

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель Министра - Главный
государственный санитарный
врач Республики Беларусь

А.А. Тарасенко

28» 01 2022 г.

Регистрационный № 017-1221



**МЕТОД ОЦЕНКИ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БАКТЕРИЙ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПРОДОВОЛЬСТВЕННОГО СЫРЬЯ И
ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ**
инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: государственное учреждение
образования «Белорусская медицинская академия последипломного
образования»

АВТОРЫ: к.м.н., доцент Тонко О.В., д.м.н., профессор Коломиец Н.Д.,
к.м.н., доцент Ханенко О.Н., к.м.н., доцент Федоренко Е.В.,
Левшина Н.Н., Семашко Д.А.

Минск, 2021

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель министра —
Главный государственный
санитарный врач

_____ А. А. Тарасенко
28.01.2022
Регистрационный № 017-1212

**МЕТОД ОЦЕНКИ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БАКТЕРИЙ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПРОДОВОЛЬСТВЕННОГО СЫРЬЯ
И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доц. О. В. Тонко, д-р мед. наук, проф.
Н. Д. Коломиец, канд. мед. наук, доц. О. Н. Ханенко, канд. мед. наук, доц.
Е. В. Федоренко, Н. Н. Левшина, Д. А. Семашко

Минск 2021

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) разработана для реализации цели совершенствования системы мониторинга за резистентностью бактерий к антибиотикам в Республике Беларусь.

В инструкции изложен метод оценки и управления риском формирования антибиотикорезистентности у бактерий, выделенных из продовольственного сырья и пищевых продуктов (далее — метод).

Метод предназначен для использования в системе эпидемиологического слежения за резистентностью бактерий к антибиотикам, при проведении программ лабораторного контроля, в системе первичной медицинской профилактики заболеваний, ассоциированных с пищевыми патогенами и проблемой антибиотикорезистентности бактерий.

Инструкция предназначена для специалистов учреждений, осуществляющих государственный санитарный надзор; учреждений образования, имеющих кафедры по подготовке, переподготовке и повышению квалификации специалистов с высшим образованием в области эпидемиологии, микробиологии, гигиены и специалистов иных учреждений, осуществляющих разработку, проведение и оценку эффективности программ лабораторного контроля за резистентностью бактерий к антибиотикам.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Используются медицинские изделия, расходные материалы и лекарственные средства в соответствии с выбором лабораторного метода исследования чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и материально-техническими возможностями лаборатории.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Оценка и управление риском формирования антибиотикорезистентности у микроорганизмов, выделенных из продовольственного сырья и (или) пищевых продуктов животного происхождения, среды технологического окружения пищевых производств.

Метод предназначен для обеспечения лабораторного этапа проведения и эпидемиологического слежения за распространением приобретенной резистентности пищевых бактерий к антибиотикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Для целей инструкции используются следующие термины и их определения:

карбапенемазы — приобретенные ферменты β -лактамазы, которые кодируются генами и гидролизуют пенициллины, большинство цефалоспоринов и в различной степени карбапенемы и монобактамы;

пищевые производства — объекты промышленности по переработке сельскохозяйственной продукции, продовольственного сырья, производству пищевой продукции, объекты продовольственной торговли и общественного питания; среда технологического окружения — производственные, вспомогательные и бытовые помещения, здания, сооружения, технологическое оборудование, система вентиляции, система водоснабжения, транспорт, материалы и изделия, контактирующие с пищевой продукцией;

AmpC — ферменты цефалоспоринызы типа AmpC являются β -лактамазами класса C. Они гидролизуют пенициллины, цефалоспорины (включая цефалоспорины третьего поколения, но, обычно, не гидролизуют цефалоспорины четвертого поколения) и монобактамы. Ферменты типа AmpC, как правило, плохо ингибируются классическими ингибиторами ESBL, в частности, клавулановой кислотой;

ECOFF (Epidemiological Cut-Off Values) — эпидемиологические точки отсечения, используемые для дифференциации микроорганизмов, обладающих и не обладающих приобретенными механизмами резистентности;

ESBL (Extended Spectrum B-Lactamase) — β -лактамазы расширенного спектра — приобретенные ферменты, которые кодируются генами и гидролизуют большинство пенициллинов и цефалоспоринов, в т. ч. оксимино- β -лактамы (цефуроксим, цефалоспорины третьего и четвертого поколения и азтреонам), но не цефамицины и карбапенемы. Большинство ESBL относятся к β -лактамазам класса A и подавляются ингибиторами β -лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом и тазобактамом);

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) — европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам;

MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus) — метициллиноустойчивый золотистый стафилококк. Изоляты, имеющие дополнительный пенициллинсвязывающий белок (ПСБ2а/ПСБ2с кодируемый генами mecA или mecC), к которым β -лактамы имеют низкую степень сродства, за исключением цефалоспоринов нового класса, обладающих анти-MRSA активностью.

Метод оценки и управления риском формирования антибиотикорезистентности у бактерий включает:

видовую идентификацию и характеристику микроорганизмов для отбора изолятов, подлежащих эпидемиологическому слежению за распространением резистентности бактерий к антибиотикам;

выбор лабораторного метода исследования, спектра антибиотиков, проведение и получение информации о характеристике резистентности изолятов к антибиотикам;

оценку вероятности формирования и управление риском развития антибиотикорезистентности у бактерий, выделенных из продовольственного сырья и (или) пищевых продуктов животного происхождения, среды технологического окружения пищевых производств.

Идентификация и характеристика микроорганизмов

Наиболее эпидемически важными являются возбудители пищевых инфекций: сальмонеллы, листерии, патогенные кишечные палочки, кампилобактерии, шигеллы, а также индикаторные бактерии (кишечная палочка и другие колиформные бактерии, стафилококки, энтерококки).

Отбор изолятов, подлежащих эпидемиологическому слежению за распространением резистентности к антибиотикам и изолированных из продовольственного сырья и пищевых продуктов животного происхождения, среды технологического окружения осуществляется на основании определения категории эпидемиологической значимости и уровня приоритета для мониторинга в соответствии с алгоритмом приложения 1 инструкции.

Категория микроорганизма определяется на основании критериев значимости. Критерий значимости (Кз) — характеристика изолята, выделенного в лаборатории, устанавливающая категорию эпидемиологической значимости.

Критерий значимости 1 (Кз1) присваивается микроорганизму, выделенному из продовольственного сырья и (или) пищевых продуктов животного происхождения. *Критерий значимости 2 (Кз2)* присваивается микроорганизму, выделенному из среды технологического окружения пищевых производств. *Критерий значимости 3 (Кз3)* присваивается микроорганизму, выделенному из окружающей среды (вода, почва, воздух, морские отложения). Если изолят соответствует Кз1 или Кз1+Кз2, Кз1+Кз3, его следует отнести к категории «наиболее значимых микроорганизмов». Если исследуемый микроорганизм соответствует Кз2 или Кз2+Кз3, его следует отнести к категории «значимых микроорганизмов». При соответствии только Кз3 — микроорганизм следует отнести к категории «менее значимых микроорганизмов».

Микроорганизм, отнесенный к категории «наиболее значимых» или «значимых», ранжируется по факторам приоритетности для установления уровня мониторинга вероятности формирования антибиотикорезистентности.

Фактор приоритетности (Фп) — видовая характеристика, устанавливающая приоритетность проведения оценки вероятности формирования вторичной антибиотикорезистентности у изолята, выделенного в лаборатории.

Фактор приоритетности 1 (Фп1) присваивается микроорганизму, который имеет сформированную устойчивость к группам антибиотиков, потенциально применимых для лечения инфекционных болезней, вызванных этим возбудителем. *Фактор приоритетности 2 (Фп2)* присваивается микроорганизму, который вызывает серьезные инфекционные заболевания у людей, при этом имеется ограниченный перечень лекарственных препаратов для их лечения. *Фактор приоритетности 3 (Фп3)* присваивается микроорганизму, который еще не имеет устойчивости к группам антибиотиков, потенциально применимых для лечения инфекционных болезней, вызванных

этим возбудителем, но есть доказательства передачи данных бактерий человеку из нечеловеческих источников, либо их генов устойчивости к антибактериальным препаратам от других микроорганизмов.

Если изолят относится к виду бактерий, который имеет в характеристике фактор Фп1 или совокупность факторов Фп1+Фп2 либо Фп2+Фп3, для него устанавливается высокий уровень приоритета для мониторингования. При наличии у изолята в характеристике фактора Фп2 или Фп3 — умеренный уровень приоритета для мониторингования. Для изолятов с отсутствием всех факторов приоритетности устанавливается низкий уровень приоритета для мониторингования.

Основные характеристики общих для человека и животных микроорганизмов, имеющих важное эпидемиологическое значение и подлежащих мониторингу антибиотикорезистентности, приведены в качестве примера в таблице 1 приложения 1.

Проведение исследования чувствительности микроорганизмов к антибиотикам с целью выявления формирования приобретенной антибиотикорезистентности

Для лабораторных исследований на постоянной основе по оценке риска формирования антибиотикорезистентности отбираются штаммы микроорганизмов, получившие 3 балла в соответствии с рисунком приложения 1. Микроорганизмы, получившие 2 балла или 1 балл, исследуются дополнительно, например, при проведении выборочных целевых программ эпидемиологического слежения за ними.

Выбор лабораторного метода исследования чувствительности микроорганизмов к антибиотикам определяется этапом мониторинга и материально-техническими возможностями лаборатории в соответствии с таблицей 2 приложения 1. На предварительном этапе допускается оценка чувствительности к антибиотикам пищевых патогенов диско-диффузионным методом. Определение чувствительности на основном этапе проводится с использованием макро- или микрометода последовательных разведений, градиентного метода, полуавтоматических и автоматических устройств. Планшетные тест-системы (коммерческие варианты метода микроразведений в бульоне) являются наиболее предпочтительными при оценке чувствительности бактерий, выделенных из продовольственного сырья и пищевых продуктов животного происхождения, среды технологического окружения.

Выбор спектра антибиотиков и проведение исследования

Выбор спектра антибиотиков для проведения исследования осуществляется в соответствии с таблицей приложения 2.

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.

Определение чувствительности бактерий к антибиотикам проводится стандартизованными методами в соответствии с нормативными правовыми актами Республики Беларусь, межгосударственными стандартами и международными рекомендациями.

Получение информации о характеристике чувствительности изолята к антибиотикам проводится на основании следующих данных:

пороговой концентрации (ПК) — значение ингибирующей концентрации антибиотика (ЕСOFF), используемой для отнесения изолятов к имеющим или не имеющим фенотипически выявляемых механизмов резистентности. Пороговые значения антибиотиков выражаются в числовых значениях более нуля (мг/л) в соответствии с рекомендациями EUCAST. Допускается использовать специальное пороговое значение при интерпретации данных, для которых пороговые значения не определены;

нижней пороговой концентрации (НПК) — самой низкой концентрации антибиотика из диапазона концентраций, используемой при исследовании чувствительности к антимикробным препаратам в лаборатории методом последовательных разведений. Самая низкая концентрация антибиотика должна находиться в диапазоне от «0,002» до «4096» (мг/л) и быть меньше верхней пороговой концентрации. Рекомендуется предусмотреть, чтобы НПК входила в диапазон субингибирующей концентрации;

верхней пороговой концентрации (ВПК) — самой высокой концентрации антибиотика из диапазона концентраций, используемой при исследовании чувствительности к антимикробным препаратам в лаборатории методом последовательных разведений. Самая высокая концентрация антибиотика должна находиться в диапазоне от «0,002» до «4096» (мг/л) и быть больше НПК;

минимальной ингибирующей концентрации (МИК) — значение концентрации антибиотика (мг/л), полученное в результате определения чувствительности рассматриваемого изолята, при которой *in vitro* полностью подавляется видимый рост бактерий. Значение МИК должно находиться между «0,002» и «4096». Если при проверенной НПК рост изолята не наблюдается, значение МИК должно быть указано как ниже или равное НПК. Если рост все еще наблюдается при проверенной ВПК, значение МИК следует указывать как большее, чем проверенная ВПК;

ингибирующей концентрации (ИК) — значение МИК антибиотика (мг/л), равное от $\frac{1}{2}$ ПК и более;

субингибирующей концентрации (СИК) — значение концентрации антибиотика (мг/л), равное от $\frac{1}{4}$ ПК до $\frac{1}{16}$ ПК и менее.

Пример разметки 96-луночного планшета и оценки чувствительности изолята *E.coli* микрометодом серийных разведений представлен на рисунке приложения 3.

Пример формы отчета результатов исследования определения чувствительности изолята *E. coli* к антибиотикам представлен в таблице приложения 3.

Оценка вероятности формирования и управление риском развития антибиотикорезистентности у бактерий

Анализ результатов оценки риска производится на основании полученных результатов МИК изолята путем присвоения от 1 до 3 баллов с целью оценки вероятности формирования антибиотикорезистентности. Иллюстративная оценка характеристики чувствительности изолята и вероятности формирования антибиотикорезистентности представлена на рисунке 1 приложения 4:

изоляту с чувствительностью к антибиотику в диапазоне субингибирующей концентрации от $\frac{1}{4}$ ПК до $\frac{1}{16}$ ПК и менее присваивается 1 балл. Если МИК входит в диапазон СИК, то изолят имеет низкую вероятность формирования приобретенной антибиотикорезистентности. Чем ниже от ПК МИК, тем больше у изолята окно адаптации;

изоляту с чувствительностью к антибиотику в диапазоне ингибирующей концентрации $\frac{1}{2}$ ПК или ПК присваивается 2 балла. Такой изолят не имеет еще фенотипических проявлений устойчивости к антибиотику, однако некоторые штаммы бактерий на данном этапе могут иметь уже приобретенные механизмы устойчивости на генетическом уровне, а значит, существует умеренный риск формирования антибиотикорезистентности;

изоляту с чувствительностью к антибиотику в диапазоне ингибирующей концентрации, превышающей ПК, присваивается 3 балла. Такой изолят относится к штаммам, имеющим фенотипически выявляемые механизмы резистентности. Риск формирования антибиотикорезистентности реализован.

В результате присвоения бального ранга по реализации риска формирования антибиотикорезистентности по матрице степени угроз оцениваются результаты чувствительности изолята к 3 антибиотикам с обнаруженными МИК, которые наиболее приближены или превышают значения ПК, ориентируясь при выборе антибиотиков для анализа характеристикой основных проблем антибиотикорезистентности микроорганизма в соответствии с таблицей 1 приложения 1. Алгоритм оценки степени угрозы риска формирования антибиотикорезистентности представлен на рисунке 2 приложения 4.

В итоге суммируются баллы по каждому из 3 антибиотиков. Суммарный балл определяется в соответствии с таблицей приложения 4.

Изолят, набравший от 3 до 5 баллов, оценивается как имеющий низкую степень угрозы риска формирования антибиотикорезистентности.

Изолят, набравший от 6 до 9 баллов, оценивается как имеющий высокую степень угрозы риска. Для выявления механизмов резистентности у такого изолята необходимо воспользоваться фенотипическими методами. Основными группами методов для обнаружения ESBL, AmpC, карбапенемаз, MRSA являются методы комбинированных дисков, колориметрический анализ

гидролиза антибиотиков, другие методы выявления гидролиза антибиотиков, иммунохроматографические исследования и др.

Для подтверждения присутствия генов ESBL, AmpC, карбапенемаз, MRSA используют генотипические методы: полимеразная цепная реакция, секвенирование кодирующих генов, полногеномное секвенирование с последующим картированием генов резистентности, методы, основанные на использовании ДНК-микрочипов. Генотипические методы выявления механизмов устойчивости у изолятов, выделенных из продовольственного сырья и (или) пищевых продуктов животного происхождения, среды технологического окружения пищевых производств, рекомендуется использовать на уровне национальных референтных и научных лабораторий.

Управление риском формирования антибиотикорезистентности на этапах оценки вариантов управления рисками, реализации управленческого решения, мониторинга и анализа проводится в соответствии с подходами, установленными в отношении рисков здоровью, ассоциированных с остаточными количествами антибиотиков в пищевой продукции.

Приложение 1
к инструкции по применению

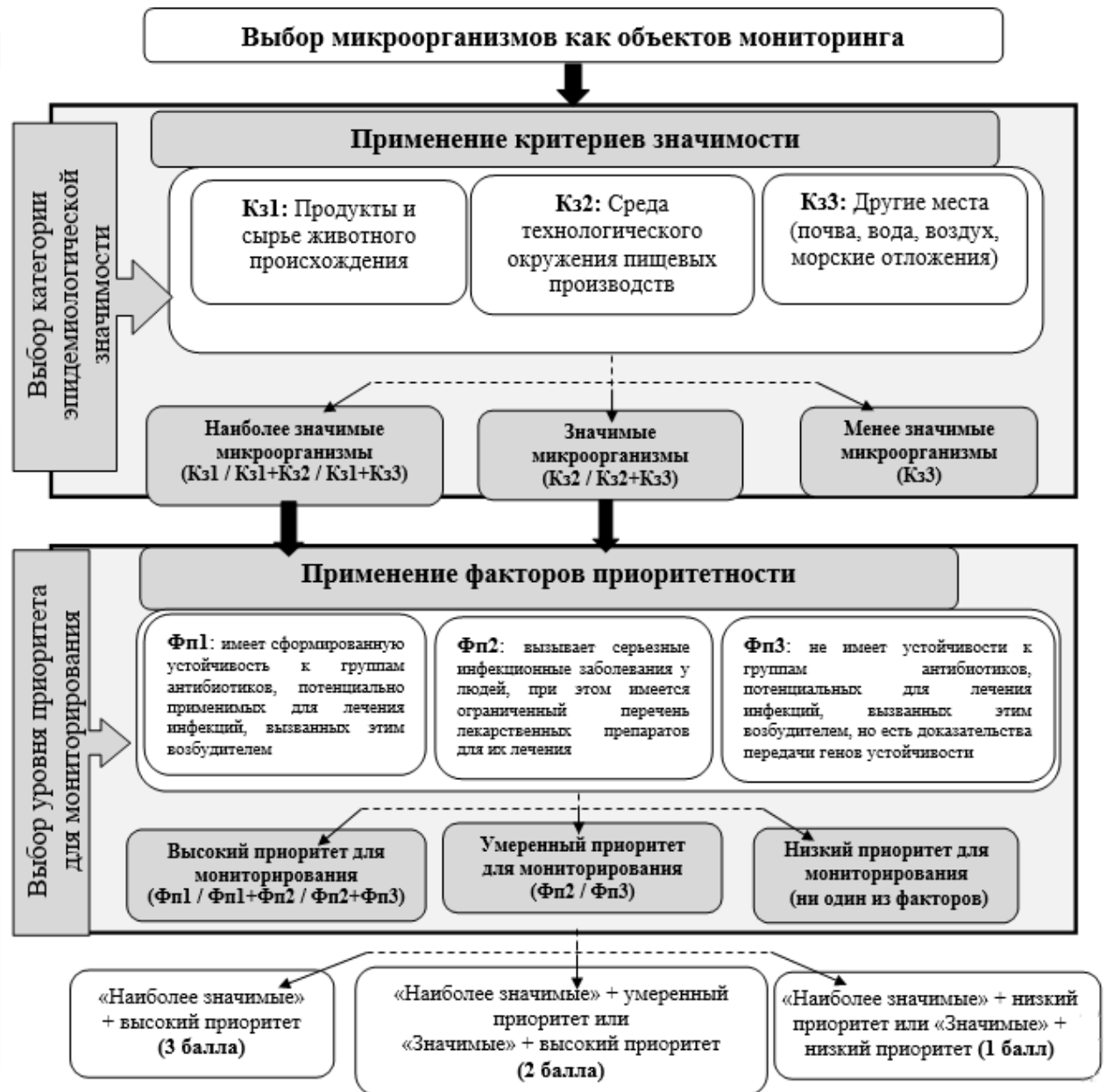


Рисунок — Алгоритм определения категории эпидемиологической значимости и выбора уровня приоритета для мониторингования микроорганизмов

Таблица 1. — Характеристика значимых общих для человека и животных микроорганизмов, имеющих эпидемиологическое значение

Микроорганизм	Кз1	Кз2	Кз3	Фп1	Фп2	Фп3	Комментарии
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Salmonella spp.</i>	+	+	+	+	+	+	Устойчивость к тетрациклинам, пенициллинам и цефалоспорином 3 поколения встречается наиболее часто. Есть доказательства передачи их человеку из нечеловеческих источников, либо их генов устойчивости к антибактериальным препаратам следующих групп: карбапенемам, цефалоспорином 3 поколения, фторхинолоном
<i>E. coli</i>	+	+	+	+	+	+	Есть доказательства передачи их человеку из нечеловеческих источников, либо их генов устойчивости к антибактериальным препаратам следующих групп: фторхинолоном, цефалоспорином 3 поколения, аминогликозидам
<i>L.monocytogenes</i>	+	+	+	+	+	+	Профиль устойчивости <i>L. monocytogenes</i> к антибиотикам особенно важен для людей с ослабленной иммунной системой, которые наиболее восприимчивы к листериозу. Характерна способность формировать устойчивость к аминопенициллинам, аминогликозидам, макролидам, карбапенемам

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Enterococcus spp.</i>	+	+	+	+	+	+	Инфекции, вызванные устойчивыми штаммами, выделенными от сельскохозяйственных животных, трудно поддаются лечению. Характерна способность формировать устойчивость к аминопеницилинам, гликопептидам, аминогликозидам
<i>S. aureus</i>	+	+	+	+	+	+	Производит энтеротоксины, вызывающие симптомы пищевого отравления. Множественнорезистентные штаммы могут быть переданы по пищевой цепи. Характерна способность формировать устойчивость к антибактериальным препаратам основных групп, используемых против грамположительных бактерий

Таблица 2. — Выбор лабораторного метода исследования для оценки формирования антибиотикорезистентности

Методы		Область применения		
		районный уровень (зональный центр гигиены и эпидемиологии, микробиологическая лаборатории других ведомств)	областной уровень (областной центр гигиены и эпидемиологии, центр коллективного пользования)	республиканский уровень (республиканский центр гигиены и эпидемиологии, научно-исследовательская лаборатория, референс-лаборатория)
Предварительный этап	Диско-диффузионный метод	после проведения изолят передается для исследования методами основного этапа	не рекомендуется использовать	не рекомендуется использовать
	Автоматический бактериологический анализатор VITEK	рекомендуется использовать	рекомендуется использовать	рекомендуется использовать
Основной этап	Е-тесты	не рекомендуется использовать	рекомендуется использовать	рекомендуется использовать
	Метод серийных разведений	рекомендуется использовать	рекомендуется использовать	рекомендуется использовать
	Планшетные тест-системы	рекомендуется использовать	рекомендуется использовать	рекомендуется использовать
Заключительный этап	Определение фенотипов резистентности	не рекомендуется использовать	рекомендуется использовать	рекомендуется использовать
	Определение генов резистентности	не рекомендуется использовать	не рекомендуется использовать	рекомендуется использовать

Приложение 2
к инструкции по применению

Таблица — Рекомендуемый набор антибиотиков для определения чувствительности

<i>Salmonella spp. / E. coli</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>L. monocytogenes</i>
Ампициллин	Ампициллин	Бензилпенициллин	Бензилпенициллин
Азитромицин (для <i>Salmonella spp.</i>)	Ципрофлоксацин	Оксациллин	Ампициллин
Цефотаксим	Гентамицин	Цефокситин	Меропенем
Цефтазидим	Стрептомицин	Ципрофлоксацин	Эритромицин
Хлорамфеникол	Хинупристин-далфопристин	Гентамицин	Триметоприм-сульфаметоксазол
Ципрофлоксацин	Тигециклин	Эритромицин	
Колистин	Линезолид	Клиндамицин	
Гентамицин	Тейкопланин	Хинупристин-далфопристин	
Триметоприм-сульфаметоксазол	Ванкомицин	Тетрациклин	
Тигециклин		Линезолид	
Цефепим (дополнительные препараты)		Ванкомицин	
Эртапенем (дополнительные препараты)		Триметоприм-сульфаметоксазол	
Имипенем (дополнительные препараты)			

Приложение 3
к инструкции по применению

		Ампициллин	Цефотаксим	Цефтазидим	Хлорамфеникол	Ципрофлоксацин	Колести	Гентамицин	Триметоприм - сульфаметоксазол	Тигециклин	Цефепим	Имипенем	Эргазимем
СИК	1/16 ПК	0,5	0,125	0,25	0,5	0,03	0,125	0,125	0,25	0,03	0,25	0,25	0,03
	1/8 ПК	1	0,25	0,5	1	0,06	0,25	0,25	0,5	0,06	0,5	0,5	0,06
	1/4 ПК	2	0,5	1	2	0,125	0,5	0,5	1	0,125	1	1	0,125
ИК	1/2 ПК	4	1	2	4	0,25	1	1	2	0,25	2	2	0,25
	ПК	8	2	4	8	0,5	2	2	4	0,5	4	4	0,5
	2 ПК	16	4	8	16	1	4	4	8	1	8	8	1
	4 ПК	32	8	16	32	2	8	8	16	2	16	16	2
		КК	КС										

● — рост культуры; ○ — отсутствие роста;
 ПК — пороговая концентрация; СИК — субингибирующая концентрация;
 ИК — ингибирующая концентрация; КК — контроль культуры;
 КС — контроль среды

Рисунок — Пример разметки 96-луночного планшета и оценки антибиотикорезистентности изолята *E. coli* микрометодом последовательных разведений

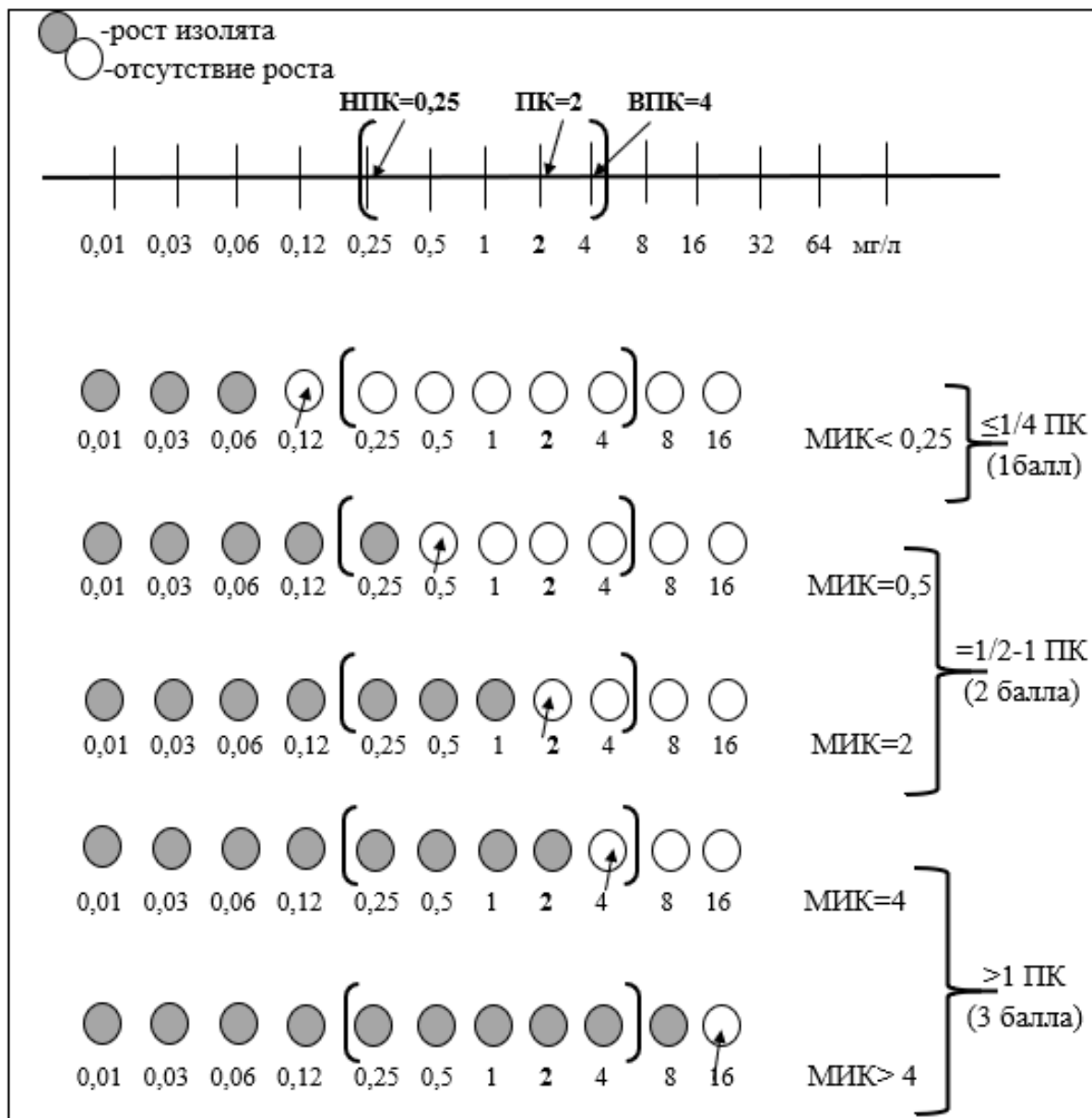
Таблица — Пример формы отчета результатов исследования определения чувствительности изолята *E. coli* к антибиотикам

Вид, род изолята	Откуда выделен	Антибиотик для тестирования	ПК, мг/л	НПК, мг/л	ВПК, мг/л	МИК, мг/л	Диапазон МИК	Вероятность риска (в баллах)
<i>E. coli</i>	Биточки куриные	Ампициллин	8	0,5	32	2	1/4 ПК	1
		Цефотаксим	2	0,125	8	1	1/2 ПК	2
		Цефтазидим	4	0,25	16	0,5	1/8 ПК	1
		Хлорамфеникол	8	0,5	32	8	ПК	2
		Ципрофлоксацин	0,5	0,03	2	2	4 ПК	3
		Колистин	2	0,125	8	0,5	1/4 ПК	1
		Гентамицин	2	0,125	8	0,25	1/8 ПК	1
		Триметоприм-сульфаметоксазол	4	0,25	16	<0,25	<1/16 ПК	1
		Тигециклин	0,5	0,03	2	0,06	1/8 ПК	1
		Цефепим	4	0,25	16	1	1/4 ПК	1
		Имипенем	4	0,25	16	2	1/2 ПК	2
		Эртапенем	0,5	0,03	2	0,25	1/2 ПК	2

Примечания:

- 1) — ВПК — верхняя пороговая концентрация;
- 2) — НПК — нижняя пороговая концентрация;
- 3) — ПК — пороговая концентрация;
- 4) — МИК — минимальная ингибирующая концентрация.

Приложение 4
к инструкции по применению



ВПК — верхняя пороговая концентрация; НПК — нижняя пороговая концентрация; ПК — пороговая концентрация; МИК — минимальная ингибирующая концентрация

Рисунок 1. — Оценка характеристики чувствительности изолята к антибиотикам и вероятности реализации риска формирования антибиотикорезистентности (в баллах)

3 антибиотика (3 балла)	3 балла 3 АБ из 3 с МИК ≤ 1/4 ПК	6 баллов 3 АБ из 3 с МИК = 1/2-1 ПК	9 баллов 3 АБ из 3 с МИК > ПК
2 антибиотика (2 балла)	2 балла 2 АБ из 3 с МИК ≤ 1/4 ПК	4 балла 2 АБ из 3 с МИК = 1/2-1 ПК	6 баллов 2 АБ из 3 с МИК > ПК
1 антибиотик (1 балл)	1 балл 1 АБ из 3 с МИК ≤ 1/4 ПК	2 балла 1 АБ из 3 с МИК = 1/2-1 ПК	3 балла 1 АБ из 3 с МИК > ПК
	МИК ≤ 1/4 ПК (1 балл)	МИК = 1/2-1 ПК (2 балла)	МИК > ПК (3 балла)

АБ — антибиотик; МИК — минимальная ингибирующая концентрация;
ПК — пограничная концентрация

Рисунок 2. — Алгоритм оценки степени угрозы риска формирования антибиотикорезистентности

Таблица — Оценка степени угрозы риска формирования антибиотикорезистентности

Значение МИК и балл	Сумма баллов
Три антибиотика из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $\leq 1/4$ пограничной концентрации — 3 балла	3 балла
Один антибиотик из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $\leq 1/4$ пограничной концентрации — 1 балл. Два антибиотика из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $= 1/2-1$ пограничной концентрации — 4 балла	5 баллов
Один антибиотик из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $\leq 1/4$ пограничной концентрации — 1 балл. Второй антибиотик из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $= 1/2-1$ пограничной концентрации — 2 балла. Третий антибиотик из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $>$ пограничной концентрации — 3 балла	6 баллов
Один антибиотик из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $\leq 1/4$ пограничной концентрации — 1 балл. Два антибиотика из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $>$ пограничной концентрации — 6 баллов	7 баллов
Три антибиотика из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $= 1/2-1$ пограничной концентрации — 6 баллов	6 баллов
Один антибиотик из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $= 1/2-1$ пограничной концентрации — 2 балла. Два антибиотика из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $\leq 1/4$ пограничной концентрации — 2 балла	4 балла
Один антибиотик из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $= 1/2-1$ пограничной концентрации — 2 балла. Два антибиотика из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $>$ пограничной концентрации — 6 баллов	8 баллов
Три антибиотика из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $>$ пограничной концентрации — 9 баллов	9 баллов
Один антибиотик из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $>$ пограничной концентрации — 3 балла. Два антибиотика из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $\leq 1/4$ пограничной концентрации — 2 балла	5 баллов
Один антибиотик из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $>$ пограничной концентрации — 3 балла. Два антибиотика из трех с минимальной ингибирующей концентрацией $= 1/2-1$ пограничной концентрации — 4 балла	7 баллов