

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам: что стоит за результатом

М.В. Сухорукова

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Определение чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам является важнейшей и в то же время едва ли не самой трудоемкой и затратной процедурой в микробиологической лаборатории. Согласно современным представлениям, использование правильно подобранного набора антибиотиков для исследования в совокупности с корректной идентификацией выделенного возбудителя позволяет с высокой долей вероятности предположить наличие механизмов резистентности у исследуемого изолята и предсказать его чувствительность

(резистентность) к другим, близким по структуре и/или механизму действия антибактериальным препаратам. В данном обзоре представлены принципы выбора антибиотиков для определения чувствительности бактерий *in vitro* и правила интерпретации результатов, использование которых позволяет получить максимально возможный объем информации для проведения эффективной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: бактерии, лабораторная диагностика, определение чувствительности.

Antimicrobial Susceptibility Testing: What Do Results Hide

M.V. Sukhorukova

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Antimicrobial susceptibility testing is an important and one of the most time-consuming and expensive procedures in microbiological laboratory. Use of appropriate panel of antibiotics along with correct identification of isolated pathogen make it possible to assume resistance mechanisms in the tested isolate and predict its susceptibility (resistance) to similar (by structure and/or mechanism of action) antimicrobial agents. This review

describes principles of antibiotic choice for *in vitro* susceptibility testing as well as rules of testing results interpretation. Adherence to these principles and rules provides as many information as possible for administration of effective antibacterial therapy.

Key words: bacteria, susceptibility testing, laboratory diagnosis.

Одна из самых важных задач ежедневно решаемых микробиологами – определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, является едва ли не самой трудоемкой и затратной процедурой в микробиологической лаборатории.

Достоверность получаемых результатов зависит от многих факторов, в том числе:

- качества питательных сред и реагентов;
- выбора метода и соблюдения стандартной процедуры исследования;
- регулярного проведения контроля качества и др.

Однако, помимо точного соблюдения лабораторной процедуры, большое внимание следует уделять еще двум аспектам этого исследования: выбору антибиотиков для определения чувствительности к ним различных групп микроорганизмов и процессу чтения или интерпретации получаемых результатов. Эти два этапа исследования связаны между собой и подчиняются определенным правилам, с которыми должны быть знакомы не только специалисты лаборатории, но и врачи других специальностей, использующие методы микробиологической диагностики при ведении пациентов.

К сожалению, до настоящего времени среди врачей различных специальностей бытует мнение, что одним из показателей качества работы микробиологической лаборатории является количество антибиотиков, перечисленных в бланке результата микробиологического исследования, к которым проводилось определение чувствительности выделенного возбудителя.

На самом деле, определять чувствительность ко всем антибиотикам, имеющимся на рынке, невозможно и не нужно. Более того, химические особенности некоторых препаратов и биологические характеристики отдельных возбудителей делают невозможным получение достоверных данных при исследовании *in vitro* определенных комбинаций микроорганизм+антибиотик [1]. В данной статье приведены выработанные в течение нескольких десятилетий ведущими международными организациями и экспертами принципы выбора антибиотиков для определения чувствительности бактерий *in vitro*, обеспечивающие получение максимально возможного объема достоверной информации, и правила интерпретации полученных данных.

Результат определения чувствительности возбудителя к антибиотикам обычно представляется в виде клинически ориентированной категории, прогнозирующей возможность достижения клинической эффективности в том случае, если для лечения инфекции, вызванной исследуемым изолятом, будет применен данный *антибактери-*

альный препарат (АБП), и формулируется как «чувствительный», «умеренно резистентный» или «резистентный» к отдельному АБП. Присвоение клинической категории осуществляется на основании сопоставления полученного количественного результата – величины *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) или диаметра зоны подавления роста с пограничными значениями этих параметров для соответствующей комбинации микроорганизм+антибиотик, которые отделяют чувствительные штаммы от умереннорезистентных и умереннорезистентные от резистентных [2]. По сути, это само по себе уже является интерпретацией.

Однако чтение результата исключительно по такому принципу для указанной комбинации микроорганизм + антибиотик приведет, по меньшей мере, к недополучению и, следовательно, неполному использованию информации, «зашифрованной» в результате микробиологического исследования.

Согласно современным представлениям, использование правильно подобранного оптимального (минимально достаточного) набора антибиотиков для тестирования в совокупности с корректной идентификацией выделенного возбудителя позволяет с высокой долей вероятности предположить наличие механизмов резистентности у исследуемого изолята и предсказать его чувствительность (резистентность) к другим, близким по структуре и/или механизму действия АБП. Эти принципы лежат в основе правил интерпретации результатов определения чувствительности бактерий к антибиотикам [3].

Принципы, определяющие выбор антибиотиков для определения чувствительности

1. В исследование целесообразно включать АБП, активные в отношении выделенного микроорганизма [2]. Определение чувствительности к антибиотикам, природно неактивным в отношении данного вида (группы) бактерий, обычно не проводится. Природная (врожденная или видоспецифическая) резистентность к АБП, в противовес приобретенной и/или мутационной резистентности, является свойством всех или почти всех изолятов бактериального вида. С терапевтической целью такие препараты не используются. Примерами природной резистентности является резистентность представителей семейства *Enterobacteriaceae* к гликопептидам и линезолиду, *Proteus mirabilis* – к нитрофурантоину и колистину (полимиксину Е), *Serratia marcescens* – к колистину, *Stenotrophomonas maltophilia* – к карбапенемам, грамположительных

бактерий – к азтреонаму, энтерококков – к фузидиевой кислоте и проч.

2. Антибиотик – представитель группы.

Подавляющее большинство АБП, используемых в терапевтической практике, являются представителями небольшого количества определенных групп, таких как β -лактамы, аминогликозиды, хинолоны и др., а также классов (например, β -лактамы включают бензилпенициллин, амино-, карбокси-, уреидо- и аминопенициллины, карбапенемы, цефалоспорины и монобактамы).

Объединение антибиотиков в группы и классы основано, прежде всего, на их структурном сходстве. Это подразумевает сходство механизма действия и спектра активности препарата одной группы / класса – с одной стороны и подверженность его повреждению одними и теми же механизмами резистентности бактерий (хотя в некоторых случаях и в разной степени) – с другой, что лежит в основе явления перекрестной резистентности. В пределах некоторых групп АБП можно выделить подгруппы препаратов, в отношении которых бактерии проявляют полную перекрестную резистентность. В этих случаях на практике достаточно оценивать чувствительность только к одному АБП данной группы.

Некоторые классы антибиотиков, такие как макролиды и линкозамиды, несмотря на различную химическую структуру, имеют одну и ту же мишень действия внутри бактериальной клетки и, тем самым, могут рассматриваться в свете интерпретации результатов определения чувствительности *in vitro*, как единая функциональная группа. Следовательно, результаты определения чувствительности могут и должны интерпретироваться для класса или группы антибиотиков, а не индивидуально для каждого препарата.

Кроме того, по различным причинам, снижение активности отдельных антибиотиков в отношении некоторых видов бактерий не может быть выявлено *in vitro*. Это наблюдается, в основном, при исследовании антибиотиков, которые являются плохим субстратом для ферментативного расщепления бактериями, и не зависит от выбранного метода определения чувствительности, а объясняется самим по себе механизмом резистентности. Такие ограничения определения чувствительности обычно преодолеваются при помощи дополнительных методов исследования, например таких, как изучение активности других антибиотиков той же группы, в том числе и тех, которые не используются в клинической практике (например, хромогенных цефалоспоринов для выявления продукции β -лактамаз) [1].

Другими словами, для определения чувствительности *in vitro* выбирается так называемый

индикаторный препарат – представитель класса или группы антибиотиков, по результату определения чувствительности к которому можно с высокой степенью вероятности судить о чувствительности (резистентности) не только к данному препарату, но и к родственным антибиотикам. Такой препарат (препараты) должен быть наилучшим индикатором для выявления механизма резистентности, определяющего устойчивость возбудителя ко всем (или большинству) представителей этой группы (даже если он не применяется в терапевтических целях). Необходимо отметить, что определение чувствительности *in vitro* к другим представителям данной группы не требуется, так как в отдельных случаях может привести к получению недостоверных результатов. Например, оксациллин и цефокситин используются для выявления устойчивости ко всем бета-лактамам у стафилококков (MRSA), при этом для тестирования стафилококков *in vitro* не используются другие бета-лактамы антибиотики; оксациллин используется для скрининга резистентности к пенициллину у пневмококков, а для скрининга наличия БЛРС у энтеробактерий рекомендуется использовать несколько цефалоспоринов [3].

В то же время, активность многих препаратов, широко используемых в клинике, не изучается *in vitro* в силу плохой воспроизводимости получаемых результатов и/или невозможности провести надежную корреляцию между результатами определения чувствительности *in vitro* и клинической эффективностью (например, стафилококки и цефалоспорины, грамположительные кокки и амикацин, негилмицин) [1].

3. Идентификация микроорганизма-возбудителя.

Анализ профиля резистентности во многих случаях крайне затруднен без точной видовой идентификации бактерий в силу наличия природных и множественных приобретенных механизмов резистентности. Кроме того, клиническое значение одного и того же механизма резистентности не одинаково у разных видов бактерий. Также и резистентность, обусловленная одной и той же детерминантой, фенотипически может легко выявляться у одних видов и с трудом – у других.

С другой стороны, информация о природной резистентности может быть исключительно важной для выяснения или подтверждения видовой идентификации. По этой причине, как отмечалось выше, некоторые антибиотики, которые не используются для лечения инфекции, вызванной предполагаемым возбудителем, могут включаться в набор для определения чувствительности представителей некоторых видов и родов.

Таблица 1. Примеры интерпретации результатов определения чувствительности к антибиотикам

Возбудитель	Наблюдаемый фенотип ¹	Предполагаемый механизм устойчивости	Прогнозируемый фенотип устойчивости
<i>Streptococcus</i> spp.	Эритро – R, линко – Ч (антагонизма нет)	Эффлюкс	14- и 15-членные макролиды – R
	Эритро – R, Линко – R	pРНК-метилаза	Все 14-, 15- и 16-членные макролиды – R
<i>Enterobacteriaceae</i>	Амино- и карбоксипенициллины – R	TEM1, 2 или SHV1	Ацилуреидопенициллины – УР/Р
	Амино- и карбоксипенициллины – R, синергизм между клавулановой кислотой и цефотаксимом или цефтазидимом	β -лактамазы расширенного спектра	Все β -лактамы, кроме цефамицинов, карбапенемов и моксалактама

Примечание. R – резистентный, Ч – чувствительный, УР – умеренно резистентный, эритро – эритромицин, линко – линкомицин.

Принимая во внимание перечисленные выше принципы, необходимо помнить также о том, что в перечень должны быть включены АБП, зарегистрированные на территории государства для лечения соответствующих инфекций, а также перечисленные в клинических рекомендациях по ведению пациентов с инфекциями соответствующей локализации (включение препаратов, обеспечивающих достижение терапевтических концентраций в очаге инфекции). Кроме того, при выборе антибиотиков для тестирования необходимо также учитывать информацию о типе инфекции в зависимости от времени, места ее возникновения (внебольничная или нозокомиальная), распространенности резистентных штаммов определенных видов к тем или иным антибиотикам в стране, регионе, а иногда и в конкретном лечебном учреждении.

На этих же принципах основана и стратегия интерпретации результатов определения чувствительности («interpretative reading» of antibiogramme), целью которой является составление профиля чувствительности исследуемого образца не только на основании результатов изучения отдельных антибиотиков, но и предсказание механизмов резистентности, лежащих в ее основе [4].

Стратегия интерпретации результатов определения чувствительности состоит из трех этапов:

1) характеристика фенотипа резистентности на основании анализа полученных результатов исследования тщательно выбранного набора антибиотиков;

2) исходя из наблюдаемого фенотипа – предположение о наличии определенного механизма резистентности (выдвижение гипотезы);

3) прогнозирование фенотипа (профиля) резистентности, в том числе к другим антибиотикам, исходя из предполагаемого механизма резистентности (выдвинутой гипотезы).

Оптимальное выявление и характеристика фенотипа резистентности предполагает изучение **минимального** количества антибиотиков, принадлежащих к одному и тому же классу в случае различных механизмов резистентности (например, аминогликозидов или MLS) или репрезентативных представителей большой группы (β -лактамы) [1] (табл. 1).

Наиболее полное и систематизированное описание данной стратегии представлено в документе *Европейского комитета по определению чувствительности* (EUCAST), известном под названием «Экспертные правила определения чувствительности к антибиотикам EUCAST» [5].

Экспертные правила EUCAST, опубликованные впервые в 2008 году, разработаны на основе современных доказательных микробиологических и клинических данных и описывают действия, которые должны быть предприняты микробиологом при получении определенных результатов тестирования.*

Экспертные правила EUCAST состоят из трех разделов.

Первый раздел посвящен описанию фенотипов природной резистентности. Знание механизмов природной резистентности позволяет легко прогнозировать клиническую неэффективность АБП на основании данных идентификации микроорганизма. Следовательно, определение чувствительности возбудителя к данному антибиотику не является необходимым, а в некоторых случаях даже может быть неправильно интерпретировано.

В отдельных случаях такой АБП может входить в набор для определения чувствительности (например, при использовании стандартной пане-

* Редакция планирует публикацию Экспертных правил EUCAST на русском языке в 2014 г.

ли антибиотиков для определенной группы бактерий, коммерческих тест-систем и проч). Подобная тактика может быть использована также с целью идентификации некоторых микробных видов (например, резистентность к имипенему используется как идентификационный признак изолятов *Stenotrophomonas maltophilia*).

В случае тестирования возбудителя, природнорезистентного к АБП, получение результата, интерпретируемого в соответствии с действующими пограничными концентрациями как «чувствительный», вероятно, является следствием ошибки, например идентификации, а также может быть связано с экспрессией признака на низком уровне, что не выявляется *in vitro*.

При получении результата, противоречащего известным правилам о природной резистентности микроба, рекомендуется:

1) проверить идентификацию;

2) **не сообщать** такой результат в бланк ответа микробиологического исследования!

В следующем разделе документа приводится описание так называемых необычных фенотипов чувствительности/резистентности отдельных видов/родов и пр. к группам АБП и их отдельным представителям. Под необычными фенотипами в данном случае понимаются фенотипы, несвойственные данному виду/группе бактерий, неизвестные ранее или встречающиеся очень редко.

Например, к необычным фенотипам у грамположительных бактерий в настоящее время относятся: резистентность бета-гемолитических стрептококков групп А, В, С и G к пеницилину, цефалоспорином, гликопептидам, линезолиду, даптомицину и тигециклину; резистентность *Staphylococcus aureus* к гликопептидам, линезолиду, даптомицину и тигециклину; среди грамотрицательных бактерий – чувствительность *Serratia marcescens* и *Proteus* spp. к колистину, резистентность *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. к колистину, резистентность *Haemophilus influenzae* к цефалоспорином III поколения, карбапенемам и фторхинолонам; у анаэробных бактерий – резистентность *Bacteroides* spp. к метронидазолу и карбапенемам, *Clostridium difficile* – к метронидазолу и ванкомицину.

При обнаружении необычных фенотипов резистентности в лаборатории рекомендуется:

1) повторное исследование для подтверждения результата, так как причиной его появления может быть ошибка при идентификации или/и при определении чувствительности;

2) при подтверждении полученного результата в данной лаборатории изолят должен быть отправлен в референтную или любую другую экспертную

в данной области лабораторию для независимой экспертизы.

Необходимо принимать во внимание, что локальные, региональные и национальные различия распространенности резистентных штаммов могут являться причиной того, что фенотипы, редкие для одного стационара, региона или страны, могут значительно чаще встречаться в других.

Кроме того, список необычных фенотипов может изменяться со временем в связи с изменением распространенности антибиотикорезистентности, описанием новых механизмов и фенотипов резистентности. Печальным примером подобного события является резистентность представителей *Enterobacteriaceae* к карбапенемам: редкий фенотип, частота обнаружения которого в последние годы неуклонно увеличивается во многих государствах, включая Российскую Федерацию [6, 7].

Третий раздел или собственно правила интерпретации представляют собой описание действий, рекомендуемых при получении результатов определения чувствительности микроорганизма определенного вида к АБП и включают: сообщение о чувствительности к другим антибиотикам на основании результатов исследования отдельных представителей группы; проверку некорректных результатов; коррекцию определенной клинической категории при выявлении механизмов резистентности и пр. Правила представлены в виде таблиц для различных групп микроорганизмов и/или групп антибактериальных препаратов.

Описанные выше правила интерпретации результатов определения чувствительности являются актуальными не только для оценки конкретного результата микробиологического исследования, проводимого с целью выбора оптимального режима антибактериальной терапии для пациента или определения политики использования антибиотиков в стационаре. С не меньшим успехом они могут быть использованы при анализе опубликованных результатов научных исследований, касающихся вопросов антибактериальной терапии пациентов с инфекциями, так же как и при изучении антибиотикорезистентности непатогенных бактерий, имеющих медицинское и ветеринарное значение.

Так, например, анализируя данные, полученные в ходе исследования чувствительности к антибиотикам штаммов бактерий, входящих в состав пробиотика «Линекс» (Sandoz) [8], с использованием описанных принципов интерпретации можно сказать следующее:

1) выявлена резистентность *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), входящего в состав препарата, к ампициллину (наблюдаемый фенотип);

2) механизм, лежащий в основе устойчивости *Enterococcus* spp. к ампициллину – модификация пенициллинсвязывающего белка ПСБ-5, следствием чего является снижение аффинности к β -лактамам [5];

3) следовательно, данный штамм *E. faecium* является нечувствительным ко всем пенициллинам, включая ингибиторозащищенные, и карбапенемам [5].

Природная резистентность вида *E. faecium* к цефалоспорином [5] объясняет нечувствительность данного штамма практически ко всем β -лактамам антибиотикам.

Выявленная в том же исследовании резистентность другого компонента пробиотика – штамма *Lactobacillus gesseri* – к тетрациклину свидетельствует об его резистентности также к доксициклину и

миноциклину; резистентность к эритромицину – о резистентности к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину. Таким образом, вероятность выживаемости штаммов, входящих в состав пробиотика, во время терапии представителями этих часто используемых в клинической практике групп АБП остается достаточно высокой.

Выбор антибиотиков для тестирования

Подводя итог вышесказанному, приходится признать, что создать единый стандартный перечень АБП для определения чувствительности во всех лабораториях не представляется возможным.

Это объясняется огромным количеством имеющих на рынке АБП, различиями между лечеб-

Таблица 2. *Staphylococcus aureus*: антибактериальные препараты для определения чувствительности и выявления фенотипов поли-, супер- и панрезистентности [10]

Группа АБП	Представитель группы
Аминогликозиды	Гентамицин
Анзамицины	Рифампицин
Анти-MRSA цефалоспорины	Цефтаролин
Антистафилококковые β -лактамы (или цефамицины)	Оксациллин (или цефокситин)*
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин Моксифлоксацин
Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты	Триметоприм/сульфаметоксазол
Гликопептиды	Ванкомицин Тейкопланин Телаванцин
Глицилциклины	Тигециклин
Линкозамиды	Клиндамицин
Липопептиды	Даптомицин
Макролиды	Эритромицин
Оксазолидиноны	Линезолид
Фениколы	Хлорамфеникол
Производные фосфоновой кислоты	Фосфомицин
Стрептограмин	Хинупристин-далфопристин
Тетрациклины	Тетрациклин Доксициклин Миноциклин

Примечание. Критерии для определения поли-, супер- и панрезистентных изолятов *S. aureus*:
полирезистентные (применим один или более критериев): i) изоляты MRSA всегда рассматриваются как полирезистентные, ii) нечувствительные к ≥ 1 антибиотику ≥ 3 групп АБП;
суперрезистентные: нечувствительные к ≥ 1 антибиотику всех групп АБП, за исключением ≤ 2 групп;
панрезистентные: нечувствительные ко всем перечисленным АБП.

Когда вид имеет **природную** устойчивость к АБП или ко всей группе, то препарат или группа должны быть удалены из списка в этой таблице до применения определяющих критериев и не должны учитываться при расчете числа антибиотиков или групп АБП, к которым изолят нечувствителен.

*Оксациллин или цефокситин являются представителями всех других β -лактамов АБП. Резистентность к любому из них является предиктором нечувствительности ко всем категориям β -лактамов, перечисленных в данной таблице, за исключением анти-MRSA цефалоспоринов (т.е. ко всем пенициллинам, цефалоспорином, комбинациям с ингибиторами β -лактамаз и карбапенемам, одобренным на момент данной публикации).

Таблица 3. *Enterococcus spp.*: антибактериальные препараты для определения чувствительности и выявления фенотипов поли-, супер- и панрезистентности [10]

Группа АБП	Представитель группы
Аминогликозиды (кроме стрептомицина)	Гентамицин (высокий уровень)
Стрептомицин	Стрептомицин (высокий уровень)
Карбапенемы	Имипенем Меропенем Дориценем
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин Левифлоксацин Моксифлоксацин
Гликопептиды	Ванкомицин Тейкопланин
Глицилциклины	Тигециклин
Липопептиды	Даптомицин
Оксазолидиноны	Линезолид
Пенициллины	Ампициллин
Стрептограмин	Хинупристин-далфопристин
Тетрациклины	Доксициклин Миноциклин

Примечание. Здесь и в табл. 4 и 5

Критерии для определения поли-, супер- и панрезистентных изолятов:

полирезистентные: нечувствительные к ≥ 1 антибиотику всех групп АБП; **суперрезистентные:** нечувствительные к ≥ 1 антибиотику всех групп АБП, за исключением ≤ 2 групп;

панрезистентные: нечувствительные ко всем перечисленным АБП.

Когда вид имеет **природную** устойчивость к АБП или ко всей группе, например *E. faecium*, то препарат или группа должны быть удалены из списка в этой таблице до применения определяющих критериев и не должны учитываться при расчете числа антибиотиков или групп АБП, к которым изолят нечувствителен.

ными учреждениями по контингенту пациентов, особенностям этиологической структуры инфекций (в частности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи) в разных регионах и разных ЛПУ и, конечно, по распространенности приобретенной антибиотикорезистентности.

Выбор АБП для тестирования отличается и в разных странах. Так, в США руководящий документ CLSI распределяет антибиотики на несколько групп в зависимости от первоочередности исследования АБП, необходимости сообщения результата лечащему врачу, локализации инфекции (например, группа U – антибиотики, чувствительность к которым должна определяться только для возбудителей, выделенных из мочи) и т.п. [9].

Учитывая трудности создания единого списка, использование коммерческих тест-систем для определения чувствительности, созданных на основе метода разведений (например, карт для бактериологических анализаторов), может иметь некоторые преимущества. Такие карты создаются, как правило, для крупных таксономических групп (например, для семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Streptococcus* и т.п.), содержат фиксированный достаточно боль-

шой набор современных АБП, который определяется ведущими экспертами в данной области. Однако пренебрежение правилами интерпретации результатов определения чувствительности и в этом случае не исключает возможности получения ошибочных выводов. Например, в состав карты для определенной группы бактерий могут входить АБП, природно неактивные в отношении отдельных родов или/и видов этой группы (представители *Klebsiella spp.* имеют природную резистентность к ампициллину, который входит в состав тест-систем для определения чувствительности представителей семейства *Enterobacteriaceae*). В связи с этим, в автоматизированных системах определения чувствительности также предусмотрено использование экспертных правил.

Диско-диффузионный метод определения чувствительности является более гибким, так как позволяет выбирать АБП или добавлять отдельные препараты к фиксированному списку при необходимости с учетом имеющейся предварительной информации (об идентификации возбудителя, локализации, типе инфекции, времени ее возникновения, о клинических особенностях и т.п.), осно-

Таблица 4. *Enterobacteriaceae*: антибактериальные препараты для определения чувствительности и выявления фенотипов поли-, супер- и панрезистентности [10]

Группа АБП	Представитель группы	Виды, обладающие природной резистентностью к АБП и их группам*
Аминогликозиды	Гентамицин	<i>Providencia rettgeri</i> (<i>P. rettgeri</i>), <i>Providencia stuartii</i> (<i>P. stuartii</i>)
	Тобрамицин	<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Амикацин	
	Нетилмицин	<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
Анти-MRSA цефалоспорины	Цефтаролин (одобрен только для <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>)	
Антисинегнойные пенициллины + ингибиторы β-лактамаз	Тикарциллин/клавуланат	<i>Escherichia hermannii</i> (<i>E. hermannii</i>)
	Пиперациллин/тазобактам	<i>E. hermannii</i>
Карбапенемы	Эртапенем	
	Имипенем	
	Меропенем	
	Дорипенем	
Цефалоспорины I и II поколения	Цефазолин	<i>Citrobacter freundii</i> (<i>C. freundii</i>), <i>Enterobacter aerogenes</i> (<i>E. aerogenes</i>), <i>Enterobacter cloacae</i> (<i>E. cloacae</i>), <i>Hafnia alvei</i> (<i>H. alvei</i>), <i>Morganella morganii</i> (<i>M. morganii</i>), <i>Proteus penneri</i> (<i>P. penneri</i>), <i>Proteus vulgaris</i> (<i>P. vulgaris</i>), <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>Serratia marcescens</i> (<i>S. marcescens</i>)
	Цефуроксим	<i>M. morganii</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. marcescens</i>
Цефалоспорины III и IV поколений	Цефотаксим или цефтриаксон	
	Цефтазидим	
	Цефепим	
Цефамицины	Цефокситин	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i>
	Цефотетан	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i>
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	
Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты	Триметоприм/сульфаметоксазол	
Глицилциклины	Тигециклин	<i>M. morganii</i> , <i>Proteus mirabilis</i> (<i>P. mirabilis</i>), <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
Монобактамы	Азтреонам	
Пенициллины	Ампициллин	<i>Citrobacter koseri</i> (<i>C. koseri</i>), <i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. hermannii</i> , <i>H. alvei</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>M. morganii</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i> .
Пенициллины + ингибиторы β-лактамаз	Амоксициллин/клавуланат	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
	Ампициллин/сульбактам	<i>C. freundii</i> , <i>C. koseri</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>S. marcescens</i>
Фениколы	Хлорамфеникол	
Фосфоновые кислоты	Фосфомицин	

Окончание табл. 4

Полимиксины	Колистин (полимиксин E)	<i>M. morgani</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
Тетрациклины	Тетрациклин	<i>M. morgani</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Доксициклин	<i>M. morgani</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Миноциклин	<i>M. morgani</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>

Таблица 5. *Pseudomonas aeruginosa*: антимикробные препараты для определения чувствительности и выявления фенотипов поли-, супер- и панрезистентности [10]

Группа АБП	Представители группы
Аминогликозиды	Гентамицин
	Тобрамицин
	Амикацин
	Нетилмицин
Антисинегнойные карбапенемы	Имипенем
	Меропенем
	Дорипенем
Антисинегнойные цефалоспорины	Цефтазидим
	Цефепим
Антисинегнойные фторхинолоны	Ципрофлоксацин
	Левифлоксацин
Антисинегнойные пенициллины + ингибиторы β -лактамаз	Тикарциллин/клавуланат
	Пиперациллин/тазобактам
Монобактамы	Азтреонам
Фосфоновые кислоты	Фосфомицин
Полимиксины	Колистин (полимиксин E)
	Полимиксин B

вываясь на описанных выше принципах интерпретации результатов.

Таким образом, правила интерпретации результатов определения чувствительности бактерий к антибиотикам не зависят от выбранного метода исследования и, тем самым, являются универсальными.

Существенную помощь при создании списка антибиотиков для определения чувствительности в лечебном учреждении могут оказать результаты работы международной группы экспертов, проведенной по инициативе *Европейского Центра по профилактике и контролю заболеваний* (ECDC) и *Центров США по контролю и профилактике заболеваний* (CDC). Целью этой работы было создание стандартизированной международной терминологии для описания профилей приобретенной резистентности у бактерий, наиболее часто ответственных за развитие инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и склонных к приобретению множествен-

ных механизмов устойчивости: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* (кроме *Salmonella* и *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., а также составление перечней антибиотиков для установления этих категорий применительно к каждой из указанных групп бактерий.

Предлагаемые экспертами антибиотики и их группы для определения категорий поли-, супер- и панрезистентности для каждой группы бактерий перечислены в табл. 2–6.

Данные списки составлены в соответствии с требованиями стандартов CLSI [9], экспертными правилами EUCAST [5] и полностью соответствуют приведенным выше принципам. В перечень включены препараты, одобренные регуляторными инстанциями Европы и США для применения у человека в качестве антибактериальных препаратов и имеющие пограничные концентрации для данного микроорганизма или группы микроорганизмов. Не

Таблица 6. *Acinetobacter* spp.: антибактериальные препараты для определения чувствительности и выявления фенотипов поли-, супер- и панрезистентности [10]

Группа АБП	Представитель группы
Аминогликозиды	Гентамицин
	Тобрамицин
	Амикацин
	Нетилмицин
Антисинегнойные карбапенемы	Имипенем
	Меропенем
	Дорипенем
Антисинегнойные фторхинолоны	Ципрофлоксацин
	Левифлоксацин
Антисинегнойные пенициллины + ингибиторы бета-лактамаз	Пиперациллин/тазобактам
	Тикарциллин/клавуланат
Цефалоспорины широкого спектра	Цефотаксим
	Цефтриаксон
	Цефтазидим
	Цефепим
Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты	Триметоприм/сульфаметоксазол
Пенициллины + ингибиторы бета-лактамаз	Ампициллин/сульбактам
Полимиксины	Колистин
	Полимиксин В
Тетрациклины	Тетрациклин
	Доксициклин
	Миноциклин

включались препараты, к которым микроорганизм или группа микроорганизмов обладают природной устойчивостью; препараты, создающие терапевтические концентрации только в моче; антибиотики с известной широкой распространенностью приобретенной резистентности к ним у представителей вида (например, пенициллин для *S. aureus*). Учтены принципы полной или частичной перекрестной резистентности, что позволяет исследовать минимальное количество АБП из всего возможного списка. В случаях полной перекрестной резистентности для группы только один ее представитель предлагается для определения чувствительности данной группы микроорганизмов.

Перечень АБ для тестирования может и должен меняться со временем вследствие изменения чувствительности возбудителей из-за появления и/или распространения резистентных штаммов и последующей потери клинической эффективности. Постоянное мониторингирование ситуации и своевременное обновление при необходимости руководящих документов, касающихся определения чувст-

вительности бактерий к антибиотикам в лаборатории, ЛПУ, приобретают в современных условиях особое значение. При этом наилучшие результаты могут быть достигнуты при коллегиальном принятии решений с участием специалистов лаборатории, эпидемиолога, клинического фармаколога, врачей других специальностей, заинтересованных в проведении эффективной антибактериальной терапии.

В заключение следует отметить, что в настоящее время интерпретация антибиотикограммы требует и от бактериолога, и от врача клинической практики глубоких знаний широкого круга вопросов, среди которых: природная резистентность, механизмы приобретенной резистентности и соответствующие им фенотипы у бактерий; химическая структура и механизмы действия, фармакокинетика и фармакодинамика, метаболизм антибиотиков; степень корреляции между результатами *in vitro* тестов и клинической эффективностью и т.д. Даже использование национальных и международных рекомендаций не исключает ошибок при подборе антибиотиков для тестирования и интерпретации

результатов [11]. В этой связи создание компьютерных программ, способных обрабатывать большой объем необходимой информации, в том числе и клинической, представляется весьма перспективным. В некоторой степени примером использования такого подхода являются аналитические модули бактериологических анализаторов.

Также предпринимаются попытки создания специальных программ для анализа результатов *in vitro* исследований в совокупности с клинической информацией и учетом современного состояния проблемы антибиотикорезистентности в мире, регионе, стационаре. Кроме того, в такие программы могут быть включены модули, ограничивающие, например, оценку чувствительности к тем антибиотикам, которые не создают терапевтических концентраций в очаге инфекции (например, макролиды в моче), или к которым возбудитель обладает природной устойчивостью, или к которым не описано устойчивости у определенных возбудителей (например, к пенициллину и другим β -лактамам у стрептококков группы А и В). Такой подход может предотвратить получение результатов ложной чувствительности или резистентности [10].

Принципы интерпретации результатов определения чувствительности к антибиотикам, несмотря на открывающиеся огромные перспективы их использования, не заменяют полностью необходимость использования молекулярных и биохимических методов идентификации механизмов резистентности, в том числе и в диагностической микробиологии, так как имеют некоторые ограничения.

Во-первых (и это является наиболее важным), распространенность бактерий, несущих множественные детерминанты резистентности к АБП одной и той же группы, неуклонно возрастает. Анализ фенотипа резистентности в таких случаях может быть крайне затруднен, а сделанные выводы окажутся некорректными. Например, очень трудно надежно различить фенотипы резистентности к β -лактамам у изолятов *Klebsiella* spp., продуцирующих AmpC- β -лактамазы, от изолятов с нарушением проницаемости клеточной стенки и одновременной продукцией БЛРС.

Кроме того, эта стратегия не позволяет идентифицировать новые механизмы устойчивости, если фенотипически они проявляются так же, как и ранее известные механизмы [3].

Литература

1. Courvalin P., Interpretative reading. In: Courvalin P., Leclercq R., Rice L.B., editors. Antibioticogram. Portland, Oregon, USA: ESKA PUBLISHING, ASM PRESS; 2010. 47-54. A.P.
2. Методические указания МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». 2004.
3. Livermore D.M. Winstanley.T.G., Shannon K.P. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. J Antimicrob Chemotherapy 2001; 48(Suppl. S1):87-120.
4. Courvalin. P. Interpretative reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme). Clin Microbiol Infect 1996; 2(Suppl 1):S26-S34.
5. Leclercq R., Canton R., Brown D. F. J., et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Infect 2013; 19(2):141-60.
6. Canton R., Akova M., Carmeli Y., Giske C.G., Glupczynski Y., Gniadkowski M., et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect, 2012; 18:413-31.
7. Skleenova E., Sukhorukova M., Timokhova A., Martynovich A., Savochnikina J., Edelstein M., Kozlov R. Sharp Increase in Carbapenem-Non-Susceptibility and Carbapenemase Production Rates in Nosocomial Gram-Negative Bacteria in Russia over the Last Decade. Accepted at 53rd ICAAC 2013 2013; Control/Tracking Number: 2013-A-1789-ASM-ICAAC.
8. Сухорукова М.В. Тимохова А.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С. Чувствительность к антибиотикам штаммов бактерий, входящих в состав пробиотика «Линекс». Клин микробиол антимикроб химиотер 2012; 14(3):245-51.
9. CLSI, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical nad Laboratory Standards Institute; 2013.
10. http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx.
11. Schreckenberger P.C., Binnicker M.J. Optimizing antimicrobial susceptibility test reporting. J Clin Microbiol 2011; 49(9) (Suppl):S15-S19.