

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.168

УДК:615.281.9:579.8

Ананьєва М.М., Фаустова М.О., Лобань Г.А., Чумак Ю.В.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ КОМІТЕТУ EUCAST ДО ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ ОДОНТОГЕННИХ ІНФЕКЦІЙ ДО АНТИБІОТИКІВ

Полтавський державний медичний університет

*Наказ Міністерства охорони здоров'я «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 року № 167 був визнаний таким, що втратив чинність тому, що результати, внесені до вищезазначеного документу, суттєво відрізнялися як від американських стандартів чутливості CLSI 2021 року, так і європейських цьогорічних стандартів EUCAST. Це створило передумови до перегляду нормативної бази у цій галузі та дій щодо її оновлення та приведення у відповідність до світових стандартів. Метою роботи було визначити та систематизувати сучасні підходи до визначення чутливості основних збудників одонтогенних інфекцій до антибіотиків відповідно до діючих таблиць контролю якості EUCAST. Результати. Мікробіота пацієнтів у відділеннях щелепно-лицевої хірургії представлена, як правило, обмеженим переліком умовно-патогенних мікро-організмів. Домінуючими серед них вважають *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.* та *Candida spp.* Однак, не дивлячись на сталій якісний склад мікробіоти одонтогенних вогнищ інфекції, їх чутливість до антибактеріальних препаратів зазнає суттєвих змін і потребує ретельного перегляду та постійного моніторингу. В першу чергу, комітет EUCAST з 2019 року змінив визначення категорій чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, згідно яких поняття «помірно-чутливий» був замінений терміном «чутливий при підвищеній експозиції», також введено поняття скринінгових тестів на чутливість. Висновки. Отже, сучасні підходи до визначення чутливості основних збудників одонтогенних інфекцій до антибіотиків базуються на глибоких наукових дослідженнях та ретельному аналізі клінічних випадків. Саме враховуючи постійну зміну спектру домінуючих збудників інфекцій та їх біологічних властивостей стандарти визначення чутливості до протимікробних препаратів зазнали суттєвих змін в Україні та всьому світі в цілому.*

Ключові слова: комітет EUCAST, визначення чутливості, антибіотики, одонтогенні інфекції.

Ця робота виконана у рамках НДР "Вивчення ролі умовно-патогенних та патогенних інфекційних агентів з різною чутливістю до антимікробних протівірусних препаратів у патології людини" (№ ДР 0118u004456).

Стойкість до протимікробних препаратів - на сьогоднішній день глобальна проблема, яка стосується всіх країн світу і їх жителів зокрема, не залежно від статусу та фінансового забезпечення. Саме тому, ми залучені до масштабної світової війни людства проти антибіотикорезистентності, метою якої є стримання і контроль стійкості мікроорганізмів до протимікробних препаратів [1].

Так, за даними американського центру контролю та профілактики хвороб близько 40% населення отримували антибактеріальні препарати протягом останніх 12 місяців, при чому половина з них не потребували їх призначення. Нераціональне використання антибіотиків поряд з відсутністю нових класів протимікробних препаратів протягом останніх 40 років призвело до невиправних наслідків. За даними цього ж центру, у США щороку фіксують 23000 смертей, пов'язаних з антибіотикорезистентними мікроорганізмами. У Європі ця цифра сягає 33000 осіб [2, 3].

Здавалося б, що неадекватне призначення антибактеріальних препаратів, недотримання

доз та режиму їх прийому пацієнтом, - це виключно проблема самого пацієнта, яка впливає на результат його лікування. Проте, проблема, яка дійсно починається з пацієнтів та лікарів, має значно більші наслідки. Так, крім побічної дії на організм самого пацієнта, нераціональне використання антибіотиків сприяє розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів. Це в свою чергу, утруднює лікування, збільшує його тривалість. У США зафіксовано додаткових 8 млн. ліжокднів у рік у зв'язку з подовження перебування пацієнтів у лікувальних закладах через антибіотикорезистентність. Безперечно, це вимагає зміни антибіотика на препарат нового покоління, що зазвичай є більш дороговартісним. Крім цього інші лікувальні препарати та перебування у лікувальному закладі наносить збитки самому пацієнту в першу чергу, якщо він сплачує за лікування і державі в цілому. Статистика знову ж таки демонструє цифри збитків США за рік понад 34 млрд. доларів, в Європі - більше 1 млрд. €. Тому, боротьба з цією проблемою, хоч і починається з пацієнтів та лікарів, але має загальнодержавне та глобальне значення. Тому важливим

є залучення державних органів управління для координації та регулювання дій [2,3,4].

До недавнього часу, основним нормативним документом, що регулював методи визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та містив референтні значення, щодо яких відбувалося порівняння і визначення штамів як резистентних, був Наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 року № 167 [5]. Проте, якщо порівняти контрольні значення щодо медично важливих збудників інфекцій, то результати, внесені до вищезазначеного документу, суттєво відрізнялися як від американських стандартів чутливості CLSI 2021 року, так і європейських щорічних стандартів EUCAST [6, 7]. Це створило передумови до перегляду нормативної бази у цій галузі та дій щодо її оновлення та приведення у відповідність до світових стандартів.

Саме тому, МОЗ України був створений Наказ від 26.09.2019 № 1752, відповідно до якого перелік джерел клінічних настанов доповнювався матеріалами Всесвітньої організації охорони здоров'я та Європейського комітету з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) [8]. Поряд з цим, у 2019 році Кабінетом Міністрів України був затверджений Національний план дій боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів. Задля його реалізації Наказом МОЗ від 03.11.21 р. № 2415 низка нормативних документів, в тому числі Наказ № 167, були визнані такими, що втратили чинність [9, 10]. Виходячи з цього, на сьогоднішній день, визначення чутливості до протимікробних препаратів у закладах охорони здоров'я України базується на даних контролю якості (КЯ) комітету EUCAST.

Метою було визначити та систематизувати сучасні підходи до визначення чутливості основних збудників одонтогенних інфекцій до антибіотиків відповідно до діючих таблиць КЯ EUCAST.

За даними літератури відомо, що мікробіота пацієнтів у відділеннях щелепно-лицевої хірургії представлена, як правило, обмеженим переліком умовно-патогенних мікро-організмів. Домінуючими серед них визначають *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.* та *Candida spp.* [11,12,13]. Однак, не дивлячись на сталий якісний склад мікробіоти одонтогенних вогнищ інфекції, адже спектр патогенів майже не змінювався остання 30 років, їх чутливість до антибактеріальних препаратів знає суттєвих змін і потребує ретельного перегляду та постійного моніторингу [14, 15].

В першу чергу, комітет EUCAST з 2019 року змінив визначення категорій чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, згідно яких поняття «помірно-чутливий» був замінений терміном «чутливий при підвищеній експозиції» (I-категорія). Мікроорганізм може бути віднесений до I-категорії за умови зниження його чутливості

до певного протимікробного препарату, але при цьому без повної її втрата. Тобто, при збільшенні дози, концентрації препарату, інтервалу та часу інфузії визначають пригнічення росту мікроорганізму. В свою чергу, це тягне за собою зміну поняття «чутливий». Відповідно до нових рекомендацій комітету EUCAST доцільніше застосувати для цієї категорії мікроорганізмів «чутливий у стандартній дозі» (S-категорія) [7].

Аналізуючи референтні показники КЯ комітету EUCAST при визначенні чутливості *Staphylococcus spp.* до пеніцилінів варто враховувати показники щодо бензилпеніциліну, ампіциліну та оксациліну (Табл. 1). При чому, контрольні значення чутливості стафілококів до зазначених антибіотиків пеніцилінового ряду не передбачають віднесення збудника до I-категорії. З метою встановлення чутливості представників роду *Staphylococcus* до пеніцилів також використовують результати чутливості до цефалоспоринової цефокситину. Ізоляти, які демонструють чутливість до бензилпеніциліну та цефокситину автоматично можуть вважатися чутливими до всіх пеніцилінів. І навпаки, при виявленні резистентності стафілококу до цефоксину ізолят визначають як резистентний до всіх антибіотиків пеніцилінового ряду. У випадку чутливості ізоляту лише до цефокситину та резистентності до бензилпеніциліну – варто зробити висновок про чутливість мікроорганізму до пеніцилінів, що стійкі до бета-лактамаз (оксацилін, клоксацилін, нафцилін та ін.) [7].

В свою чергу, ізоляти *S. saprophyticus*, які чутливі до ампіциліну вважають чутливими до амоксициліну та піперациліну, оскільки не несуть ген *tesA* відповідальний за розвиток метицилін-резистентності серед стафілококів.

Чутливість *Staphylococcus spp.* до цефалоспоринової оцінюється за їх чутливість до цефокситину у всіх випадках, окрім визначення чутливості до цефіксиму, цефтазідиму та цефібутену, які не мають референтних значень і не повинні використовуватися для стафілококових інфекцій. Подібна тенденція прослідковується при визначенні чутливості представників роду *Staphylococcus* до карбапенемів, чутливість до яких також оцінюється за чутливістю до цифокситину (Табл. 1).

Серед фторхінолонів відповідно до КЯ комітету EUCAST чутливість стафілококів як золотистого, так і коагулазо-негативних ізолятів визначають лише до цiproфлораксацину, левофлораксацину, моксіфлораксацину та норфлораксацину з можливістю визначенням S-, I, та R-категорій. Для скринінгу чутливості *Staphylococcus spp.* до фторхінолонів визначають чутливість мікроорганізмів до норфлораксацину. При чутливості до нього культура відноситься до S-категорії чутливості до моксіфлораксацину, I-категорії чутливості до цiproфлораксацину, левофлораксацину та офлораксацину. Ізоляти, що виявляються резистентними до норфлораксацину, повинні бути протестовані

щодо чутливості до всіх вищезазначених препаратів (Табл. 1).

Згідно КЯ комітету EUCAST представники роду *Staphylococcus* коагулазонегативні види проявляють більшу чутливість до аміноглікози-

дів порівняно з *S. aureus* про що свідчать менші референтні значення зон затримки росту останнього у присутності антибіотиків цієї групи (Табл. 1).

Таблиця 1
Перелік антибіотиків, рекомендованих для визначення чутливості грампозитивних коків

	Staphylococcus spp.	Streptococcus spp.	Enterococcus spp.	
Penicillins	Benzylpenicillin	Benzylpenicillin	Ampicillin	
	Ampicillin	Ampicillin		
	Oxacillin			
Cephalosporins	Cefoxitin	Cefepime ¹		
	Ceftaroline	Cefotaxime ¹		
	Ceftobiprole	Ceftriaxone ¹		
		Cefuroxime ¹		
Carbapenems				Imipenem
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	Levofloxacin ² Moxifloxacin ²		Ciprofloxacin
	Levofloxacin			Levofloxacin
	Moxifloxacin		Norfloxacin	
	Norfloxacin			
Aminoglycosides	Amicacin	-	-	
	Gentamicin	-	-	
	Tobramycin	-	-	
Macrolides, lincosamides	Erythromycin	Erythromycin	Quinupristin-dalfopristin	
	Clindamycin	Clindamycin		
	Quinupristin-dalfopristin	Telithromycin		
Tetracyclines	Eravacycline	Eravacycline	Eravacycline	
	Minocycline	Minocycline	Tigecycline	
	Tetracycline	Tetracycline		
	Tigecycline	Tigecycline		
Oxazolidinones	Linezolid	Linezolid	Linezolid	
	Tedizolid	Tedizolid	Tedizolid	
Miscellaneous	Chloramphenicol	Chloramphenicol ³	-	
	Fusidic acid	Nitrofurantoin ³	-	
	Lefamulin		-	
	Nitrofurantoin		-	
	Rifampicin	Rifampicin ³	-	
	Trimethoprim	Trimethoprim-sulfamethoxazole ³	-	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	-			
Glycopeptides	-	Teicoplanin	Vancomycin	
	-	Vancomycin		

Примітка: ¹ Тільки для групи *Viridans*

² Тільки для *Streptococcus spp.* груп А, В, С та G

³ Тільки для *Streptococcus spp.* груп А, В, С та G

Серед рекомендованих для використання є амікацин, гебнтаміцин та тобраміцин, при чому межі чутливості стафілококів до них не відрізняються і виключають можливість віднесення ізолятів до I-категорії чутливості. Крім цього, чутливість до амікацину достовірно визначається тестуванням чутливості до канаміцину, тобто при стійкості до нього мікроорганізм визначається стійким до амікацину. Варто зауважити, що для лікування системних інфекцій амноглікозиди призначають у комбінації з іншими ефективними до ідентифікованого збудника агентами з метою посилення їх активності та розширення спектру дії [7].

Через велику молярну масу чутливість мікроорганізмів до глікопептидів не можна визначати диско-дифузійним методом, використовуючи лише метод подвійних серійних розведень згідно

стандарту ISO 20776-1. В свою чергу, нечутливі до ванкоміцину ізоляти *Staphylococcus spp.* зустрічаються досить рідко, тому ідентифікація та результат визначення чутливості таких штамів має бути надісланий для підтвердження до референтної лабораторії. Визначення чутливості стафілококів до глікопептидів рекомендовано у присутності полісорбату-80 (0,002% у поживному бульйоні для методу серійних розведень). Чутливі до ванкоміцину золяти *S. aureus* автоматично вважають чутливими до оритавацину та далбавацину, а метицилін-резистентні (MRSA) штамми золотистого стафілококу при чутливості до ванкоміцину автоматично є чутливими до телавацину [6].

Серед макролідів для дослідження чутливості *Staphylococcus spp.* використовують еритроміцин, за результатами якого визначають чутли-

вість до інших антибіотиків цього ряду. Так, чутливі ізоляти до еритроміцину вважають чутливими до азитроміцину, кларитроміцину та роксітроміцину. Останнім часом прослідковується тенденція щодо відсутності перехресної резистентності між макролідами та лінкозамідами. Так, при резистентності ізолятів *Staphylococcus spp.* до еритроміцину можливе збереження чутливості мікроорганізму до кліндаміцину. Це явище називають індукцією резистентності, яка визначається за допомогою подвійного диско-дифузійного методу (D-тест) шляхом нанесення дисків з еритроміцином та кліндаміцином край до краю.

Чутливі до тетрацикліну ізоляти роду *Staphylococcus* автоматично вважають чутливими до доксицикліну та міноцикліну. Проте, деякі резистентні до тетрацикліну мікроорганізми можуть бути чутливими до доксицикліну та/або міноцикліну. В такому випадку чутливість до доксицикліну варто визначати за допомогою методу серійних розведень у рідкому поживному середовищі [6].

Серед оксазолідонів чутливість стафілококів визначають лише щодо лінезоліду, результат якого співвідноситься з чутливістю до тедізоліду.

Чутливість стафілококів до хлорамфеніколу, фузидину та рифампіцину може бути визначена за рекомендаціями комітету EUCAST, проте збудник не може бути віднесений до I-категорії чутливості щодо перших двох. Тобто, збільшення експозиції антибіотика не призводить до пригнічення росту мікроорганізмів [7].

Для *Streptococcus spp.* груп A, B, C та G чутливість до пеніцилінів, цефалоспоринів та карбапенемів оцінюють за чутливістю до бензилпеніциліну (Табл. 1). В цьому випадку мікроорганізм може бути лише чутливим у стандартній дозі антибіотика чи резистентним до нього, віднесення до I-категорії чутливості не можливе. В свою чергу, для визначення чутливості стрептококів цих груп до фторхінолону III покоління делфлоксацину диско-дифузійний метод не використовується, тому варто застосовувати метод подвійних серійних розведень у рідкому поживному середовищі. Для скринінгу чутливості *Streptococcus spp.* груп A, B, C та G до фторхінолонів використовують диско-дифузійний метод визначення їх чутливості до норфлораксацину. Ізоляти, віднесені до S-категорії чутливості до норфлораксацину визначають як чутливі до моксіфлоксацину і чутливі при підвищеній експозиції до левофлоксацину. В разі виявлення стійкого до норфлораксацину збудника має бути досліджена його чутливість щодо кожного антибіотика цієї групи окремо.

Чутливість *Streptococcus spp.* груп A, B, C та G до ванкомицину визначають за допомогою методу дисків, при чому проміжного результату чутливості при підвищеній експозиції за рекомендацією комітету EUCAST виявлено бути не може. Тобто, мікроорганізми даних груп визнача-

ють як резистентні чи чутливі у стандартній дозі до ванкомицину. Подібно до стафілококів, чутливість стрептококів груп A, B, C та G до макролідів азитроміцину, кліндаміцину та роксітроміцину визначають за чутливістю до еритроміцину. При виявленні індукційної резистентності серед стрептококів варто рекомендувати антибіотик лише для короткотривалої терапії неускладнених інфекцій шкіри та м'яких тканин, враховуючи ризик розвитку конститутивної резистентності. Чутливість *Streptococcus spp.* груп A, B, C та G до тетрациклінів визначається подібно до представників роду *Staphylococcus*. Крім цього чутливість стрептококів груп A, B, C та G до хлорамфеніколу та нітрофурантоїну у випадку тестування *S. agalactiae* може бути застосований диско-дифузійний метод з визначенням лише категорій резистентних та чутливих при стандартній експозиції.

Для скринінгу бета-лактамною резистентності *viridans* стрептококів використовують тест на чутливість до бензилпеніциліну. Штами, визначені такими, що не продукують бета-лактамазу вважають чутливими до всіх бета-лактамних агентів. В свою чергу, ізоляти, що виявляли стійкість до бензилпеніциліну варто тестувати щодо чутливості до кожного антибіотика окремо.

Серед фторхінолонів, моксіфлоксацин може бути використаний для лікування інфекційних ендокардитів, викликаних ротовими представниками *viridans Streptococcus spp.* Для визначення їх чутливості до моксіфлоксацину та скринінгу механізмів резистентності застосовують метод серійних розведень. У випадку негативного результату скринінгу резистентності збудника до даного антибіотика, ізолят називають «диким» чи «таким, що позбавлений механізмів резистентності до фторхінолонів», однак не чутливим до моксіфлоксацину.

Viridans стрептококи є резистентними до аміноглікозидів, тому аміноглікозидна монотерапія при лікуванні інфекцій викликаних ними є не ефективною. Однак, можливе їх поєднання з пеніцилінами чи глікопептидами для стрептококів без набутої високої резистентності до аміноглікозидів. В свою чергу, для скринінгу цієї набутої резистентності використовують тест на чутливість до гентаміцину методом серійних розведень. У разі визначення мінімальної інгібуючої концентрації гентаміцину нижче 128 мг/мл ізолят є диким для гентаміцину з низьким рівнем набутої резистентності і навпаки.

Нечутливі до ванкомицину штами *viridans Streptococcus spp.* визначають у край рідко і у випадку виявлення такого ізоляту має бути досліджений додатково та надісланий до референтної лабораторії. Дані стрептококи не є мішенню для макролідів та тетрациклінів, тому тестування чутливості до них не проводять.

Подібно до моксіфлоксацину, рифампіцин не має референтних значень чутливості для диско-дифузійного методу і може застосовуватися для

лікування ендокардитів, викликаних *viridans Streptococcus spp.* після скрінингу механізмів резистентності у методі серійних розведень. Знову ж таки, при негативному результаті скрінингу на резистентність штаму до рифампіцину ізолят називають «позбавленим рифампіцинової резистентності», проте не чутливим до нього (Табл. 1).

Таблиця 2
Перелік антибіотиків, рекомендованих для визначення чутливості представників родини *Enterobacteriaceae*

	Родина <i>Enterobacteriaceae</i>
Penicillins	Ampicillin
	Ampicillin-sulbactam
	Amoxicillin-clavulanic acid
	Temocillin
	Ticarcillin
	Mecillinam oral
	Piperacillin-tazobactam
	Piperacillin
Cephalosporins	Cefoxitin
	Ceftaroline
	Ceftobiprole
	Cfalexin
	Cefazolin
	Cefepime
	Cefexime
	Cefpodoxime
	Cefotaxime
	Ceftazidime
	Ceftibuten
	Ceftriaxone
	Cefuroxime
	Cefadroxil
Carbapenems	Doripenem
	Ertapenem
	Meropenem
	Imipenem
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin
	Levofloxacin
	Moxifloxacin
	Pefloxacin
	Oxfloxacin
	Norfloxacin
Aminoglycosides	Amicacin
	Gentamicin
	Tobramycin
Tetracyclines	Eravacycline
	Tigecycline
Miscellaneous	Chloramphenicol
	Fosfomicin
	Nitroxoline
	Nitrofurantoin
	Trimethoprim
Monobactams	Trimethoprim-sulfamethoxazole
	Aztreonam

Рекомендації комітету EUCAST щодо визначення чутливості *Enterococcus spp.* до антибіотиків суттєво відрізняються від інших грам-позитивних коків. Так, бензилпеніцилін не рекомендований для тестування взагалі, як і всі антибіотики цефалоспоринового ряду. Серед пеніцилінів визначають чутливість ентерококів виключно до ампіциліну, за результатами яких оцінюють чутливість до амоксициліну та піперациліну. Загалом, резистентність до ампіциліну у *E. faecalis* зустрічається дуже рідко, проте штами *E.*

faecium часто набувають до нього стійкості. Поряд з цим, черед карбапенесів рекомендовано визначати чутливість представників роду *Enterococcus* лише до іміпенему, при чому додавання бета-лактамазних інгібіторів не посилює протимікробних властивостей діючої речовини (Табл. 1).

Скрінінг чутливості ентерококів до фторхінолонів проводять шляхом визначення чутливості мікроорганізмів до норфлораксацину, за результатами якого роблять висновок про чутливість до ципрофлораксацину і левофлораксацину. Подібно до стрептококів, *Enterococcus spp.* можна використовувати при лікуванні ендокардитів, викликаних представниками цього роду, за умови негативного скрінингу на резистентність до фторхінолонів. В такому випадку ізолят не відносять до чутливих, а лише до таких, що уникли фторхінолонової резистентності. Принципові позиції визначення чутливості *Enterococcus spp.* до аміноглікозидів співпадають з описаними вище для *viridans Streptococcus spp.* Чутливість ентерококів до ванкомицину варто оцінювати не раніше 24 год. Інкубації. Ванкомицин чутливі ізоляти демонструють зону затримки росту з чіткими краями без будь-якого росту в середині самої зони. Якщо краї зони затримки росту стають нечіткими з наявністю колоній у самій зоні визначити результат стає важко, тому рекомендовано додаткове дослідження ПЛР для підтвердження, навіть якщо діаметр зони затримки росту відповідає референтним значенням. Макроліди та лінкозаміди не рекомендовані для тестування чутливості *Enterococcus spp.* (Табл. 1).

Серед тетрациклінів на сьогодні не визначають чутливість ентерококів до міноцикліну, тетрацикліну та доксицикліну. Згідно КЯ комітету EUCAST досліджують лише ераваціклін та тігециклін. Визначаючи чутливість до лінезоліду, варто зауважити відсутність I-категорії чутливості ентерококів до даного антибіотика.

У *Enterococcus spp.* не визначають чутливість до хлорамфеніколу, фосфоміцину, метронідазолу, стрептоміцину та рифампіцину. Лише у випадку неуспадненої інфекції сечо-статевої інфекції викликаній *E. faecalis*, збудник тестують щодо чутливості до нітрофурантоїну без можливості віднесення ізоляту до I-категорії чутливості.

Перелік пеніцилінів, чутливість до яких комітет EUCAST рекомендує визначати серед грам-негативних бактерій родини *Enterobacteriaceae*, дещо ширших порівняно з грам-позитивними коками. Так, варто проводити тестування чутливості ентеробактерій до ампіциліну, за результатами якого встановлюють чутливість до ампіциліну власне та амоксициліну. Варто відмітити, що віднесення ізолятів до I-категорії чутливості не можливе. Крім цього, використовують захищені пеніциліни: ампіцилін-сульбактам та амоксицилін-клавулат (Табл. 2) [7].

Деякі штами родини ентеробактерій продукують бета-лактамазу, проте можуть зберігати

чутливість до цефалоспоринових 3-4 покоління. З цього випливає, що присутність чи наявність бета-лактамази не впливає на категоризацію мікроорганізму за чутливістю до цефалоспоринових. Визначення цього ферменту у *Enterobacteriaceae spp.* має значення лише для громадського здоров'я та інфекційного контролю. Тому варто визначати чутливість до усіх антибіотиків цефалоспоринового ряду. Ізоляти, що проявляють чутливість до цефалексину та/чи цефадроксилу вважають відносять до I-категорії чутливості до цефазоліну.

Знову ж таки, здатність продукувати карбапенемазу не визначає резистентність енетробактерій до карбапенемів. Тому чутливість представників цієї родини визначають до всіх карбапенемів. З метою визначення наявності карбапенемази застосовують меропенемовий скринінг. Цікаво, що серед енетробактерій *Proteus spp.*, *Providencia spp.* та *Morganella spp.* проявляють знижену чутливість до іміпенему, тому потребують збільшення експозиції препарату. Деякі бета-лактамазпродукуючі *Enterobacteriaceae spp.* є чутливими до азтреонаму (Табл. 2).

Серед фторхінолонів визначення чутливості грамнегативних енетробактерій варто починати з ципрофлоксацину за виключенням *Salmonella spp.* Клінічно доведено, що навіть при відсутності резистентності ципрофлоксацин має низьку ефективність при системних інфекціях, викликаних цими збудниками. Це стосується переважно лікуванні черевного тифу, проте останнім часом з'являється все більше подібних клінічних випадків, пов'язаних з іншими представниками роду *Salmonella*. В свою чергу з метою скринінгу чутливості енетробактерій до фторхінолонів варто визначати їх чутливість до пefлоксацину з його вмістом у диску 5 мг (Табл. 2).

Згідно КЯ комітету EUCAST енетробактерії можна віднести лише до S- та R-категорій чутливості до аміноглікозидів, тобто не передбачається визначення I-категорії з підвищеною експозицією антибіотика. Проте, навіть при відсутності резистентності енетробактерій до амікацину, гентаміцину та тобраміцину варто враховувати, що аміноглікозиди в такому випадку призначають у комбінації з іншими агентами з метою посилення їх дії чи розширення протимікробного спектру.

Крім цього допускається визначення чутливості енетробактерій до хлорамфеніколу, нітросоліну, нітрофурантоїну та фосфоміцину з колістіном. Однак, при дослідженні впливу двох останніх рекомендовано використовувати метод подвійних серійних розведень у рідкому поживному середовищі.

Отже, сучасні підходи до визначення чутливості основних збудників одонтогенних інфекцій до антибіотиків базуються на глибоких наукових дослідженнях та ретельному аналізі клінічних випадків. Саме враховуючи постійну зміну спектру домінуючих збудників інфекцій та їх біологіч-

них властивостей стандарти визначення чутливості до протимікробних препаратів зазнали суттєвих змін в Україні та всьому світі в цілому.

Література

1. World Health Organization. Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey, 2015. [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/194460>
2. ACDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. [Internet]. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ant-threats-report-508.pdf>
3. ECDC. Antimicrobial Resistance: Tackling the Burden in the European Union. Briefing note for EU/EEA countries, 2019. [Internet]. Available from: <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>
4. WHO Regional Office for Europe and European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data. Executive Summary. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021: 1-5
5. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy "Pro zatverdzhennia metodichnykh vkazivok "Vyznachennia chutlivosti mikroorganizmiv do antybakterial'nykh preparativ" vid 05.04.2007 r. №167 [Order №167 of the Ministry of Public Health of Ukraine on "On Approval of Training Guidance "Assessment of sensitivity of microorganisms to antibiotics", April, 5, 2007]. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua> (Ukrainian).
6. CLSI. ISO/TC 212 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems. 2021. Available from: <https://clsi.org/standards/products/iso-documents/documents/iso16256-ed2e/>
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. European antimicrobial breakpoints. Basel: EUCAST, 2021. Available from: https://eucast.org/clinical_breakpoints/
8. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy "Pro vnesennia zmin do dodatka 4 do metodyky rozrobky ta vprovadzhennia medychnykh standartiv medychnoi dopomohy na zasadakh dokazovoi medytsyny" vid 26.09.2018. № 1752 [Order №1752 of the Ministry of Public Health of Ukraine on "On modification of appendix 4 to the Methodology of development and implementation of medical standards of medical care on the basis of evidence-based medicine", September, 26, 2018. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua> (Ukrainian).
9. Rozporiadzhennia Kabinetu Ministriv Ukrainy "Pro zatverdzhennia natsionalnogo planu dii shchodo borot'by zi stiikistiu do protymikrobnykh preparativ" vid 06.03.2019 r. № 116-p. [Order №116-p of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On approval of the National Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance", March, 6, 2019. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/116-2019-%D1%80#Text> (Ukrainian).
10. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy "Pro vnesennia zminy do Metodichnykh vkazivok z mikrobiologichnoi diagnostyky meningokokovoi infektsii ta kh bakterial'nykh meningitiv i vyznannya takymy, shcho vratyly chynnist', deiakyykh nakaziv Ministerstva okhorony zdorovia" vid 03.11.21 r. № 2415 [Order №2415 "On Amendments to the Guidelines for Microbiological Diagnosis of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis and Recognition of Certain Orders of the Ministry of Health of Ukraine as Repealed", November, 3, 2021. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-03112021-2415-pro-vnesennja-zmini-do-metodichnih-vkazivok-z-mikrobiologichnoi-diaagnostiki-meningokokovoi-infektsii-ta-gnijnih-bakterialnih-meningitiv-i-viznannja-takimi-scho-vratylichinnist-dejakih> (Ukrainian)
11. Kounig VV, Avetikov DS, Kravchenko SB. Sovremennyy vzglyad na etiologiyu i patogenezu odontogennykh absstessov i flegmon chelyustno-litsevoy oblasti. [Modern view on the etiology and pathogenesis of odontogenic abscesses and phlegmon of the maxillofacial region]. Visnyk problem biologii i medytsyny. 2014; 2:79-83.
12. Lokes KP. Analiz prychny nezadovolnykh rezultativ likuvannia khvorykh iz hniino-zapalnymy protsesamy shchhelepno-lytsevoi dilianky [Analysis of the causes of unsatisfactory results of treatment of patients with purulent-inflammatory processes of the maxillofacial area]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2014; 4 (48): 20-23. (Ukrainian)
13. Dobrovolska O, Dobrovolskyi O, Dvornik V. Kharakteristika mikrobiotsenoza polosti rta u patsientov s polnym otsutstviem zubov do lecheniia I poslie vnutrikostnoi implantatsii [Characteristic of Microbiocenosis of the Oral Cavity in Patients with a Total Absence of Dentals Before Treatment and After Dental Implantation]. Science Review; 2019; 10(27): 26. (Russian)
14. Faustova MO, Nazarchuk OA, Ananieva MM, Protystreptokokova aktyvniit antybytykiv i antyseptykiv [Antistreptococcal activate antibiotics and antiseptics]. Aktual'ni problemy suchasnoyi

medytsyny: Visnyk Ukrainy'skoyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi. 2017; 2 (58):58. (Ukrainian)

15. Faustova MO, Ananieva MM, Basarab Ya O. Baktericidna ta fungicidna aktivnist yekstraktu proteflazidu shodo muzejnih shtamiv mikroorganizmiv Staphylococcus aureus ATCC 25923, Staphylococcus epidermidis ATCC 14990, Escherchia coli ATCC25922, Streptococcus faecalis ATCC 29212, Micrococcus luteus ATCC 4698, Candida albicans ATCC 10231 [Bactericidal and fungicidal activity of proteflazide extract against museum

strains of microorganisms Staphylococcus aureus ATCC 25923, Staphylococcus epidermidis ATCC 14990, Escherchia coli ATCC25922, Streptococcus faecalis ATCC 29212, Micrococcus luteus ATCC 4698, Candida albicans ATCC 10231]. Aktualni problemi suchasnoyi medicini: Visnik Ukrainy'skoyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi – Topical issues of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy. 2016; 4 (56, 3): 72–74. (Ukrainian)

Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ КОМИТЕТА EUCAST К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОДОНТОГЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ К АНТИБИОТИКАМ

Ананьева М.М., Фаустова М.А., Лобань Г.А., Чумак Ю.В.

Ключевые слова: комитет EUCAST, определение чувствительности, антибиотики, одонтогенные инфекции.

Введение. Приказ Министерства здравоохранения «Об утверждении методических указаний «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» от 05.04.2007 года № 167 был признан утратившим силу потому, что результаты, внесенные в вышеуказанный документ, существенно отличались как от американских стандартов чувствительности CLSI 2021 года, так и европейских стандартов EUCAST. Это создало предпосылки для пересмотра нормативной базы в этой области и действий по ее обновлению и приведению в соответствие с мировыми стандартами. Целью работы было определить и систематизировать современные подходы к определению чувствительности основных возбудителей одонтогенных инфекций к антибиотикам в соответствии с действующими таблицами контроля качества EUCAST. **Результаты.** Микробиота пациентов в отделениях челюстно-лицевой хирургии представлена, как правило, ограниченным перечнем условно-патогенных микроорганизмов. Доминирующими среди них определяют *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и *Candida spp.* Однако, несмотря на устойчивый качественный состав микробиоты одонтогенных очагов инфекции их чувствительность к антибактериальным препаратам претерпевает существенные изменения и требует тщательного просмотра и постоянного мониторинга. В первую очередь комитет EUCAST с 2019 года изменил определение категорий чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, согласно которым понятие «умеренно-чувствительный» был заменен термином «чувствительный при повышенной экспозиции», также введено понятие скрининговых тестов на чувствительность. **Выводы.** Современные подходы к определению чувствительности основных возбудителей одонтогенных инфекций к антибиотикам базируются на глубоких научных исследованиях и тщательном анализе клинических случаев. Именно учитывая постоянное изменение спектра доминирующих возбудителей инфекций и их биологических свойств стандарты определения чувствительности к противомикробным препаратам претерпели существенные изменения в Украине и во всем мире в целом.

Summary

CURRENT APPROACHES OF EUCAST COMMITTEE TO DETERMINING SUSCEPTIBILITY OF ODONTOGENIC INFECTIONS TO ANTIBIOTICS

Ananieva M.M., Faustova M.O., Loban' G.A., Chumak Yu.V.

Key words: EUCAST committee, susceptibility testing, antibiotics, odontogenic infections.

Introduction. Order of the Ministry of Health "On approval of guidelines "Determination of susceptibility of microorganisms to antibacterial drugs", dated 05.04.2007, № 167, was cancelled because the results included in the above document differed significantly from the American standards of sensitivity CLSI 2021, and European standards EUCAST of the same year. This created the preconditions for the revision of the regulatory framework in this area, its updating and bringing in line with international standards. The aim of this work is to identify and systematize modern approaches to determining the susceptibility of the main pathogens of odontogenic infections to antibiotics in accordance with current EUCAST quality control tables. **Results.** The microbiota of patients in the departments of maxillofacial surgery is usually represented by a limited list of opportunistic pathogens including *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.* and *Candida spp.* However, despite the stable quality of microbiota in odontogenic foci of infection, their sensitivity to antibacterials is subject to significant changes and requires careful review and constant monitoring. First of all, since 2019, the EUCAST Committee has changed the definition of categories of susceptibility of microorganisms to antibiotics, according to which the term "moderately sensitive" has been replaced by the term "sensitive to high exposure", and introduced the concept of screening for susceptibility testing. **Conclusion.** Thus, modern approaches to determining the susceptibility of major pathogens of odontogenic infections to antibiotics are based on in-depth research and careful analysis of clinical cases. Given the constant change in the spectrum of dominant pathogens and their biological properties, the standards for determining the sensitivity to antimicrobial drugs have undergone significant changes in Ukraine and around the world.