампицин (только с целью профилактики)	1	1		5	18	18		
Спектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Триметоприм-сульфаметоксазол ²	0,5	1		1,25-23,75	23	20		



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

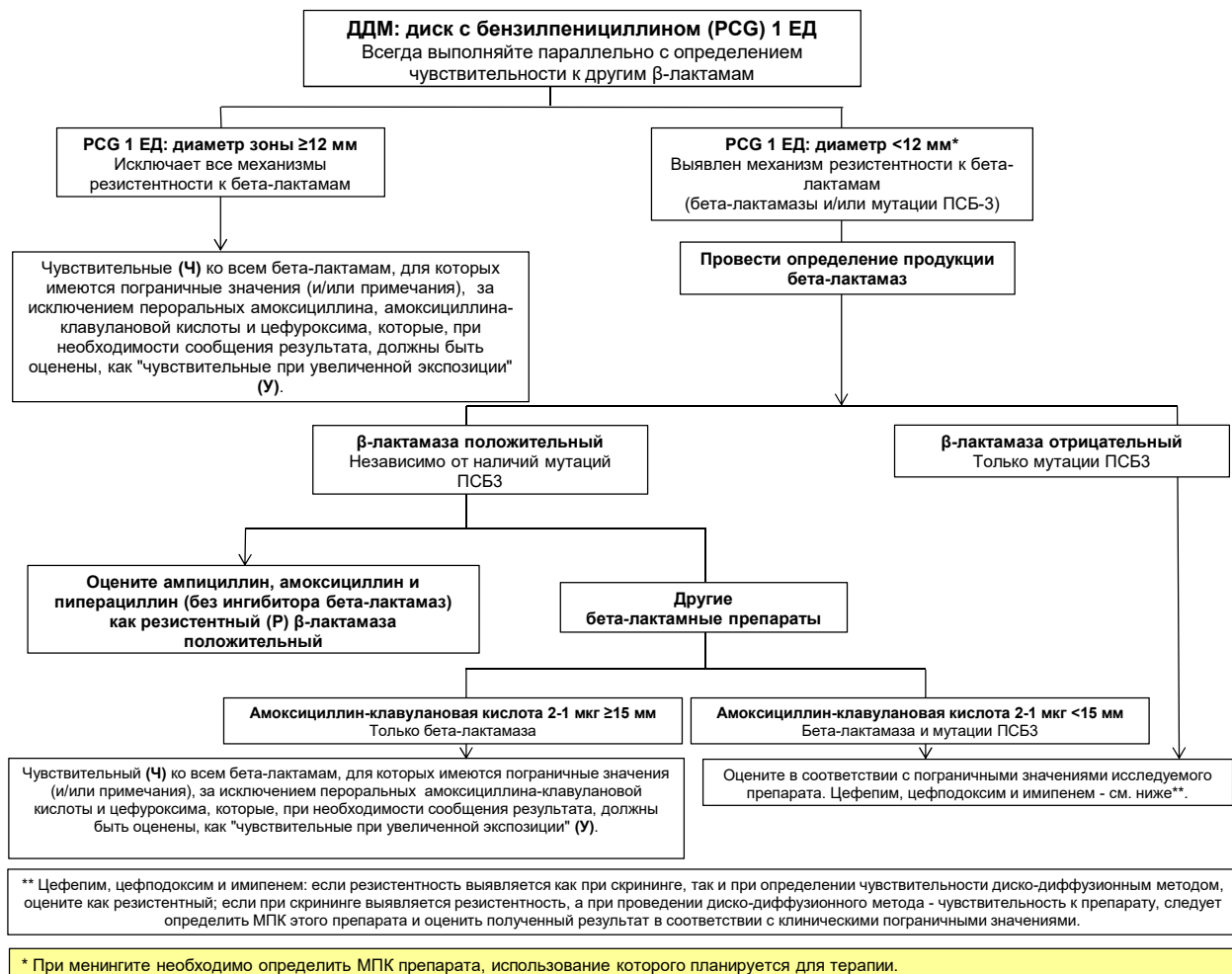
Скрининг резистентности к β -лактамам у *H. influenzae*

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
 Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β -НАД (бульон МХ-П)
 Инокулюм: 5×10^5 КОЕ/мл
 Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 \pm 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, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
 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% CO_2 , $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 \pm 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч \leq	Р >	ЗТН		Ч \geq	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	-	-			-	-		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 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 ⁴	Примечание ⁴		
Амоксициллин	-1	-1			-	-		
Амоксициллин-клавулановая кислота	1 ⁴	1 ⁴		2-1	19	19		
Пиперациллин	-1	-1			-	-		
Пиперациллин-тазобактам	Примечание ³	Примечание ³			Примечание ⁴	Примечание ⁴		
Тикарциллин	НД	НД			НД	НД		
Тикарциллин-клавулановая кислота	НД	НД			НД	НД		
Темоциллин	НД	НД			НД	НД		
Феноксиметилпенициллин	-	-			-	-		
Оксациллин	-	-			-	-		
Клоксациллин	-	-			-	-		
Диклоксациллин	-	-			-	-		
Флуоксациллин	-	-			-	-		
Мециллин перорально (пивмециллинам) (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефаклор	-	-			-	-		
Цефадроксил	-	-			-	-		
Цефалексин	-	-			-	-		
Цефазолин	-	-			-	-		
Цефепим	4	4		30	20	20		
Цефидерокол	НД	НД			НД	НД		
Цефиксим	0,5	1		5	21	18		
Цефотаксим	1	2		5	20	17		
Цефокситин	НД	НД			НД	НД		
Цефподоксим	Ва	Ва		10	Ва	Ва		
Цефтаролин	НД	НД			НД	НД		
Цефтазидим	-	-			-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-			-	-		
Цефтибутен	НД	НД			НД	НД		
Цефтобипрол	НД	НД			НД	НД		
Цефтолозан-тазобактам	НД	НД			НД	НД		
Цефтриаксон	1	2		30	24	21		
Цефуроксим в/в	4	8		30	21	18		
Цефуроксим перорально	0,001	4		30	50	21		

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем ¹	1	1		10	30	30		
Эртапенем ¹	0,5	0,5		10	29	29		
Имипенем ¹	2	2		10	29	29		
Имипенем-релебактам ²	Примечание ²	Примечание ²			Примечание ⁴	Примечание ⁵		
Меропенем ¹	2	2		10	33	33		
Меропенем-ваборбактам ²	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.

2/А. Бета-лактамазы, продуцируемые *Moraxella* spp., не повреждают карбапенемы или не подавляются ингибиторами. Поэтому использование ингибиторозащищенных бета-лактомов не обеспечивает клинического преимущества.

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	0,125	0,125		5	31 ^А	31 ^А		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>А. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга может быть использован ДДМ с налидиксовой кислотой. См. Примечание В.</p> <p>В. Изоляты, чувствительные к налидиксовой кислоте, следует расценивать как чувствительные к ципрофлоксацину, левофлоксацину, 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.</p>
Делафлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Левифлоксацин	0,125	0,125		5	29 ^А	29 ^А		
Моксифлоксацин	0,25	0,25		5	26 ^А	26 ^А		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП		30	23 ^В	Примечание ^В		
Норфлоксацин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Офлоксацин	0,25	0,25		5	28 ^А	28 ^А		
Аминогликозиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амикацин	НД	НД			НД	НД		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Далбаванцин	-	-			-	-		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p>
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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин	0,25 ¹	0,5 ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		<p>Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.</p> <p>Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.</p> <p>1/А. Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.</p>
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
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	1 ¹	2 ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 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 тетрациклинорезистентных изолятов к доксициклину следует использовать один из методов определения МПК.
Миноциклин	1 ¹	1 ¹		30	25 ^А	25 ^А		
Тетрациклин	1 ¹	2 ¹		30	28 ^А	25 ^А		
Тигециклин	НД	НД			НД	НД		
Эравациклин	НД	НД			НД	НД		

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

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

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Информация о режиме дозировании препаратов, используемых при установлении пограничных значений - см. в таблице "Режимы дозирования".

Для определения чувствительности *Neisseria gonorrhoeae* следует использовать один из методов определения МПК. Критерии интерпретации результатов для диско-диффузионного метода не установлены. При использовании коммерческих систем для определения МПК необходимо следовать инструкциям производителя. При небольшом количестве изолятов, выделяемых в лаборатории, рекомендуется отправлять их для определения чувствительности в референтную лабораторию.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Бензилпенициллин (индикаторный препарат) ¹	0,06 ¹	1		1. Проведение теста для выявления продукции бета-лактамаз является обязательным (можно использовать тесты на основе хромогенных цефалоспоринов). При положительном результате - изолят оценивается как резистентный к ампициллину и амоксициллину. При отрицательном результате теста следует определить МПК бензилпенициллина и на основании МПК бензилпенициллина оценить чувствительность изолята к ампициллину и амоксициллину (чувствительность к бензилпенициллину в отчете не указывается).
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	-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) (только при неосложненных ИМП)	-	-		

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

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

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

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

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

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

Макролиды, линкозамиды и стрептограммы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Азитромицин	Примечание ¹	Примечание ¹		1. Азитромицин всегда используется в сочетании с другими эффективными препаратами. Для выявления приобретенных механизмов резистентности следует оценить МПК по отношению к ECOFF (ECOFF 1 мг/л).
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 >	ЗТН	
Доксициклин	НД	НД		
Миноциклин	НД	НД		
Тетрациклин	0,5	1		
Тигециклин	НД	НД		
Эравациклин	НД	НД		

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

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

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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

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

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Цефаклор	-	-		1. 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	-	-		
Цефидерокол	НД	НД		
Цефиксим	-	-		
Цефотаксим ¹	0,125	0,125		
Цефокситин	-	-		
Цефподоксим	-	-		
Цеftarолин	-	-		
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 >	ЗТН	
Дорипенем	Примечание ²	Примечание ²		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. Пограничные значения для оценки чувствительности <i>N. meningitidis</i> , выделяемых при системных инфекциях (менингит с сопутствующей бактериемией или без), установлены только для меропенема. Пограничные значения для оценки чувствительности при менингите применимы для оценки чувствительности к меропенему при других серьезных инфекциях. 3. Бета-лактамазы, продуцируемые данными бактериями, не повреждают карбапенемы или не подавляются ингибиторами. Поэтому использование ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинического преимущества.
Эртапенем	НД	НД		
Имипенем	Примечание ²	Примечание ²		
Имипенем-релебактам ³	Примечание ^{2,3}	Примечание ^{2,3}		
Меропенем (кроме менингита)	Примечание ²	Примечание ²		
Меропенем (менингит) ^{1,2}	0,25	0,25		
Меропенем-ваборбактам ³	Примечание ^{2,3}	Примечание ^{2,3}		

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Ципрофлоксацин	0,03 ¹	0,03 ¹		1. Пограничные значения применимы только для профилактики менингококковой инфекции.
Делафлоксацин	НД	НД		
Левифлоксацин	НД	НД		
Моксифлоксацин	НД	НД		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП		
Норфлоксацин (только при неосложненных ИМП)	-	-		
Офлоксацин	НД	НД		

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

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

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

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

Другие antimicrobные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Хлорамфеникол (менингит) ¹	2	2		1. Применение хлорамфеникола при менингите - см. Таблицу "Режимы дозирования". 2. Только для профилактики менингита (в соответствии с национальными рекомендациями).
Колистин	-	-		
Далтомицин	-	-		
Фосфомицин в/в	-	-		
Фосфомицин перорально	-	-		
Фузидовая кислота	-	-		
Лефамулин	-	-		
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 2.15. Грамположительные анаэробные бактерии (кроме *Clostridioides difficile*). Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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: *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Clostridioides*, *Clostridium*, *Cutibacterium*, *Eggerthella*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* и *Propionibacterium*. В группу также входит ряд анаэробных грамположительных кокков, в том числе *Staphylococcus saccharolyticus*. 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 *C. acnes* и некоторые виды *Bifidobacterium* spp. могут расти при инкубации в условиях с повышенным содержанием CO₂, а также могут быть достаточно толерантными и слабо расти в условиях обычной атмосферы. Не смотря на это они продолжают считаться анаэробными бактериями. Некоторые виды рода *Clostridium*, включая *C. carnis*, *C. histolyticum* и *C. tertium*, могут расти в условиях обычной атмосферы, не образуют 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 >	ЗТН	
Бензилпенициллин ²	0,25	0,5		1. Пограничные значения для оценки чувствительности грамположительных анаэробных бактерий установлены для в/в применения. 2. Чувствительность к ампициллину, амоксициллину пиперациллину и тикарциллину оценивается на основании результатов определения чувствительности к бензилпенициллину. 3. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация сульбактама - 4 мг/л. 4. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л. 5. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л.
Ампициллин ²	4	8		
Ампициллин-сульбактам	4 ³	8 ³		
Амоксициллин ²	4	8		
Амоксициллин-клавулановая кислота	4 ⁴	8 ⁴		
Пиперациллин ²	8	16		
Пиперациллин-тазобактам	8 ⁵	16 ⁵		
Тикарциллин ²	8	16		
Тикарциллин-клавулановая кислота	8 ⁴	16 ⁴		
Темоциллин	-	-		
Феноксиметилпенициллин	НД	НД		
Оксациллин	-	-		
Клоксациллин	-	-		
Диклоксациллин	-	-		
Флуоксациллин	-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) (только при неосложненных ИМП)	-	-		

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Цефаклор	-	-		
Цефадроксил	-	-		
Цефалексин	-	-		
Цефазолин	-	-		
Цефепим	-	-		
Цефидерокол	НД	НД		
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 >	ЗТН	
Дорипенем	1	1		1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация релебактама - 4 мг/л. 2. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинического преимущества.
Эртапенем	0.5	0.5		
Имипенем	2	4		
Имипенем-релебактам ²	2 ¹	2 ¹		
Меропенем	2	8		
Меропенем-ваборбактам ²	Примечание ²	Примечание ²		

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Ципрофлоксацин	-	-		
Делафлоксацин	-	-		
Левифлоксацин	-	-		
Моксифлоксацин	НД	НД		
Налидиксовая кислота (только 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 >	ЗТН	
Амикацин	-	-		
Гентамицин	-	-		
Нетилмицин	-	-		
Тобрамицин	-	-		

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

Макролиды, линкозамиды и стрептограмины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Азитромицин	-	-		
Кларитромицин	-	-		
Эритромицин	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 >	ЗТН	
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 установлены.
Миноциклин	Примечание ¹	Примечание ¹		
Тетрациклин	Примечание ¹	Примечание ¹		
Тигециклин	Примечание ¹	Примечание ¹		
Эравациклин	НД	НД		

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

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

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Для определения чувствительности *Clostridioides 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 >	ЗТН	
Моксифлоксацин	₁	₁		1. С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности может проводиться в целях эпидемиологического наблюдения (ЕСОFF 4 мг/л).
Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Ванкомицин	₂ ¹	₂ ¹		1. Пограничные значения основаны на значениях эпидемиологической точки отсечения (ЕСОFF) и применимы при пероральной терапии ванкомицином инфекций, ассоциированных с <i>C. difficile</i> . Убедительные клинические данные о связи между МПК и исходами терапии не обнаружены.
Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
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 может проводиться в целях эпидемиологического наблюдения (ЕСОFF 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 >	ЗТН	
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 может проводиться в целях эпидемиологического наблюдения (ЕСОFF 4 мг/л). 3. С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности может проводиться в целях эпидемиологического наблюдения (ЕСОFF 2 мг/л). 4. Пограничные концентрации и ЕСОFF для фидаксомицина не установлены, так как имеющиеся данные показывают значительные вариации по распределению МПК между исследованиями. 5. Пограничные значения установлены на уровне значения эпидемиологической точки отсечения (ЕСОFF) и применимы для пероральной терапии метронидазолом инфекций, вызванных <i>C. difficile</i> . Убедительные клинические данные о связи между МПК и исходами терапии не обнаружены. 6. С терапевтической целью не используется. Определение чувствительности может проводиться в целях эпидемиологического наблюдения (ЕСОFF 0,004 мг/л).
Фузидовая кислота	₃	₃		
Фидаксомицин	НД ⁴	НД ⁴		
Метронидазол	₂ ⁵	₂ ⁵		
Рифампицин	₆	₆		

Таблица 2.17. Грамотрицательные анаэробные бактерии. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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*, *Bilophila*, *Fusobacterium*, *Mobiluncus*, *Parabacteroides*, *Porphyromonas* и *Prevotella*. 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 >	ЗТН	
Бензилпенициллин ¹	0,25	0,5		1. Чувствительность к ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину 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	-	-		
Флуоклоксациллин	-	-		
Мециллинам перорально (пивмециллинам) (только при неосложненных ИМП)	-	-		

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Цефаклор	-	-		
Цефадроксил	-	-		
Цефалексин	-	-		
Цефазолин	-	-		
Цефепим	-	-		
Цефидерокол	-	-		
Цефиксим	-	-		
Цефотаксим	-	-		
Цефокситин	НД	НД		
Цефподоксим	-	-		
Цефтаролин	-	-		
Цефтазидим	-	-		
Цефтазидим-тазобактам	-	-		
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 >	ЗТН	
Дорипенем	1	1		1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация релебактама - 4 мг/л. 2. Бета-лактамазы, продуцируемые данными бактериями, не повреждают карбапенемы или не подавляются ингибиторами. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не обеспечивает клинического преимущества.
Эртапенем	0.5	0.5		
Имипенем	2	4		
Имипенем-релебактам ²	2 ¹	2 ¹		
Меропенем	2	8		
Меропенем-ваборбактам ²	Note ²	Note ²		

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

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

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

Макролиды, линкозамиды и стрептограмин	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
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 >	ЗТН	
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 установлены.
Миноциклин	Примечание ¹	Примечание ¹		
Тетрациклин	Примечание ¹	Примечание ¹		
Тигециклин	Примечание ¹	Примечание ¹		
Эравациклин	НД	НД		

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

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

Таблица 2.18. *Helicobacter pylori*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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.

	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Пенициллины				
Амоксициллин перорально	0,125	0,125		
Фторхинолоны				
Левифлоксацин	1	1		
Макролиды				
Кларитромицин	0,25	0,5		
Тетрациклины				
Тетрациклин	1	1		
Другие антимикробные препараты				
Метронидазол	8	8		
Рифампицин	1	1		

Таблица 2.19. *Listeria monocytogenes*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

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

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

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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 2.20. *Pasteurella multocida*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной 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, контроль ингибирующего компонента комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
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, контроль ингибирующего компонента в дисках с комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	0,5	0,5		1 ЕД	17	17		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 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 >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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 диско-диффузионному методу.

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	0,06	0,06		5	27 ^А	27 ^А		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. А. Определение чувствительности к налидиксовой кислоте диско-диффузионным методом может использоваться для скрининга резистентности к фторхинолонам. См. Примечание В. 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 (только скрининг)	НП	НП		30	23 ^В	Примечание ^В		

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	1	1			Примечание ^А	Примечание ^А		А. Чувствительность определяется по результатам скрининга с тетрациклином.
Тетрациклин (только 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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹	0,25	0,25		1,25-23,75	23	23		1. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму.

Таблица 2.21. *Campylobacter jejuni* и *coli*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулюм: 5x10⁵ КОЕ/мл
Инкубация: Микроаэрофильные условия, 41±1°C, 24 ч. При слабом росте изолята после 24 ч инкубации следует немедленно продлить инкубацию до 40-48 часов, после чего провести учет результатов.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост.
Контроль качества: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (стандартные условия для тестирования стафилококков)

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

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

Макролиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин	Примечание ¹	Примечание ¹			Примечание ^А	Примечание ^А		1/А. Эритромицин может быть использован для определения чувствительности к азитромицину и кларитромицину. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
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 >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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 2.22. *Corynebacterium* spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Пограничные значения разработаны для коринебактерий, не относящихся к виду *C. diphtheriae*. Предварительные результаты проводимых исследований показывают, что текущие пограничные значения для бензилпенициллина и рифампицина не применимы для *C. diphtheriae*.

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β -НАД (бульон МХ-П)
Инокулом: 5×10^5 КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 ч. Если после 16-20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40-44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β -НАД (МХ-П)
Инокулом: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO_2 , $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 ч. Если после 16-20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40-44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

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

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

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ванкомицин	2	2		5	17 ^A	17 ^A		A. Изоляты "недкогого типа" были недоступны при установлении пограничных значений диаметра зон подавления роста.
Макролиды и линкозамиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Эритромицин	Ва	Ва		15	Ва	Ва		1. У коринебактерий может наблюдаться индуцибельная резистентность к клиндамицину, которая проявляется антагонизмом между клиндамицином и макролидами. Клиническое значение не установлено. В настоящее время рекомендации по тестированию не определены.
Клиндамицин ¹	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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Тетрациклин	2	2		30	24	24		
Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	2	2		10	25	25		
Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Рифампицин	0,06	0,5		5	30	25		

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)¹
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (бульон МХ-П)
Инокулом: 5x10⁸ КОЕ/мл
Инкубация: Запечатанные панели, обычная атмосфера, 35±1°C, 18±2ч. Если после 16-20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40-44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.
¹ При определении чувствительности к фторхинолонам методом разведений в агаре конечная точка роста может определяться более отчетливо.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулом: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч. Если в течение 16-20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40-44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

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

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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 диско-диффузионному методу.

Fluoroquinolones	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин (только при неосложненных ИМП)	2	2		5	21 ^А	21 ^А		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Чувствительность можно оценить по чувствительности к ципрофлоксацину. 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. С. Для скрининга резистентности к фторхинолонам можно использовать ДДМ с норфлоксацином.
Левофлоксацин (только при неосложненных ИМП)	2 ¹	2 ¹		5	Примечание ^В	Примечание ^В		
Норфлоксацин (только 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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ванкомицин	1	1		5	16 ^А	16 ^А		А. Изоляты "недикого типа" были недоступны при установлении пограничных значений диаметра зон подавления роста.

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

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон + 5% лизированной 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 немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40-44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон + 5% дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П)
Инокулюм: 0.5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: 5% CO₂, 35±1°C, 18±2ч. Если в течение 16-20 ч инкубации наблюдается слабый рост, необходимо немедленно продлить инкубацию и провести учет результатов после 40-44 инкубации.
Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают дном книзу, так чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете), крышку снимают. При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
Контроль качества: *Haemophilus influenzae* ATCC 49766. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Бензилпенициллин	0,03	0,03		1 ЕД	25	25		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Изоляты, продуцирующие β-лактамазу, оцениваются как резистентные к бензилпенициллину и незащищенным ампициллину и амоксициллину. Для выявления продукции β-лактамазы можно использовать тесты с хромогенным цефалоспорином. Другие механизмы резистентности к β-лактамам, кроме продукции β-лактамазы, у <i>K. kingae</i> не описаны. 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 разрабатываются. А. Чувствительность оценивается по чувствительности к бензилпенициллину.
Ампициллин	0,06 ²	0,06 ²			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 >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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 диско-диффузионному методу.
Цефтриаксон	0,06	0,06		30	30	30		
Цефуросксим 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 >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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 диско-диффузионному методу.

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

Макролиды и линкозамиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азитромицин	0,25 ¹	0,25 ¹			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	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	0,5 ¹	0,5 ¹			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	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Рифампицин	0,5	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 2.25. *Aeromonas* spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 5×10^8 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

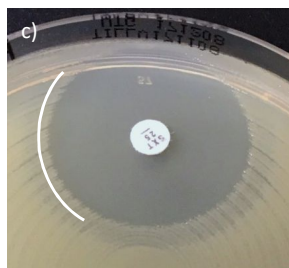
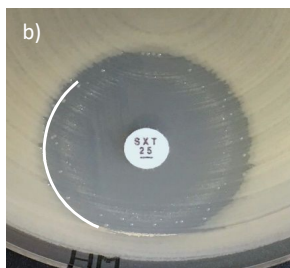
Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 ч
Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают 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.
Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

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

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	0.25	0.5		5	27	24		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК, Буквами обозначены примечания, относящиеся к пограничным значениям диаметров зон
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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
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. Диаметр зоны подавления роста следует измерять по четкому краю. 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) Диаметр зоны подавления роста следует измерять по четкому краю. Вуалеобразный рост или рост внутри зоны подавления роста не учитывается.

Таблица 2.26. *Achromobacter xylosoxidans*
Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
Питательная среда: агар Мюллера-Хинтон
Инокулюм: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
Инкубация: Обычная атмосфера, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Пиперациллин-тазобактам	4 ¹	4 ¹		30-6	26	26		Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. 1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л.
Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Меропенем	1	4		10	26	20		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Другие antimicrobные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹	0.125	0.125		1,25-23,75	26 ^A	26 ^A		Буквами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. 1. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19, Пограничные значения представлены по триметоприму. A. Внутри зоны подавления роста может наблюдаться рост, плотность которого может варьировать от легкой вуалеобразной до достаточно выраженной (см. рисунок под таблицей). В случае если край зоны можно определить, следует измерить диаметр по видимому краю, игнорируя рост внутри зоны.



a-b) Внешняя граница зоны подавления роста определяется. Измерьте диаметр по внешнему краю зоны подавления роста и оцените в соответствии с пограничными значениями.
 c) Рост до края диска и нет признаков подавления роста (зона подавления роста отсутствует). Изолят оценивается как резистентный.

Таблица 2.27. *Bacillus* spp. кроме *B. anthracis*

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Экспертные правила и природная резистентность

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

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

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

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

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	0,001	0,5		5	50 ^А	23 ^А		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. А. Для выявления резистентности к фторхинолонам в качестве метода скрининга можно использовать ДДМ с норфлоксацином. Примечание В. В. Изоляты, чувствительные к норфлоксацину, расцениваются как чувствительные к ципрофлоксацину и левофлоксацину. Изоляты, резистентные к норфлоксацину, оцениваются как резистентные к ципрофлоксацину и левофлоксацину.
Левофлоксацин	0,001	1		5	50 ^А	23 ^А		
Норфлоксацин (только скрининг)	NA	NA		10	21 ^В	21 ^В		

Гликопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ванкомицин	2	2		5	10 ^А	10 ^А		А. Изоляты "недикого типа" были недоступны при установлении пограничных значений диаметра зон подавления роста.

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

	Ч ≤	Р >	ЗТН	(мкг)	Ч ≥	Р <	ЗТН	Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Эритромицин	0.5	0.5		15	24	24		
Клиндамицин	1	1		2	17	17		
Оксазолидиноны								
	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания 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 >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Линезолид	2	2		10	22	22		

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

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
 Питательная среда: бульон Мюллера-Хинтон
 Инокулом: 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, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

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

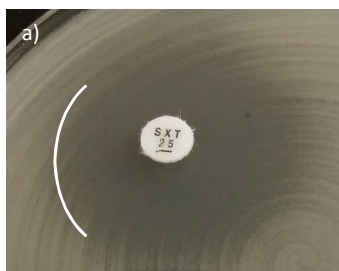
Пенициллины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Амоксициллин-клавулановая кислота	0,001 ¹	8 ¹		20-10	50	22		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным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

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

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

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Доксициклин	0,001	2			Примечание ^А	Примечание ^А		Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу. А. Чувствительность оценивается на основании результатов скрининга с тетрациклином диско-диффузионным методом.
Тетрациклин (только скрининг)	НП	НП		30	50 ^А	23 ^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 диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Хлорамфеникол	0,001	8		30	50	22		1. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19, Пограничные значения представлены по триметоприму. А. Внутри зоны подавления роста может наблюдаться рост, плотность которого может варьировать от легкой вуалеобразной до достаточно выраженной (см. рисунок под таблицей). В случае если край зоны можно определить, следует измерить диаметр по видимому краю, игнорируя рост внутри зоны.
Триметоприм-сульфаметоксазол ¹	0.001	4		1,25-23,75	50 ^А	17 ^А		



Варианты зон подавления роста при определении чувствительности *Burkholderia pseudomallei* к триметоприму-сульфаметоксазолу.

а-б) Внешний край зоны может быть определен. Измерьте диаметр зоны по внешнему краю и оцените в соответствии с пограничными значениями.

с) Рост распространяется до самого диска. Нет признаков подавления роста. Оценивается как резистентный.

Таблица 2.29. *Burkholderia cepacia* complex

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Пограничные значения для микроорганизмов, относящихся к группе *Burkholderia cepacia* complex, не установлены EUCAST в связи с отсутствием точного и воспроизводимого метода и техническими трудностями определения чувствительности для данного вида, а также недостатком убедительных данных о корреляции с клиническими исходами. См. пояснительный документ the EUCAST о *Burkholderia cepacia* complex.

Burkholderia cepacia complex в настоящее время включает по меньшей мере 21 близко родственный вид: *B. ambifaria* (геномовар VII), *B. anthina* (геномовар VIII), *B. arboris* (BCC3), *B. cepacia* (геномовар I), *B. cenocepacia* (геномовар III), *B. contaminans* (группа K, BBC AT), *B. diffusa* (BCC2), *B. dolosa* (геномовар VI), *B. lata* (группа K), *B. latens* (BCC1), *B. metallica* (BCC8), *B. multivorans* (геномовар II), *B. paludis*, *B. pseudomultivorans*, *B. pyrrocinia* (геномовар IX), *B. pseudomultivorans*, *B. seminalis* (BCC7), *B. stabilis* (геномовар IV), *B. stagnalis* (BCC B), *B. territorii* (BCC L), *B. ubonensis* (геномовар X), *B. vietnamiensis* (геномовар V).

Пояснение

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

Резистентность к АМП

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

Терапия

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

Определение чувствительности к АМП

В настоящее время невозможно установить пограничные значения МПК для ВСС так как:

- нет оснований для установления взаимосвязи между МПК и клиническими исходами;
- бактерии группы ВСС часто обнаруживают в составе ассоциаций;
- значения МПК для клинически значимых антимикробных препаратов находятся в широком диапазоне, в том числе включающем неспецифические фармакодинамические пограничные концентрации. Поэтому значение эпидемиологической точки отсечения не может использоваться ни для выделения популяции дикого типа, ни для разграничения популяции на чувствительную и резистентную;

Выбор методологии определения чувствительности к АМП является затруднительным, так как:

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

Рекомендации

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

Литература

1. Coenye, T., P. Vandamme, J. R. Govan, and J. J. Lipuma. 2001. Taxonomy and identification of the Burkholderia cepacia complex. J.Clin.Microbiol. 39:3427-3436.doi:10.1128/JCM.39.10.3427-3436.2001 [doi].
2. Vanlaere, E., J. J. Lipuma, A. Baldwin, D. Henry, B. E. De, E. Mahenthiralingam, D. Speert, C. Dowson, and P. Vandamme. 2008. Burkholderia latens sp. nov., Burkholderia diffusa sp. nov., Burkholderia arboris sp. nov., Burkholderia seminalis sp. nov. and Burkholderia metallica sp. nov., novel species within the Burkholderia cepacia complex. Int.J.Syst.Evol.Microbiol.58:1580-1590.doi:58/7/1580[pii]; 10.1099/ijs.0.65634-0 [doi].
3. Vanlaere, E., A. Baldwin, D. Gevers, D. Henry, B. E. De, J. J. Lipuma, E. Mahenthiralingam, D. P. Speert, C. Dowson, and P. Vandamme. 2009. Taxon K, Taxon K, a complex within the Burkholderia cepacia complex, comprises at least two novel species, Burkholderia contaminans sp. nov. and Burkholderia lata sp. nov. Int.J.Syst.Evol.Microbiol. 59:102-111. doi:59/1/102 [pii];10.1099/ijs.0.001123-0 [doi].
4. Mahenthiralingam, E., A. Baldwin, and C. G. Dowson. 2008. Burkholderia cepacia complex bacteria: opportunistic pathogens with important natural biology. J.Appl.Microbiol. 104:1539-1551. doi:JAM3706 [pii];10.1111/j.1365-2672.2007.03706.x [doi].
5. Cox, A. D. and S. G. Wilkinson. 1991. Ionizing groups in lipopolysaccharides of Pseudomonas cepacia in relation to antibiotic resistance. Mol.Microbiol. 5:641-646.
6. Poirel, L., J. M. Rodriguez-Martinez, P. Plesiat, and P. Nordmann. 2009. Naturally occurring Class A ss-lactamases from the Burkholderia cepacia complex. Antimicrob.Agents Chemother. 53:876-882. doi:AAC.00946-08 [pii];10.1128/AAC.00946-08 [doi].
7. Papp-Wallace, K. M., M. A. Taracila, J. A. Gatta, N. Ohuchi, R. A. Bonomo, and M. Nukaga. 2013. Insights into beta-Lactamases from Burkholderia spp., Two Phylogenetically Related Yet Distinct Resistance Determinants. J.Biol.Chem. doi:M113.458315 [pii];10.1074/jbc.M113.458315 [doi].
8. Hancock, R. E. 1998. Resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative gram-negative bacteria. Clin.Infect.Dis. 27 Suppl 1:S93-S99.
9. Burns, J. L., C. D. Wadsworth, J. J. Barry, and C. P. Goodall. 1996. Nucleotide sequence analysis of a gene from Burkholderia (Pseudomonas) cepacia encoding an outer membrane lipoprotein involved in multiple antibiotic resistance. Antimicrob.Agents Chemother. 40:307-313.
10. Aaron, S. D., W. Ferris, D. A. Henry, D. P. Speert, and N. E. Macdonald. 2000. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with Burkholderia cepacia. Am.J.Respir.Crit Care Med. 161:1206-1212.
11. Horsley, A. and A. M. Jones. 2012. Antibiotic treatment for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. Cochrane.Database.Syst.Rev. 10:CD009529. doi:10.1002/14651858.CD009529.pub2 [doi].
12. Sajjan, U. S., J. H. Yang, M. B. Hershenson, and J. J. Lipuma. 2006. Intracellular trafficking and replication of Burkholderia cenocepacia in human cystic fibrosis airway epithelial cells. Cell Microbiol. 8:1456-1466. doi:CM1724 [pii];10.1111/j.1462-5822.2006.00724.x [doi].

Таблица 2.30. *Legionella pneumophila*

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

[Экспертные правила и природная резистентность](#)

Пограничные значения для *Legionella pneumophila* не установлены EUCAST, так как не определен референтный метод для определения чувствительности и отсутствуют данные о связи между клиническими исходами и результатами определения чувствительности. См. рекомендации [EUCAST по определению чувствительности *Legionella pneumophila*](#).

Таблица 2.31. *Mycobacterium tuberculosis*. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Приведенные пограничные значения были установлены параллельно с регистрацией в ЕМА. Пограничные значения для других препаратов пока не установлены. Для лечения инфекций, вызванных *M. tuberculosis*, всегда используются два и более antimicrobных препарата.

Определение МПК методом микроразведений в бульоне в соответствии с референтным методом EUCAST для *Mycobacterium tuberculosis complex*

Питательная среда: Мидделбурка 7Н9 с добавлением 10% ростовой добавки OADC в полистероловых планшетах

Инокулюм: 1×10^5 КОЕ/мл

Инкубация: Запечатанные планшеты с пластиковой крышкой, обычная атмосфера, $36 \pm 1^\circ\text{C}$, 7-21 дней

Учет результатов: При первом появлении видимого роста (на 7, 14 или 21 день) в лунке 1% контроля роста; МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, полностью подавляющая видимый рост

Контроль качества: *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294

Mycobacterium tuberculosis complex включает различные виды и варианты, такие как *M. tuberculosis var. tuberculosis*, *M. tuberculosis var. africanum* и *M. tuberculosis var. bovis*. Пограничные значения установлены только для *M. tuberculosis var. tuberculosis*.

	Пограничные значения МПК (мг/л)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК.
	Ч ≤	Р >	ЗТН	
Деламамид	0,06	0,06		1. Пограничные значения были установлены для значений МПК, полученных при использовании среды Мидделбурка 7Н11/7Н10. Сравнение результатов определения чувствительности, полученных с использованием другой среды, не проводилось. В настоящее время продолжается исследование по пересмотру пограничных значений, полученных при использовании референтного метода EUCAST (описанного выше). 2. Значения МПК были получены при использовании системы MGIT, данных, полученных с помощью референтного метода EUCAST нет. По этой причине установить ECOFF и валидировать значения МПК, полученные с помощью системы MGIT, по отношению к референтному методу невозможно. Таким образом, EUCAST не имеет возможности одобрить предварительные пограничные значения, установленные ЕМА на основании результатов системы MGIT. Пограничные значения будут установлены после получения данных, полученных референтным методом.
Бедаквилин	0,25 ¹	0,25 ¹		
Претоманид	НД ²	НД ²		

Таблица 2.32. Топические антимикробные препараты. Скрининговые значения точек отсечения для выявления фенотипической резистентности

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Ввиду отсутствия клинических данных о зависимости исходов инфекции от МПК возбудителя EUCAST не имеет возможности определить значимые клинические пограничные значения для топического применения антимикробных препаратов. В лаборатории возможно использование как стандартных пограничных значений, так и значений точек отсечения, позволяющих разграничить микроорганизмы, обладающие и не обладающие механизмами резистентности (см. Пояснительный документ EUCAST):

Микроорганизм	Скрининговые значения точек отсечения для выявления фенотипической резистентности (на основании значений ECOFF - МПК и диаметров зон подавления роста - для одного или нескольких значимых видов)		Гентамицин	Тобрамицин	Пефлоксацин (только скрининг) ¹	Норфлоксацин (только скрининг) ¹	Налидиксовая кислота (только скрининг) ¹	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Офлоксацин	Хлорамфеникол	Колистин (для полимиксина В)	Фузидовая кислота	Неомицин (фрамицетин)	Бацитрацин	Мулироцин	Ретапамулин
	Содержание в диске (мкг)		10	10	5	10	30	5	5	5	30	-	10	10	-	200	-
<i>Enterobacterales</i>	МПК (мг/л)		2	2	-	-	-	0.125	0.25	0.25	16	2	-	8	-	-	-
	Диаметр зоны (мм)		17	16	24	-	-	Примечание ¹	Примечание ¹	Примечание ¹	17	-	-	12	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	МПК (мг/л)		8	2	-	-	-	0.5	2	2	НУ	4	-	НУ	-	-	-
	Диаметр зоны (мм)		15	18	-	-	-	26	20	НУ	НУ	-	-	НУ	-	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	МПК (мг/л)		4	4	-	-	-	1	0.5	1	НУ	2	-	НУ	-	-	-
	Диаметр зоны (мм)		17	17	-	-	-	21	23	НУ	НУ	-	-	НУ	-	-	-
<i>S. aureus</i>	МПК (мг/л)		2	2	-	-	-	1	0.5	1	16	-	0.5	1	НУ	1 ²	0.5
	Диаметр зоны (мм)		18	18	-	17	-	Примечание ¹	Примечание ¹	Примечание ¹	18	-	24	14	НУ	30 ²	НУ
<i>S. pneumoniae</i>	МПК (мг/л)		-	-	-	-	-	4	2	4	8	-	НУ	-	НУ	-	-
	Диаметр зоны (мм)		-	-	-	10	-	Примечание ¹	Примечание ¹	Примечание ¹	21	-	НУ	-	НУ	-	-
Streptococcus A, B, C и G	МПК (мг/л)		-	-	-	-	-	2	2	4	8	-	32	-	НУ	0.5	0.125
	Диаметр зоны (мм)		-	-	-	12	-	Примечание ¹	Примечание ¹	Примечание ¹	21	-	НУ	-	НУ	НУ	НУ
<i>H. influenzae</i>	МПК (мг/л)		4	8	-	-	-	0.06	0.06	0.06	2	-	НУ	НУ	-	-	-
	Диаметр зоны (мм)		НУ	НУ	-	-	23	Примечание ¹	Примечание ¹	Примечание ¹	28	-	НУ	НУ	-	-	-
<i>Moraxella spp.</i>	МПК (мг/л)		НУ	НУ	-	-	-	0.125	0.125	0.25	2	-	НУ	НУ	-	-	-
	Диаметр зоны (мм)		НУ	НУ	-	-	23	Примечание ¹	Примечание ¹	Примечание ¹	31	-	НУ	НУ	-	-	-

Примечание

1. Препарат, используемый для скрининга с целью выявления резистентности к фторхинолонам (для *Enterobacterales* - пефлоксацин, для грамположительных бактерий - норфлоксацин, для *H. influenzae* и *M. catarrhalis* - налидиксовая кислота).
2. Пограничные значения для назальной деконтаминации Ч ≤1, Р >256 мг/л (Ч ≥30, Р <18 мм для диска с мулироцином 200 мкг). Для изолятов категории У характерна краткосрочная супрессия (что может быть использовано периоперационно), но, в отличие от полностью чувствительных изолятов, частота длительной эрадикации низкая.
НУ = ECOFF не установлены.

Таблица 2.33. ФК/ФД (невидоспецифические) пограничные значения

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

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	8	16	
Пиперациллин-тазобактам	8 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	
Флуоксациллин	НД	НД	
Мециллинам перорально (пивмециллинам) (только при неосложненных ИМП)	НД	НД	

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Цефаклор	НД	НД	<p>1. Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера-Хинтон с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов (см. http://www.eucast.org/guidance_documents/).</p> <p>2. Установлены на основании целевых ФК/ФД параметров для грамотрицательных бактерий.</p> <p>3. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация авибактама - 4 мг/л.</p> <p>4. Пограничные значения установлены на основании данных для цефтолозана.</p> <p>5. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация тазобактама - 4 мг/л.</p>
Цефадроксил	НД	НД	
Цефалексин	НД	НД	
Цефазолин	1	2	
Цефепим	4	8	
Цефидерокол	2 ¹	2 ¹	
Цефиксим	НД	НД	
Цефотаксим	1	2	
Цефокситин	НД	НД	
Цефподоксим	НД	НД	
Цефтаролин	0,5 ²	0,5 ²	
Цефтазидим	4	8	
Цефтазидим-авибактам	8 ³	8 ³	
Цефтибутен	НД	НД	
Цефтобипрол	4	4	
Цефтолозан-тазобактам	4 ^{4,5}	4 ^{4,5}	
Цефтриаксон	1	2	
Цефуроским в/в	4	8	
Цефуроским перорально	НД	НД	

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Дорипенем	1	2	<p>1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация релебактама - 4 мг/л.</p> <p>2. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация ваборбактама - 8 мг/л.</p>
Эртапенем	0,5	0,5	
Имипенем	2	4	
Имипенем-релебактам	2 ¹	2 ¹	
Меропенем	2	8	
Меропенем-ваборбактам	8 ²	8 ²	

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Азтреонам	4	8	

Фторхинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Ципрофлоксацин	0,25	0,5	
Делафлоксацин	НД	НД	
Левифлоксацин	0,5	1	
Моксифлоксацин	0,25	0,25	
Налидиксовая кислота (скрининг)	НД	НД	
Норфлоксацин	НД	НД	
Офлоксацин	0,25	0,5	

Аминогликозиды	Пограничные		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Амикацин	1	1	
Гентамицин	0,5	0,5	
Нетилмицин	НД	НД	
Тобрамицин	0,5	0,5	

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные		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.
Оритаванцин	0,125 ^{1,2}	0,125 ^{1,2}	
Тейкопланин	НД	НД	
Телаванцин	НД	НД	
Ванкомицин	НД	НД	

Макролиды, линкозамиды и стрептограмин	Пограничные		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		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Доксициклин	НД	НД	1. Для определения МПК тигециклина методом микроразведений в бульоне следует использовать свежую среду, приготовленную в день проведения исследования.
Эравациклин	НД	НД	
Миноциклин	НД	НД	
Тетрациклин	НД	НД	
Тигециклин	0,5 ¹	0,5 ¹	

Оксазолидиноны	Пограничные		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Линезолид	2	2	
Тедизолид	НД	НД	

Другие антимикробные препараты	Пограничные		Примечания
	Ч ≤	Р >	
Хлорамфеникол	НД	НД	
Колистин	НД	НД	
Даптомицин	НД	НД	
Фосфомицин в/в	НД	НД	
Фосфомицин перорально	8	8	
Фузидовая кислота	НД	НД	
Лефамулин	0,25	0,25	
Метронидазол	НД	НД	
Нитрофурантоин	НД	НД	
Нитроксолин	НД	НД	
Рифампицин	НД	НД	
Спектиномицин	НД	НД	
Триметоприм	НД	НД	
Триметоприм-сульфаметоксазол	НД	НД	

Раздел 3. Экспертные правила оценки чувствительности бактерий к антибиотикам

1 Введение: общие положения

Экспертные правила оценки чувствительности бактерий к антибиотикам описывают действия, необходимые для получения корректных результатов определения чувствительности в лаборатории. Ввиду возрастающей сложности механизмов антибиотикорезистентности у бактерий, повсеместного распространения резистентности и ее клинических последствий, для интерпретации результатов исследования необходимы специальные знания. Экспертные правила составляются с учетом действующих клинических пограничных значений МПК и имеющихся сведений о механизмах резистентности. При изменении пограничных значений и описании новых механизмов резистентности правило(а) может потерять актуальность или потребовать модификации. Кроме того, применение экспертных правил является частью системы гарантии качества исследования, так как способствуют своевременному выявлению неправильных или маловероятных результатов. Настоящие правила полностью соответствуют экспертным правилам оценки чувствительности к антибиотикам, разработанным EUCAST, и состоят из трех разделов: природная резистентность, необычные фенотипы и, собственно, правила интерпретации полученных результатов.

1.1 Природная резистентность

Природная (первичная или врожденная) резистентность (устойчивость) к антибиотику (или группе антибиотиков), в отличие от приобретенной (вторичной или мутационной) резистентности, является свойством всех или большинства изолятов данного вида бактерий.

Микроорганизм описывается как «природно резистентный» к антибиотику (или группе антибиотиков) в таблицах EUCAST только в том случае, если подавляющее большинство изолятов дикого типа имеют высокие значения МПК, которые не позволяют рассматривать возможность использования данного препарата (группы препаратов) как для терапии, так и для определения чувствительности в клинической практике.

В то же время в ряде случаев при отсутствии природной резистентности (когда значительная часть изолятов имеет значения МПК ниже пограничного значения категории «резистентный» для в норме чувствительных видов) препарат не рекомендуется использовать для терапии. Типичным примером такой ситуации является *Enterobacter cloacae* complex и цефуроксим. Около 40% изолятов этой группы бактерий имеют МПК ниже клинического пограничного значения P для *Enterobacterales*. Это означает, что результат, соответствующий категории «чувствительный при увеличенной экспозиции» не является необычным и поэтому не требует проверки идентификации или результатов определения чувствительности. Вместе с тем цефуроксим не рекомендуется использовать для терапии тяжелой инфекции, вызванной представителями *E. cloacae* complex, поэтому должно быть применено экспертное правило. Определение и использование понятия «природная резистентность» не является абсолютным и со временем по мере поступления новых данных информации для вида может быть изменена.

1.2 Необычные фенотипы резистентности

Под необычными фенотипами понимают фенотипы резистентности некоторых видов бактерий к отдельным антибиотикам, не описанные ранее или встречающиеся очень редко. В связи с непрерывным ростом и распространением резистентности перечень необычных фенотипов может меняться со временем. Кроме того, локальные, региональные и национальные различия в распространенности резистентных штаммов могут являться причиной того, что необычные фенотипы, редкие для одного стационара, региона, страны, значительно чаще встречаются в других и не относятся к необычным в данных условиях.

Правила оценки природной резистентности и необычных фенотипов представлены в виде таблиц (Табл. 3.1-3.5 и 3.6-3.8), которые следует использовать как инструмент для валидации видовой идентификации и/или результатов определения чувствительности.

Отсутствие природной резистентности или **наличие необычного фенотипа** требует проверки видовой идентификации и/или результата определения чувствительности.

Примечание.

В таблицах 3.1-3.5 «Р» – природная резистентность (см. определение выше).

1.3 Экспертные правила

Экспертные правила представляют собой в определенной степени рекомендации по выбору антимикробной терапии, чаще всего указывающие на ситуации, когда следует избегать применения антимикробных препаратов, которые могут привести к клинической неэффективности. Кроме того, экспертные правила предлагают рекомендации по выбору возможных действий в ситуациях, которые в настоящее время являются спорными или нерешенными (Табл. 3.9-3.18).

2 Природная резистентность

Таблица 3.1. Природная резистентность *Enterobacterales* и *Aeromonas* spp. Кроме антибиотиков, указанных в таблице, *Enterobacterales* и *Aeromonas* spp. также обладают природной резистентностью к бензилпенициллину, гликопептидам, липогликопептидам, фузидовой кислоте и макролидам (с некоторыми исключениями¹), линкозамидам, стрептограминам, рифампицину и оксазолидинонам

№ правила	Микроорганизм	Ампициллин	Амоксициллин-клавулановая кислота	Ампициллин-сульбактам	Тикарциллин	Цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефадроксил	Цефокситин ²	Цефуроксим	Тетрациклин	Тигециклин	Полимиксин В, колистин	Фосфомидин	Нитрофурантоин
1.1	<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i> ³	P			P								
1.2	<i>Citrobacter freundii</i> ⁴	P	P	P		P	P						
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	P	P	P		P	P						
1.4	<i>Escherichia hermannii</i>	P			P								
1.5	<i>Hafnia alvei</i>	P	P	P		P	P				P		
1.6	<i>Klebsiella aerogenes</i>	P	P	P		P	P						
1.7	<i>Klebsiella pneumoniae</i> complex	P			P								
1.8	<i>Klebsiella oxytoca</i>	P			P								
1.9	<i>Leclercia ascorbata</i>											P	
1.10	<i>Morganella morganii</i>	P	P	P		P			P		P		P
1.11	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	P	P	P									
1.12	<i>Proteus mirabilis</i>								P	P	P		P

1.13	<i>Proteus penneri</i>	Р				Р		Р	Р	Р	Р		Р
1.14	<i>Proteus vulgaris</i>	Р				Р		Р	Р	Р	Р		Р
№ правила	Микроорганизм	Ампициллин	Амоксициллин-клавулановая кислота	Ампициллин-сульбактам	Тикарциллин	Цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефалдроксил	Цефокситин²	Цефуроксим	Тетрациклин	Тигециклин	Полимиксин В, колистин	Фосфомицин	Нитрофурантоин
1.15	<i>Providencia rettgeri</i>	Р	Р	Р		Р			Р		Р		Р
1.16	<i>Providencia stuartii</i>	Р	Р	Р		Р			Р		Р		Р
1.17	<i>Raoultella</i> spp.	Р			Р								
1.18	<i>Serratia marcescens</i>	Р	Р	Р		Р	Р	Р	Р ⁵		Р		Р
1.19	<i>Yersinia enterocolitica</i>	Р	Р	Р	Р	Р	Р						
1.20	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>										Р		
1.21	<i>Aeromonas hydrophila</i>	Р	Р	Р			Р						
1.22	<i>Aeromonas veronii</i>	Р	Р	Р			Р						
1.23	<i>Aeromonas dhakensis</i>	Р	Р	Р			Р						
1.24	<i>Aeromonas caviae</i>	Р	Р	Р			Р						
1.25	<i>Aeromonas jandaei</i>	Р	Р	Р	Р	Р	Р						

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

² Клинические пограничные значения для цефокситина не установлены. Природно резистентные к цефокситину роды порядка *Enterobacterales* продуцируют хромосомную индуцибельную AmpC β-лактамазу (AmpC), что обуславливает более высокие МПК по сравнению с другими родами *Enterobacterales*, для которых продукция этого фермента не характерна.

³ То же для *Citrobacter sedlakii*, *Citrobacter farmeri* и *Citrobacter rodentium*.

⁴ То же для *Citrobacter braakii*, *Citrobacter 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 резистентность грамотрицательных неферментирующих бактерий. Кроме антибиотиков, указанных в таблице, грамотрицательные неферментирующие бактерии обладают природной устойчивостью к бензилпенициллину, цефалоспорином первого и второго поколений, гликопептидам, липогликопептидам, фузидовой кислоте, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, и оксазолидинонам.

№ правила	Микроорганизм																								
		Ампициллин/Амоксициллин	Амоксициллин-клавулановая	Ампициллин-сульбактам	Тикарциллин	Тикарциллин-клавулановая кислота	Пиперациллин	Пиперациллин-тазобактам	Цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефадроксил	Цефуроксим	Цефтриаксон, цефотаксим	Цефтазидим	Цефепим	Азтреонам	Эртапенем	Имипенем	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>	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
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 ⁴	Р ⁶	Р	Р ⁷			

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

² Представители рода *Acinetobacter* характеризуются природной резистентностью к тетрациклину и доксициклину, но не миноциклину и тигециклину.

³ *Burkholderia cepacia complex* включает различные виды. Некоторые штаммы могут проявлять чувствительность к отдельным β-лактамным антибиотикам *in vitro*, но являются резистентными к ним клинически.

⁴ *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia* обладают природной устойчивостью ко всем аминогликозидам вследствие низкой проницаемости мембраны и развитой системы эффлюкса. Кроме того, большинство изолятов *Stenotrophomonas maltophilia* продуцируют фермент AAC(6)-Iz.

⁵ *Pseudomonas aeruginosa* характеризуется природной резистентностью к канамицину и неомицину, что обусловлено активностью фермента APH(3')-IIb низкого уровня.

⁶ Представители вида *Stenotrophomonas maltophilia* обычно чувствительны к триметоприму-сульфометаксозолу, но резистентны к триметоприму.

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

Таблица 3.3. Природная резистентность других грамотрицательных бактерий (не относящихся к порядку *Enterobacterales* и грамотрицательным неферментирующим бактериям). Кроме антибиотиков, перечисленных в таблице, другие грамотрицательные бактерии, не относящиеся к семейству *Enterobacterales* и грамотрицательным неферментирующим бактериям, обладают природной устойчивостью к гликопептидам, липогликопептидам, линкозамидам и оксазолидинонам.

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

Таблица 3.4. Природная резистентность 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 цефтазидима)	Аминогликозиды	Макролиды	Клиндамицин	Хинупристин-далфопристин	Ванкомицин	Тейкопланин	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>rharnosus</i>)								Р	Р			

¹ Резистентность низкого уровня к аминогликозидам. Комбинация аминогликозидов с ингибиторами синтеза клеточной стенки (пенициллины или гликопептиды), благодаря взаимному усилению активности этих препаратов, обладает бактерицидным эффектом в отношении изолятов, чувствительных к ингибиторам синтеза клеточной стенки и не обладающих высоким уровнем устойчивости к аминогликозидам.

² Дополнительно к резистентности низкого уровня к аминогликозидам *Enterococcus faecium* продуцирует хромосомный фермент AAC(6)-I, обуславливающий потерю синергизма между аминогликозидами (за исключением гентамицина, амикацина и стрептомицина) и пенициллинами или гликопептидами.

Таблица 3.5. Природная резистентность анаэробов. Кроме антибиотиков, перечисленных в таблице, анаэробы обладают природной резистентностью к азтреонаму, аминогликозидам, полимиксину В/колистину и налидиксовой кислоте

№ правила	Микроорганизм	Ванкомицин
5.1	<i>Clostridium ramosum</i> , <i>Clostridium innocuum</i>	Р

3 Необычные фенотипы

Таблица 3.6. Необычные фенотипы резистентности грамотрицательных бактерий

№ правила	Микроорганизм	Необычные фенотипы
6.1	Все <i>Enterobacterales</i> (кроме <i>Morganellaceae</i> и <i>Serratia marcescens</i>)	Резистентность к колистину ^{1,2}
6.2	<i>Salmonella</i> Typhi	Резистентность к карбапенемам
6.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Acinetobacter</i> spp.	Резистентность к колистину ¹
6.4	<i>Haemophilus influenzae</i>	Резистентность к любому цефалоспорино третьего поколения, карбапенему, фторхинолону ³
6.5	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Резистентность к любому цефалоспорино третьего поколения или фторхинолону
6.6	<i>Neisseria meningitidis</i>	Резистентность к любому цефалоспорино третьего поколения или фторхинолону
6.7	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Резистентность к спектиномицину

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

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

³ За исключением стран, где резистентность к фторхинолонам не является редкой.

Таблица 3.7. Необычные фенотипы резистентности грамположительных бактерий

№ правила	Микроорганизм	Необычные фенотипы
7.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Резистентность к ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину, тигециклину, эравациклину или омадоциклину
7.2	Коагулазонегативные стафилококки	Резистентность к ванкомицину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду ¹ , тедизолиду ¹ , хинупристину-далфопристину ¹ , тигециклину, эравациклину или омадоциклину
7.3	<i>Corynebacterium</i> spp.	Резистентность к ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину или тигециклину
7.4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Резистентность к карбапенемам, ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину, тигециклину, эравациклину, омадоциклину или рифампицину
7.5	В-гемолитические Streptococci групп А, В, С и G	Резистентность к пенициллину, цефалоспорином, ванкомицину, тейкопланину, телаванцину, далбаванцину, оритаванцину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду, хинупристину-далфопристину, тигециклину, эравациклину или омадоциклину
7.6	<i>Enterococcus</i> spp.	Резистентность к даптомицину, линезолиду, тигециклину, эравациклину или омадоциклину Резистентность к тейкопланину, но не ванкомицину
7.7	<i>Enterococcus faecalis</i>	Резистентность к ампициллину
7.8	<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 3.8. Необычные фенотипы резистентности анаэробов

№ правила	Микроорганизм	Необычные фенотипы
8.1	<i>Bacteroides</i> spp.	Резистентность к метронидазолу
8.2	<i>Clostridium difficile</i>	Резистентность к метронидазолу, ванкомицину или фидаксомицину

4 Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности

Таблица 3.9. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Enterobacterales*

№ правила	Микроорганизм	Индикаторный препарат*	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Литература
Бета-лактамы							
1	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i>	ампициллин	пиперациллин	ЕСЛИ резистентный к ампициллину, ТО оцените как резистентный к пиперациллину, независимо от результатов исследования. ЕСЛИ чувствительный к ампициллину, ТО оцените как чувствительный к пиперациллину.		A	Drusano, Schimpff, & Hewitt, 1984
2	<i>Klebsiella</i> spp. (кроме <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp.	пиперациллин	пиперациллин	Оцените все <i>Klebsiella</i> spp. (кроме <i>K. aerogenes</i>) и <i>Raoultella</i> spp. как резистентные к пиперациллину, независимо от результатов исследования.		A	Drusano, Schimpff, & Hewitt, 1984; Mouton, Beuscart, & Soussy, 1986; Pancoast, Prince, Francke, & Neu, 1981
3	<i>Enterobacter</i> spp., <i>K. aerogenes</i> , <i>Citrobacter freundii</i> complex, <i>Hafnia alvei</i>	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим	ЕСЛИ чувствительный in vitro к цефотаксиму, цефтриаксону или цефтазидиму, ТО: ИЛИ добавьте комментарий о том, что не рекомендуется использовать данные препараты в качестве монотерапии или в комбинации их с аминогликозидами из-за риска селекции резистентности, ИЛИ не включайте данный результат в отчет об исследовании.	Селекция дерепрессированных AmpC цефалоспоринорезистентных мутантов может произойти во время терапии. Этот риск относительно высок у <i>Enterobacter</i> , <i>K. aerogenes</i> и <i>Citrobacter</i> и является низким у <i>Morganella</i> и <i>Serratia</i> . Частота мутаций in vitro у <i>Hafnia alvei</i> подобна таковой у <i>Enterobacter</i> или <i>Citrobacter</i> . Использование цефалоспоринов III поколения в комбинации с аминогликозидами также может приводить к неэффективности терапии из-за селекции резистентных мутантов. Комбинации с хинолонами считаются более защищенными, однако клиническое значение такой терапии неизвестно. При использовании цефепима риск селекции отсутствует или является значительном более низким.		Sanders & Sanders, 1988; Choi et al., 2008; Harris & Ferguson, 2012; Kohlmann, Bähr, & Gatermann, 2018

№ правила	Микроорганизм	Индикаторный препарат*	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Литература
4	<i>Serratia spp.</i> , <i>Morganella morgannii</i> , <i>Providencia spp.</i>	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим	цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим	ЕСЛИ чувствительный к цефотаксиму, цефтриаксону или цефтазидиму, ТО добавьте комментарий, что монотерапия цефотаксимом, цефтриаксоном или цефтазидимом в редких случаях может привести к селекции резистентных мутантов.		A	Sanders & Sanders, 1988; Choi et al., 2008; Harris & Ferguson, 2012; Kohlmann, Bähr, & Gatermann, 2018
5	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Morganella morgannii</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Providencia spp.</i>	цефуроксим	цефуроксим, другие цефалоспорины II поколения	ЕСЛИ чувствительный к цефуроксиму, ТО оцените как резистентный к цефуроксиму и/или любому другому цефалоспорины II поколения.	Таблицы пограничных значений содержат пограничные значения для цефуроксима только для <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Klebsiella spp.</i> (кроме <i>K. aerogenes</i>) и <i>Raoultella spp.</i> , однако некоторые изоляты других видов могут проявлять чувствительность in vitro, но имеют более высокие значения МПК, чем выше перечисленные виды. Терапия цефуроксимом в таких случаях не рекомендуется. Кроме того, может произойти селекция дерепрессированных мутантов, как и при лечении цефалоспоринами III поколения.	C	
6	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> (кроме <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella spp.</i>	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим	пиперациллин- тазобактам, амоксциллин- клавулановая кислота	ЕСЛИ резистентный к любому из цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) или IV поколения (цефепим) И чувствительный к пиперациллину-тазобактаму или амоксициллину-клавулановой кислоте, ТО оцените результат в соответствии со значениями, полученными при исследовании.	Такой фенотип чаще всего связан с продукцией ESBL. Продуценты ESBL иногда оцениваются как чувствительные к комбинациям бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз. Использование этих комбинаций для лечения инфекций, вызванных продуцентами ESBL, является предметом дискуссий на протяжении многих лет. Ряд исследований показывают возможность их применения при условии назначения адекватного режима дозирования. Согласно данным одной публикации терапия карбапенемами может иметь	A	Retamar, López-Cerero, Muniain, Pascual, & Rodríguez-Baño, 2013; Rodríguez-Baño, Cisneros, Gudiol, & Martínez, 2014; Ofer-Friedman et al., 2015; Tamma et al., 2015; Gutiérrez-Gutiérrez et al., 2016 Harris et al., 2018;

№ правила	Микроорганизм	Индикаторный препарат*	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Литература
					преимущества по сравнению с пиперациллином-тазобактамом, что оценено по такому показателю как 30-дневная летальность и преимущественно у пациентов с терминальной стадией рака.		
7	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> (кроме <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella spp.</i>	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим	цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим	ЕСЛИ резистентный к любому из цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) или IV поколения (цефепим) и чувствительный к другому цефалоспорино III или IV поколений, ТО оцените каждый препарат в соответствии с результатами исследования и включите предупреждение о неясном исходе терапии при инфекциях, кроме инфекций мочевых путей.	Такой фенотип чаще всего связан с продукцией ESBL. Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что фенотип резистентности к цефалоспориносам позволяет прогнозировать исход терапии; в то же время до сих пор нет достаточного количества данных о клинических исходах при инфекциях, кроме инфекций мочевых путей.	A	Thauvin-Eliopoulos, Tripodi, Moellering, & Eliopoulos, 1997; Bin et al., 2006; Chopra et al., 2012; Lee et al., 2013; Lee et al., 2015
Фторхинолоны							
8	<i>Enterobacterales</i> кроме <i>Salmonella spp.</i>	ципрофлоксацин	все фторхинолоны	ЕСЛИ резистентный к цiproфлоксацину, ТО оцените как резистентный ко всем фторхинолонам. ЕСЛИ чувствительный к цiproфлоксацину, ТО оцените другие фторхинолоны в соответствии с полученными при исследовании значениями.	Приобретение как минимум 2 целевых мутаций или в <i>gyrA</i> , или в <i>gyrA</i> плюс <i>parC</i> . Фермент AAC(6')-Ib-cr частично инактивирует цiproфлоксацин, но не левофлоксацин; однако при использовании действующих пограничных значений эта разница не может быть выявлена.	B	Cavaco et al., 2008; Martínez-Martínez, Eliecer Cano, Manuel Rodríguez-Martínez, Calvo, & Pascual, 2008
Тетрациклины							
9	<i>Serratia spp.</i> , <i>Providencia spp.</i> , <i>Morganella morganii</i>	тигециклин	тигециклин	Тигециклин характеризуется низкой активностью в отношении данных видов; изолят следует оценить как резистентный, независимо от результатов определения чувствительности.	Данные об эффективности тигециклина в отношении данных возбудителей крайне ограничены.	C	
Аминогликозиды							
10	<i>Enterobacterales</i>	аминогликозиды	аминогликозиды	Пограничные значения для аминогликозидов пересматривались в течение 2019 года. После этого			

№ правила	Микроорганизм	Индикаторный препарат*	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Литература
				будут пересмотрены все правила оценки чувствительности к аминогликозидам.			

Здесь и в последующих таблицах:

*если не указано другое, все названия относятся к препаратам без ингибиторов

**УУР – уровень убедительности рекомендаций

Bin C, Hui W, Renyuan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yingchun X, Minjun C. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56(4), 351–7. doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.06.015

Cavaco L M, Frimodt-Møller N, Hasman H, Guardabassi L, Nielsen L, Aarestrup FM. Prevalence of quinolone resistance mechanisms and associations to minimum inhibitory concentrations in quinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from humans and swine in Denmark. *Microbial Drug Resist* 2008; 14(2), 163–9 http://doi.org/10.1089/mdr20080821

Choi SH, Lee JE, Park SJ, Choi SH, Lee SO, Jeong JY, Kim MN, Woo JH, Kim YS. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC beta-lactamase: implications for antibiotic use. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(3):995-1000.

Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, Hatahet D, Chaudhry K, Pogue JM, Rahbar H, Chen TY, Truong T, Rodriguez V, Ellsworth J, Bernabela L, Bhargava A, Yousuf A, Alangaden G, Kaye KS. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(7):3936-42. DOI: 10.1128/AAC.05419-11.

Drusano GL, Schimpff SC, Hewitt WL. The acylampicillins: mezlocillin, piperacillin, and azlocillin. *Rev of Infect Dis* 1984; 6(1):13–32. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6369480

Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60(7):4159-69. DOI: 10.1128/AAC.00365-16.

Harris PN, Ferguson JK. Antibiotic therapy for inducible AmpC β -lactamase-producing Gram-negative bacilli: what are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides? *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40(4):297-305. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.06.004.

Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al.; MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN). Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320(10):984-994. DOI: 10.1001/jama.2018.12163

Kohlmann R, Bähr T, Gatermann SG. Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(6):1530-1536. DOI: 10.1093/jac/dky084.

Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. *Clin Infect Dis* 2013; 56(4):488-95. DOI: 10.1093/cid/cis916.

Lee NY, Lee CC, Li CW, Li MC, Chen PL, Chang CM, Ko WC. Cefepime Therapy for Monomicrobial *Enterobacter cloacae* Bacteremia: Unfavorable Outcomes in Patients Infected by Cefepime-Susceptible Dose-Dependent Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(12):7558-63. DOI: 10.1128/AAC.01477-15.

Martínez-Martínez L, Eliecer Cano M, Manuel Rodríguez-Martínez J, Calvo J, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008; 6(5):685-711. DOI: 10.1586/14787210.6.5.685.

Mouton Y, Beuscart C, Soussy C. [Effectiveness and tolerance of piperacillin in 333 patients]. [Article in French]. *Presse Med*. 1986 Dec 20;15(46):2347-50.

- Ofer-Friedman H, Shefler C, Sharma S, Tirosh A, Tal-Jasper R, Kandipalli D, et al. Carbapenems Versus Piperacillin-Tazobactam for Bloodstream Infections of Nonurinary Source Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(8):981-5. DOI: 10.1017/ice.2015.101.
- Pancoast S, Prince AS, Francke EL, Neu HC. Clinical evaluation of piperacillin therapy for infection. *Arch Intern Med*. 1981; 141(11):1447-50.
- Park SH, Choi SM, Chang YK, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(10):2848-56. DOI: 10.1093/jac/dku215.
- Retamar P, López-Cerero L, Muniain MA, Pascual Á, Rodríguez-Baño J; ESBL-REIPI/GEIH Group. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(7):3402-4. DOI: 10.1128/AAC.00135-13.
- Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Gudiol C, Martínez JA Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Dec;32 Suppl 4:49-55. DOI: 10.1016/S0213-005X(14)70174-0.
- Sanders WE Jr, Sanders CC. Inducible beta-lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. *Rev Infect Dis*. 1988 Jul-Aug;10(4):830-8.
- Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE; Antibacterial Resistance Leadership Group. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015; 60(9):1319-25. DOI: 10.1093/cid/civ003.
- Thauvin-Eliopoulos C, Tripodi MF, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Efficacies of piperacillin-tazobactam and cefepime in rats with experimental intra-abdominal abscesses due to an extended-spectrum beta-lactamase-producing strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(5):1053-7.

Таблица 3.10. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Salmonella* spp.

№ правила	Микроорганизм	Индикаторный препарат*	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Литература
1	<i>Salmonella</i> spp.	цефалоспорины II поколения	цефалоспорины II поколения	ЕСЛИ чувствительный к цефалоспорины II поколения, ТО оцените как резистентный ИЛИ не включайте результат в отчет о выполнении исследования.	Исследования с использованием животных моделей и ограниченные клинические данные свидетельствуют о значительно более низкой частоте излечения при использовании цефалоспоринов I и II поколений по сравнению с альтернативными препаратами. В то же время, имеются публикации, описывающие успешное применение цефазолина и цефуросима.	В	Uwaydah, 1976 Bonina et al., 1990; Deshpande, Joshi, Lal, Cooverji, & Ajay, 1996; Takkar, Kumar, Khurana, & Takkar, 1994
2	<i>Salmonella</i> spp.	аминогликозиды	аминогликозиды	ЕСЛИ чувствительный к любому из аминогликозидов, оцените как резистентный.	Данные исследований in vitro, с использованием животных моделей и ограниченный клинический опыт свидетельствуют о неэффективности терапии инвазивных инфекций, вызванных <i>Salmonella</i> spp.	В	Takkar et al., 1994; Bonina, Costa, & Mastroeni, 1998
3	<i>Salmonella</i> spp.	ципрофлоксацин	ципрофлоксацин	ЕСЛИ МПК цiproфлоксацина >0,06 мг/л ИЛИ резистентный к пefлоксацину, ТО оцените как резистентный к цiproфлоксацину и добавьте предупреждение о неэффективности назначения всех фторхинолонов. ЕСЛИ МПК цiproфлоксацина ≤0,06 мг/л ИЛИ чувствительный к пefлоксацину при проведении скрининга, ТО оцените как чувствительный к цiproфлоксацину (и другим фторхинолонам с доказанной эффективностью при инвазивных инфекциях, вызванных <i>Salmonella</i> spp.)	Имеются доказательства клинической неэффективности терапии фторхинолонами, в основном, цiproфлоксацином, при инфекциях, вызванных изолятами с приобретенной одной или более мутациями в <i>gyrA</i> . Показано, что для выявления резистентности к фторхинолонам скрининговый метод с использованием диска с пefлоксацином 5 мкг характеризуется большей чувствительностью, чем использование налидиксовой кислоты или других фторхинолонов.	А (S. Typhi) В (другие виды)	Sanders & Sanders, 1988; Choi et al., 2008; Harris & Ferguson, 2012; Kohlmann, Bähr, & Gatermann, 2018

Bonina L, Carbone M, Matera G, Teti G, Joysey HS, Hormaeche CE, Mastroeni P. Beta-lactam antibiotics (aztreonam, ampicillin, cefazolin and ceftazidime) in the control and eradication of *Salmonella typhimurium* in naturally resistant and susceptible mice. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(5):813–23.

Bonina L, Costa GB, Mastroeni P. Comparative effect of gentamicin and pefloxacin treatment on the late stages of mouse typhoid. *New Microbiol* 1998; 21(1):9–14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497924>

Crump JA, Kretsinger K, Gay K, Hoekstra RM, Vugia DJ, Hurd S, Segler SD, Megginson M, Luedeman LJ, Shiferaw B, Hanna SS, Joyce KW, Mintz ED, Angulo FJ; Emerging Infections Program FoodNet and NARMS Working Groups. Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a United States foodnet multicenter retrospective cohort study. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4):1278-84. DOI: 10.1128/AAC.01509-07.

- Deshpande AK, Joshi SR, Lal HM, Cooverji ND, Ajay S. Cefuroxime axetil in the treatment of *Salmonella typhi* infection (enteric fever) in adults. J Assoc Physicians India 1996; 44(11), 786–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9251454>
- Gunell M, Webber MA, Kotilainen P, Lilly AJ, Caddick JM, Jalava J, Huovinen P, Siitonen A, Hakanen AJ, Piddock LJ. Mechanisms of resistance in nontyphoidal *Salmonella enterica* strains exhibiting a nonclassical quinolone resistance phenotype. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(9):3832-6. DOI: 10.1128/AAC.00121-09.
- Hakanen A, Kotilainen P, Jalava J, Siitonen A, Huovinen P. Detection of decreased fluoroquinolone susceptibility in Salmonellas and validation of nalidixic acid screening test. J Clin Microbiol 1999; 37(11):3572-7.
- Kadhiravan T, Wig N, Kapil A, Kabra SK, Renuka K, Misra A. Clinical outcomes in typhoid fever: adverse impact of infection with nalidixic acid-resistant *Salmonella typhi*. BMC Infect Dis 2005; 1;:5:37
- Reyna F, Huesca M, González V, Fuchs LY. *Salmonella typhimurium gyrA* mutations associated with fluoroquinolone resistance. Antimicrob Agents Chemother 1995 Jul;39(7):1621-3.
- Skov R, Matuschek E, Sjölund-Karlsson M, Åhman J, Petersen A, Stegger M, et al. Development of a Pefloxacin Disk Diffusion Method for Detection of Fluoroquinolone-Resistant *Salmonella enterica*. J Clin Microbiol 2015; 53(11):3411-7. DOI: 10.1128/JCM.01287-15.
- Takkar VP, Kumar R, Khurana S, Takkar R. Comparison of ciprofloxacin versus cephelexin and gentamicin in the treatment of multi-drug resistant typhoid fever. Indian Pediatr. 1994;1(2):200-1
- Turner AK, Nair S, Wain J. The acquisition of full fluoroquinolone resistance in Salmonella Typhi by accumulation of point mutations in the topoisomerase targets. J Antimicrob Chemother 2006; 58(4):733-40
- Uwaydah M. Cefazolin in the treatment of acute enteric fever. Antimicrob Agents Chemother 1976; 10(1):52-6.

Таблица 3.11. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Staphylococcus* spp.

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
Бета-лактамы							
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	скрининг с цефокситином для выявления MRSA методом определения МПК или диско-диффузионным методом	Все бета-лактамы, кроме препаратов, одобренных для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентными стафилококками с низкой аффинностью к ПСБ2а	<p>ЕСЛИ по результату скрининга с цефокситином – резистентный (MRSA), ТО оцените как резистентный ко все бета-лактамам, кроме препаратов, одобренных для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентными стафилококками с низкой аффинностью к ПСБ2а; к этим препаратам нужно определять чувствительность отдельно.</p> <p>ЕСЛИ по результату скрининга с цефокситином – чувствительный (MSSA), ТО оцените как чувствительный ко все бета-лактамам с известной антистафилококковой активностью.</p> <p><i>EUCAST не рекомендует использовать оксациллин для скрининга тесА/тесС-опосредованной резистентности к бета-лактамам у S. aureus.</i></p>	<p>Продукция ПСБ2а приводит к перекрестной резистентности к бета-лактамам. Цефтобипрол и цефтаролин в меньшей степени, чем другие бета-лактамы подвержены действию данного механизма, и активны в отношении многих изолятов MRSA.</p> <p>Скрининг с оксациллином характеризуется более низкой специфичностью, чем скрининг с цефокситином, так как на результат оказывают влияние другие механизмы устойчивости (гиперпродукция бета-лактамаз). У большинства «оксациллиноположительных» <i>S. aureus</i> выявляется ген <i>тесА</i>, однако некоторые <i>тесС</i>-положительные изоляты выявить не удается. Более того, некоторые оксациллиноположительные по результатам скрининга изоляты (МПК 4-8 мг/л) имеют другие, не опосредованные <i>тес</i>-генами, механизмы резистентности к бета-лактамам (обычно их называют BORSA - Borderline Oxacillin-Resistant <i>S. aureus</i>). EUCAST не рекомендует проводить скрининг BORSA.</p>	А	Chambers, Hackbarth, Drake, Rusnak, & Sande, 1984; Skov, Larsen, Kearns, Holmes, Teale, Edwards, Hill. 2014

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
2	<i>Staphylococcus aureus</i> и <i>S. lugdunensis</i>	бензилпенициллин (и выявление бета-лактамаз)	пенициллины, кроме изоксазолилпенициллинов и комбинаций с ингибиторами бета лактамаз	ЕСЛИ резистентный к бензилпенициллину ИЛИ ЕСЛИ выявлена продукция бета-лактамаз, ТО оцените как резистентный ко всем пенициллинам, независимо от МПК, за исключением изоксазолилпенициллинов и комбинаций с ингибиторами бета-лактамаз.	Тест с нитроцефином для выявления продукции бета-лактамаз проводить не рекомендуется. Характеристика внешнего вида границы зоны подавления роста при использовании диска с бензилпенициллином 1 ME согласно рекомендациям EUCAST, является более надежным методом.	С	Papanicolas et al., 2014 Hombach et al., 2017
Макролиды, линкозамиды и стрептограмин							
3	<i>Staphylococcus</i> spp.	эритромицин, клиндамицин	клиндамицин	ЕСЛИ резистентный к эритромицину И чувствительный к клиндамицину, ТО следует провести тест для выявления индуцибельной MLSb резистентности. ЕСЛИ индуцибельная резистентность не выявляется, ТО оцените как чувствительный к клиндамицину ЕСЛИ индуцибельная резистентность выявляется, ТО оцените как резистентный к клиндамицину. ЕСЛИ чувствительный к эритромицину и клиндамицину, ТО оцените как чувствительный ко всем макролидам и линкозамидам.	Стафилококки, резистентные к макролидам, но чувствительные к клиндамицину, характеризуются наличием рибосомальных метилаз Erm-типа, обуславливающих формирование индуцибельного MLSb-фенотипа или экспрессией эффлюксного насоса. В случае индуцибельной MLSb-резистентности, клиндамицин способствует селекции конститутивно резистентных мутантов. Можно добавить комментарий о возможности использования клиндамицина при нетяжелых инфекциях кожи и мягких тканей.	А	LaPlante, Leonard, Andes, Craig, & Rybak, 2008
4	<i>Staphylococcus</i> spp.	эритромицин, клиндамицин	клиндамицин	ЕСЛИ чувствительный к эритромицину И резистентный к клиндамицину, ТО оцените результат в соответствии с полученными при исследовании значениями.	Редкие штаммы стафилококков могут продуцировать фермент, инактивирующий линкозамиды (<i>linA</i> или <i>linuA</i>), включая клиндамицин, и не повреждающий макролиды.	С	Brisson-Noël, Delrieu, Samain, & Courvalin, 1988

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
Фторхинолоны							
5	<i>Staphylococcus</i> spp.	скрининг с норфлоксацином	все фторхинолоны	<p>ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и офлоксацину</p> <p>ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – резистентный, ТО оцените каждый препарат в соответствии со значениями, полученными при исследовании, и ЕСЛИ чувствительный к ципрофлоксацину или левофлоксацину или моксифлоксацину, ТО оцените каждый препарат в соответствии с полученным значением, но добавьте предупреждение о риске развития резистентности в процессе терапии фторхинолонами.</p>	Скрининговый тест позволяет выявить мутацию первой ступени и другие механизмы (например, эффлюкс), ведущие к пониженной чувствительности. В связи с тем, что мутанты с активированным эффлюксом могут оставаться чувствительными к другим фторхинолонам, данное исследование выполнять настоятельно рекомендуется.	С	Kaatz & Seo, 1997; Sierra et al., 2005
6	<i>Staphylococcus</i> spp.	левофлоксацин, моксифлоксацин	все фторхинолоны	ЕСЛИ резистентный к левофлоксацину или моксифлоксацину, ТО оцените как резистентный ко всем фторхинолонам.	Приобретенные комбинированные мутации в <i>griA</i> и <i>gyrA</i> приводят к полной или частичной перекрестной резистентности ко всем фторхинолонам.	С	Sierra et al., 2005

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
Тетрациклины							
7	<i>Staphylococcus</i> spp.	тетрациклин	доксициклин, миноциклин, тигециклин	<p>ЕСЛИ чувствительный к тетрациклину, ТО оцените как чувствительный к доксициклину, миноциклину и тигециклину.</p> <p>ЕСЛИ резистентный к тетрациклину, ТО ИЛИ оцените как резистентный к доксициклину и миноциклину ИЛИ определите МПК доксициклина и/или миноциклина и сообщите результат для каждого препарата индивидуально.</p> <p>Определение чувствительности и сообщение результата для тигециклина всегда следует проводить индивидуально.</p>	Резистентность к тетрациклину у стафилококков в большинстве случаев вызвана TetK или TetM. TetM приводит к резистентности ко всем перечисленным тетрациклинам. Изоляты, обладающие TetL, остаются чувствительными к миноциклину.	C	Trzcinski, Cooper, Hryniewicz, & Dowson, 2000
Гликопептиды и липогликопептиды							
8	<i>Staphylococcus</i> spp.	ванкомицин	далбаванцин, оритаванцин, телаванцин	<p>ЕСЛИ чувствительный к ванкомицину, ТО можно оценить как чувствительный к далбаванцину, оритаванцину, телаванцину.</p> <p>ЕСЛИ резистентный к ванкомицину, ТО оцените чувствительность к далбаванцину, оритаванцину, телаванцину в соответствии со значениями, полученными при исследовании.</p>	Применение телаванцина одобрено при инфекциях, вызванных MRSA.	C	Mendes, Farrell, Flamm, Sader, & Jones, 2015
Другие антимикробные препараты							
9	<i>Staphylococcus</i> spp.	линезолид	тедизолид	<p>ЕСЛИ чувствительный к линезолиду, ТО оцените как чувствительный к тедизолиду.</p> <p>ЕСЛИ резистентный к линезолиду, ТО оцените чувствительность к тедизолиду в соответствии со значением, полученным при исследовании.</p>	Изоляты, чувствительные к линезолиду, могут быть оценены как чувствительные к тедизолиду, но изоляты, резистентные к линезолиду, могут быть чувствительными к тедизолиду.	C	Peñuelas et al., 2016

Brisson-Noël A, Delrieu P, Samain D, Courvalin P. Inactivation of lincosaminide antibiotics in *Staphylococcus*. Identification of lincosaminide O-nucleotidyltransferases and comparison of the corresponding resistance genes. J Biol Chem 1988; 263(31):15880-7

Chambers HF, Hackbarth CJ, Drake TA, Rusnak MG, Sande MA. Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rabbits: expression of resistance to beta-lactam antibiotics in vivo and in vitro. *J Infect Dis* 1984; 149(6):894-903.

Hombach M, Weissert C, Senn MM, Zbinden R. Comparison of phenotypic methods for the detection of penicillinase in *Staphylococcus aureus* and proposal of a practical diagnostic approach. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(4):1089-1093. DOI: 10.1093/jac/dkw521.

Kaatz GW, Seo SM. Mechanisms of fluoroquinolone resistance in genetically related strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(12):2733-7.

LaPlante KL, Leonard SN, Andes DR, Craig WA, Rybak MJ. Activities of clindamycin, daptomycin, doxycycline, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with inducible clindamycin resistance in murine thigh infection and in vitro pharmacodynamic models. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(6):2156-62. DOI: 10.1128/AAC.01046-07.

Mendes RE, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Analysis of Vancomycin Susceptibility Testing Results for Presumptive Categorization of Telavancin. *J Clin Microbiol* 2015; 53(8):2727-30. DOI: 10.1128/JCM.00611-15.

Papanicolas LE, Bell JM, Bastian I. Performance of phenotypic tests for detection of penicillinase in *Staphylococcus aureus* isolates from Australia. *J Clin Microbiol* 2014; 52(4):1136-8. DOI: 10.1128/JCM.03068-13.

Peñuelas M, Candel FJ, Lejarraga C, López-González L, Viñuela-Prieto JM, López de Mendoza D. Activity of linezolid and tedizolid against clinical isolates of methicillin-resistant and methicillin and linezolid resistant *Staphylococcus aureus*: an in vitro comparison. *Rev Esp Quimioter* 2016; 29(5):255-8

Sierra JM, Cabeza JG, Ruiz Chaler M, Montero T, Hernandez J, Mensa J, Llagostera M, Vila J. The selection of resistance to and the mutagenicity of different fluoroquinolones in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(9):750-8.

Skov R, Larsen AR, Kearns A, Holmes M, Teale C, Edwards G, Hill R. Phenotypic detection of mecC-MRSA: cefoxitin is more reliable than oxacillin. *J Antimicrob Chemother* 2014 Jan;69(1):133-5. doi: 10.1093/jac/dkt341. Epub 2013 Sep 12.

Trzcinski K, Cooper BS, Hryniewicz W, Dowson CG. Expression of resistance to tetracyclines in strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(6):763-70.

Таблица 3.12. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Enterococcus* spp.

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
Бета-лактамы							
1	<i>Enterococcus faecalis</i>	ампициллин	уреидопенициллины и карбапенемы	ЕСЛИ резистентный к ампициллину, ТО оцените как резистентный к уреидопенициллинам и имипенему.	Повреждения ПСБ5 ведут к пониженной аффинности с бета-лактамами. Резистентность к ампициллину свидетельствует о резистентности к имипенему, но на основании чувствительности к ампициллину нельзя прогнозировать чувствительность к имипенему.	С	
2	<i>Enterococcus</i> spp.	гентамицин	гентамицин, стрептомицин	ЕСЛИ выявляется резистентность высокого уровня к гентамицину, ТО добавьте предупреждением о том, что комбинации бета-лактамов с гентамицином и другими аминогликозидами, кроме стрептомицина (см. далее) не будут обеспечивать синергизм И проведите тест для выявления высокого уровня резистентности к стрептомицину. ЕСЛИ не выявляется резистентность высокого уровня к гентамицину, ТО гентамицин можно использовать в комбинированной терапии для обеспечения синергизма.	Энтерококки с высоким уровнем резистентности к гентамицину обычно экспрессируют бифункциональный аминогликозидмодифицирующий фермент AAC(6)-APH(2''), который инактивирует многие аминогликозиды, кроме стрептомицина. Исследования с использованием животных моделей показали сниженную эффективность комбинаций бета-лактамов с гентамицином в отношении таких штаммов.	В	Moellering, Korzeniowski, Sande, & Wennersten, 1979; Daigle, Hughes, & Wright, 1999
3	<i>Enterococcus</i> spp.	стрептомицин	стрептомицин	ЕСЛИ выявляется резистентность высокого уровня к стрептомицину, ТО добавьте предупреждением о том, что комбинации бета-лактамов с данным аминогликозидом не будут обеспечивать синергизм. ЕСЛИ не выявляется резистентность высокого уровня к стрептомицину, ТО стрептомицин можно использовать в комбинированной терапии для обеспечения синергизма.	Высокий уровень резистентности свидетельствует о продукции ANT(6) или других ферментов или о рибосомальных мутациях. Результаты исследования in vitro свидетельствуют о потере синергизма между бета-лактамами и стрептомицином в отношении таких штаммов.	В	Zimmermann 1971

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
Фторхинолоны							
4	<i>Enterococcus</i> spp.	скрининг с норфлоксацином	ципрофлоксацин, левофлоксацин	<p>ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к цiproфлоксацину и левофлоксацину.</p> <p>ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – резистентный, ТО определите чувствительность к цiproфлоксацину и левофлоксацину индивидуально и оцените результат в соответствии полученными значениями.</p> <p>ПРИМЕЧАНИЕ: правило применимо только для изолятов, выделенных при неосложненных инфекциях мочевых путей.</p>	Как и у других грамположительных бактерий, скрининговый тест позволяет выявить мутацию первой ступени, а также гиперэкспрессию эффлюксных систем. Поэтому изоляты, чувствительные к норфлоксацину, могут быть оценены как чувствительные к другим фторхинолонам.	С	Oyamada, Ito, Inoue, & Yamagishi, 2006
Гликопептиды и липогликопептиды							
5	<i>Enterococcus</i> spp.	ванкомицин	далбаванцин, оритаванцин, телаванцин	<p>ЕСЛИ чувствительный к ванкомицину, ТО оцените как чувствительный к далбаванцину, оритаванцину и телаванцину.</p> <p>ЕСЛИ резистентный к ванкомицину, определите МПК далбаванцина, оритаванцина и телаванцина и оцените результат следуя рекомендациям EUCAST по оценке чувствительности при отсутствии пограничных значений.</p>	Пограничные значения результатов определения чувствительности к далбаванцину, оритаванцину и телаванцину для энтерококков не установлены; если по какой-то причине потребуется оценить активность данных препаратов в отношении энтерококков, можно применить данное правило.	С	Jones, Farrell, et al., 2015; Mendes, Farrell, Flamm, Sader, & Jones, 2015; Jones, Turnidge, Moeck, Arhin, & Mendes, 2015

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты*	Правило	Комментарии	УУР**	Источник
6	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	ванкомицин, тейкопланин	тейкопланин	<p>ЕСЛИ резистентный к ванкомицину И чувствительный к тейкопланину, оцените результат в соответствии с полученными значениями и добавьте предупреждение о возможном развитии резистентности к тейкопланину в процессе терапии.</p> <p>ЕСЛИ чувствительный к ванкомицину, но <i>vanA</i> положительный по результатам молекулярных методов, ТО оцените как резистентный к ванкомицину и тейкопланину.</p> <p>ЕСЛИ чувствительный к ванкомицину и <i>vanB</i>-положительный по результатам молекулярных методов, ТО оцените как резистентный к ванкомицину и добавьте предупреждение о возможном развитии резистентности к тейкопланину в процессе терапии.</p>	Энтерококки, несущие <i>vanB</i> -ген, могут проявлять чувствительность к тейкопланину, но в процессе терапии может развиваться резистентность. Такая же ситуация возможно и при фенотипической чувствительности у изолятов, несущих гены <i>vanA</i> или <i>vanB</i> .	В	Holmes et al., 2013; Thaker et al., 2015

Bozdogan B, Berrezouga L, Kuo MS, Yurek DA, Farley KA, Stockman BJ, et al. A new resistance gene, *linB*, conferring resistance to lincosamides by nucleotidylation in *Enterococcus faecium* HM1025. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(4):925-9.

Daigle DM, Hughes DW, Wright GD Prodigious substrate specificity of AAC(6')-APH(2''), an aminoglycoside antibiotic resistance determinant in enterococci and staphylococci. *Chem Biol* 1999 Feb;6(2):99-110.

Holmes NE, Ballard SA, Lam MM, Johnson PD, Grayson ML, Stinear TP, et al. Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of *vanB* vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(9):2134-9. DOI: 10.1093/jac/dkt130.

Jones RN, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Dunne MW, Mendes RE. Surrogate analysis of vancomycin to predict susceptible categorization of dalbavancin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 82(1):73-7. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.017.

Jones RN, Turnidge JD, Moeck G, Arhin FF, Mendes RE, Use of in vitro vancomycin testing results to predict susceptibility to oritavancin, a new long-acting lipoglycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(4):2405-9. DOI: 10.1128/AAC.05098-14.

Moellering RC Jr, Korzeniowski OM, Sande MA, Wennersten CB. Species-specific resistance to antimicrobial synergism in *Streptococcus faecium* and *Streptococcus faecalis*. *J Infect Dis*. 1979; 140(2):203-8.

Oyamada Y, Ito H, Inoue M, Yamagishi J. Topoisomerase mutations and efflux are associated with fluoroquinolone resistance in *Enterococcus faecalis*. *J Med Microbiol* 2006; 55(Pt 10):1395-401.

Thaker MN, Kalan L, Waglechner N, Eshaghi A, Patel SN, Poutanen S, et al. Vancomycin-variable enterococci can give rise to constitutive resistance during antibiotic therapy.

Antimicrob Agents Chemother 2015; 59(3):1405-10. DOI: 10.1128/AAC.04490-14.

Zimmermann RA, Moellering RC Jr, Weinberg AN. Mechanism of resistance to antibiotic synergism in enterococci. J Bacteriol 1971; 105(3):873-9.

Таблица 3.13. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Streptococcus* spp.

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР*	Источник
Бета-лактамы							
1	Бета-гемолитические стрептококки (групп А, В, С, G)	бензилпенициллин	аминопенициллины, цефалоспорины и карбапенемы	<p>ЕСЛИ чувствительный к бензилпенициллину, ТО оцените как чувствительный к аминопенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам.</p> <p>ЕСЛИ резистентный к бензилпенициллину, ТО подтвердите видовую идентификацию, определите МПК интересующих препаратов и оцените результат в соответствии с полученным значением.</p>	<p>Редкие изоляты стрептококков группы В имеют пониженную чувствительность к пенициллинам. За исключением стрептококков группы В (МПК бензилпенициллина до 1 мг/л), резистентности к бета-лактамам у стрептококков до сих пор не описано.</p> <p>Если бета-гемолитические стрептококки, включая стрептококки группы В, проявляют резистентность к пенициллину, проверьте идентификацию и результат определения чувствительности.</p>	С	
2	Стрептококки группы Viridans	скрининг с бензилпенициллином	аминопенициллины и цефотаксим или цефтриаксон	<p>ЕСЛИ при проведении скрининга с бензилпенициллином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к любому бета-лактаму, имеющему соответствующие показания;</p> <p>ЕСЛИ при проведении скрининга с бензилпенициллином – резистентный, ТО определите чувствительность индивидуально к препарату, имеющему пограничные значения, и оцените в соответствии с полученными значениями.</p>	<p>Продукция мозаичных ПСБ приводит к формированию различных профилей резистентности к бета-лактамам. Поэтому в случае выявления резистентности к бензилпенициллину результат для других бета-лактамов предсказать нельзя.</p>	С	Pottumarthy & Morris, 1998

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР*	Источник
Макролиды, линкозамиды и стрептограмин							
3	<i>Streptococcus</i> spp.	эритромицин, клиндамицин	клиндамицин	<p>ЕСЛИ резистентный к эритромицину И чувствительный к клиндамицину, ТО следует провести тест для выявления индуцибельной MLSb резистентности.</p> <p>ЕСЛИ индуцибельная резистентность не выявляется, ТО оцените как чувствительный к клиндамицину.</p> <p>ЕСЛИ индуцибельная резистентность выявляется, ТО оцените как резистентный к клиндамицину.</p>	<p>Стрептококки, резистентные к макролидам, но чувствительные к клиндамицину, характеризуются продукцией рибосомальных метилаз Erm-типа, обуславливающих формирование индуцибельного MLSb-фенотипа, или экспрессией эффлюксного насоса. В случае индуцибельной MLSb-резистентности клиндамицин способствует селекции конститутивно резистентных мутантов.</p> <p>Если изолят в соответствии с пограничными значениями оценивается как чувствительный к клиндамицину, то можно добавить комментарий о возможности использования клиндамицина при нетяжелых инфекциях кожи и мягких тканей.</p> <p>При выявлении индуцибельной MLSb-резистентности и чувствительности в соответствии с пограничными значениями к клиндамицину для бета-гемолитических стрептококков можно добавить комментарий о возможности использования клиндамицина с целью снижения синтеза токсина, например, в таких ситуациях, как стрептококковый фасциит.</p>	A	Lewis et al., 2014

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР	Источник
Фторхинолоны							
4	Стрептококки групп А, В, С, G	скрининг с норфлоксацином	левофлоксацин, моксифлоксацин	<p>ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к левофлоксацину и моксифлоксацину.</p> <p>ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – резистентный, ТО оцените как резистентный к левофлоксацину и моксифлоксацину ИЛИ определите чувствительность к каждому препарату индивидуально и оцените результат в соответствии полученными значениями.</p>	Как и у других грамположительных бактерий, скрининговый тест позволяет выявить мутацию первой ступени, а также гиперэкспрессию эффлюксных систем. Поэтому изоляты, чувствительные к норфлоксацину, могут быть оценены как чувствительные ко всем фторхинолонам.	A	Petrelli et al., 2014; Pinho, Melo-Cristino, Ramirez, & Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections, 2010
Аминогликозиды							
5	<i>Streptococcus</i> spp.	гентамицин	гентамицин	<p>ЕСЛИ выявляется резистентность высокого уровня к гентамицину, ТО добавьте предупреждением о том, что комбинации бета-лактамов с гентамицином не будут обеспечивать синергизм.</p> <p>ЕСЛИ не выявляется резистентность высокого уровня к гентамицину, ТО сообщите, что гентамицин можно использовать в комбинированной терапии для обеспечения синергизма.</p> <p>ПРИМЕЧАНИЕ: правило применимо только для изолятов, выделенных при эндокардите.</p>	Высокий уровень резистентности к аминогликозидам, выявляется у стрептококков группы Viridans, а также у стрептококков группы В. Данные, полученные in vitro, позволяют предположить снижение синергизма в отношении таких изолятов. В то же время, клинических данных, доказывающих увеличение частоты неэффективности терапии, недостаточно. По аналогии с энтерококками к назначению комбинаций бета-лактамов с аминогликозидами для терапии следует подходить с осторожностью.	C	Farber & Yee, 1987; Kaufhold & Potgieter, 1993; Doumith et al., 2017

Doumith M, Mushtaq S, Martin V, Chaudhry A, Adkin R, Coelho J, Chalker V, MacGowan A, Woodford N, Livermore DM; BSAC Resistance Surveillance Standing Committee. Genomic sequences of *Streptococcus agalactiae* with high-level gentamicin resistance, collected in the BSAC bacteraemia surveillance. J Antimicrob Chemother 2017; 72(10):2704-2707. DOI: 10.1093/jac/dkx207.

Farber BF, Yee Y. High-level aminoglycoside resistance mediated by aminoglycoside-modifying enzymes among viridans streptococci: implications for the therapy for endocarditis. J Infect Dis 1987; 155(5):948-53.

Kaufhold A, Potgieter E. Chromosomally mediated high-level gentamicin resistance in *Streptococcus mitis*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37(12):2740-2.

Lewis JS 2nd, Lepak AJ, Thompson GR 3rd, Craig WA, Andes DR, Sabol-Dzintars KE, Jorgensen JH. Failure of clindamycin to eradicate infection with beta-hemolytic streptococci inducibly resistant to clindamycin in an animal model and in human infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(3):1327-31. DOI: 10.1128/AAC.01877-13

Petrelli D, Di Luca MC, Prenna M, Bernaschi P, Repetto A, Vitali LA. Characterization of levofloxacin non-susceptible clinical *Streptococcus pyogenes* isolated in the central part of Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(2):241-4. DOI: 10.1007/s10096-013-1950-5.

Pinho MD, Melo-Cristino J, Ramirez M; Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* and evidence for a shared global gene pool with *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 May;54(5):1769-77

Pottumarthy S, Morris AJ. Detection of decreased penicillin susceptibility in viridans group streptococci. *Pathology* 1998; 30(2):188-91.

Таблица 3.14. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Streptococcus pneumoniae*.

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР	Источник
Бета-лактамы							
1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	скрининг с оксациллином (диско-диффузионный метод)	феноксиметилпенициллин, бензилпенициллин, аминопенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	<p>ЕСЛИ при проведении скрининга с оксациллином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к бета-лактамам, для которых установлены пограничные значения для <i>S. pneumoniae</i>.</p> <p>ЕСЛИ при проведении скрининга с оксациллином – резистентный, ТО следуйте инструкции, представленной в виде схемы в Таблицах пограничных значений.</p>		A	Dixon et al., 1977; Swenson et al., 1986; Jetté and Sinave, 1999;
Макролиды, линкозамиды и стрептограммины							
2	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	эритромицин, клиндамицин	клиндамицин	<p>ЕСЛИ резистентный к эритромицину И чувствительный к клиндамицину, ТО следует выполнить тест для выявления индуцибельной MLSb резистентности.</p> <p>ЕСЛИ индуцибельная резистентность не выявляется, ТО оцените как чувствительный к клиндамицину.</p> <p>ЕСЛИ индуцибельная резистентность выявляется, ТО оцените как резистентный к клиндамицину.</p>	Стрептококки, резистентные к макролидам, но чувствительные к клиндамицину, характеризуются продукцией рибосомальных метилаз Erm-типа, обуславливающих формирование индуцибельного MLSb-фенотипа или экспрессией эффлюксного насоса. В случае индуцибельной MLSb-резистентности клиндамицин способствует селекции конститутивно резистентных мутантов.	A	Lewis et al., 2014

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР*	Источник
Фторхинолоны							
3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	скрининг с норфлоксацином	левофлоксацин, моксифлоксацин	<p>ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный к левофлоксацину и моксифлоксацину и офлоксацину.</p> <p>ЕСЛИ при проведении скрининга с норфлоксацином – резистентный, ТО оцените как резистентный к левофлоксацину и моксифлоксацину ИЛИ определите чувствительность к каждому препарату индивидуально и оцените в соответствии полученными значениями.</p> <p>ЕСЛИ резистентный к норфлоксацину и чувствительный к левофлоксацину и/или моксифлоксацину, ТО добавьте предупреждение о возможном развитии резистентности в процессе терапии данным препаратом.</p>	<p>Приобретенная как минимум одна мутация в мишени, например, в <i>parC</i> (<i>parE</i>).</p> <p>Более надежны методом выявления мутации первой ступени является скрининг с норфлоксацином.</p>	С	Varon, Houssaye, Grondin, & Gutmann, 2006; Kays et al., 2007; de Cueto et al., 2008
4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	левофлоксацин, моксифлоксацин	все фторхинолоны	ЕСЛИ резистентный к левофлоксацину или моксифлоксацину, ТО оцените как резистентный ко всем фторхинолонам	Приобретенные комбинированные мутации, например в <i>parC</i> и <i>gyrA</i> приводят к полной или частичной перекрестной резистентности ко всем фторхинолонам.	А	Kays et al., 2007

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР*	Источник
Тетрациклины							
5	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	тетрациклин	доксциклин, миноциклин	ЕСЛИ чувствительный к тетрациклину, ТО оцените как чувствительный к доксициклину, миноциклину ЕСЛИ резистентный к тетрациклину, ТО оцените как резистентный к доксициклину и миноциклину ИЛИ определите чувствительность к препарату индивидуально и оцените результат в соответствии с полученными значениями.	См. также правило – в таблицах пограничных значений.	С	
Гликопептиды и липогликопептиды							
6	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ванкомицин	далбаванцин, оритаванцин, телаванцин	ЕСЛИ чувствительный к ванкомицину, ТО оцените как чувствительный к далбаванцину, оритаванцину и телаванцину.	Пограничные значения результатов определения чувствительности к далбаванцину, оритаванцину и телаванцину для пневмококков не установлены; если по какой-либо причине потребуются оценить активность данных препаратов в отношении пневмококков, можно применить данное правило.	С	

de Cueto M, Rodríguez JM, Soriano MJ, López-Cerero L, Venero J, Pascual A. Fatal levofloxacin failure in treatment of a bacteremic patient infected with *Streptococcus pneumoniae* with a preexisting parC mutation. J Clin Microbiol 2008; 46(4):1558-60. DOI: 10.1128/JCM.02066-07. Epub 2008 Feb 20.

Dixon JMS, Lipinski AE, Graham MEP. Detection and prevalence of pneumococci with increased resistance to penicillin. Can Med Assoc J 1977; 117: 1159-61.

Jetté LP and C Sinave. Use of an oxacillin disk screening test for detection of penicillin- and ceftriaxone-resistant pneumococci. J Clin Microbiol 1999; 37: 1178-81.

Kays MB, Zhanel GG, Reimann MA, Jacobi J, Denys GA, Smith DW, et al. Selection of a *gyrA* mutation and treatment failure with gatifloxacin in a patient with *Streptococcus pneumoniae* with a preexisting parC mutation. Pharmacotherapy 2007 Feb;27(2):221-6. doi.org/10.1592/phco.27.2.221

Lewis JS 2nd, Lepak AJ, Thompson GR 3rd, Craig WA, Andes DR, Sabol-Dzintars KE, Jorgensen JH. Failure of clindamycin to eradicate infection with beta-hemolytic streptococci inducibly resistant to clindamycin in an animal model and in human infections. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(3):1327-31. DOI: 10.1128/AAC.01877-13

Varon E, Houssaye S, Grondin S, Gutmann L; Groupe des Observatoires de la Résistance du Pneumocoque. Nonmolecular test for detection of low-level resistance to fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(2):572-9.

Swenson JM, Hill BC, Thornsberry C. Screening pneumococci for penicillin resistance. J Clin Microbiol 1986; 24: 749-52.

Таблица 3.15. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Haemophilus influenzae*

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР	Литература
Бета-лактамы							
1	<i>Haemophilus influenzae</i>	бензилпенициллин (диско-диффузионный метод) скрининговый тест	другие бета-лактамы	ЕСЛИ при проведении скрининга с бензилпенициллином – чувствительный, ТО оцените как чувствительный ко всем бета-лактамам, имеющим соответствующие показания. ЕСЛИ по результату скрининга с бензилпенициллином – резистентный, ТО продолжите исследование (см. схему в Таблицах пограничных значений).	Резистентность к бензилпенициллину выявляет все механизмы резистентности к бета-лактамам у <i>Haemophilus influenzae</i> , однако не позволяет дифференцировать резистентность, связанную с мутациями ПСБ и/или продукцией бета-лактамаз.	А	Skaare et al., 2015
Фторхинолоны							
2	<i>Haemophilus influenzae</i>	налидиксовая кислота скрининговый тест	все фторхинолоны	ЕСЛИ при проведении скрининга с налидиксовой кислотой чувствительный, ТО оцените как чувствительный ко всем фторхинолонам, имеющим соответствующие показания. ЕСЛИ при проведении скрининга с налидиксовой кислотой резистентный, ТО оцените как резистентный к ципрофлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину ИЛИ определите чувствительность препарата, использование которого планируется для терапии И в случае выявления чувствительности добавьте комментарий о возможном развитии резистентности в процессе терапии.	Сниженная чувствительность к фторхинолонам у <i>H. influenzae</i> , связанная с мутациями в генах топоизомеразы, более надежно выявляется при проведении теста с налидиксовой кислотой. Мутации первой ступени приводят к повышению МПК от 0,125 до 1 мг/л. Резистентность к фторхинолонам высокого уровня встречается редко. Пока не получено доказательств клинического значения таких изолятов, их следует оценивать как резистентные.	С	Puig et al., 2015; Shoji et al., 2014

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР*	Литература
	Тетрациклины						
3	<i>Haemophilus influenzae</i>	тетрациклин	доксциклин, миноциклин	ЕСЛИ чувствительный к тетрациклину, ТО оцените как чувствительный к доксициклину и миноциклину. ЕСЛИ резистентный к тетрациклину, ТО оцените как резистентный к доксициклину и миноциклину ИЛИ определите чувствительность препарата, использование которого планируется для терапии.	См. также правило – в таблицах пограничных значений.	С	

Puig C, Tirado-Vélez JM, Calatayud L, Tubau F, Garmendia J, Ardanuy C, et al. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in nontypeable *Haemophilus influenzae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(1):461-6. DOI: 10.1128/AAC.04005-14

Shoji H, Shirakura T, Fukuchi K, Takuma T, Hanaki H, Tanaka K, et al. A molecular analysis of quinolone-resistant *Haemophilus influenzae*: validation of the mutations in Quinolone Resistance-Determining Regions. *J Infect Chemother.* 2014; 20(4):250-5. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.22.007.

Skaare D, Lia A, Hannisdal A, Tveten Y, Matuschek E, Kahlmeter G, et al. *Haemophilus influenzae* with Non-Beta-Lactamase-Mediated Beta-Lactam Resistance: Easy To Find but Hard To Categorize. *J Clin Microbiol.* 2015; 53(11):3589-95. DOI: 10.1128/JCM.01630-15

Таблица 3.16. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Moraxella catarrhalis*

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР	Источник
Фторхинолоны							
1	<i>Moraxella catarrhalis</i>	скрининг с налидиксовой кислотой	все фторхинолоны	<p>ЕСЛИ при проведении скрининга с налидиксовой кислотой – чувствительный, ТО оцените как чувствительный ко всем фторхинолонам, имеющим соответствующие показания.</p> <p>ЕСЛИ при проведении скрининга с налидиксовой кислотой – резистентный, ТО оцените как резистентный к фторхинолонам, имеющим соответствующие показания, ИЛИ определите чувствительность к препарату, предназначенному для терапии, индивидуально И при выявлении чувствительности, добавьте предупреждение о возможном развитии резистентности в процессе терапии.</p>	Пониженная чувствительность к фторхинолонам у <i>M. catarrhalis</i> обусловлена мутациями в <i>gyrA</i> , надежным методом выявления которой является скрининг с налидиксовой кислотой. Резистентность высокого уровня к фторхинолонам, что определяется по резистентности к моксифлоксацину, левофлоксацину или ципрофлоксацину, у данного вида встречается редко. Пока нет доказательств клинического значения таких изолятов, их следует оценивать как резистентные.	С	Król-Turmińska, Olender. 2018. Yamada & Saito, 2014. Yamada, Saito, Muto, Kashiwa, Tamamori, Fujisaki, 2017

Król-Turmińska K, Olender A. Alternations in DNA gyrase genes in low-level fluoroquinolone-resistant *Moraxella catarrhalis* strains isolated in Poland. *Infect Drug Resist* 2018; 6;11:1047-1053. DOI: 10.2147/IDR.S162006.

Yamada K, Saito R. Molecular analysis of low-level fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Moraxella catarrhalis* *J Med Microbiol.* 2014; 63(Pt 8):1066-70. DOI: 10.1099/jmm.0.073734-0.

Yamada K, Saito R, Muto S, Kashiwa M, Tamamori Y, Fujisaki S. Molecular Characterization of Fluoroquinolone-Resistant *Moraxella catarrhalis* Variants Generated In Vitro by Stepwise Selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(10). pii: e01336-17. DOI: 10.1128/AAC.01336-17.

Таблица 3.17. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Corynebacterium spp.* (кроме *C. diphtheriae*)

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР*	Источник
Макролиды и линкозамиды							
1	<i>Corynebacterium spp.</i> (кроме <i>C. diphtheriae</i>)	эритромицин, клиндамицин	клиндамицин	<p>ЕСЛИ резистентный к эритромицину И выявляется индуцибельная резистентность к клиндамицину, ТО оцените как резистентный к клиндамицину.</p> <p>ЕСЛИ чувствительный к эритромицину, ТО оцените чувствительность к клиндамицину в соответствии с полученным при исследовании значением.</p>	Условно-патогенные коринебактерии, резистентные к эритромицину, наиболее часто имеют ген <i>ermX</i> , который обычно экспрессируется конститутивно, но в некоторых случаях его экспрессия может быть индуцибельной. Данные о клиническом значении этого явления отсутствуют, но представляется обоснованным оценить ситуацию, подобно таковой у стафилококков и стрептококков.	С	Rosato, Lee, & Nash, 2001; Olender, 2013; Ortiz-Pérez et al., 2010

Olender A. Antibiotic resistance and detection of the most common mechanism of resistance (MLSB) of opportunistic *Corynebacterium*. *Chemotherapy* 2013;59(4):294-306. DOI: 10.1159/000357467.

Ortiz-Pérez A, Martín-de-Hijas NZ, Esteban J, Fernández-Natal MI, García-Cía JI, Fernández-Roblas R. High frequency of macrolide resistance mechanisms in clinical isolates of *Corynebacterium* species. *Microb Drug Resist* 2010; 16(4):273-7. DOI: 10.1089/mdr.2010.0032.

Rosato AE, Lee BS, Nash KA. Inducible macrolide resistance in *Corynebacterium jeikeium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(7):1982-9.

Таблица 3.18. Экспертные правила интерпретации результатов определения чувствительности *Campylobacter* spp.

№ правила	Микроорганизм(ы)	Индикаторный препарат	Правило распространяется на препараты	Правило	Комментарии	УУР	Источник
Макролиды, линкозамиды и стрептограмин							
1	<i>Campylobacter</i> spp.	эритромицин	klarитромицин, азитромицин	ЕСЛИ чувствительный к эритромицину, ТО оцените как чувствительный к klarитромицину и азитромицину. ЕСЛИ резистентный к эритромицину, ТО оцените как резистентный к klarитромицину и азитромицину (специфические пограничные значения для этих препаратов не установлены).		С	

Литература

1. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton JW, Nordmann P, Rodloff AC, Rossolini GM, Soussy CJ, Steinbakk M, Winstanley TG, Kahlmeter G. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013 19(2):141-60.
2. Winstanley T, Courvalin P. Expert systems in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 515–556.
3. Courvalin P. Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme). *Clin Microbiol Infect* 1996; 2 (suppl 1): S26–S34.
4. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (suppl 1): 87–102.
5. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho PL, Keness Y, Doi Y, Paterson D, Woodford N. Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(7):1569-77.
6. Intrinsic_Resistance_and_Unusual_Phenotypes_Tables_v3.2_20200225. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
7. ExpertRules_V3.2_20190515_Enterobacterales. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
8. Salmonella_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
9. Staphylococcus_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
10. Enterococcus_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
11. Streptococcus_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
12. Pneumococcus_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
13. Haemophilus_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
14. Moraxella_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
15. Corynebacterium_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
16. Campylobacter_ExpertRules_V3.2_20190613. https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/

ЧАСТЬ II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГРИБОВ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

Определение чувствительности дрожжевых и мицелиальных возбудителей микозов к противогрибковым лекарственным средствам (ЛС) целесообразно проводить в следующих клинических ситуациях:

- тяжелый (инвазивный) микоз
- неэффективность стартовой терапии
- рецидив инвазивного или поверхностного микоза
- невозможность оценить профиль чувствительности возбудителя на основании видовой идентификации.

Кроме того, определение чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам (ЛС) выполняется при проведении эпидемиологических исследований, оценке эпидемиологической ситуации в стационаре/клинике, а также определении активности *in vitro* новых противогрибковых ЛС.

Раздел 1. Референтный метод оценки чувствительности дрожжей и конидиеобразующих мицелиальных грибов к противогрибковым лекарственным средствам – количественное определение МПК противогрибковых средств

1.1 Введение

Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) с использованием методов разведений является референтными методами оценки чувствительности дрожжей и конидиеобразующих мицелиальных грибов.

Культуру исследуемого микроорганизма вносят в питательную среду, содержащую различные концентрации противогрибковой фармацевтической субстанции (ФС), и после инкубации оценивают наличие или отсутствие роста в присутствии различных концентраций (метод микроразведений в бульоне).

МПК противогрибкового ЛС это наименьшая концентрация, выраженная в мг/л, которая подавляет рост микроорганизма (гриба) в заданной степени (например, 50%, 90% или полное подавление роста). Значение МПК свидетельствует о чувствительности или резистентности микроорганизма к противогрибковому ЛС. Эта информация используется при выборе терапии.

Методы разведений используются в основном в научных целях:

- для установления активности новых противогрибковых ЛС,
- для эпидемиологических исследований и сравнения *in vitro* активности новых и используемых ЛС,
- для определения чувствительности микроорганизмов, для которых другие методы определения чувствительности не валидированы или не обеспечивают получения надежных результатов (что является обычным сценарием при определении чувствительности мицелиальных грибов),
- для разрешения сомнительных результатов определения чувствительности, полученных при использовании других методов (например, коммерческих тест-систем).

Метод может быть использован при проведении сравнительных исследований между лабораториями с целью оценки качества результатов определения чувствительности дрожжей и мицелиальных грибов к противогрибковым ЛС.

В повседневной практике большинства лабораторий методы разведений используются редко.

Увеличивающееся количество ЛС для терапии инвазивных микозов в сочетании с подтвержденной резистентностью к противогрибковым ЛС некоторых видов и штаммов, требует использования

стандартизированной методики для определения *in vitro* чувствительности клинических штаммов дрожжей и мицелиальных грибов как к новым, так и существующим противогрибковым ЛС.

Данный раздел подготовлен на основе:

рекомендаций EUCAST по определению МПК противогрибковых ЛС методом разведений в бульоне в отношении дрожжей, версия 7.3.2, апрель 2020 (EUCAST Definitive document E.DEF 7.3.2 Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts);

рекомендаций EUCAST по определению МПК ЛС методом разведений в бульоне в отношении конидиеобразующих мицелиальных грибов, версия 9.3.2, апрель 2020 (EUCAST Definitive document E.DEF 9.3.2 Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds);

рекомендаций EUCAST по проведению повседневной и расширенной программы контроля качества определения МПК и разведений в агаре для дрожжей, мицелиальных конидиеобразующих грибов и дерматомицетов, версия 5.0, действующая с 24.09.2020 (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and agar dilution for yeasts, moulds and dermatophytes as recommended by EUCAST. Version 5.0, 2020. <http://www.eucast.org>.)

таблиц пограничных значений для интерпретации МПК противогрибковых ЛС, версия 10.0, 2020 г. (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 10.0, 2020. <http://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/>).

1.2 Область применения

Описанная в данном документе стандартная методика EUCAST для определения МПК противогрибковых ЛС обеспечивает получение надлежащих результатов оценки чувствительности медицински значимых дрожжей (*Candida* и *Cryptococcus* spp.) и конидиеобразующих мицелиальных грибов. Значения МПК свидетельствует об *in vitro* активности конкретных противогрибковых ЛС при описанных условиях исследования, и вместе с учетом других факторов, таких как фармакокинетика, фармакодинамика и механизмы резистентности, могут быть использованы для принятия терапевтических решений. При наличии установленных пограничных значений МПК также позволяет оценить изоляты как "чувствительные" (Ч), "чувствительные при увеличенной экспозиции" (У), или "резистентные" (Р) к противогрибковым ЛС. Кроме того, распределение МПК может быть использовано для подразделения популяции грибов на «дикий» или «недикий» типы, в зависимости от отношения МПК к видоспецифическим эпидемиологическим точкам отсечения (epidemiological cut-off value, ECOFF).

Результаты определения МПК в значительной степени подвержены влиянию многих технических и лабораторных факторов (например, значение МПК итраконазола в отношении *Aspergillus* spp. в значительной степени зависит от формы лунок планшетов, концентрации инокулюма, температуры и продолжительности инкубации). Поэтому целью данного раздела является описание стандартных условий проведения исследования, включая требования к плотности и процедуре приготовления инокулюма, времени и температуре инкубации, а также составу среды. Описанная методика оценки чувствительности дрожжей и мицелиальных грибов к противогрибковым ЛС обеспечивает стандартизацию процедуры исследования и оценки результатов в различных лабораториях.

1.3 Термины и определения

1.3.1 Противогрибковое ЛС – вещество биологического, полусинтетического или синтетического происхождения, которое подавляет рост или жизнеспособность грибов. Дезинфектанты, антисептики и консерванты к противогрибковым ЛС не относятся.

1.3.2 Фармацевтическая субстанция (ФС) – лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.

1.3.2.1 Свойства противогрибковых фармацевтических субстанций

а. **Активность** – фракция испытуемого вещества, проявляющая противогрибковую активность. Активность может быть выражена как:

- массовая доля в мг/г;
- содержание активного вещества в Международных Единицах (МЕ) в грамме;
- объемная доля или массовая доля в процентах;
- концентрация количества вещества (массовая доля) в молях на литр компонентов в исследуемом веществе.

б. **Концентрация** – количество противогрибкового ЛС в определенном объеме жидкости; в единицах системы СИ выражается как мг/л.

1.3.3 Основной раствор – первоначальный раствор, используемый для дальнейших разведений.

1.3.4. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) – наименьшая концентрация, которая подавляет рост дрожжей или мицелиальных грибов в определенный период времени; выражается в мг/л.

1.3.5. Пограничные значения – специфические значения МПК для оценки изолятов в соответствии с клиническими категориями «чувствительный», «чувствительный при увеличенной экспозиции» и «резистентный». Значения пограничных концентраций могут быть пересмотрены в связи с изменением характеристик ЛС (например, изменение режима дозирования) или при появлении новых микробиологических или эпидемиологических данных.

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

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

с) *Резистентный (Р) / Resistant (R)* – изолят оценивается как «Резистентный» при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции ЛС.

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

1.3.6. Дикий тип (ДТ) – изоляты гриба, не имеющие мутационных или других приобретенных механизмов устойчивости к конкретному противогрибковому ЛС, выявляемых фенотипическими методами.

1.3.7. Недиккий тип (НДТ) – изоляты гриба, обладающие мутационными или другими приобретенными механизмами устойчивости к конкретному противогрибковому ЛС, выявляемыми фенотипическими методами.

Примечания

а) Дрожжи и мицелиальные грибы классифицируют по клиническим категориям чувствительности (Ч, У, Р) на основании клинических пограничных значений МПК (или диаметров зон подавления роста).

b) Дрожжи и мицелиальные грибы классифицируют как ДТ или НДТ на основании сравнения значений МПК с пороговыми значениями МПК, получивших название «эпидемиологические точки отсечения» (ЕСОFF).

c) Изоляты НДТ имеют один или несколько приобретенных механизмов резистентности, но могут отвечать или не отвечать на терапию данным противогрибковым ЛС, что оценивается на основании клинических пограничных значений.

d) Дикий тип представлен как ДТ $\leq z$ мг/л, не дикий тип как НДТ $> z$ мг/л (где $z = \text{ЕСОFF}$). ЕСОFF представляет собой максимальное значение МПК в отношении изолятов, не имеющих фенотипически выявляемых механизмов резистентности.

e) ЕСОFF могут изменяться лишь при накоплении дополнительной информации по распределениям МПК, указывающей на необходимость коррекции.

1.3.8. Референтный штамм для контроля качества – коллекционные, описанные штаммы грибов со стабильными определенными фенотипами и/или генотипами чувствительности к противогрибковым ЛС. Референтные штаммы могут быть получены из коллекций культур и использованы для контроля качества.

1.3.9. Метод определения чувствительности

a) **Метод разведений в бульоне** заключается в приготовлении последовательных разведений (обычно двукратных) противогрибковых ЛС в жидкой среде, с последующей инокуляцией среды стандартным количеством микроорганизмов и инкубацией в течение определенного времени. Целью этого метода является определение МПК.

b) **Метод микроразведений в бульоне** – выполнение метода разведений в бульоне в микропланшетах, состоящих из лунок с номинальной вместительностью приблизительно 300 мкл.

1.3.10. Питательный бульон – жидкая питательная среда, используемая для роста грибов *in vitro*.

1.3.11. Инокулум – число дрожжевых клеток или спор/конидий (колониобразующих единиц), суспендированное в определенном объеме. Концентрация инокулума выражается в колониобразующих единицах в 1 миллилитре (КОЕ/мл).

1.4 Процедура исследования

1.4.1 Общие положения

Исследования выполняются в планшетах для микроразведений с плоскодонными лунками.

Для определения чувствительности дрожжей не следует использовать крышки с низким уровнем испарения, так как это влияет на концентрацию кислорода.

Предварительные данные говорят о том, что применение микропланшетов, обработанных для культур тканей или необработанных (*tissue-treated* и *non-tissue-treated*), приводят к получению различных значения МПК (неопубликованные данные). Более того, различный тип пластика, по всей видимости, может оказывать влияние на связывание ЛС, что может приводить к изменению МПК. Для изучения этих вопросов необходимо проведение дальнейших исследований. Распределения МПК, полученные EUCAST для установления пограничных значений и ЕСОFF, были получены с использованием микропланшетов для культур тканей, в связи с чем, с большей вероятностью будут сопровождаться одинаковыми значениями МПК. Процедура предусматривает приготовление рабочих растворов противогрибкового ЛС в объеме 100 мкл в каждой лунке и добавление инокулума в лунки также в объеме 100 мкл.

1.4.2 Питательная среда

Для определения МПК дрожжей используется синтетическая питательная среда RPMI-1640 (с L-глутамином и рН индикатором, но без бикарбоната) с добавлением глюкозы в конечной

концентрации 2% (среда RPMI 2% G). Использование 2%, в отличие от стандартной 0,2% концентрации глюкозы, обеспечивает лучший рост, облегчая тем самым определение конечных точек. Рекомендуемым буфером для среды RPMI-1640 является 3-(N-морфолино) пропансульфоновая кислота (MOPS) в конечной концентрации 0,165 моль/л, при pH 7,0. Состав среды RPMI 1640 приведен в Таблице 1.1.

Для выполнения метода микроразведений в бульоне рекомендуемая питательная среда RPMI 2% G готовится в двойной концентрации, в дальнейшем при добавлении инокулюма в соотношении 1:1 происходит ее разведение на 50% (см. «Приготовление рабочих растворов»).

Приготовление питательной среды RPMI 2% G в двойной концентрации (Таблица 1.2):

1. Добавьте компоненты, указанные в Таблице 1.2, к 900 мл дистиллированной воды.
2. Размешайте компоненты до их полного растворения.
3. Доведите pH до 7,0 путем добавления 1M раствора NaOH и помешивания при 25°C.
4. Добавьте воду до конечного объема равного 1 литру.
5. Простерилизуйте фильтрацией, используя фильтр с диаметром пор 0,22 мкм.
6. Храните при $\leq 4^{\circ}\text{C}$ (до 6 месяцев).
7. Контроль качества: аликвота стерильной среды используется для проверки стерильности, для повторной проверки pH (допустимые значения – 6,9-7,1) и контроля роста референтного штамма.

Таблица 1.1. Состав среды RPMI-1640.

Компонент	г/л
L-аргинин (свободное основание)	0,200
L-аспарагин (безводный)	0,050
L-аспарагиновая кислота	0,020
L-цистеин 2HCl	0,0652
L-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
Хлорид калия	0,400

Сульфат магния (безводный)	0,04884
Натрия хлорид	6,000
Фосфат натрия, двухосновный (безводный)	0,800
D-глюкоза ^a	2,000
Глютатион, восстановленный	0,001
Феноловый красный, Na	0,0053

^aданная среда содержит 0,2% глюкозу.

Таблица 1.2. Компоненты среды RPMI 2% G.

Компонент	Двойная концентрация
Дистиллированная вода	900 мл ^a
RPMI-1640 (Таблица 1.1)	20,8 г
MOPS (3-N-морфолин пропансульфониевая кислота)	69,06 г
Глюкоза	36 г

^a Растворить компоненты в 900 мл дистиллированной воды. После растворения и перемешивания довести pH до 7,0 при 25°C, используя 1 М гидроксид натрия. Добавьте дополнительное количество воды до конечного объема 1 л. Провести стерилизацию с помощью фильтра перед использованием.

1.4.3 Противогрибковые лекарственные средства

1.4.3.1 Общая информация

Все растворы противогрибковых ЛС должны быть приготовлены в соответствии с правилами производства и контроля качества лекарственных средств (Good Manufacturing Practice).

Противогрибковые ЛС в виде субстанций должны быть получены непосредственно от изготовителя или из надежных коммерческих источников. Лекарственные формы ЛС не должны использоваться, поскольку они часто содержат вспомогательные вещества, которые могут повлиять на результаты определения чувствительности.

Для субстанции противогрибковых ЛС должны быть указаны международное непатентованное название, номер партии, активность, срок годности и рекомендуемый режим хранения.

Субстанции следует хранить в закрытых контейнерах при -20°C или ниже с влагопоглотителями, кроме тех случаев, когда производители рекомендуют иное. По возможности гигроскопичные вещества следует распределить в виде аликвот перед замораживанием, и в дальнейшем для каждого исследования использовать одну аликвоту. Чтобы избежать конденсации влаги, перед открытием контейнеры с противогрибковыми ЛС должны достичь комнатной температуры.

1.4.3.2 Приготовление основного раствора

Растворы противогрибковых ФС должны быть приготовлены с учетом активности партии противогрибковой ФС. Расчет массы субстанции ФС или объема растворителя, необходимого для приготовления основного раствора, вычисляют по формулам:

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

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

Для приготовления основного раствора следует взвесить навеску противогрибковой ФС на аналитических весах, калиброванных с точностью до двух десятичных знаков при взвешивании 100 мг. Масса навески для приготовления основного раствора должна быть минимум в 10-100 раз больше, чем погрешность весов. Основной раствор готовится в концентрации как минимум в 200 раз превышающей максимальную концентрацию, которая будет использоваться для определения чувствительности в микропланшете. Информация о растворимости противогрибковых ФС должна быть указана производителем. Информация о растворителях, рекомендуемых для растворения противогрибковых ФС, приведена в Таблицах 1.3 и 1.4. Перед заморозкой основного раствора очень важно убедиться в том, что ФС растворилась полностью. Некоторые противогрибковые ФС характеризуются плохой растворимостью, что может приводить к искусственно завышенным

значениям МПК. Эта проблема может быть решена путем помещения пробирок с основным раствором в лабораторный шейкер на ≥ 1 час перед продолжением работы. Обычно стерилизовать основной раствор не требуется. При необходимости стерилизации, эта процедура должна быть валидирована соответствующими методами (например, путем анализа образцов, полученных до и после фильтрации), чтобы убедиться, что ФС не адсорбируются (например, на стерильный фильтр) или не разлагаются в процессе стерилизации.

Основные растворы хранятся небольшими объемами в стерильных полипропиленовых или полиэтиленовых пробирках / небольших флаконах при температуре $\leq -70^{\circ}\text{C}$, если иное не указано производителем ФС. При температуре -70°C растворы противогрибковых ФС (включая эхинокандины) могут храниться как минимум 6 месяцев без значительного снижения активности.

Основные растворы, хранящиеся при температуре -70°C , можно использовать только в день их размораживания. Если раствор не использован в этот день, его необходимо утилизировать. Значительное снижение качества противогрибковой ФС будет отражаться на результатах исследования чувствительности контрольных штаммов (раздел 1.4.11, таблица 1.10, www.EUCAST.org). Если необходимо, следует проверить активность ФС.

1.4.3.3 Приготовление рабочих растворов

Диапазон концентраций для исследования зависит от микроорганизма и противогрибкового ЛС. Выбранный диапазон концентраций должен включать пограничные значения (если они установлены), а также диапазон ожидаемых значений для контрольных штаммов. Рекомендуемые диапазоны концентраций противогрибковых ЛС приведены в Таблицах 1.3 и 1.4. Последовательные двукратные разведения (в два раза меньше и больше 1 мг/л) готовят в среде RPMI 2% G с двойной концентрацией ингредиентов. Далее RPMI 2% G с двойной концентрацией ингредиентов и противогрибковой ФС вносят в лунки планшетов. После добавления инокулюма в лунки планшетов, содержащих RPMI 2% G с двойной концентрацией ингредиентов и ФС, в соотношении 1:1 достигается необходимая окончательная концентрация ФС и ингредиентов среды. Такой подход позволяет использовать дистиллированную воду для приготовления инокулюма исследуемого микроорганизма.

Разведения следует готовить согласно стандарту ISO 20776-1:2006 / ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010. Пример альтернативной схемы с использованием меньших объемов для приготовления последовательности разведений с конечной концентрацией 0,125-64 мг/л представлен в Таблице 1.5 (необходимые растворители для противогрибковых ЛС см. в Таблице 1.3 и 1.4).

Этапы приготовления рабочих растворов (с концентрацией в 2 раза превышающей конечную):

1. Достаньте пробирку с раствором противогрибковой ФС из морозильной камеры (-70°C). Некоторые противогрибковые ФС характеризуется медленной растворимостью, что может привести к искусственному увеличению значений МПК. Для преодоления этой проблемы поместите пробирку исходным раствором в лабораторный шейкер на ≥ 1 час, перед продолжением работы.
2. Отмерьте соответствующие объемы растворителя (см. Таблица 1.3 и 1.4 – растворители и Таблица 1.5 и 1.6 – объем растворителей) в 9 пробирок.
3. Следующие шаги для приготовления основных растворов (с концентрациями в 200 раз превышающими конечные) для серии разведений с конечными концентрациями 0,125-64 мг/л описаны в Таблице 1.5. Для приготовления последовательности разведений 0,03-16 мг/л и 0,015-8 мг/л необходимы аналогичные схемы разведения основных растворов с концентрацией 3200 мг/л или 1600 мг/л (этап 1 Таблица 1.6) соответственно.
4. Внесите 9,9 мл среды RPMI 2% G с двойной концентрацией в 10 пробирок.
5. По 100 мкл содержимого каждой пробирки с 200-кратной конечной концентрацией противогрибковой ФС в растворителе перенесите в 10 пробирок с 9,9 мл питательной среды (разведение 1:100). После этого концентрация растворителя в питательной среде составит 1%, а

концентрация противогрибковой ФС будет в 2 раза превышать необходимую конечную концентрацию.

Возможно использование альтернативных схем разведения противогрибковых ФС. В этом случае необходимо валидировать результаты, получаемые с помощью альтернативных схем разведения, по отношению к результатам, полученным с помощью референтной методики.

Таблица 1.3. Растворители для приготовления основных растворов, свойства и рекомендуемые диапазоны исследуемых концентраций противогрибковых фармацевтических субстанций: дрожжи

Противогрибковая ФС	Растворитель	Свойства	Исследуемые диапазоны (мг/л)
Амфотерицин В	ДМСО ^а	Гидрофобный	0,008-4
Анидулафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Вориконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Изавуконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Итраконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Каспофунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Микафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Позаконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Флуконазол	ДМСО/Вода ^б	Гидрофобный/гидрофильный	0,125-64
Флуцитозин	Вода	Гидрофильный	0,125-64

^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/catalog/ProductDetail.do?lang=en&N4=F8929|SIGMA&N5=SEARCH_CONCAT_PNO|BRAND_KEY&F=SP EC).

Таблица 1.4. Растворители для приготовления основных растворов, свойства и рекомендуемые диапазоны исследуемых концентраций противогрибковых фармацевтических субстанций: мицелиальные конидиеобразующие грибы

Противогрибковая ФС	Растворитель	Свойства	Исследуемые диапазоны (мг/л)
Амфотерицин В	ДМСО ^а	Гидрофобный	0,03-16
Анидулафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,03-16
Вориконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,03-16
Изавуконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,03-16
Итраконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,0016-8
Каспофунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,008-4
Микафунгин	ДМСО	Гидрофобный	0,03-16
Позаконазол	ДМСО	Гидрофобный	0,0016-8

^а ДМСО – диметилсульфоксид.

Таблица 1.5. Схема ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 приготовления серии разведений противогрибковых фармацевтических субстанций с конечными концентрациями 0,125-64 мг/л^а

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

^а Информация о растворителях, необходимых для разведения противогрибковых ФС – см. Таблица 1.3.

^б Разведение 1:1 с инокуломом обеспечивает формирование конечных концентраций равных половине от указанных. Для приготовления последовательных разведений с максимальными конечными концентрациями 16 мг/л или 8 мг/л начинают с основных концентраций 3200 мг/л и 1600 мг/л, соответственно.

Таблица 1.6. Схема ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 приготовления серии разведений противогрибковых фармацевтических субстанций с конечной концентрацией 0,03-16 мг/л

Этап	Концентрация (мг/л)	Источник	Объем раствора противогрибковой ФС (мкл)	Объем растворителя ^а (мкл)	Промежуточная концентрация	Концентрация (мг/л) после разведения 1:100 в двойной концентрации среды RPMI 2% G ^б
1	3200 ^с	Основной раствор	200	0	3200	32
2	3200	Основной раствор	100	100	1600	16
3	3200	Основной раствор	50	150	800	8
4	3200	Основной раствор	50	350	400	4
5	400	Этап 4	100	100	200	2
6	400	Этап 4	50	150	100	1
7	400	Этап 4	50	350	50	0,5
8	50	Этап 7	100	100	25	0,25
9	50	Этап 7	50	150	12,5	0,125
10	50	Этап 7	25	175	6,25	0,06

^аИнформация о растворителях, необходимых для разведения противогрибковых ФС – см. Таблица 1.4.

^б Разведение 1:1 с инокулюмом обеспечивает формирование конечных концентраций равных половине от указанных.

^с Для приготовления последовательных разведений с максимальной концентрацией 8 мг/л начинают с основной концентрации равной 1600 мг/л.

1.4.4 Подготовка микроразведений в планшетах

Для определения чувствительности грибов в противогрибковом ЛС следует использовать стерильные одноразовые пластиковые 96-луночные планшеты для микроразведений с плоскодонными лунками номинальной ёмкостью 300 мкл. Нельзя использовать планшеты, изготовленные из пластика с высокой степенью связывания.

В лунки каждого вертикального ряда планшета – с 1 по 10 – внесите по 100 мкл содержимого каждой пробирки с соответствующей концентрацией (в 2 раза превышающей финальную) противогрибковой ФС. Например, применительно к итраконазолу, в первый вертикальный ряд вносится питательная среда, содержащая 16 мг/л, во второй – питательная среда, содержащая 8 мг/л, и так далее; в 10 вертикальный ряд вносится питательная среда, содержащая 0,03 мг/л ФС.

В лунки 11 и 12 вертикального ряда внесите по 100 мкл RPMI 2% G с двойной концентрацией ингредиентов.

Таким образом, каждая лунка 1-10 рядов будет содержать 100 мкл RPMI 2% G с двойных концентраций ингредиентов, двойной концентрацией противогрибковой ФС и 1% растворителя, ряды 11 и 12 – среду RPMI 2% G с двойной концентрацией ингредиентов.

1.4.5 Хранение планшетов

Планшеты следует поместить в пластиковые пакеты или фольгу и хранить в замороженном виде при температуре $\leq -70^{\circ}\text{C}$ в течение 6 месяцев или -20°C не более 1 месяца для исключения потери активности противогрибковой ФС.

Эхинокандины характеризуются более низкой стабильностью, поэтому приготовленные планшеты должны храниться при -70°C (но не при -20°C).

Размороженные планшеты не следует повторно замораживать. Планшеты должны использоваться немедленно после оттаивания. Значения МПК анидулафунгина, например, могут увеличиться, если планшеты оставляют на некоторое время при комнатной температуре после оттаивания до инокуляции.

1.4.6 Подготовка инокулюма

Важным условием получения точных и воспроизводимых результатов оценки чувствительности к противогрибковым ЛС является стандартизация инокулюма.

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
Конечная концентрация инокулюма должна составлять $0,5-2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл.	Конечная концентрация инокулюма мицелиальных грибов должна находиться в диапазоне $1-2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл.
Метод суспендирования колоний <p>Для определения чувствительности следует использовать 18-48-часовую культуру дрожжей, выросшую при температуре 34-37°C в аэробных условиях на неселективном питательном агаре (агар Сабуро или картофельно-декстрозный агар).</p> <p>Материал 5 изолированных колоний, (диаметром ≥ 1 мм при использовании 24-часовой культуры) в пробирку, содержащую минимум 3 мл стерильной дистиллированной воды.</p> <p>Равномерно перемешайте инокулюм путем встряхивания на вортексе при 2000 об/мин в течение 15 с. Оптическая плотность инокулюма, измеренная спектрофотометром при длине волны 530 нм, должна соответствовать 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. При необходимости добавьте стерильную дистиллированную воду. Для измерения концентрации суспензии рекомендуется использовать фотометрические устройства, которые должны быть калиброваны по стандарту мутности 0,5 по МакФарланду.</p> <p>Полученная суспензия содержит $1-5 \times 10^6$ КОЕ/мл.</p> <p>Разведите полученную стандартную суспензию стерильной дистиллированной водой в соотношении 1:10 до плотности $1-5 \times 10^5$ КОЕ/мл.</p> <p>Cryptococcus spp. <i>Cryptococcus</i> spp. относятся к неферментирующим микроорганизмам. Отсутствие ферментации препятствует росту в планшетах для микроразведений, подготовленных в соответствии с протоколами CLSI и EUCAST. В настоящее время, согласно результатам недавно проведенного комплексного исследования по оценке параметров определения чувствительности <i>Cryptococcus</i> spp., процедуру рекомендуется</p>	Метод суспендирования спор/конидий <p>Для приготовления инокулюма используют культуру, выращенную на картофельно-декстрозном агаре или агаре Сабуро, или на другой питательной среде, обеспечивающей хорошее спорообразование, при 35°C. Суспензии инокулюма готовят из свежих зрелых (возрастом 2-5 суток) культур. В некоторых случаях для хорошей споруляции изолята требуется более длительная инкубация.</p> <p>Колонии покрывают примерно 5 мл стерильной воды с добавлением 0,1% Твин-20. Затем конидии тщательно смывают стерильным хлопковым тампоном и переносят с помощью пипетки в стерильную пробирку.</p> <p>Альтернативный метод: увлажненным стерильным хлопковым тампоном, осторожно касаясь культуры и переносят споры в стерильную пробирку, содержащую 5 мл воды с добавлением Твин-20.</p> <p>Суспензию тщательно перемешивают на вортексе со скоростью примерно 2000 оборотов в минуту в течение 15 секунд. Обычно достижение надлежащей концентрации контролируют с помощью гемоцитометра (см. далее: комментарий для альтернативной процедуры для грибов рода <i>Aspergillus</i>).</p> <p>Полученный инокулюм необходимо исследовать на наличие гиф или комочков. При обнаружении значительного числа гиф (>5% грибных структур) перенесите 5 мл суспензии в стерильный шприц, и профильтруйте инокулюм через стерильный фильтр с диаметром пор 11 мкм в стерильную пробирку.</p> <p>Этот этап устраняет гифы и обеспечивает получение суспензии, содержащей конидии.</p> <p>При обнаружении комочков суспензию повторно встряхивают на вортексе в течение 15 секунд. Этот этап можно повторять несколько раз до полного исчезновения комочков. С помощью стерильной дистиллированной воды необходимо довести концентрацию суспензии</p>

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
<p>проводить в соответствии с методологией EUCAST (питательная среда RPMI 2% G, окончательная плотность инокулюма $0,5 \times 10^5$ и $2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл, инкубация без встряхивания и учет результатов при значении оптической плотности на 0,2 единицы, превышающей базовый уровень).</p> <p>В случаях недостаточного роста рекомендуется повторить исследование с инкубацией планшета при температуре 30°C.</p>	<p>до $2-5 \times 10^6$ конидий/мл, определяя количество конидий с помощью гемоцитометра. Альтернативно, при фильтрации суспензии конидий <i>Aspergillus</i> можно использовать спектрофотометр для установления концентрации суспензии, эквивалентной 0,5 единицы по стандарту мутности МакФарланда.</p> <p>Далее суспензию разводят 1:10 стерильной дистиллированной водой для получения конечной рабочей концентрации инокулюма $2-5 \times 10^5$ КОЕ/мл.</p>

1.4.7 Инокуляция планшетов для микроразведений

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
<p>Для сохранения концентрации жизнеспособных клеток/конидий инокулюм должен быть внесен в планшеты для микроразведений в течение 30 минут с момента его приготовления.</p> <p>Перед инокуляцией планшетов встряхните суспензию.</p> <p>В каждую лунку планшета для микроразведений внесите по 100 мкл суспензии исследуемого микроорганизма плотностью $1-5 \times 10^5$ КОЕ/мл, не касаясь наконечником дозатора содержимого лунки. После внесения суспензии в лунку планшета конечная концентрация противогрибковой ФС и плотность инокулюма достигнут требуемого уровня (конечная концентрация инокулюма $0,5-2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл).</p> <p>В лунку контроля роста (вертикальный ряд 11), содержащую 100 мкл стерильной, не содержащей ФС, среды, внесите 100 мкл этого же инокулюма.</p> <p>В 12-й ряд планшета для микроразведений внесите 100 мкл стерильной дистиллированной воды, используемой для приготовления инокулюма, для контроля стерильности среды и дистиллированной воды (только среды, не содержащей ФС).</p> <p>При каждом проведении исследования проводите определение чувствительности референтного штамма.</p>	<p>Для сохранения концентрации жизнеспособных клеток/конидий инокулюм должен быть внесен в планшеты для микроразведений не позднее, чем через 30 минут с момента его приготовления.</p> <p>Перед инокуляцией планшетов встряхните суспензию на вортексе.</p> <p>В каждую лунку планшета для микроразведений внесите по 100 мкл суспензии исследуемого микроорганизма плотностью $2-5 \times 10^5$ КОЕ/мл (конидии), не касаясь наконечником дозатора содержимого лунки. После внесения суспензии конечная концентрация противогрибковой ФС и плотность инокулюма в лунках планшета достигнут требуемого уровня (конечная концентрация инокулюма $1-2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл).</p> <p>В лунку контроля роста (вертикальный ряд 11), содержащую 100 мкл стерильной, не содержащей ФС, среды, внесите 100 мкл этого же инокулюма.</p> <p>В 12-й ряд планшета для микроразведений внесите 100 мкл стерильной дистиллированной воды, используемой для приготовления инокулюма, для контроля стерильности среды и дистиллированной воды (только среды, не содержащей ФС).</p> <p>При каждом проведении исследования проводите определение чувствительности референтного штамма.</p>
Контроль концентрации инокулюма	
<p>Для контроля надлежащей концентрации инокулюма ($1-5 \times 10^5$ КОЕ/мл) и жизнеспособности исследуемого микроорганизма гомогенизируйте суспензию с помощью вращающегося вортекса при 2000 об/мин.</p> <p>Стерильной бактериологической петлей (калиброванной на объем 10 мкл) нанесите и равномерно распределите 10 мкл суспензии на поверхности агара в чашках Петри (Сабуро-декстрозный агар или хромогенный агар) и инкубируйте в течение 24-48 часов или до получения возможности убедиться в чистоте культуры.</p> <p>Дополнительно перенесите 50 мкл этой суспензии в 4,95 мл стерильной дистиллированной воды, тщательно</p>	<p>Для контроля надлежащей концентрации инокулюма в ячейках микропланшета ($1-2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл) 10 мкл инокулюма внесите в 2 мл стерильной дистиллированной воды с добавлением 0,1% Твин-20 и перемешайте на вортексе при 2000 об/мин.</p> <p>Далее 100 мкл этой суспензии равномерно распределите по поверхности соответствующей агаризованной питательной среды (Сабуро-декстрозный агар или картофельно-декстрозный агар) и инкубируйте в течение 24-48 ч или до получения возможности произвести подсчет колоний.</p> <p>Рост от 100 до 250 колоний свидетельствует о надлежащей концентрации инокулюма для определения чувствительности.</p> <p>Дополнительно перенесите 100 мкл суспензии в</p>

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
<p>перемешайте, 10 мкл полученной суспензии распределите по поверхности чашки с агаром.</p> <p>Ожидаемый результат после инкубации – рост 10-50 колоний.</p> <p>Эту процедуру рекомендуется выполнять для каждого изолята в следующих случаях: в процессе внедрения методики в лаборатории, при нерегулярном выполнении исследования в лаборатории, при получении неопределенных результатов, а также с периодичностью, определяемой лабораторной необходимостью.</p>	<p>900 мкл стерильной дистиллированной воды с добавлением 0,1% Твин-20 и перемешайте с помощью вортекса; 100 мкл полученного разведения нанесите на поверхность агаризованной среды. Этот этап позволит получить оптимальное для подсчета количество колоний; ожидаемый результат – рост 10-50 колоний.</p> <p>Эту процедуру рекомендуется выполнять для каждого изолята в следующих случаях: в процессе внедрения методики в лаборатории, при нерегулярном проведении исследования, при получении неопределенных результатов, а также с периодичностью, определяемой лабораторной необходимостью.</p>

1.4.8 Инкубация планшетов для микроразведений

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
<p>Инкубируйте планшеты для микроразведений без встряхиваний при температуре 35±2°C в аэробных условиях 24±2 часа.</p> <p>Оптическая плотность ≤0,2 указывает на слабый рост и чаще всего наблюдаются у штаммов <i>Candida parapsilosis</i> и <i>Candida guilliermondii</i>.</p> <p>Такие планшеты следует повторно инкубировать еще 12-24 часа, а затем повторно учесть результаты.</p> <p>Если оптическая плотность не достигает 0,2 после 48-часовой инкубации, учитывать результаты исследования нельзя.</p> <p>При определении чувствительности <i>Cryptococcus</i> spp.: если оптическая плотность ≤0,2 после 48 часов инкубации, следует повторить исследование, инкубируя планшеты при 30°C.</p>	<p>Инкубацию микропланшетов следует проводить без встряхивания при 34-37°C в обычной атмосфере.</p> <p>Учет результатов определения чувствительности изолятов <i>Mucorales</i> следует проводить после 24 часов инкубации при наличии удовлетворительного роста, других мицелиальных грибов – спустя 48 часов.</p> <p>В некоторых случаях для получения удовлетворительного роста в контрольной лунке (например, для <i>Scedosporium</i> spp.) может потребоваться дополнительный 24-часовой период инкубации.</p> <p>Продолжение инкубации более 72 часов не рекомендовано.</p>

1.4.9 Учет результатов

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
<p>Для учета результатов следует использовать ридер планшетов для микроразведений.</p> <p>Рекомендуемая длина волны для измерения оптической плотности в лунках планшетов равна 530 нм, но учет можно проводить также и при длине волны 405 нм или 450 нм.</p> <p>Значение оптической плотности в лунке без ЛС вычитается из значения, полученного для каждой исследуемой лунки.</p> <p>Амфотерицин В</p> <p>МПК амфотерицина В – наименьшая концентрация, вызывающая подавление роста $\geq 90\%$ от показателя контроля роста в лунке без ЛС.</p> <p>Флуцитозин, азолы и эхинокандины</p> <p>МПК флуцитозина (5-фторцитозин), азолов и эхинокандинов – наименьшая концентрация, вызывающая подавление роста $\geq 50\%$ от показателя контроля роста в лунке без противогрибковой ФС</p>	<p>Конечная точка роста учитывается визуально путем оценки степени роста в каждой ячейке.</p> <p>Значение МПК для всех противогрибковых ЛС, кроме эхинокандинов: концентрация, приводящая к отсутствию видимого невооруженным глазом роста. Не следует учитывать единичные колонии на поверхности среды и «пропущенные» лунки (единичные лунки без роста между двумя лунками с признаками роста).</p> <p>При учете результатов рекомендуется просматривать планшет на фоне горизонтально расположенного листа бумаги с чередующимися черными и белыми полосами. Если приподнять планшет над этим фоном, через лунки, где нет роста микроорганизма, граница между черным и белым цветом определяется четко (Рисунок 1.1).</p> <p>Минимальная эффективная концентрация (МЭК) – показатель, использующийся для определения активности эхинокандинов и отражающий наименьшую концентрацию этих ЛС, которая приводит к образованию атипичных, коротких и разветвленных кластеров гиф, отличающихся от нормальных длинных, неветвящихся элементов гиф в контрольной ячейке (Рисунок 1.2). В некоторых случаях МЭК может быть установлена невооруженным глазом как наименьшая концентрация ЛС, которая приводит к макроскопическим изменениям от длинных элементов, сходных с ростом в контрольной лунке, до микроколоний или гранулярного роста (который не следует принимать во внимание), что встречается редко.</p> <p>Если визуально изменения не определяются, для выявления морфологических изменений, вызванных противогрибковым ЛС, необходимо исследовать небольшой объем содержимого лунок под микроскопом или использовать инвертированный микроскоп для визуализации изменений непосредственно в лунках планшета.</p>

1.4.10 Интерпретация результатов

Дрожжи	Конидиеобразующие мицелиальные грибы
<p>В настоящее время пограничные значения установлены EUCAST для оценки чувствительности представителей рода <i>Candida</i> к большинству ЛС, активных в отношении дрожжей (Таблица 1.7, www.eucast.org).</p> <p>Если пограничные значения для комбинации микроорганизм/ЛС не установлены, интерпретацию МПК следует осуществлять с осторожностью с учетом любых доступных данных, включая клинический опыт, экспозицию ЛС во время терапии и т.д. В то же время, значения МПК могут сами по себе представлять некоторую информацию о чувствительности микроорганизма и, что очень важно, являться предпосылкой для определения ECOFF и установления пограничных значений в дальнейшем.</p>	<p>Пограничные значения установлены EUCAST для оценки чувствительности <i>Aspergillus</i> spp. к амфотерицину В, изавуконазолу, итраконазолу, позаконазолу и вориконазолу (Таблица 1.8, www.eucast.org).</p> <p>На настоящий момент нет данных, позволяющих определить корреляцию между МЭК эхинокандинов и исходами терапии.</p> <p>Интерпретация МПК для других мицелиальных грибов в отсутствие пограничных значений является достаточно сложной и должна проводиться с осторожностью с учетом любых доступных данных, включая клинический опыт, экспозицию ЛС во время терапии и т.д. Тем не менее, значения МПК могут сами по себе представлять некоторую информацию о чувствительности микроорганизма и, что очень важно, являться предпосылкой для определения ECOFF и установления пограничных значений в дальнейшем.</p>

Режимы дозирования противогрибковых ЛС у взрослых, на основании которых установлены пограничные значения EUCAST, приведены в таблице 1.9.

1.4.11 Контроль качества

Проведение контроля качества с использованием контрольных штаммов является необходимым условием обеспечения достоверных результатов определения чувствительности. МПК для контрольных штаммов должны находиться в пределах диапазонов допустимых значений.

Контрольные штаммы

Контрольные штаммы микроорганизмов, диапазоны допустимых значений и целевые значения для каждой комбинации контрольный микроорганизм – противогрибковое ЛС, рекомендованные EUCAST, представлены в таблице 1.10.

Приведенные диапазоны допустимых значений и целевые значения установлены EUCAST.

Два наиболее часто используемых контрольных штамма – *C. parapsilosis* ATCC 22019 (РКПГ-1245) и *C. krusei* ATCC 6258 являются недостаточно чувствительными для выявления изменений активности каспофунгина, для этой цели могут использоваться *C. albicans* ATCC 64548 или *C. albicans* ATCC 64550.

Контрольные штаммы должны быть получены из надежных коллекций, таких как Американская коллекция типовых культур (ATCC), Национальная коллекция патогенных грибов (NCPF), Центральное бюро культур грибов (CBS), Российская коллекция патогенных грибов (РКПГ, г. Санкт-Петербург) или от коммерческих поставщиков, гарантирующих надлежащее качество.

Хранение и обращение контрольных штаммов

Культуры грибов должны храниться в замороженном при температуре $\leq -60^{\circ}\text{C}$ или лиофилизированном виде. В течение ≤ 2 недель культуры могут храниться на агаре Сабуро или картофельно-декстрозном агаре при $2-8^{\circ}\text{C}$; свежие культуры готовятся из замороженных запасов каждые две недели.

Для повседневного использования свежие культуры контрольных штаммов получают на неселективной питательной агаризованной среде (например, агаре Сабуро или картофельно-декстрозном агаре).

Повседневный контроль качества

Целью повседневного контроля качества с использованием контрольных штаммов, рекомендованных EUCAST, является общий контроль выполнения метода (материалы, инокулюм, инкубация, учет результатов и т. д.).

Повседневная процедура контроля качества предполагает регулярное определение чувствительности как минимум двух контрольных штаммов, имеющих различные диапазоны допустимых значений МПК. Если исследования по оценке чувствительности грибов в лаборатории выполняется нерегулярно, контрольные исследования проводятся параллельно с каждым исследованием независимо от его целей (диагностической или научной). При оценке чувствительности плесневых конидиеобразующих грибов к противогрибковым ЛС оценку чувствительности контрольных штаммов требуется проводить параллельно с каждым исследованием.

При получении каждой новой партии материалов (новых планшетов для микроразведений, среды RPMI-1640 2% G) необходимо убедиться, что значения МПК по меньшей мере двух контрольных штаммов, из перечисленных в Таблице 1.10 (www.eucast.org), находятся в пределах диапазонов допустимых значений.

Если МПК контрольных штаммов находятся за пределами диапазона допустимых значений, необходимо повторить исследование.

При повторных исследованиях контрольных штаммов, рекомендованных EUCAST, получаемые значения МПК случайным образом должны располагаться в пределах установленных диапазонов допустимых значений (Таблица 1.10). При наличии ≥ 10 результатов тестирования комбинации контрольный штамм – противогрибковое ЛС, мода полученных значений МПК должна соответствовать целевому значению.

Если >1 из 20 последовательных результатов определения чувствительности контрольного штамма находится за пределами допустимого диапазона, следует выявить источник ошибки.

Рисунок 1.1. Учет результатов определения чувствительности мицелиальных грибов с использованием фона с чередующимися черными и белыми полосами.

нет роста микроорганизмов – четкая граница между черным и белым цветом (ячейка, обведена зеленым цветом); слабый рост (ячейки, обведенные оранжевым цветом); видимый рост (ячейки, обведенные красным цветом).



Рисунок 1.2. Микропрепараты, иллюстрирующие морфологические различия между неингибированным ростом *A. fumigatus* в контрольной лунке (а) с длинными изящными гифами и штаммом *A. fumigatus*, рост которого подавлен каспифунгином (б), с образованием атипичных «обрезанных» гиф.

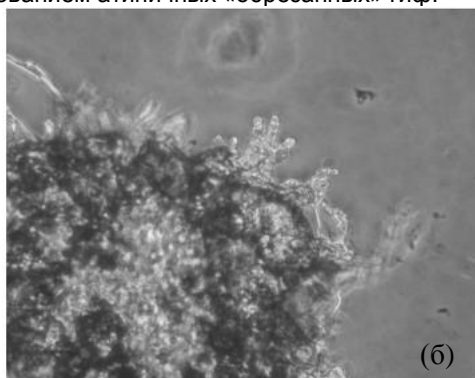


Таблица 1.7. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым лекарственным средствам: пограничные значения МПК (мг/л).

Лекарственное средство	Пограничные значения МПК (мг/л)																		
	<i>C. albicans</i>			<i>C. dubliniensis</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. guilliermondii</i>		<i>Cryptococcus neoformans</i>		Невидоспецифические пограничные значения для <i>Candida spp.</i> ¹	
	Ч ≤	Р >	ЗТН	Ч ≤	Р >	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	1	НД	НД	1	1	НД	НД
Анидулафунгин	0,03	0,03				0,06	0,06	0,06	0,06	4	4	0,06	0,06	НД ²	НД ²	-	-	НД	НД
Каспофунгин	Прим. ³	Прим. ³				Прим. ³	Прим. ³	Прим. ³	Прим. ³	Прим. ³	Прим. ³	Прим. ³	Прим. ³	НД ²	НД ²	-	-	НД	НД
Флуконазол	2	4		2	4	0,001 ⁴	16	-	-	2	4	2	4	НД ²	НД ²	НД	НД	2	4
Изавуконазол	НД	НД		НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Итраконазол	0,06	0,06		0,06	0,06	НД ²	НД ²	НД ²	НД ²	0,125	0,125	0,125	0,125	НД ²	НД ²	НД	НД	НД	НД
Микафунгин	0,016	0,016	0,03			0,03	0,03	НД ⁵	НД ⁵	2	2	НД ⁵	НД ⁵	НД ⁵	НД ⁵	-	-	НД	НД
Позаконазол	0,06	0,06		0,06	0,06	НД ²	НД ²	НД ²	НД ²	0,06	0,06	0,06	0,06	НД ²	НД ²	НД	НД	НД	НД
Вориконазол	0,06 ⁷	0,25 ⁷		0,06 ⁷	0,25 ⁷	НД	НД	НД	НД	0,125 ⁷	0,25 ⁷	0,125 ⁷	0,25 ⁷	НД ²	НД ²	НД	НД	НД	НД

Примечание

- Невидоспецифические пограничные значения в основном определяются на основании данных фармакокинетики и фармакодинамики и являются независимыми от распределения МПК специфических видов. Применяются только для дрожжей, не имеющих видоспецифических пограничных значений.
- ЕСOFF у данных видов в целом выше, чем у *C. albicans*.
- В отсутствие установленных пограничных значений для каспофунгина, изоляты, чувствительные к анидулафунгину и микафунгину, следует оценивать как чувствительные и к каспофунгину. Пограничные значения EUCAST для каспофунгина не установлены, в связи со значительными межлабораторными различиями в диапазонах МПК для каспофунгина.
- Все штаммы *C. glabrata* оцениваются как У. Изоляты *C. glabrata* с МПК выше 16 мг/л должны оцениваться как резистентные. Пограничные значения Ч ≤ 0,001 мг/л используется для того, чтобы избежать ошибочного распределения изолятов дикого типа на категории У и Ч.
- МПК для *C. tropicalis* выше, чем МПК *C. albicans* и *C. glabrata* на 1-2 двукратных разведения. В клинических исследованиях терапевтическая эффективность при инфекциях, вызванных *C. tropicalis*, была ниже, по сравнению с инфекциями, вызванными *C. albicans* при использовании обоих режимов дозирования (100 и 150 мг в день). Эти различия не были значимыми и их клиническое значение неизвестно. МПК для *C. krusei* выше приблизительно на 3 двукратных разведения, чем для *C. albicans*, а для *C. guilliermondii* выше приблизительно на 8 двукратных разведений. Кроме того, в клинические исследования было включено небольшое число случаев заболеваний, вызванных грибами этого вида. Таким образом, в настоящее время не получено данных, достаточных для решения вопроса о том, можно ли считать популяцию дикого типа этих патогенов чувствительной к микафунгину (НД).
- Для грибов рода *Candida* категория У введена для указания на то, что увеличение экспозиции за счет внутривенного введения будет достаточным (потенциально подтвержденное ТЛМ). Информации об эффективности терапии вориконазолом инфекций, вызванных штаммами *Candida* с более высокими значениями МПК, недостаточно.
- Штаммы с более высокими значениями МПК по сравнению с пограничными значениями для категорий Ч/У встречаются редко или еще не обнаружены. Следует повторить идентификацию и определение чувствительности к противогрибковым ЛС каждого изолята. При подтверждении результата, изолят следует отправить в референтную лабораторию. До тех пор, пока не будет данных относительно клинического ответа при лечении инфекций, вызванных изолятами с доказанными значениями МПК выше существующего пограничного значения резистентности, их следует считать резистентными. При инфекциях, вызванных штаммами *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* с МПК ≤ ЕСOFF, клинический ответ равный был достигнут в 76% случаев. Таким образом, популяции штаммов дикого типа *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* рассматриваются как чувствительные.

«-» – определение чувствительности не проводится, ЛС не активно в отношении данного вида. Изоляты следует оценивать как резистентные без предварительного тестирования.

НД – недостаточно данных об активности ЛС в отношении данного вида. Значение МПК можно включить в отчет о результатах исследования без указания категории чувствительности и в сопровождении комментариями.

Комментарии для категории У

Амфотерицин В – Нет данных для выделения категории У в соответствии с новыми определениями.

Флуконазол – См. таблицу 1.9 «Режимы дозирования» для выбора дозировки.

Вориконазол – 4 мг/кг внутривенно два раза в сутки.

Комментарий для зоны технической неопределенности (ЗТН) (подробная информация – см. Часть 1, раздел 2):

Микафунгин – штаммы, Ч к анидулафунгину, следует оценить как Ч к микафунгину и добавить следующий комментарий: «Штаммы чувствительные к анидулафунгину, и имеющие МПК микафунгина 0,03 мг/л, не имеют мутаций в генах *fkс*, обуславливающих устойчивость к эхинокандинам». При отсутствии чувствительности к анидулафунгину штамм необходимо оценить как Р и отправить в референтную лабораторию для секвенирования генов *fkс* и подтверждения значений МПК.

Таблица 1.8. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Aspergillus* spp. к противогрибковым лекарственным средствам: пограничные значения МПК (мг/л).

Лекарственное средство	<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 >	ЗТН	Ч ≤	Р >	ЗТН	Ч ≤	Р >	ЗТН	Ч ≤	Р >	Ч ≤	Р >	ЗТН	Ч ≤	Р >
Амфотерицин В	-	-		1	1		-	-		1	1	-	-		НД	НД
Анидулафунгин	НД	НД		НД	НД		НД	НД		НД	НД	НД	НД		НД	НД
Каспофунгин	НД	НД		НД	НД		НД	НД		НД	НД	НД	НД		НД	НД
Флуконазол	-	-		-	-		-	-		-	-	-	-		-	-
Изавуконазол	1	2	2	1	2	2	0,25	0,25		НД ²	НД ²	1	1		НД	НД
Итраконазол ⁴	1	1	2	1	1	2	1	1	2	НД ^{2,5}	НД ^{2,5}	1	1	2	НД ⁵	НД ⁵
Микафунгин	НД	НД		НД	НД		НД	НД		НД	НД	НД	НД		НД	НД
Позаконазол ⁴	НД ²	НД ²		0,125	0,25	0,25	НД ²	НД ²		НД ²	НД ²	0,125	0,25	0,25	НД	НД
Вориконазол ⁴	НД ²	НД ²		1	1	2	1	1	2	НД ²	НД ²	НД ²	НД ²		НД	НД

Примечание

- Невидоспецифические пограничные значения не установлены.
 - ЕСОFF у данных видов в целом выше на одно двойное разведение, чем у *A. fumigatus*.
 - Штаммы, резистентные к итраконазолу и позаконазолу, но чувствительные к вориконазолу и изавуконазолу, встречаются редко у пациентов на терапии азолами. Отправьте штамм в референтную лабораторию для секвенирования гена *CYP51A* и подтверждения МПК.
 - У пациентов, получающих терапию в связи с грибковыми инфекциями, рекомендовано мониторировать уровень азолов.
 - Значения МПК для *A. niger* и *A. versicolor* в целом выше, чем для *A. fumigatus*. Влияние на клиническую эффективность неизвестно.
- «-» – определять чувствительность не рекомендуется, поскольку данное ЛС не активно в отношении данного вида. Изолят может быть оценен как резистентный без первичного тестирования.
НД – недостаточно данных о том, что ЛС активно в отношении данного вида. Значение МПК можно включить в отчет о результатах исследования без указания категории чувствительности.

Комментарии для категории У:

Амфотерицин В – Нет данных для выделения категории У в соответствии с новым определением.

Изавуконазол – МПК изавуконазола = 2 мг/л следует рассматривать как ЗТН, не следует интерпретировать как У.

Позаконазол – МПК позаконазола = 0,25 мг/л следует рассматривать как ЗТН, не следует интерпретировать как У.

Комментарии для Зоны технической неопределенности (ЗТН) (подробная информация – см. Часть 1, раздел 2):

Изавуконазол – Если штамм относится к дикому типу по чувствительности к вориконазолу (*A. flavus*: МПК вориконазола ≤2 мг/л; *A. fumigatus*: МПК вориконазола ≤1 мг/л), следует оценить его как Ч к изавуконазолу и добавить следующий комментарий: «МПК = 2 мг/л на одно разведение выше пограничного значения для категории Ч, но находится в пределах диапазона МПК изавуконазола для штаммов дикого типа в связи с установлением более строго клинического пограничного значения для категории Ч. Дополнительную информацию см. Обосновательные документы EUCAST. Штамм не дикого типа по чувствительности к вориконазолу следует оценить как Р к изавуконазолу и отправить его в референтную лабораторию для секвенирования гена *CYP51A* и подтверждения МПК.

Итраконазол – Оценить как Р и добавить комментарий: «В некоторых клинических ситуациях (не инвазивные формы) итраконазол может применяться при условии обеспечения достаточного системного воздействия».

Позаконазол – Если Ч к итраконазолу, оценить как Ч со следующим комментарием: «МПК = 0,25 мг/л – на одно разведение выше пограничного значения для категории Ч в связи с перекрытием популяций дикого и не дикого типов». Если штамм не является Ч к итраконазолу, следует оценить его как Р и отправить в референтную лабораторию для секвенирования гена *CYP51A* и подтверждения МПК.

Вориконазол – Оценить как Р со следующим комментарием: «В некоторых клинических ситуациях (не инвазивные формы) вориконазол может применяться при условии обеспечения достаточного системного воздействия».

Таблица 1.9 Режимы дозирования противогрибковых лекарственных средств

Пограничные значения EUCAST установлены с учетом нижеследующих режимов дозирования у взрослых. Приемлемыми являются и другие режимы дозирования, которые приводят к эквивалентному воздействию. Данная информация не должна рассматриваться как исчерпывающее руководство для выбора режима дозирования в клинической практике и не заменяет локальные, национальные или региональные рекомендации по дозированию.

Примечание: длительность назначения представлена только для нагрузочных доз, так как общая продолжительность лечения зависит не только от типа и локализации инфекции, но также и от фонового заболевания пациента. Информацией по общей продолжительности терапии приводится в клинических рекомендациях по ведению пациентов.

Азолы	Стандартная доза	Доза, приводящая к увеличению экспозиции	Особые ситуации
Флуконазол	800 мг 1 р/с, далее 400 мг 1 р/с в/в или внутрь (или 6 мг/кг)	800 мг 1 р/с в/в или внутрь (или 12 мг/кг)	Указанные дозы применимы для инвазивного кандидоза При инфекциях слизистых (Mendling et al; <i>Mycoses</i> . 2012;55 Suppl 3:1-13): стандартные дозы 100-200 мг 1 р/с и увеличенная доза 800 мг 1 р/с (для <i>C. glabrata</i>)
Итраконазол	200 мг 2 р/с, далее 100*-400** мг 1 р/с в/в или внутрь Целевая базальная концентрация***: >0,5 мг/л для профилактики и >1 мг/л для терапии		*Только поверхностные инфекции **Суточные дозы до 200 мг 2 р/с могут применяться в зависимости от инфекции. Капсулы имеют на 30% меньшую биодоступность, чем пероральный раствор ***Метод ВЭЖХ и только исходное соединение.
Изавуконазол	200 мг 3 р/с 2 дня, далее 200 мг 1 р/с		
Позаконазол	Таблетки или в/в: 300 мг 2 р/с, далее 300 мг 1 р/с Пероральная суспензия: 200 мг 4 р/с или 400 мг 2 р/с Целевая базальная концентрация: >0,7 мг/л для профилактики и >1,25 мг/л для терапии		
Вориконазол	6 мг/кг 2 р/с, далее 4 мг/кг 2 р/с в/в 400 мг 2 р/с, далее 200 мг 2 р/с внутрь Целевая базальная концентрация: >0,5 мг/л для профилактики и 2-5,5 мг/л для терапии	<i>Candida</i> : категория У применима только для в/в дозы (но не для стандартной дозы внутрь)	Увеличение экспозиции может быть достигнуто только при увеличении дозы (учитывайте нелинейную фармакокинетику у взрослых) или с ингибитором протонной помпы у пациентов с низкими уровнями ЛС в крови.

Амфотерицин В	Стандартная доза	Доза, приводящая к увеличению экспозиции	Особые ситуации
Липосомальный амфотерицин В	3 мг/кг 1 р/с		Увеличение доз до 7 мг/кг (или даже до 10 мг/кг при поражении ЦНС Mucorales) может быть использовано в отдельных ситуациях.
Обычная форма амфотерицина В	1 мг/кг		
Липидный комплекс амфотерицина В	5 мг/кг		
Эхинокандины	Стандартная доза	Доза, приводящая к увеличению экспозиции	Особые ситуации
Анидулафунгин	200 мг 1 р/с, далее 100 мг 1 р/с		
Каспофунгин	70 мг 1 р/с, далее 50* мг 1 р/с (масса тела ≤80 кг) 70 мг 1 р/с (масса тела >80 кг)		*Продолжить 70 мг 1 р/с после нагрузочной дозы при массе тела >80 кг
Микафунгин	100 мг 1 р/с (масса тела >40 кг) 2 кг/кг 1 р/с у пациентов с массой тела <40 кг	200 мг 1 р/с (масса тела >40 кг) 4 мг/кг 1 р/с у пациентов с массой тела <40 кг	Увеличение дозы показано пациентам, не отвечающим на стандартную дозу Стандартная доза при хроническом аспергиллезе – 150 мг 1 р/с (Хронический аспергиллез легких: обоснование и клинические рекомендации по диагностике и лечению. Eur Resp J 2016)

Таблица 1.10. Повседневная и расширенная программы внутреннего контроля качества оценки чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам, рекомендованные EUCAST

Противогрибковые ЛС	МПК, мг/л													
	<i>Candida krusei</i> ¹ ATCC ³ 6258		<i>Candida parapsilosis</i> ¹ ATCC 22019 (РКПГ ⁵ 1245)		<i>Candida albicans</i> ¹ CNM-CL ⁴ F 8555		<i>Candida krusei</i> ¹ CNM-CL 3403		<i>Aspergillus fumigatus</i> ² ATCC 204305		<i>Aspergillus flavus</i> ² ATCC 204304		<i>Aspergillus flavus</i> ² CNM-CM-1813	
	Целевые значения	Допустимые значения	Целевые значения	Допустимые значения	Целевые значения	Допустимые значения	Целевые значения	Допустимые значения	Целевые значения	Допустимые значения	Целевые значения	Допустимые значения	Целевые значения	Допустимые значения
Амфотерицин В	0,25-0,5	0,125-1	0,25-0,5	0,125-1,0	0,125-0,25	0,06-0,5	0,5	0,25-1,0	0,5	0,25-1	1	0,5-2	2	1-4
Флуцитозин	2	1-4	0,25	0,125-0,5	0,125	0,06-0,25	4,0	2,0-8,0	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Флуконазол	32	16-64	1	0,5-2,0	64	32,0-128,0	32,0	16,0-64,0	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Итраконазол	0,06	0,03-0,125	0,06	0,03-0,125	0,5	0,25-1,0	0,25	0,125-0,5	0,25	0,125-0,5	0,25	0,125-0,5	0,25	0,125-0,5
Вориконазол	0,06-0,125	0,03-0,25	0,03	0,016-0,06	1	0,5-2,0	0,25	0,125-0,5	0,5	0,25-1	1	0,5-2	1	0,5-2
Позаконазол	0,03	0,016-0,06	0,03	0,016-0,06	0,25	0,125-0,5	0,125	0,06-0,25	0,06-0,125	0,03-0,25	0,25	0,125-0,5	0,25	0,125-0,5
Изавуконазол	0,03	0,016-0,06	0,016	0,008-0,03	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Каспофунгин	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Микафунгин	0,06	0,03-0,125	1	0,5-2,0	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Анидулафунгин	0,03	0,016-0,06	0,5	0,25-1,0	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД

Примечание

¹ Учет результатов исследования контрольных штаммов *Candida* следует проводить с помощью спектрофотометра после одного дня инкубации.

² Учет результатов исследования контрольных штаммов *Aspergillus* проводится визуально после двух дней инкубации, конечная точка – отсутствие роста.

³ ATCC: Американская коллекция типовых культур.

⁴ CNM-CL: Коллекция дрожжей испанского национального центра микробиологии.

⁵ РКПГ: 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.

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

2.1 Введение

Референтным методом определения чувствительности дрожжей и мицелиальных грибов к противогрибковым ЛС является метод разведений в жидких питательных средах. Для клинической микробиологической лаборатории необходим более доступный, простой, быстрый и экономически выгодный метод. Рекомендованный CLSI диско-диффузионный метод для определения чувствительности дрожжей позволяет получить результаты через 24 ч, использует модифицированный агар Мюллера-Хинтон вместо жидкой среды RPMI-1640, а также позволяет снизить затраты на выполнение процедуры тестирования.

Данный раздел основан на стандартах CLSI:

CLSI. *Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts*. 3rd ed. CLSI guideline M44. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

CLSI. *Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*. 2nd ed. CLSI supplement M60. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.

Диско-диффузионный метод обеспечивает достоверную оценку чувствительности отдельных видов *Candida* к азолам и эхинокандинам. Методика определения чувствительности с использованием дисков включает: приготовление инокулюма, соответствующего стандарту мутности 0,5 по МакФарланду, инокулирование чашек с агаром Мюллера-Хинтон (среда, используемая для определения чувствительности бактерий) с добавлением глюкозы и метиленового синего и инкубацию при 35°C в течение 24 ч. Добавки к агару Мюллера-Хинтон усиливают рост и способствуют более четкому определению границ зон подавления роста. Раствор, содержащий добавки, может быть внесен в среду непосредственно при приготовлении чашек или распределен по поверхности агара за 8 ч до постановки теста.

Для получения достоверных результатов, необходимо четко следовать описанной методике без каких-либо отступлений. Следует использовать диски с официально разрешенной нагрузкой ЛС.

Термины и определения

Антибиограмма – общий профиль результатов определения чувствительности микроорганизмов к ряду противомикробных ЛС.

Пограничные значения – специфические значения МПК или диаметров зон подавления роста, используемые для оценки изолятов в соответствии с клиническими категориями «чувствительный», «чувствительный дозо-зависимый», «умеренно-резистентный» и «резистентный».

Категория интерпретации – категория, полученная на основе микробиологических характеристик, фармакокинетических и фармакодинамических параметров, данных о результатах лечения.

Категории интерпретации чувствительности к противогрибковым ЛС:

- Чувствительный (Ч) – уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности клинической эффективности при использовании препарата в стандартной терапевтической дозе для лечения инфекции, вызванной данным микроорганизмом.
- Умеренно-резистентный (УР) – буферная зона которая позволяет избежать значительных расхождений (больших и очень больших ошибок) в интерпретации результатов под влиянием несущественных неконтролируемых технических факторов, свойственных методам определения чувствительности *in vitro*. Имеющиеся данные не позволяют четко отнести изоляты со значением МПК, соответствующей категории УР, к категориям Ч или Р. Клиническая эффективность при лечении инфекций, вызванных изолятами с МПК, соответствующей категории УР, может быть достигнута при использовании более высоких, по

сравнению со стандартными, доз противогрибковых препаратов или при условиях, обеспечивающих создание высоких концентраций препарата в организме.

- Чувствительный дозо-зависимый (ЧДЗ) – чувствительность зависит от возможности достижения максимальных доз препарата в крови; клиническая эффективность может быть достигнута при использовании препарата в более высокой по сравнению с обычной дозировкой или альтернативного режима дозирования, обеспечивающих достижение максимально возможного уровня препарата в крови.
- Резистентный (Р) – уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности клинической неэффективности даже при использовании высоких доз.

2.2 Приготовление и хранение питательных сред

Для оценки чувствительности дрожжей используют агар Мюллера-Хинтон (МХА) с дополнительными компонентами – глюкозой (2%) и метиленовым синим (0,5 мкг/мл).

2.2.1 Необходимые реагенты

- Питательная среда агар Мюллера-Хинтон;
- Метиленовый синий (5 мг/мл);
- Раствор глюкозы (0,4 г/мл).

2.2.2 Варианты приготовления агара Мюллера-Хинтон (Таблица 2.1)

Вариант 1.

- Приготовить МХА согласно инструкции производителя.
- Охладить до 42-45°C.
- Растворить 0,1 г метиленового синего в 20 мл дистиллированной воды, слегка подогревая для растворения (нельзя перегревать раствор!)
- К 1 л среды добавить 100 мкл приготовленного раствора метиленового синего и 20 г глюкозы.
- Проавтоклавировать согласно инструкции производителя дегидратированного МХА и остудить до температуры 45-50 °С.
- Разлить среду в стерильные чашки Петри, таким образом, чтобы толщина слоя агара составляла 4±0,5 мм (приблизительно 25 мл в круглую чашку диаметром 90 мм, 31 мл – в круглую чашку диаметром 100 мм, 71 мл – в круглую чашку диаметром 150 мм, 40 мл – в квадратную чашку размером 100x100 мм). Точный объем среды для каждого типа чашек рассчитывается на основании измерения истинной глубины слоя агара, получающейся в используемых в лаборатории чашках Петри. Размеры чашек могут отличаться у разных производителей.
- Не следует перемещать чашки до полного застывания агара.
- Перед использованием необходимо убедиться, что поверхность агара сухая. На поверхности агара или на внутренней стороне крышки не должно быть видимых капель влаги. При необходимости чашки следует подсушить при 20-25°C в течение 16-20 ч или при 35°C с открытыми крышками в течение 15 мин. Чашки нельзя пересушивать.
- Готовая среда должна иметь рН 7,2 – 7,4 при комнатной температуре.
- Неиспользованные в день приготовления чашки следует хранить в холодильнике при температуре 2-8°C в течение 7 дней. Использование дополнительных мер предотвращения высыхания чашек (хранение в пластиковых пакетах, контейнерах и т.п.) может увеличить срок хранения чашек после приготовления).
- Процедура подсушивания, условия и длительность хранения чашек с агаром, приготовленных в лаборатории, должны быть определены программой внутрилабораторного контроля качества.

Вариант 2. Добавление компонентов на поверхность агара Мюллера-Хинтон в чашках Петри (коммерческого производства)

- Приготовить исходный раствор метиленового синего с концентрацией 0,005г/мл. Для этого растворить 0,1 г метиленового синего в 20 мл дистиллированной воды, слегка подогревая для растворения (нельзя перегревать раствор!)
- Приготовить исходный раствор глюкозы с концентрацией 0,4 г/мл. Для этого растворить 40 г глюкозы в 100 мл дистиллированной воды, слегка подогревая и перемешивая для растворения (нельзя перегревать раствор!)
- Добавить 200 мкл исходного раствора метиленового синего к 100 мл исходного раствора глюкозы. Полученный раствор будет иметь конечную концентрацию глюкозы 40% и метиленового синего 10 мкг/мл.
- Раствор разлить во флаконы/пробирки, автоклавировать 15 мин. при 121°C.
- Раствор следует хранить при комнатной температуре до 1 года. Нельзя хранить в холодильнике из-за возможного формирования осадка.
- Нанести раствор на поверхность агара в чашках: в чашки диаметром 150 мм налить 3,5 мл добавки, диаметром 90-100 мм – 1,5 мл. Для равномерного распределения добавки по поверхности агара следует аккуратно поворачивать чашку. Дождаться полной абсорбции добавки (от 4 до 24 часов).
- Процедура подсушивания, хранения и контроль качества чашек – см. п.2.2.2, вариант 1, а также Часть I, пп. 2.2.2-2.2.4.

Таблица 2.1. Приготовление агара Мюллера-Хинтон (2 варианта).

	Среда Мюллера-Хинтон	Метиленовый синий	Глюкоза
Вариант 1 Подготовка среды Мюллера-Хинтон	1 литр	100 мкл (0,1 г в 20 мл дистиллированной воды)	20 г
Вариант 2 Добавление компонентов на поверхность агара Мюллера-Хинтон	Агар в чашках Петри	5 мг/мл (0,1 г в 20 мл дистиллированной воды)*	0,4 г/мл (40 г в 100 мл дистиллированной воды)*
		Добавить 200 мкл раствора метиленового синего к 100 мл раствора глюкозы = 40% (глюкоза) и 10 мкг/мл (метиленового синего)	
		Раствор разлить во флаконы, автоклавировать 15 мин. при 121°C	
		На поверхность агара чашек с диаметром 150 мм налить 3,5 мл добавки, с диаметром 90-100 мм – 1,5 мл, вращать чашку для равномерного распределения добавки на поверхности агара. Дождаться полной абсорбции добавки (от 4 до 24 часов).	

Примечание

*Разогреть до полного растворения, не перегревать.

2.3 Приготовление инокулюма

- Для приготовления инокулюма материал ≥ 5 изолированных колоний вносят в 5 мл (или более) стерильного физиологического раствора или дистиллированной воды, смешивают до получения однородной суспензии до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, что соответствует содержанию клеток $1-5 \times 10^6$ клеток в 1 мл и обеспечивает формирование полусливного роста для большинства изолятов *Candida* spp.
- Для этого стерильной бактериологической петлей или ватным тампоном необходимо собрать несколько морфологически схожих колоний чистой 18-24-часовой культуры дрожжей, выросшей на плотной питательной среде.
- Необходимо довести плотность дрожжевой суспензии строго до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда путем добавления изотонического раствора или дрожжевой массы.

Использование суспензии более высокой или низкой плотности может приводить к формированию зоны подавления роста меньшего или большего диаметра, соответственно.

- Плотность суспензии может быть определена путем визуального сравнения со стандартом мутности 0,5 по МакФарланду (таблица 2.2).
- Суспензия должна быть использована в течение 15 минут, но не позднее 60 минут после приготовления.

2.4 Инокуляция чашек с МХА

- Перед инокуляцией необходимо убедиться, что чашки с агаром имеют комнатную температуру.
- Дрожжевую суспензию следует инокулировать на агар не позже, чем через 15 минут. При необходимости можно хранить инокулюм с установленной густотой в холодильнике в течение 2 часов.
- Погрузить стерильный ватный тампон в приготовленную суспензию. При необходимости удалить избыток суспензии, отжимая тампон о внутренние стенки пробирки, чтобы избежать нанесения избыточного количества инокулюма.
- Инокулюм следует наносить равномерно штриховыми движениями на всю поверхность агара в трех направлениях, таким образом, чтобы штрихи плотно прилегали друг к другу.
- На каждой чашке тестируется только 1 штамм.
- Оставьте чашки на 5-15 минут для абсорбции инокулюма с поверхности агара.

2.5 Нанесение дисков с противогрибковыми ФС на засеянные чашки с МХА

- Требуемые концентрации противогрибковых ФС в дисках представлены в таблице по контролю качества.
- Не следует открывать контейнеры или картриджи с дисками до достижения ими комнатной температуры.
- Диски с противогрибковыми ФС должны быть нанесены не позднее, чем через 15 минут после инокуляции чашек с агаром.
- Диски с противогрибковыми ФС наносятся на поверхность инокулированного исследуемой культурой агара (после абсорбции инокулюма в течение 5-15 мин, см. п. 2.4). Контакт диска с агаром должен быть плотным. После нанесения на поверхность агара диски нельзя передвигать, так как диффузия антимикотика в среду начинается очень быстро.
- Поместите на поверхность агара диски с 25 мкг флуконазола, 1 мкг вориконазола и 5 мкг каспофунгина как можно дальше друг от друга и слегка надавите на них для улучшения контакта с поверхностью агара.
- Количество дисков на одной чашке Петри должно быть ограниченным, для предотвращения 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.

2.6 Инкубация

- Перед началом инкубации необходимо перевернуть чашки вверх дном и убедиться, что диски не падают с поверхности агара. Чашки Петри должны быть помещены в термостат не позднее, чем через 15 минут после нанесения дисков.
- Расположение чашек Петри в термостате (в частности, количество чашек в одной стопке) может привести к их неравномерному нагреву. Учитывая разную степень точности работы термостатов, контроль этого этапа исследования, включая количество чашек в вертикальных стопках, должен быть частью программы внутрилабораторного контроля качества. Для большинства термостатов пять вертикально размещенных чашек является наиболее приемлемым количеством.
- Нельзя допускать увеличения периода инкубации сверх установленных пределов, так как это может привести к появлению роста внутри зоны и ошибочной оценке изолята как резистентного.

Инкубация чашек осуществляется при $35\pm 2^\circ\text{C}$, обычная атмосфера, 24 ч.

2.7 Контроль качества проведения исследования после инкубации

- При соблюдении правил подготовки инокулюма и инокуляции чашек с агаром после инокуляции должен сформироваться равномерный сплошной или полусливной слой роста (газон).
- Газон должен быть равномерным на всей поверхности агара. Края зон подавления роста вокруг дисков с АМП должны быть ровными и иметь форму окружностей.
- Формирование отдельных колоний вместо сплошного роста свидетельствует о недостаточной плотности инокулюма. В этом случае исследование необходимо повторить. При определении чувствительности к вориконазолу допускается продление времени инкубации до 48 часов.
- Необходимо оценить соответствие диаметров зон подавления роста контрольных штаммов допустимым диапазонам (таблица 2.4).

2.8 Учет результатов определения чувствительности дрожжей к противогрибковым ЛС диско-диффузионным методом

- При измерении зон подавления роста вокруг дисков с любым противогрибковым ЛС следует ориентироваться на зону полного подавления роста микроорганизмов, определяемую невооруженным глазом, при расположении чашки на расстоянии примерно 30 см от глаз.
- Для измерения зон подавления роста линейкой чашку Петри с закрытой крышкой располагают дном вверх на темную матовую поверхность так, чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете).
- Для измерения зон подавления роста автоматическим прибором открытую чашку Петри помещают дном книзу в прибор так, чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45° (учет в отраженном свете) (рисунок 2.1).
- Измерение зон подавления роста необходимо проводить с точностью до миллиметра при помощи линейки или автоматического прибора.

- При использовании автоматических приборов для учета результатов определения чувствительности диско-диффузионным методом, прибор должен быть откалиброван.
- Измерение диаметра зон по ближайшей точке (миллиметру) и подавления роста на уровне ~80%. Микроколонии на границе зоны или в зоне подавления роста, а также незначительное подавление роста (<20%) не должны приниматься во внимание.

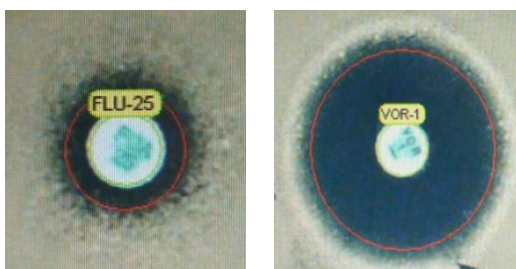


Рисунок 2.1. Измерение зон подавления роста на чашках с модифицированным МХА (автоматический прибор для учета результатов определения чувствительности диско-диффузионным методом).

2.9 Интерпретация результатов

Пограничные значения диаметров зон подавления роста для определения клинических категорий чувствительности представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Пограничные значения диаметров зон подавления роста и минимальных подавляющих концентраций для вориконазола, флуконазола и каспофунгина в отношении *Candida* spp. через 24 часа инкубации (CLSI M60-ED2:2020 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts)

Противогрибковое лекарственное средство	Вид гриба	Пограничные значения диаметров зон подавления роста и категории интерпретации, мм				Соответствующие пограничные значения МПК и категории интерпретации, мкг/мл			
		Ч	УР	ЧДЗ	Р	Ч	УР	ЧДЗ	Р
Вориконазол ¹	<i>C. albicans</i>	≥ 17	15–16	–	≤ 14	≤ 0,12	0,25-0,5	–	≥ 1
	<i>C. glabrata</i> ²	–	–	–	–	–	–	–	–
	<i>C. krusei</i>	≥ 15	13–14	–	≤ 12	≤ 0,5	1	–	≥ 2
	<i>C. parapsilosis</i>	≥ 17	15–16	–	≤ 14	≤ 0,12	0,25-0,5	–	≥ 1
	<i>C. tropicalis</i>	≥ 17	15–16	–	≤ 14	≤ 0,12	0,25-0,5	–	≥ 1
Флуконазол	<i>C. albicans</i>	≥ 17	–	14–16	≤ 13	≤ 2	–	4	≥ 8
	<i>C. glabrata</i>	–	–	≥ 15	≤ 14	–	–	≤ 32	≥ 64
	<i>C. krusei</i> ³	–	–	–	–	–	–	–	–
	<i>C. parapsilosis</i>	≥ 17	–	14–16	≤ 13	≤ 2	–	4	≥ 8
	<i>C. tropicalis</i>	≥ 17	–	14–16	≤ 13	≤ 2	–	4	≥ 8
Каспофунгин	<i>C. albicans</i>	≥ 17	15–16	–	≤ 14	≤ 0,25	0,5	–	≥ 1
	<i>C. glabrata</i>	–	–	–	–	≤ 0,12	0,25	–	≥ 0,5
	<i>C. guilliermondii</i>	≥ 13	11-12	–	≤ 10	≤ 2	4	–	≥ 8
	<i>C. krusei</i> ³	≥ 17	15-16	–	≤ 14	≤ 0,25	0,5	–	> 1
	<i>C. parapsilosis</i>	≥ 13	11-12	–	≤ 10	≤ 2	4	–	≥ 8
	<i>C. tropicalis</i>	≥ 17	15-16	–	≤ 14	≤ 0,25	0,5	–	> 1

Примечание

¹ В случае недостаточного роста после 24 ч инкубации, данные пограничные значения могут быть использованы для интерпретации результатов после 48 ч инкубации.

² В настоящее время данных, необходимых для демонстрации корреляции между показателями чувствительности *in vitro* и клиническими исходами лечения вориконазолом инфекций, вызванных *C. glabrata*, недостаточно.

³ Штаммы *C. krusei* характеризуются природной резистентностью к флуконазолу, клиническая интерпретация значений МПК не проводится.

2.10 Контроль качества

- Для контроля качества методики определения чувствительности используют специальные штаммы (таблица 2.4). Основные рекомендованные контрольные штаммы характеризуются чувствительностью к противогрибковым ЛС; в то же время для подтверждения способности метода выявлять резистентность, опосредованную известными механизмами, необходимо использовать также устойчивые штаммы. Контрольные штаммы могут быть получены из коллекций типовых культур или коммерческих источников.
- Контрольные штаммы необходимо хранить в условиях, обеспечивающих их жизнеспособность и стабильность фенотипа. Неприхотливые микроорганизмы могут храниться при -20°C. Каждый контрольный штамм должен храниться в двух экземплярах (пробирках), один для регулярного использования, а второй как резервный.
- Каждую неделю следует субкультивировать штамм из пробирки, предназначенной для регулярного использования на соответствующей 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 2.3 представлены допустимые диапазоны и целевые значения для контрольных штаммов. При повторных исследованиях значения диаметров зоны подавления роста контрольных штаммов должны случайным образом распределяться внутри рекомендуемого диапазона, а при наличии результатов ≥ 10 исследований, среднее арифметическое должно быть близким к целевому значению (± 1 мм от целевого значения).
- Для контроля качества определения чувствительности следует использовать рекомендованные контрольные штаммы для повседневного (рутинного) контроля.
- Контроль качества определения чувствительности с использованием набора рекомендованных контрольных штаммов следует проводить ежедневно, по крайней мере, для тех антимикробных ЛС, которые включены в стандартные панели (наборы).
- Результаты каждого исследования контрольного штамма следует сравнивать с результатами последних 20 исследований этого же контрольного штамма для своевременного выявления тенденции увеличения или уменьшения зон подавления роста по сравнению с целевыми значениями. Результаты двух или более из 20 тестов, выходящие за рамки допустимого диапазона, требуют проведения мероприятий для выяснения причин получения нестабильных результатов.
- В дополнение к рутинному контролю качества, контрольные исследования необходимо проводить перед началом использования каждой новой партии модифицированного МХА.

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

Таблица 2.3. Диапазоны допустимых значений диаметров зон подавления роста контрольных штаммов дрожжей, рекомендуемых для использования в рутинной практике, после 24 часов инкубации (мм)

Противогрибковая фармацевтическая субстанция (содержание в диске)	<i>Candida krusei</i> ATCC ¹ 6258	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019 (РКПГ ² 1245)	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028 (РКПГ ² 1244)	<i>Candida tropicalis</i> ATCC 750
Флуконазол (25 мкг)	-	22-33	28-39	26-37
Вориконазол (1 мкг)	16-25	28-37	31-42	-
Каспофунгин (5 мкг)	19-26	14-23	18-27	20-27

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

1. EUCAST Definitive document E.DEF 7.3.2 Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts. https://www.eucast.org/astoffungi/methodsinantifungalsusceptibilitytesting/susceptibility_testing_of_yeasts/.
2. EUCAST Definitive document E.DEF 9.3.2 Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. https://www.eucast.org/astoffungi/methodsinantifungalsusceptibilitytesting/ast_of_moulds/.
3. ISO 20776-1:2006 "Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1 : Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases
4. Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы in vitro. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 10.0, 2020. <http://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/>.
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and agar dilution for yeasts, moulds and dermatophytes as recommended by EUCAST. Version 5.0, 2020. <https://www.eucast.org/astoffungi/qcafsttables/>.
7. CLSI. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts. 3rd ed. CLSI guideline M44. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018
8. CLSI. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2nd ed. CLSI supplement M60. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
9. Arendrup M.C., et al. Echinocandin susceptibility testing of *Candida* species: comparison of EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, disk diffusion, and agar dilution methods with RPMI and IsoSensitest media. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:426-439.
10. Васильева Н.В., Выборнова И.В., Рауш Е.Р. и соавт. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу с использованием дисков различных производителей. *Проблемы медицинской микологии.* 2016;18(2):8-11.
11. Выборнова И.В., Рауш Е.Р., Шагдилеева Е.В. и соавт. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу и вориконазолу по международным стандартам. *Проблемы медицинской микологии.* 2013;15(1):60-63.
12. Messer S.A., Diekema D.J., Boyken L., et al. Evaluation of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M44-A Disk Diffusion Method for Determining Susceptibilities of 584 Clinical Isolates of *Cryptococcus neoformans* to Voriconazole. *Proceedings of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Washington, D.C., USA. December 16-19, 2005.
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Overview of antifungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts, molds and dermatophytes using the EUCAST E.Def 7.3, E.Def 9.3 and E.Def 11.0 procedures. Version 2, 2020 . <http://www.eucast.org>.