



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacsmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 19.05.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

Миронов К.О., Гапонова И.И., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В., Шеленков А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Платонов А.Е., Козлов Р.С., Акимкин В.Г.

- 396** Определение серотипов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекций, с использованием высокопроизводительного секвенирования

Бубман Л.И., Тополянская С.В., Рачина С.А., Гладких М.А., Усова Т.В., Карпов В.В., Молочников А.Ю., Нечаев А.И., Хан С.О., Эмомадов А.М., Захаров Н.С., Харченко Е.И., Лыткина К.А., Марченко И.П., Буриев И.М., Мелконян Г.Г.

- 401** Микробный пейзаж при исследовании ран у пациентов с боевыми травмами конечностей

Васильева И.А., Панова А.Е., Грачева А.Н., Байракова А.Л., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Самойлова А.Г.

- 411** Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, выделенных у пациентов ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в «доковидный» период и во время пандемии COVID-19

Максимова Е.А., Кузьменков А.Ю., Лямин А.В., Козлов А.В., Кондратьева Е.И., Кондратенко О.В.

- 417** Возможности использования онлайн-регистратора AMRcf у пациентов с муковисцидозом

Арсеньева А.А., Лямин А.В., Мигачёва Н.Б., Орлов Е.В., Алексеев Д.В.

- 426** Микрoэкологические аспекты взаимосвязи кожной микробиоты и псориаза

Антимикробные препараты

Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С.

- 439** Разработка критериев интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности представителей порядка Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефепиму-сульбактаму

Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Орлова Г.М., Балабина Н.М., Синькова Г.М., Синьков А.В.

- 452** Применение фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии и их кардиотоксические эффекты

Антибиотикорезистентность

Васильева И.А., Панова А.Е., Тинькова В.В., Грачева А.Н., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Байракова А.Л., Самойлова А.Г.

- 462** Антибиотикорезистентность *Mycobacterium avium* в период пандемии COVID-19

Опыт работы

Косилова И.С., Домотенко Л.В., Храмов М.В.

- 470** Организация производства отечественного бульона Мюллера-Хинтон

Комягина Т.М., Тряпочкина А.С., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И.

- 480** Популяционная структура и молекулярно-генетическая характеристика штаммов

Streptococcus pneumoniae, выделенных от детей с хронической бронхолегочной патологией

Козлов Р.С., Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Петровская Т.А., Куркова А.А.

- 487** Микробиологическая активность бовгиалуронидазы азоксимера в отношении микробных биопленок

Новикова И.Е., Садеева З.З., Самойлова Е.А., Карасева О.В., Янюшкина О.Г., Лазарева А.В.

- 496** Характеристика парных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, полученных от детей

Белова И.В., Широкова И.Ю., Точилина А.Г., Ковалишена О.В., Белянина Н.А., Тулупов А.А., Молодцова С.Б., Селиверстов А.Н., Кропотов В.С., Соловьева И.В.

- 505** Исследование антимикробного действия супернатанта *Lactiplantibacillus plantarum* 8P-A3 на госпитальные штаммы *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*

Видманова М.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Шеститко Е.Ю., Решетникова В.П.

- 514** Микробиологическое исследование при коклюше и влияние состава питательной среды на белковое профилирование *Bordetella* spp.

Немченко У.М., Ситникова К.О., Григорова Е.В., Сухорева М.В., Белькова Н.Л., Чемезова Н.Н., Савилов Е.Д.

- 522** Формирование биопленок клиническими изолятами условно-патогенных микроорганизмов под влиянием дезинфицирующих средств

Описание клинических случаев

Хостелиди С.Н.

- 529** Опыт применения изавуконазола для лечения мукормикоза: описание клинического случая и анализ данных регистра

Разработка критериев интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности представителей порядка Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефепиму-сульбактаму

Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:
Михаил Владимирович
Эйдельштейн
Эл. почта: mikhail.edelstein@
antibiotic.ru

Ключевые слова: цефепим-сульбактам, Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, определение чувствительности, диско-диффузионный метод.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Разработка критериев интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности представителей порядка Enterobacterales и *P. aeruginosa* к цефепиму-сульбактаму.

Материалы и методы. В исследование включено 1035 клинических изолятов порядка Enterobacterales и 407 *P. aeruginosa*, выделенных в 2023 г. в медицинских организациях 30 субъектов РФ от госпитализированных пациентов с нозокомиальными и внебольничными инфекциями. Определение МПК цефепима и цефепима-сульбактама проводили методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтон II в соответствии со стандартом ISO 20776-1:2019 / ГОСТ Р ИСО 20776-1-2022. Определение МПК проводили в диапазонах концентраций цефепима: 0,06–64 мг/л для Enterobacterales, 0,125–128 мг/л для *P. aeruginosa*, без сульбактама, а также в присутствии фиксированной концентрации сульбактама – 4 мг/л. Тестирование проводили в 25 сетях одновременно с тестированием контрольных штаммов – *E. coli* ATCC 25922, *K. quasipneumoniae* ATCC 700603 и *P. aeruginosa* ATCC 27853 (в 5 независимых повторах для каждого штамма в каждой сети). Определение чувствительности к цефепиму-сульбактаму диско-диффузионным методом проводили с использованием агара Мюллера-Хинтон и дисков, содержащих комбинацию цефепима и сульбактама (30 + 10 мкг, Lot No. 111123002, Liofilchem S.r.l., Италия) по стандартной методике EUCAST. Определение значений зоны подавления роста (ЗПР) осуществляли в 3 повторах для всех клинических изолятов и в 5 повторах для каждого контрольного штамма. Для анализа распределений значений МПК и ЗПР использовали стандартные методы описательной статистики и средства построения диаграмм Microsoft Excel. Расчет пограничных значений ЗПР для определения клинических категорий чувствительности к цефепиму-сульбактаму проводили путем построения отрицательной линейной регрессии, отражающей зависимость между значениями $\log_2(\text{МПК})$ и ЗПР, и определения значений ЗПР, соответствующих пограничным значениям МПК цефепима, установленным EUCAST.

Результаты. Для двух наиболее распространенных видов Enterobacterales (*E. coli* и *K. pneumoniae*) установлены близкие значения коэффициентов регрессии и хорошая отрицательная корреляция значений МПК и ЗПР ($R^2 > 0,8$). Субанализ данных распределения значений МПК и ЗПР для прочих видов Enterobacterales показал наличие низкой корреляции ($R^2 = 0,4947$) между данными параметрами у видов, продуцирующих природные AmpC цефалоспорины: *S. freundii*, *E. cloacae* complex spp., *H. alvei*, *K. aerogenes*, *M. morgani*, *Providencia* spp. и *Serratia* spp. (изоляты, относящиеся к данным видам были исключены из последующего анализа). Финальная выборка для расчета пограничных значений ЗПР цефепима-сульбактама для Enterobacterales включала 890 изолятов (2670 сопоставлений), относящихся к 9 видам: *S. koseri*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. penneri*, *P. vulgaris*, *R. ornithinolytica* и *S. enterica*. Значение R^2 линейной регрессии составило 0,8912. Рассчитанные пограничные значения ЗПР: $Ч \geq 26$ мм, $Р < 22$ мм. Область значений (22–25 мм), совпадающая с клинической категорией «У», отмечена также как «зона технической неопределенности – ЗТН» в соответствии с определением EUCAST, поскольку включает значительное число изолятов, которые могут быть отнесены к разным категориям при определении чувствительности с помощью ДДМ и на основании оценки МПК. Для *P. aeruginosa* значение R^2 линейной регрессии составило 0,8131; рассчитанное пограничное значение ЗПР – $Р < 25$ мм; зона технической неопределенности – 24–27 мм. Для контрольных штаммов: значения ЗПР *K. quasipneumoniae* ATCC 700603 отличались не более чем на 4 мм (диапазон: 25–28; среднее: 27,6; медиана: 28 мг/л); *E. coli* ATCC 25922 – не более чем на 2 мм (диапазон: 33–35; среднее: 34,7; медиана: 35 мг/л); *P. aeruginosa* ATCC 27853 – не более чем на 2 мм (диапазон: 31–33; среднее: 31,9; медиана: 32 мг/л).

Выводы. Разработанные критерии интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности к цефепиму-сульбактаму могут быть рекомендованы для утверждения и включения в Российские рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам».

Development of criteria for interpretation and quality assessment of the results of susceptibility testing of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* to cefepime-sulbactam

Edelstein M.V., Ivanchik N.V., Kozlov R.S.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Mikhail V. Edelstein

E-mail: mikhail.edelstein@antibiotic.ru

Key words: cefepime-sulbactam, Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, susceptibility testing, disk-diffusion method, breakpoint.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To develop criteria for the interpretation and quality assurance of the results of susceptibility testing of Enterobacterales and *P. aeruginosa* to cefepime-sulbactam.

Materials and methods. The study included 1035 clinical Enterobacterales isolates and 407 *P. aeruginosa* isolated in 2023 from hospitalized patients with nosocomial and community-acquired infections. Determination of cefepime and cefepime-sulbactam MICs was performed by broth microdilution method in Mueller-Hinton II broth in accordance with ISO 20776 1:2019. Determination of MICs was performed in the concentration ranges of cefepime: 0.06–64 mg/L for Enterobacterales, 0.125–128 mg/L for *P. aeruginosa*, without sulbactam, as well as in the presence of a fixed sulbactam concentration (4 mg/L). Testing was performed in 25 sets simultaneously with testing of control strains – *E. coli* ATCC 25922, *K. quasipneumoniae* ATCC 700603 and *P. aeruginosa* ATCC 27853 (in 5 independent repeats for each strain in each set). Susceptibility to cefepime-sulbactam by disk-diffusion method was determined using Mueller-Hinton agar and disks containing a combination of cefepime and sulbactam (30 + 10 µg, Lot No. 111123002, Liofilchem S.r.l., Italy) according to the standard EUCAST method. Zones of growth inhibition (ZGI) values were determined in 3 replicates for all clinical isolates and 5 replicates for each control strain. Standard methods of descriptive statistics and Microsoft Excel charting tools were used to analyze the distributions of MIC and ZGI values. Calculation of the borderline values of ZGI for determining clinical susceptibility categories for cefepime-sulbactam was performed by constructing a negative linear regression reflecting the relationship between log₂(MIC) and ZGI values, and determining the ZGI values corresponding to the borderline values of cefepime MIC established by EUCAST.

Results. For the two most common Enterobacterales species (*E. coli* and *K. pneumoniae*) close values of regression coefficients and good negative correlation of MIC and ZGI values were established ($R^2 > 0.8$). Subanalysis of the data on the distribution of MIC and ZGI values for other Enterobacterales species showed a low correlation ($R^2 = 0.4947$) between these parameters in species producing intrinsic AmpC cephalosporinases: *C. freundii*, *E. cloacae* complex spp., *H. alvei*, *K. aerogenes*, *M. morgani*, *Providencia* spp. and *Serratia* spp. (isolates belonging to these species were excluded from further analysis).

The final sample for calculating cefepime-sulbactam ZGI breakpoints for Enterobacterales included 890 isolates (2670 comparisons) belonging to 9 species: *C. koseri*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. penneri*, *P. vulgaris*, *R. ornithinolytica* and *S. enterica*. The R^2 value of the linear regression was 0.8912. The calculated breakpoints for ZGI: $S \geq 26$ mm, $R < 22$ mm. Values of 22–25 mm coinciding with the clinical susceptibility category “I” was also marked as “zone of technical uncertainty – ZTN” according to the EUCAST definition, because it includes a significant number of isolates that can be categorized differently when determining sensitivity by DDM and on the basis of MIC estimation.

For *P. aeruginosa*, the R^2 value of the linear regression was 0.8131; the calculated breakpoint for ZGI was $R < 25$ mm; the zone of technical uncertainty was 24–27 mm. For control strains: ZGI values of *K. quasipneumoniae* ATCC 700603 differed withing 4 mm (range: 25–28; mean: 27.6; median: 28 mg/L); *E. coli* ATCC 25922 – withing 2 mm (range: 33–35; mean: 34.7; median: 35 mg/L); *P. aeruginosa* ATCC 27853 – withing 2 mm (range: 31–33; mean: 31.9; median: 32 mg/L).

Conclusions. The developed criteria for interpretation and quality assurance of the results of susceptibility testing of Enterobacterales and *P. aeruginosa* to cefepime-sulbactam can be recommended for approval and inclusion in the Russian recommendations “Determination of sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents”.

Введение

Цефепим-сульбактам представляет собой комбинацию цефалоспорина IV поколения – цефепима и ингибитора β-лактамаз – сульбактама. Цефепим обладает широким спектром активности, который включает штаммы различных видов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* без приобретенных механизмов устойчиво-

сти. Цефепим устойчив к расщеплению пенициллиназами классов А и D, карбапенемазами класса D (группы ОХА-48) и более стабилен к гидролизу природными и приобретенными цефалоспориназами класса С (AmpC) по сравнению с цефалоспоринами III поколения [1, 2]. Основными механизмами устойчивости к цефепиму

являются продукция β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) класса А (прежде всего, группы СТХ-М), а также карбапенемаз класса А (группы КРС) и класса В – металло-β-лактамаз – МБЛ (групп NDM, VIM, IMP и др.) [2, 3]. Дополнительные механизмы устойчивости к цефепиму включают нарушение проницаемости наружной мембраны вследствие утраты или модификации поринов (OmpF и OmpC у *Escherichia coli*, OmpK35 и OmpK36 у *Klebsiella pneumoniae* и гомологичных поринов у других видов Enterobacterales) [4–8], мутации основной мишени – пенициллинсвязывающего белка 3 (ПСБ3) [9–11], активацию систем эффлюкса (особенно часто, MexXY у *P. aeruginosa*) [12, 13], мутации и гиперпродукцию некоторых AmpC цефалоспоринов (например, природных цефалоспоринов *Enterobacter cloacae* complex, *Hafnia alvei*, *P. aeruginosa* и плазмидных CMY цефалоспоринов) [7, 14–17]. Сульбактам является ингибитором пенициллиназ и БЛРС класса А и в комбинации с цефепимом может полностью или частично восстанавливать его активность в отношении штаммов, продуцирующих БЛРС (в зависимости от типа БЛРС, уровня их продукции, наличия сочетанных механизмов устойчивости и видовой принадлежности штаммов-продуцентов). Сульбактам не ингибирует цефалоспорины класса С, однако в меньшей степени, чем клавулановая кислота, вызывает индукцию экспрессии природных AmpC [2, 18, 19]. Сульбактам обладает собственной антибактериальной активностью в отношении представителей рода *Acinetobacter* за счет связывания и ингибирования ПСБ1 и ПСБ3, но не проявляет подобную активность в отношении видов Enterobacterales и *Pseudomonas* [20].

Комбинированный препарат цефепима и сульбактама (1 + 1 г) одобрен для медицинского применения Министерством здравоохранения РФ в 2018 г. и в настоящее время достаточно широко используется для лечения инфекций у госпитализированных пациентов. Однако стандарты интерпретации результатов *in vitro* определения чувствительности к цефепиму-сульбактаму (пограничные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) и диаметров зон подавления роста (ЗПР) для определения клинических категорий чувствительности) не разработаны Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) и Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI). Актуальная версия Российских рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (вер. 2024-02) включает комментарий о возможности оценки чувствительности Enterobacterales и *Pseudomonas* spp. к цефепиму-сульбактаму путем определения МПК и интерпретации полученных результатов в соответствии с критериями EUCAST для цефепима, однако не содержит рекомендации по определению чувствительности к цефепиму-сульбактаму диско-диффузионным методом (ДДМ), который наиболее часто используется в клинических микробиологических лабораториях [21]. Критерии оценки качества

определения чувствительности к цефепиму-сульбактаму (целевые и допустимые значения МПК и ЗПР контрольных штаммов) также не разработаны EUCAST и CLSI и не включены в Российские рекомендации.

В связи с этим, **целью** данного исследования явилась разработка критериев интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности представителей порядка Enterobacterales и *P. aeruginosa* к цефепиму-сульбактаму.

Материалы и методы

Бактериальные изоляты и контрольные штаммы

Бактериальные изоляты, относящиеся к видам порядка Enterobacterales (n = 1035) и *P. aeruginosa* (n = 407), использованные в данном исследовании, были выбраны случайным образом из числа неповторяющихся клинических изолятов, выделенных в рамках многоцентровых микробиологических исследований у пациентов с внебольничными и нозокомиальными инфекциями различной локализации в 30 субъектах РФ в 2023 г. Видовую идентификацию изолятов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием систем Microflex LT / MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Германия) и Autof MS2000 (Autobio Diagnostics Co., Китай). Видовой состав исследованных изолятов представлен в Таблице 1. Представленность различных видов Enterobacterales в исследованной выборке соответствовала частоте их выделения при различных инфекциях в общей популяции.

Сформированная выборка клинических изолятов была использована для определения МПК и ЗПР цефепима-сульбактама и расчета соответствующих пограничных значений.

Для разработки критериев качества определения чувствительности к цефепиму-сульбактаму были использованы следующие контрольные штаммы: *E. coli* ATCC 25922, *Klebsiella quasipneumoniae* ATCC 700603 и *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Определение чувствительности к цефепиму и цефепиму-сульбактаму

Определение МПК цефепима и цефепима-сульбактама проводили методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтон II (Lot No. 041123505, Liofilchem S.r.l., Италия) в соответствии со стандартом ISO 20776-1:2019 / ГОСТ Р ИСО 20776-1:2022 [22, 23]. Для приготовления разведений антибиотиков использовали химические субстанции цефепима гидрохлорида (Lot No. H2231807023, NCPC Hebei Huamin Pharmaceutical Co, Китай) и сульбактама натрия (Lot No. 200400, Kyongbo Pharmaceutical Co, Южная Корея). Определение МПК проводили в следующих диапазонах концентраций цефепима: 0,06 – 64 мг/л для Enterobacterales и 0,125 – 128 мг/л для *P. aeruginosa*, без сульбактама, а также в присутствии фиксированной

Таблица 1. Видовой состав исследованных микроорганизмов

Вид микроорганизма	Количество изолятов
<i>Citrobacter braakii</i>	4
<i>Citrobacter freundii</i>	11
<i>Citrobacter koseri</i>	4
<i>Enterobacter asburiae</i>	5
<i>Enterobacter bugandensis</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	52
<i>Enterobacter hormaechei</i>	9
<i>Enterobacter ludwigii</i>	3
<i>Escherichia coli</i>	483
<i>Hafnia alvei</i>	6
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	298
<i>Morganella morganii</i>	23
<i>Proteus mirabilis</i>	76
<i>Proteus penneri</i>	2
<i>Proteus vulgaris</i>	8
<i>Providencia rettgeri</i>	4
<i>Providencia stuartii</i>	2
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	7
<i>Salmonella enterica</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	25
<i>Serratia ureilytica</i>	1
Итого Enterobacterales:	1035
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	407

концентрации сульбактама – 4 мг/л. Тестирование клинических изолятов проводили в 25 сетях одновременно с тестированием трех контрольных штаммов (в пяти независимых повторях для каждого штамма в каждом сете).

Определение чувствительности к цефепиму-сульбактаму диско-диффузионным методом проводили с использованием агар Мюллера-Хинтон (Lot No. 3670561, Oxoid, Великобритания) и дисков, содержащих комбинацию цефепима и сульбактама (30 + 10 мкг, Lot No. 111123002, Liofilchem S.r.l., Италия) по стандартной методике EUCAST [24]. Определение значений ЗПР осуществляли в 3 повторях для всех клинических изолятов и в 5 повторях для каждого контрольного штамма. Тестирование клинических изолятов и контрольных штаммов с помощью ДДМ проводили параллельно с определением МПК в 25 сетях.

Статистический анализ данных и расчет параметров определения чувствительности

Для анализа распределений значений МПК и ЗПР использовали стандартные методы описательной статистики и средства построения диаграмм Microsoft Excel. Расчет пограничных значений ЗПР для определения клинических категорий чувствительности к цефепиму-сульбактаму проводили путем построения отрицательной линейной регрессии, отражающей зависимость между

значениями $\log_2(\text{МПК})$ и ЗПР, и определения значений ЗПР, соответствующих пограничным значениям МПК цефепима, установленным EUCAST [25], в соответствии с общепринятой методикой [26, 27]. Для построения пузырьковых диаграмм распределения пар значений МПК-ЗПР, расчета коэффициентов линейной регрессии и величины достоверности аппроксимации (коэффициента детерминации – R^2) использовали средства HTML и JavaScript с библиотеками XLSX (для чтения и обработки данных из файлов Excel) и Plotly (для построения графиков).

Результаты и их интерпретация

Пограничные значения МПК и ЗПР для определения категорий чувствительности к цефепиму-сульбактаму

Определение МПК цефепима-сульбактама проводилось путем тестирования последовательных двукратных разведений цефепима в присутствии фиксированной «насыщающей» концентрации ингибитора – сульбактама (4 мг/л). Данный подход имеет известные ограничения, так же как и метод определения МПК при фиксированном соотношении β -лактама и ингибитора [28, 29]. Однако, выбор метода тестирования при фиксированной концентрации ингибитора обусловлен тем, что в настоящее время он рекомендован EUCAST для всех ингибиторозащищенных β -лактамов, включая ампициллин-сульбактам, а также рекомендован CLSI для определения чувствительности к новым комбинациям β -лактамов с ингибиторами β -лактамаз [28].

Учитывая тот факт, что сульбактам не обладает собственной активностью в отношении энтеробактерий и синегнойной палочки, и антибактериальное действие комбинации реализуется за счет β -лактамного компонента – цефепима, пограничные значения МПК для комбинации цефепим-сульбактам были установлены в соответствии с действующими критериями EUCAST для цефепима: для Enterobacterales – чувствительность (Ч) ≤ 1 мг/л, резистентность (Р) > 4 мг/л, для *P. aeruginosa* – Ч $\leq 0,001$ мг/л, Р > 8 мг/л [25]. Вышеуказанные пограничные значения МПК установлены EUCAST для следующих режимов дозирования цефепима: стандартная доза – 1 г \times 3 р/сут или 2 г \times 2 р/сут, высокая доза – 2 г \times 3 р/сут, и, следовательно, применимы для соответствующих (по β -лактамному компоненту) режимов дозирования цефепима-сульбактама: стандартная доза – (1 г + 1 г) \times 3 р/сут или (2 г + 2 г) \times 2 р/сут, высокая доза – (2 г + 2 г) \times 3 р/сут. Согласно официальной инструкции по применению цефепима-сульбактама, рекомендуемая максимальная суточная доза цефепима составляет 6 г, сульбактама – 4 г [30]. Однако Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) допускают возможность применения цефепима/сульбактама в режиме дозирования до (2 г + 2 г) \times 3 р/сут [31]. При использовании данных критериев, категория «чувствительность при увеличенной экспозиции – У»

означает возможность достижения клинической эффективности (в том числе, при инфекциях, вызванных штаммами *P. aeruginosa* без приобретенных механизмов резистентности) в случае назначения цефепима-сульбактама в высокой дозе.

Диаграммы распределения значений МПК цефепима и цефепима-сульбактама для использованных в данной работе клинических изолятов порядка Enterobacterales и *P. aeruginosa* представлены на Рисунках 1 и 2. Значения МПК изолятов в исследуемой выборке охватывают весь диапазон разведений цефепима-сульбактама (от $\leq 0,06/4$ до $\geq 256/4$ мг/л), что позволяет провести анализ зависимости значений МПК и соответствующих значений ЗПР. Индивидуальные значения МПК и ЗПР, измеренные в 3 повторах, были сопоставлены для 1035 изолятов Enterobacterales (3105 сопоставлений) и 407 изолятов *P. aeruginosa* (1221 сопоставлений).

Зависимость между параметрами МПК и ЗПР установлена путем расчета коэффициентов (a и b) отрицательной линейной регрессии вида: $ЗПР = -a \times \log_2(МПК) + b$, а также определения величины достоверности аппроксимации (коэффициента детерминации – R^2).

Для двух наиболее распространенных видов Enterobacterales (*E. coli* и *K. pneumoniae*) установлены близкие значения коэффициентов регрессии и хорошая отрицательная корреляция значений МПК и ЗПР ($R^2 > 0,8$). Диаграммы распределения пар значений МПК-ЗПР и графики регрессии для данных видов представлены на Рисунках 3 и 4.

Субанализ данных распределения значений МПК и ЗПР для прочих видов Enterobacterales показал наличие низкой корреляции ($R^2 = 0,4947$) между данными параметрами у видов, продуцирующих природные AmpC цефалоспорины: *C. freundii*, *E. cloacae* complex spp.

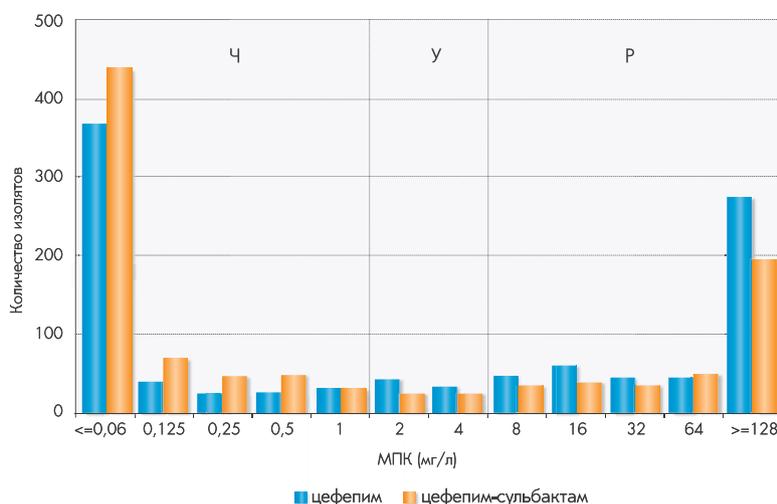


Рисунок 1. Распределение значений МПК цефепима и цефепима-сульбактама в исследованной выборке изолятов Enterobacterales (n = 1035)

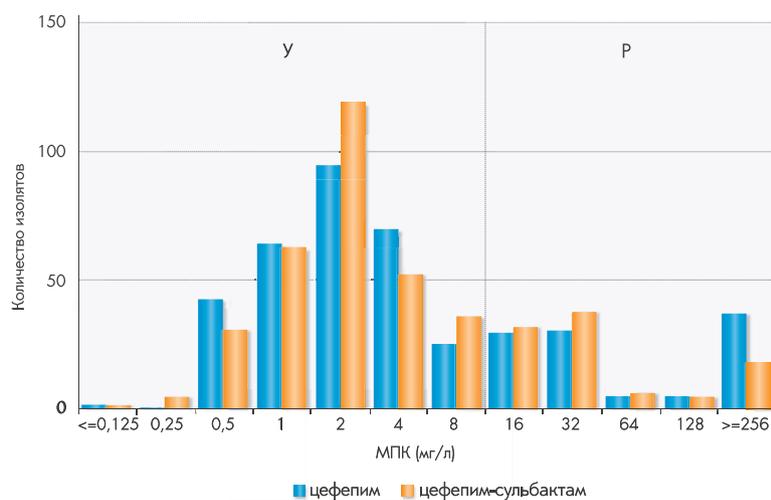


Рисунок 2. Распределение значений МПК цефепима и цефепима-сульбактама в исследованной выборке изолятов *P. aeruginosa* (n = 407)

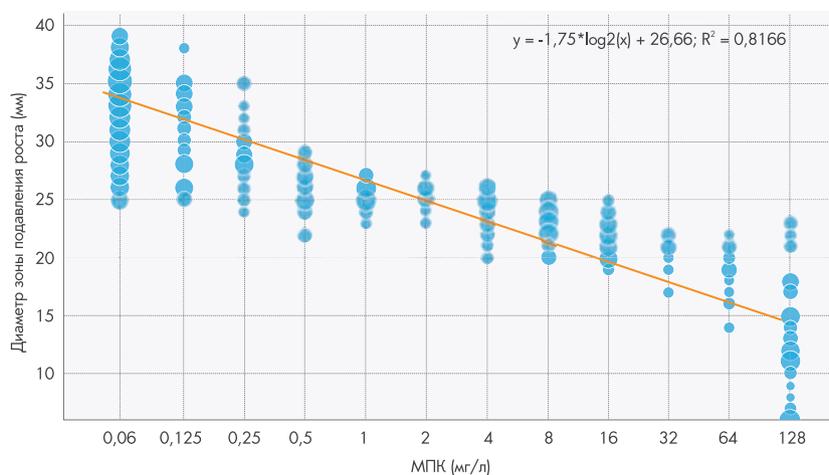


Рисунок 3. Соответствие между значениями МПК и ЗПР ($n = 1449$) для изолятов *E. coli* ($n = 483$)

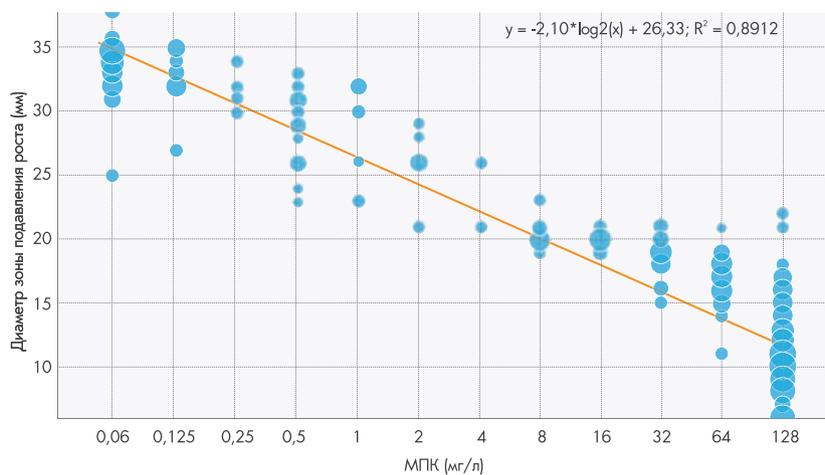


Рисунок 4. Соответствие между значениями МПК и ЗПР ($n = 894$) для изолятов *K. pneumoniae* ($n = 298$)

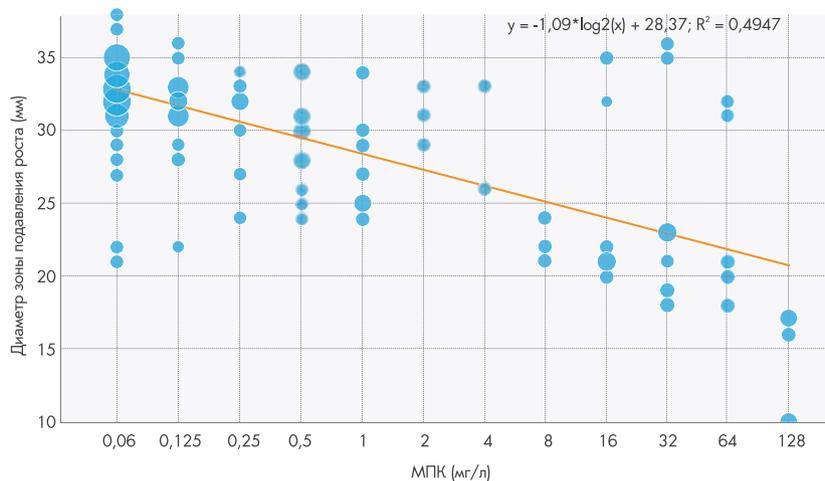


Рисунок 5. Соответствие между значениями МПК и ЗПР ($n = 444$) для изолятов, относящихся к видам Enterobacteriales с природной продукцией AmpC цефалоспориноаз ($n = 148$: *C. freundii* complex spp., *E. cloacae* complex spp., *H. alvei*, *K. aerogenes*, *M. morgani*, *Providencia* spp., *Serratia* spp.)

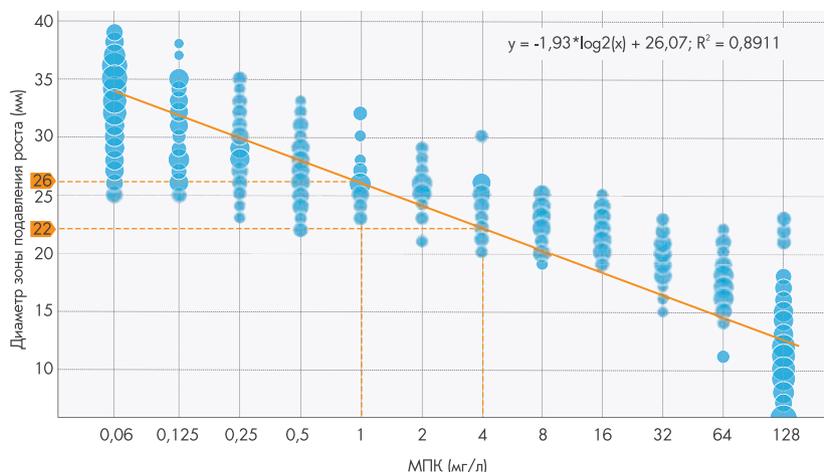


Рисунок 6. Соответствие между значениями МПК и ЗПР (n = 2670) для всех изолятов Enterobacteriales (n = 890), исключая виды с природной продукцией AmpC. Пограничные значения МПК (Ч-У-Р) и соответствующие им расчетные значения ЗПР показаны пунктирными линиями.

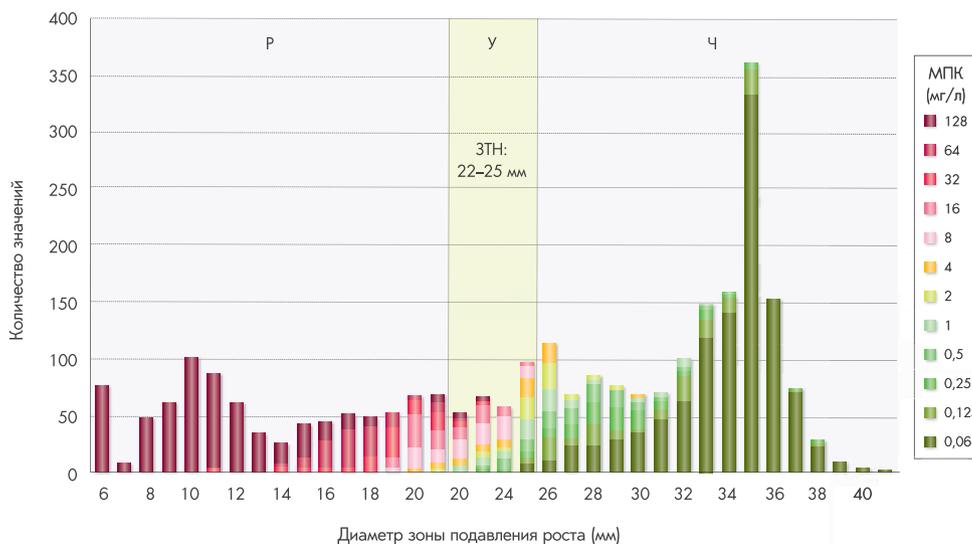


Рисунок 7. Распределение значений ЗПР (n = 2670) для всех изолятов Enterobacteriales (n = 890), исключая виды с природной продукцией AmpC. Установленные пограничные значения ЗПР показаны пунктирными линиями. ЗТН – зона технической неопределенности.

(*E. asburiae*, *E. bugandensis*, *E. cloacae*, *E. hormaechei*, *E. ludwigii*), *H. alvei*, *K. aerogenes*, *M. morgani*, *Providencia* spp. (*P. rettgeri*, *P. stuartii*) и *Serratia* spp. (*S. marcescens*, *S. ureilytica*) (Рисунок 5). Дискорреляция результатов оценки чувствительности перечисленных видов к цефепиму-сульбактаму с помощью методов микроразведений в бульоне и диск-диффузии может быть связана с эффектом индукции экспрессии *ampC* при определенных концентрациях сульбактама и частичного гидролиза цефепима цефалоспориносами отдельных штаммов [17]. Учитывая полученные результаты, изоляты, относящиеся к видам с природной продукцией AmpC, были исключены из последующего анализа.

Финальная выборка для расчета пограничных значений ЗПР цефепима-сульбактама для Enterobacteriales включала 890 изолятов (2670 сопоставлений), относящихся к 9 видам: *Citrobacter koseri*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Raoultella ornithinolytica* и *Salmonella enterica*. На Рисунке 6 представлено распределение пар значений МПК-ЗПР, график и параметры регрессии. Значение R² линейной регрессии составило 0,8912. Рассчитанные пограничные значения ЗПР: Ч ≥ 26 мм, Р < 22 мм. На Рисунке 7 дополнительно представлена диаграмма распределения значений ЗПР исследованных изолятов Enterobacteriales, цветом показано соот-

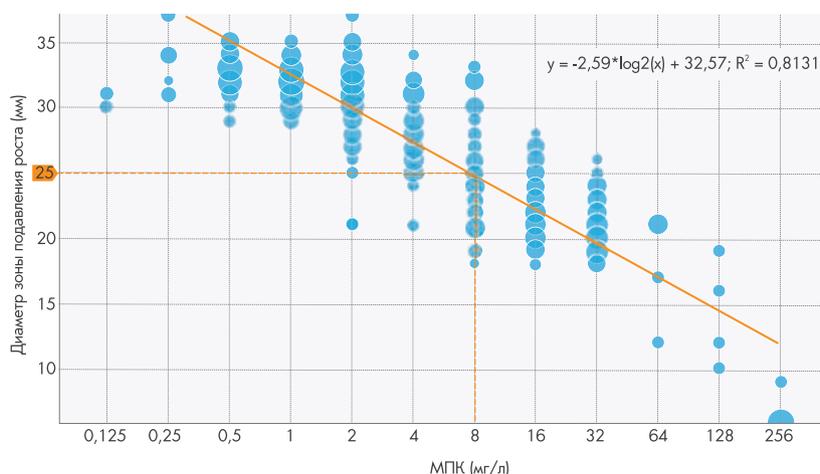


Рисунок 8. Соответствие между значениями МПК и ЗПР ($n = 1221$) для изолятов *P. aeruginosa* ($n = 407$).
Пограничное значение МПК (Y/P) и соответствующее ему расчетное значение ЗПР показано пунктирной линией.

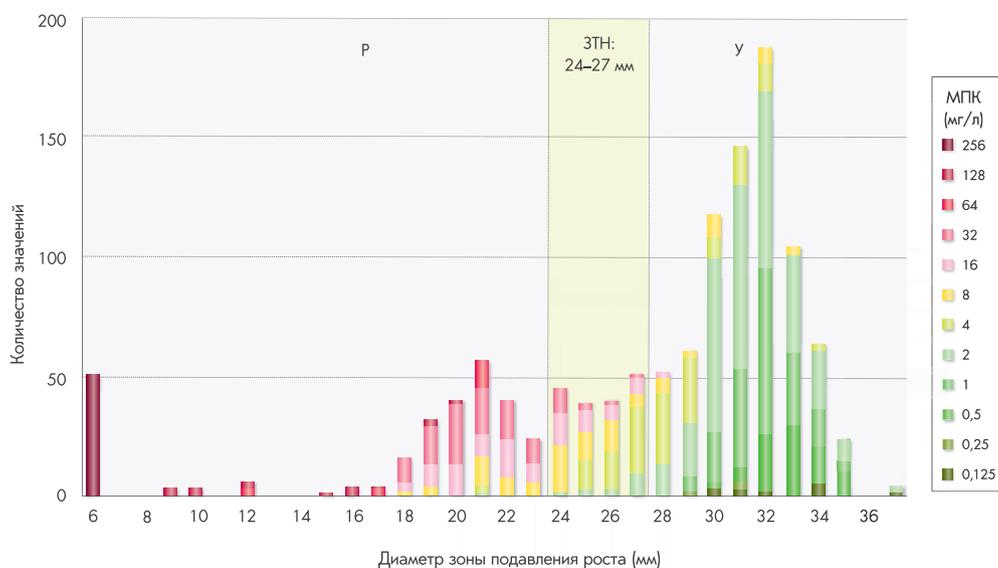


Рисунок 9. Распределение значений ЗПР ($n = 1221$) для изолятов *P. aeruginosa* ($n = 407$).

Установленное пограничное значение ЗПР показано пунктирной линией.
ЗТН – зона технической неопределенности.

ветствие с МПК, пунктирными линиями – пограничные значения ЗПР, разделяющие клинические категории Ч-У-Р. Область значений (22–25 мм), совпадающая с клинической категорией У, отмечена также как «зона технической неопределенности – ЗТН» в соответствии с определением EUCAST, поскольку включает значительное число изолятов, которые могут быть отнесены к разным категориям при определении чувствительности с помощью ДДМ и на основании оценки МПК [32].

Результаты аналогичных расчетов для *P. aeruginosa* представлены на Рисунках 8 и 9. Значение R^2 линейной регрессии составило 0,8131. Рассчитанное пограничное значение ЗПР: $P < 25$ мм. Зона технической неопределенности: 24–27 мм.

Разработанные критерии интерпретации результатов определения чувствительности Enterobacteriales и *P. aeruginosa* к цефепиму-сульбактаму методом МПК и ДДМ представлены в обобщенном виде в Таблице 2.

Целевые и допустимые значения МПК и ЗПР цефепима-сульбактама для контрольных штаммов

Значения МПК и ЗПР цефепима-сульбактама были определены для 3 контрольных штаммов. *E. coli* ATCC 25922 и *P. aeruginosa* ATCC 27853 представляют собой стандартные штаммы, которые рекомендованы CLSI и EUCAST для контроля качества определения чувствительности Enterobacteriales и грамотрицательных неферментирующих бактерий к раз-

Таблица 2. Рекомендуемые пограничные значения МПК и ЗПР для определения категории чувствительности к цефепиму-сульбактаму

Группа микроорганизмов	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске цефепима и сульбактама (мкг)	Пограничные значения ЗПР (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Enterobacterales ³	1 ^{1,2}	4 ^{1,2}		30–10	26	22	22–25	¹ Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама – 4 мг/л. ² Пограничные значения МПК цефепима-сульбактама соответствуют пограничным значениям МПК цефепима, установленным EUCAST. ³ Исключая виды с природной продукцией AmpC цефалоспорины, для которых указанные критерии неприменимы (<i>S. freundii</i> complex spp., <i>E. cloacae</i> complex spp., <i>H. alvei</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>M. morgani</i> , <i>Providencia</i> spp., <i>Serratia</i> spp.)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ⁴	0,001 ^{1,2}	8 ^{1,2}		30–10	50	25	24–27	⁴ Пограничные значения не валидированы для других видов рода <i>Pseudomonas</i> .

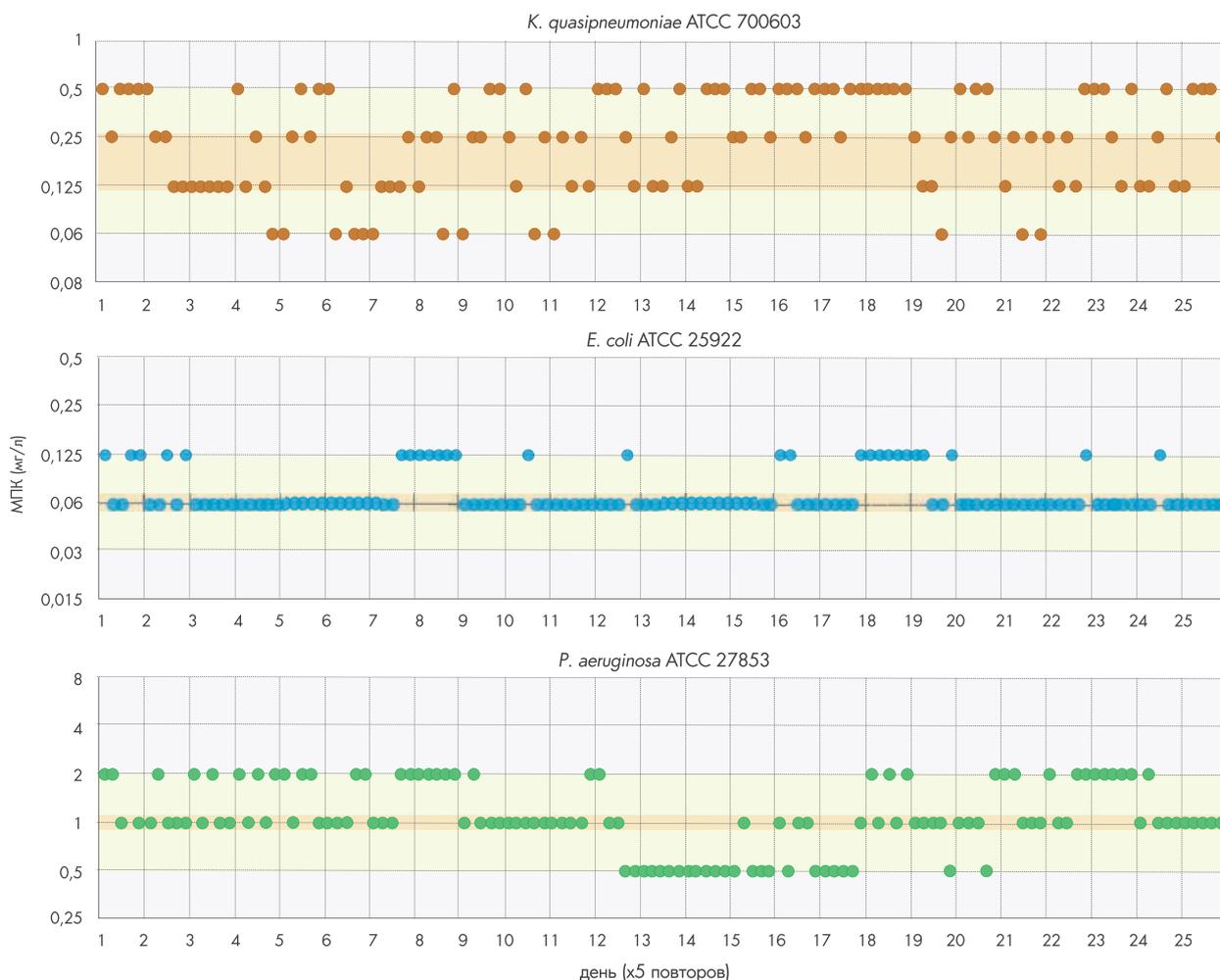


Рисунок 10. Значения МПК цефепима-сульбактама для контрольных штаммов. Диапазоны целевых и допустимых значений выделены оранжевым и желтым цветом соответственно.

Эйдельштейн М.В. и соавт.

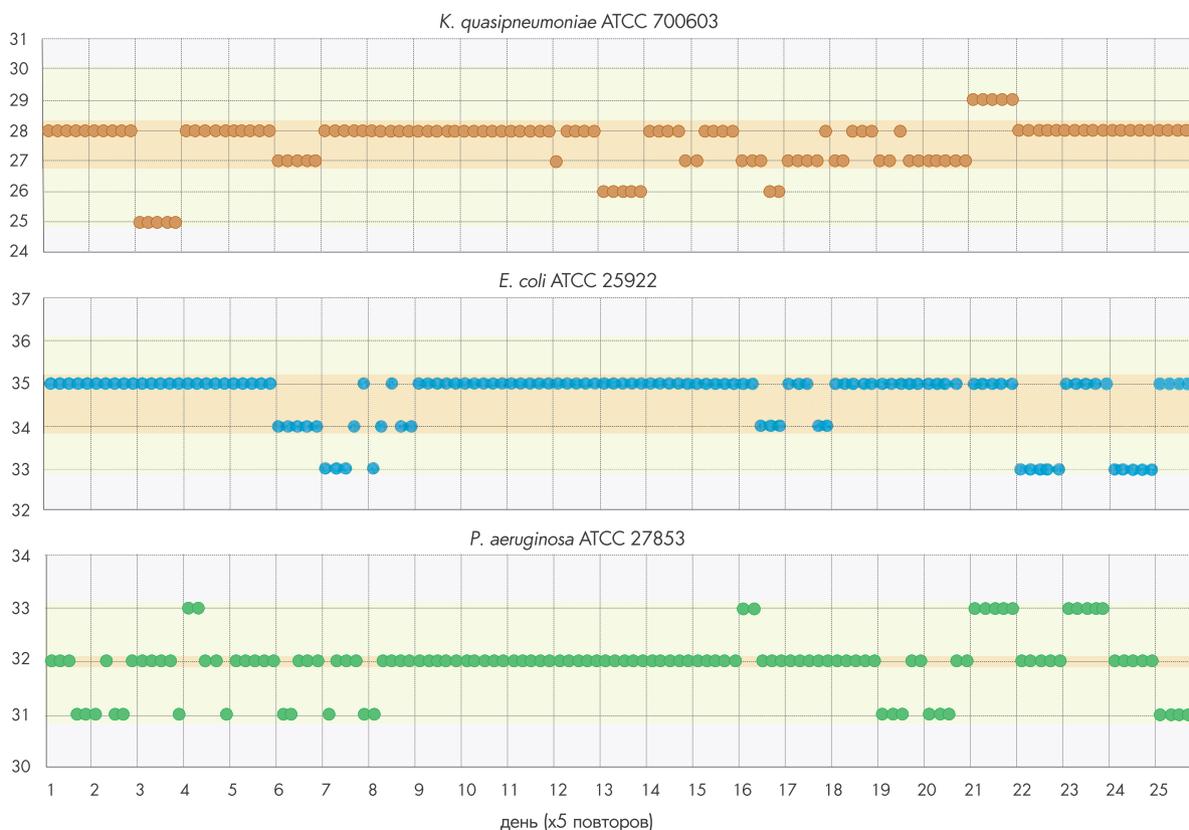


Рисунок 11. Значения ЗПР цефепима-сульбактама для контрольных штаммов.

Диапазоны целевых и допустимых значений выделены оранжевым и желтым цветом соответственно.

Таблица 3. Целевые и допустимые диапазоны значений МПК и ЗПР цефепима-сульбактама для контрольных штаммов

Контрольный штамм	МПК (мг/л)*		ЗПР (мм)**	
	Целевые значения	Допустимые значения	Целевые значения	Допустимые значения
<i>Klebsiella quasipneumoniae</i> ATCC 700603***	0,125–0,25	0,06–0,5	27–28	25–30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,06	0,03–0,125	34–35	33–36
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1	0,5–2	32	31–33

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

** Содержание в диске цефепима и сульбактама (30 + 10 мкг).

*** Обязательный штамм для контроля ингибитора (сульбактама).

личным антибиотикам. Штамм *K. quasipneumoniae* ATCC 700603, продуцирующий БЛРС (SHV-18), рекомендован для контроля качества определения чувствительности к комбинациям цефалоспоринов и ингибиторов БЛРС, поскольку позволяет контролировать активность не только β-лактамного компонента, но и ингибитора [33].

При измерении в 125 повторах значения МПК *K. quasipneumoniae* ATCC 700603 варьировали в диапазоне 4 последовательных двукратных разведе-

дений (0,06/4 – 0,5/4; медиана: 0,25/4 мг/л); *E. coli* ATCC 25922 – в пределах 2 разведений (0,06/4 – 0,25/4; медиана: 0,06/4 мг/л); *P. aeruginosa* ATCC 27853 – в пределах 3 разведений (0,5/4 – 2/4; медиана: 1/4 мг/л).

Значения ЗПР *K. quasipneumoniae* ATCC 700603 отличались не более чем на 4 мм (диапазон: 25 – 28; среднее: 27,6; медиана: 28 мг/л); *E. coli* ATCC 25922 – не более чем на 2 мм (диапазон: 33 – 35; среднее: 34,7; медиана: 35 мг/л); *P. aeruginosa* ATCC 27853 – не бо-

лее чем на 2 мм (диапазон: 31 – 33; среднее: 31,9; медиана: 32 мг/л).

Распределения индивидуальных значений МПК и ЗПР цефепима-сульбактама для контрольных штаммов показаны на Рисунках 10 и 11. Установленные диапазоны целевых и допустимых значений МПК и ЗПР представлены в обобщенном виде в Таблице 2.

Заключение

Разработанные рекомендации по интерпретации и оценке качества результатов определения чувствительности к цефепиму-сульбактаму имеют следующие ограничения для практического использования:

Данные оценки чувствительности к цефепиму-сульбактаму диско-диффузионным методом были получены с использованием дисков одной серии одного производителя, что потенциально может являться причиной смещения результатов (полученных значений ЗПР). EUCAST рекомендует использование дисков как минимум двух разных производителей (при наличии) для разработки критериев интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности к новым антибиотикам [27].

Критерии интерпретации результатов определения чувствительности к цефепиму-сульбактаму (пограничные

значения МПК и расчетные пограничные значения ЗПР) определены в соответствии с пограничными значениями МПК цефепима, установленными EUCAST, что, в свою очередь, предполагает соответствие режимов дозирования препаратов цефепима и цефепима-сульбактама по β-лактамному компоненту. Следовательно, разработанные критерии потенциально применимы для следующих режимов дозирования цефепима-сульбактама: стандартная доза – (1 г + 1 г) × 3 р/сут или (2 г + 2 г) × 2 р/сут, высокая доза – (2 г + 2 г) × 3 р/сут.

Согласно полученным результатам, ДДМ не рекомендуется для оценки чувствительности к цефепиму-сульбактаму видов Enterobacterales, продуцирующих природные AmpC цефалоспорины (*S. freundii* complex spp., *E. cloacae* complex spp., *H. alvei*, *K. aerogenes*, *M. morgani*, *Providencia* spp., *Serratia* spp.), из-за низкой корреляции с результатами определения МПК у данных видов.

Таким образом, с учетом вышеуказанных ограничений разработанные критерии интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности к цефепиму-сульбактаму могут быть рекомендованы для утверждения и включения в Российские рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам».

Литература

- Hiraoka M., Masuyoshi S., Mitsuhashi S., Tomatsu K., Inoue M. Cephalosporinase interactions and antimicrobial activity of BMY-28142, ceftazidime and cefotaxime. *J Antibiot (Tokyo)*. 1988;41(1):86-93. DOI: 10.7164/antibiotics.41.86
- Livmore D.M. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(4):557-584. DOI: 10.1128/cmr.8.4.557
- Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):440-458. DOI: 10.1128/CMR.00001-07
- Liu Y.F., Yan J.J., Lei H.Y., Teng C.-H., Wang M.-C., Tseng C.-C., Wu J.-J. Loss of outer membrane protein C in *Escherichia coli* contributes to both antibiotic resistance and escaping antibody-dependent bactericidal activity. *Infect Immun*. 2012;80(5):1815. DOI: 10.1128/iai.06395-11
- Masi M., Vergalli J., Ghai I., Barba-Bon A., Schembri T., Nau W.M., et al. Cephalosporin translocation across enterobacterial OmpF and OmpC channels, a filter across the outer membrane. *Commun Biol*. 2022;5(1):1059. DOI: 10.1038/s42003-022-04035-y
- Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(Suppl. 1):82-89. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01860.x
- Livmore D.M. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(Suppl. 1):3-10. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01857.x
- Zhou G., Wang Q., Wang Y., Wen X., Peng H., Peng R., et al. Outer membrane porins contribute to antimicrobial resistance in gram-negative bacteria. *Microorg*. 2023;11(7):1690. DOI: 10.3390/microorganisms11071690
- Le Terrier C., Nordmann P., Buchs C., Poirel L. Effect of modification of penicillin-binding protein 3 on susceptibility to ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam, aztreonam-avibactam, cefepime-taniborbactam, and cefiderocol of *Escherichia coli* strains producing broad-spectrum β-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024;68(4):e01548-23. DOI: 10.1128/aac.01548-23
- Bhagwat S.S., Hariharan P., Joshi P.R., Palwe S.R., Shrivastava R., Patel M.V., et al. Activity of cefepime/zidebactam against MDR *Escherichia coli* isolates harbouring a novel mechanism of resistance based on four-amino-acid inserts in PBP3. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(12):3563-3567. DOI: 10.1093/jac/dkaa353
- Fontana R., Cornaglia G., Ligozzi M., Mazzariol A. The final goal: penicillin-binding proteins and the target of cephalosporins. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6(S3):34-40. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2000.tb02038.x
- Lorusso A.B., Carrara J.A., Barroso C.D.N., Tuon F.F.,

- Faoro H. Role of efflux pumps on antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24). DOI: 10.3390/ijms232415779
13. Hocquet D., Nordmann P., El Garch F., Cabanne L., Plésiat P. Involvement of the MexXY-OprM efflux system in emergence of cefepime resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(4):1347-1351. DOI: 10.1128/aac.50.4.1347-1351.2006
 14. Doi Y., Paterson D.L., Adams-Haduch J.M., Sidjabat H.E., O'Keefe A., Endimiani A., Bonomo R.A. Reduced susceptibility to cefepime among *Escherichia coli* clinical isolates producing novel variants of CMY-2 β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):3159-3161. DOI: 10.1128/aac.00133-09
 15. Barlow M., Hall B.G. Experimental prediction of the evolution of cefepime resistance from the CMY-2 AmpC beta-lactamase. *Genetics*. 2003;164(1):23. DOI: 10.1093/genetics/164.1.23
 16. Pires J., Taracila M., Bethel C.R., Doi Y., Kasraian S., Tinguelyet R., et al. *In vivo* evolution of CMY-2 to CMY-33 β -lactamase in *Escherichia coli* sequence type 131: characterization of an acquired extended-spectrum AmpC conferring resistance to cefepime. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7483. DOI: 10.1128/aac.01804-15
 17. Kohlmann R., Bähr T., Gatermann S.G. Effect of ampC derepression on cefepime MIC in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(9):1158.e1-1158.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.05.007
 18. Payne D.J., Cramp R., Winstanley D.J., Knowles D.J. Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(4):767-772. DOI: 10.1128/aac.38.4.767
 19. Shapiro A.B. Kinetics of sulbactam hydrolysis by β -lactamases, and kinetics of β -lactamase inhibition by sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12). DOI: 10.1128/aac.01612-17
 20. Higgins P.G., Wisplinghoff H., Stefanik D., Seifert H. *In vitro* activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(5):1586-1592. DOI: 10.1128/aac.48.5.1586-1592.2004
 21. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Russian guidelines. Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents. Version 2024-02. *Klinicheskaa mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2024; 26(Suppl. 2):1-192. Russian. (Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024;26(Приложение 2):1-192.)
 22. International Standard. ISO 20776-1:2019. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Part 1: Broth micro-dilution reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Available at: www.iso.org/standard/70464.html. Accessed February 2025.
 23. National Standard. GOST P ISO 20776-1-2022. Infectious agent susceptibility testing and evaluation of the functional performance of products for antimicrobial susceptibility testing. Part 1. Reference method for laboratory testing of the activity of antimicrobial agents against fast-growing aerobic bacteria causing infectious diseases. Russian. (Национальный Стандарт. ГОСТ Р ИСО 20776-1-2022. 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 заболевания.)
 24. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrobial susceptibility testing. EUCAST disk diffusion method. Ver. 12.0. 2024. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/2024_manuals/Manual_v_12.0_EUCAST_Disk_Test_2024.pdf. Accessed February 2025.
 25. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0. 2024. Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints. Accessed February 2025.
 26. Kronvall G., Giske C.G., Kahlmeter G. Setting interpretive breakpoints for antimicrobial susceptibility testing using disk diffusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(4):281-290. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.04.006
 27. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). SOP 9.3. Procedure for establishing zone diameter breakpoints and quality control criteria for new antimicrobial agents. 2022. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_SOPs/2022/EUCAST_SOP_9.2_Disk_diffusion_breakpoints_and_QC_ranges_final_20200721.pdf. Accessed February 2025.
 28. Yahav D., Giske C.G., Grāmatniece A., Abodakpi H., Tam V.H., Leibovici L. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34(1). DOI: 10.1128/cmr.00115-20
 29. Leverstein-van Hall M.A., Waar K., Muilwijk J., Stuart J.C., Sabbe L.J.M., Frenay H.M.E., et al. Consequences of switching from a fixed 2:1 ratio of amoxicillin/clavulanate (CLSI) to a fixed concentration of clavulanate (EUCAST) for susceptibility testing of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(11):2636-2640. DOI: 10.1093/jac/dkt218
 30. Ministry of Health of the Russian Federation. Prescribing information of the medicinal product Cefepime+ [Sulbactam]. 2018. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_

