

Ванкомицинорезистентные клинические штаммы *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus aureus*

А. А. ЛЕБЕДЬКОВА, *О. Е. ХОХЛОВА,
Л. В. КОЛОМБЕТ, Н. Н. КАРЦЕВ

ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, *Оболensk, Россия*

Резюме

Ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE) представляют серьёзную угрозу для общественного здравоохранения в связи с их высокой устойчивостью к антибиотикам, способностью вызывать тяжёлые инфекции и рост смертности в связи с ограничением терапевтических возможностей. В связи с этим изучение молекулярно-генетических характеристик ванкомицинорезистентных штаммов приобретает особую актуальность. Метициллинорезистентный золотистый стафилококк (MRSA) является основным полирезистентным внутрибольничным патогеном. Ванкомицин по-прежнему остаётся золотым стандартом терапии инвазивных инфекций, вызванных MRSA наряду с некоторыми другими анти-MRSA препаратами, такими как тейкопланин, линезолид и даптомицин. Ранее к ванкомицинорезистентным MRSA (VRSA) относили штаммы с МПК ≥ 16 мкг/мл, однако у пациентов число случаев обусловленных такими штаммами всё ещё ограничено. С клинической точки зрения ванкомицин становится менее эффективным в отношении инфекций, вызванных штаммами MRSA с МПК к ванкомицину $\geq 1,5$ –2 мкг/мл. Выделяют категории штаммов *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA) и гетерогенной чувствительностью к ванкомицину VISA (hVISA), как правило, относящиеся к HA-MRSA, часть из которых на сегодняшний день отнесены EUCAST к ванкомицинорезистентным.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; клинические штаммы бактерий; ванкомицинорезистентные энтерококки; ванкомицинорезистентный золотистый стафилококк

Для цитирования: Лебедькова А. А., Хохлова О. Е., Коломбет Л. В., Карцев Н. Н. Ванкомицинорезистентные клинические штаммы *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus aureus*. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (11–12): 75–91. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-11-12-75-91>. EDN: PHZICT.

Vancomycin-Resistant Clinical Strains of *Enterococcus* spp. and *Staphylococcus aureus*

ALEXANDRA A. LEBEDKOVA, *OLGA E. KHOKHLOVA,
LYUBOV V. KOLOMBET, NIKOLAY N. KARTSEV

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor, *Obolensk, Russia*

Abstract

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) pose a serious public health threat due to their high antibiotic resistance, ability to cause severe infections, and increased mortality due to limited therapeutic options. Therefore, studying the molecular genetic characteristics of vancomycin-resistant strains is particularly important. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a major multidrug-resistant nosocomial pathogen. Regarding chemotherapy against invasive MRSA infections, vancomycin still remains a gold standard, in addition to some other anti-MRSA agents, such as teicoplanin, linezolid, and daptomycin. Previously, vancomycin-resistant MRSA (VRSA) was defined as strains with an MICs ≥ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$; however, the number of cases caused by these strains in patients remains limited. Clinically, infections from strains with MICs of ≥ 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, even with albeit susceptible MICs (≤ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$), respond poorly to vancomycin. Some of those bacteria have been bacteriologically characterized as vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) and heterogeneous VISA (hVISA), generally with HA-MRSA genetic backgrounds, which are currently classified by EUCAST as vancomycin-resistant.

Keywords: antibiotic resistance; clinical bacterial strains; vancomycin-resistant enterococci; vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*

For citation: Lebedkova A. A., Khokhlova O. E., Kolombet L. V., Kartsev N. N. Vancomycin-resistant clinical strains of *Enterococcus* spp. and *Staphylococcus aureus*. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (11–12): 75–91. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-11-12-75-91>. EDN: PHZICT. (in Russian)

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: khokhlovaol@mail.ru



EDN: PHZICT

*Correspondence to:
E-mail: khokhlovaol@mail.ru



Введение. Общие сведения, клиническое значение штаммов *Enterococcus* spp. и метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus*

Микроорганизмы, относящиеся к роду *Enterococcus* являются условно-патогенными возбудителями различных инфекционных заболеваний, развивающихся как в условиях стационаров, так и за их пределами. Такие микроорганизмы, характеризующиеся устойчивостью к антимикробным химиопрепаратам, особенно к гликопептидам, рассцениваются как угрозу общественному здоровью. Так, Всемирная организация здравоохранения в 2024 г. включила ванкомицинорезистентные штаммы *Enterococcus faecium* в лист приоритетных патогенов [1].

Энтерококки относятся к представителям нормальной микрофлоры тела человека и животных, однако могут выделяться из разнообразных объектов окружающей среды [2]. Определённый период времени энтерококки относили к категории комменсальных микроорганизмов, затем их стали рассматривать в качестве потенциальных этиологических агентов разных инфекционных осложнений, в т. ч. жизнеугрожающих [3, 4]. Эти микроорганизмы в госпитальных условиях могут способствовать развитию нозокомиальных инфекций тяжёлого течения, включая инфекции кровотока, а также способны формировать биоплёнки на катетерах и различных имплантируемых устройствах [2, 5, 6]. Кроме того, энтерококки являются возбудителями инфекционного эндокардита и других внебольничных инфекций. *Enterococcus* spp. обладают природной резистентностью к препаратам, принадлежащим к разным классам антибиотиков, в том числе цефалоспорином и аминогликозидам [2, 3].

Инфекционные осложнения, вызванные энтерококками встречаются в различных клинических ситуациях, что приводит к увеличению смертности. Частота возникновения энтерококковых осложнений составляет 9,8% среди всех случаев. Энтерококковый эндокардит приводит к симптомам подострой сердечной недостаточности, которые вызывают смерть на 9–15% случаев чаще, чем другие типы инфекционного эндокардита. Менингит, обусловленный энтерококками, достаточно редкий инфекционный процесс (4%), который развивается у пациентов с сахарным диабетом, почечной недостаточностью или у лиц с иммунодефицитами. У пациентов с циррозом и диализом, наблюдаются высокие показатели смертности и септицемии от перитонита, вызванного энтерококками, а также инфекций таза и мягких тканей [7]. Одним из ключевых факторов риска развития инфекций

кровотока, обусловленных VRE, является предыдущая колонизация VRE. Как описано ранее, пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями подвержены повышенному риску колонизации VRE.

Ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE) были определены Центрами по контролю и профилактике заболеваний как серьёзная угроза, приводящая, по меньшей мере, к 5400 предполагаемым смертям и более чем к 500 млн долларов дополнительных расходов на здравоохранение ежегодно по состоянию на 2017 г. [8].

Исследования показали, что распространённость VRE в Азии составила 8,1% (95% ДИ 7–9; $I^2=93,79\%$; $p < 0,001$). Устойчивость к ванкомицину была выше среди штаммов *E. faecium* по сравнению со штаммами *E. faecalis* (22,4 против 3,7%). Среди различных регионов Азии наибольшая распространённость VRE была обнаружена в Западной Азии, а наименьшая — в Юго-Восточной Азии. Более того, частота VRE была выше, чем в большинстве европейских стран, и ниже, чем в США [9].

Согласно отчётам центра по национальному надзору, устойчивость к ванкомицину клинических изолятов *Enterococcus faecium* ниже 1% в голландских больницах, тогда как в немецких больницах присутствуют тенденции к её росту (22,3%). При этом распространённость VRE в Европе удвоилась с 2015 по 2019 гг. [10]. Согласно этому отчёту, рост резистентности к ванкомицину был зарегистрирован по всей Европе из-за растущей распространённости резистентных к ванкомицину *E. faecium* (VREfm) [10].

Хотя резистентность к гликопептидам встречается как у *E. faecalis*, так и у *E. faecium*, она преимущественно связана с *E. faecium*. Показатели резистентности к ванкомицину на уровне 40% выявлены у штаммов *E. faecium* во многих странах, включая Австралию, США и части Европы. Для сравнения, показатели резистентности к ванкомицину у изолятов *E. faecalis* составляют 5% в тех же странах. Рост резистентности к ванкомицину у *E. faecium* был связан с рядом факторов, включая колонизацию пациентов, загрязнённую больничную среду, давление выбора антибиотиков и неадекватные стратегии профилактики и контроля внутрибольничных инфекций [11].

Устойчивость к ванкомицину *E. faecium* была впервые выявлена в Соединённых Штатах в 1980-х гг., при этом уровень ванкомицинорезистентности в 2001 г. составил 60,0% с его увеличением до 80,7% в 2010 г. Соединённые Штаты остаются одной из стран с самыми высокими показателями VREfm инфекций кровотока в мире. Наблюдалось снижение устойчивости к ванкомицину среди изолятов *E. faecium* с течением времени: с 79,6% в 2010–2011 гг. до 62,8% в 2018–2019 гг.

Уровень резистентности к ванкомицину среди *E. faecalis* (МПК 0,4 мг/мл) в Соединённых Штатах снизился с 4,5% (с 2010 по 2011 гг.) до 2,2% (с 2018 по 2019 гг.). В 2018–2019 гг. *vanA* являлся наиболее распространённым среди VREfm, вызвавших инфекции кровотока (93,9%), при этом фенотип *vanB* был выявлен в 6,1% случаев инфицирования [11].

Кроме того, как в голландских, так и в немецких больницах было выявлено, что молекулярная эпидемиология VRE сместилась с преобладания генов ванкомицинрезистентности *vanA* в сторону *vanB* за эти годы. Устойчивость к ванкомицину объясняется приобретением генных кластеров, которые изменяют природу предшественников пептидогликана, на сегодняшний день было идентифицировано девять различных генных кластеров: *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM*, *vanN* [12]. Однако *vanA* и *vanB* являются основными циркулирующими генными кластерами, выявляемыми при колонизации и инфекциях человека VRE как в Европе, так и во всём мире [12].

Энтерококки могут приобретать устойчивость к антибиотикам путём спорадических хромосомных мутаций или экзогенного обмена генами, помимо того, что они обладают устойчивостью ко многим антибиотикам, таким как цефалоспорины, триметоприм–сульфаметоксазол и линкозамиды [12]. Устойчивость к гликопептидам остаётся одним из наиболее важных приобретённых фенотипов резистентности у энтерококков. Это происходит посредством приобретения переносимых плазмид, несущих ген *van*, который кодирует модификацию первичного сайта связывания D-аланин-D-аланин гликопептидов [11]. Генотип *vanA* связан с высоким уровнем устойчивости к ванкомицину и тейкопланину, в то время как при наличии *vanB* штаммы сохраняют восприимчивость к тейкопланину. Перенос оперона *vanB* из анаэробной флоры в штаммы энтерококков, восприимчивых к гликопептидам, в кишечнике человека считается движущей силой появления *vanB* VRE. Пока неизвестно, где находится естественный резервуар оперона *vanA*. Недавно были зарегистрированы штаммы ванкомицин-вариабельных энтерококков (VVE), которые являются штаммами *E. faecium*, которые при тестировании фенотипически восприимчивы к ванкомицину, но содержат ген *vanA* или *vanB*. Такие штаммы могут представлять диагностическую проблему для лаборатории и не идентифицируются на обычно используемых хромогенных скрининговых средах. Таким образом, диагностическим лабораториям необходимо выполнять молекулярные методы для обнаружения генов *vanA* и *vanB* у всех инвазивных изолятов *E. faecalis* или *E. faecium* [11].

Доступность проведения полногеномного секвенирования привела к дальнейшему про-

грессу в понимании динамики популяции энтерококков и распространения VRE. В отношении штаммов *E. faecalis* ранее при проведении мультилокусного типирования последовательностей (MLST) описали разнообразие типов последовательностей без особой специфичности хозяина, поскольку как человеческие, так и животные изоляты имели равномерное распределение среди идентифицированных клональных комплексов [13]. Эти исследования также определили рекомбинацию как важный фактор эволюции и структуры популяции *E. faecalis*, и, в отличие от *E. faecium*, не указали на возникновение конкретной адаптированной к больнице линии, хотя некоторые ассоциированные с больницей клональные кластеры с большей вероятностью несли детерминанты резистентности. Первоначальные геномные исследования, хотя и ограниченные числом изученных изолятов, подтвердили наблюдения, что у *E. faecalis* отсутствует чёткое разделение на адаптированные к больницам клады. Напротив, более масштабное исследование 515 изолятов, в первую очередь из Великобритании и Соединённых Штатов, выявило три отдельные линии (названные L1, L2 и L3), которые, как постулировали авторы, могут представлять больничные линии *E. faecalis* [14]. Примерно 90% ванкомициноустойчивых *E. faecalis*, выявленных в исследовании, сгруппировались в одну из этих трёх линий, хотя сами линии представляли собой смесь ванкомициноустойчивых и восприимчивых изолятов. Штаммы, принадлежащие к L1–L3, также имели детерминанты устойчивости к аминогликозидам, хлорамфениколу, макролидам и тетрациклину по сравнению с изолятами, не относящимся к этим линиям. Для надёжного установления существования больничных адаптированных линий *E. faecalis* потребуются дальнейшие исследования с большим числом географически разнообразных изолятов [13].

Структура популяции штаммов *E. faecium* определена более чётко, вероятно, из-за важности ванкомициноустойчивых *E. faecium* как патогенов, связанных со здравоохранением и исследований по отслеживанию их распространения. Типирование *E. faecium* с использованием MLST показало, что ряд штаммов, вызвавших инфекции, связанные со здравоохранением, сформировали родственную группу под названием CC17, хотя эволюционные связи было трудно определить из-за высоких скоростей рекомбинации [13]. Первоначальные геномные исследования подтвердили разделение штаммов *E. faecium* на две отдельные линии: адаптированные к больнице клады А и человеческую комменсальную кладу В [15]. Исследователи описали дальнейшее разделение изолятов клады А на эпидемические больничные изоляты (клада А1) и штаммы животного про-

исхождения (клада A2) и с помощью молекулярных методов установили, что это разделение произошло примерно 80 лет назад или примерно в то время, когда антибиотики были введены в клиническую практику [13]. Исследование в Великобритании, включающее более 1400 геномов штаммов *E. faecium*, выделенных от сельскохозяйственных животных, из сточных вод и из биологического материала людей, подтвердило разделение на человеческие комменсальные, связанные с животными и связанные с больницами клоды, и авторы отметили ограниченный перенос генов и детерминант резистентности между штаммами человеческого и домашнего происхождения [16]. Штаммы, выделенные на очистных сооружениях, принадлежали ко всем трём группам, подчёркивая возможность взаимодействия между штаммами и переноса генов в этой обстановке [13].

Staphylococcus aureus — актуальный возбудитель инфекционных заболеваний, являющийся одним из основных патогенов человека, вызывающих значительный уровень заболеваемости и смертности во всём мире [17]. Инфекции, вызванные *S. aureus*, варьируются от неинвазивных заболеваний, таких как инфекции кожи и мягких тканей, до жизнеугрожающих состояний, таких как остеомиелит, эндокардит и сепсис [18, 19].

В последнее время проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), имеет огромное значение для стран всего мира. Данный факт обусловлен значимым увеличением количества успешных госпитальных штаммов микроорганизмов, которые обладают устойчивостью к антимикробным химиопрепаратам, в т. ч. резервного ряда. Несмотря на значительный недоучёт такого рода инфекций в стационарах Российской Федерации, ежегодно регистрируется около 30 тыс. случаев ИСМП с экономическим ущербом более 5 млрд рублей ежегодно. В структуре возбудителей ИСМП существенную роль играют микроорганизмы рода *Staphylococcus*, при этом наиболее широким арсеналом факторов вирулентности обладает *S. aureus*. Эпидемиологическая ситуация усугубляется широким распространением в условиях стационаров, а также появлением и за их пределами, клинических штаммов *S. aureus*, резистентных к оксациллину/метициллину (ORSA или MRSA). Эпидемиологически успешные штаммы MRSA вызывают широкий перечень разнообразных клинических форм ИСМП, включая наиболее жизнеугрожающие инфекции, при которых требуется длительное и дорогостоящее лечение, например, инфекции кровотока, синдром септического шока, пневмония, септический артрит, остеомиелит и другие [20].

Установлено, что увеличение встречаемости ИСМП, наблюдаемое в различных странах мира, связано с распространением эпидемиологически

успешных штаммов MRSA, относящихся к клональным линиям, в т. ч. способным продуцировать суперантигены — пирогенные токсины, обеспечивающие подавление иммунной системы [20].

Смертность от инфекций, вызываемых *S. aureus*, сохраняется на достаточно высоком уровне. Это подтверждается исследованием из более двухсот стран мира, в котором приведена статистика летальности от инфекционных заболеваний в 2019 г. [21]. В работе анализировали 343 млн пациентов со всех континентов, из которых ~7,7 млн умерли от инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными патогенами. На первом месте по летальности среди взрослых пациентов был *S. aureus*, который обусловил более 1 млн смертей с самым высоким показателем летальности в 135 странах мира. При этом тяжёлым инфекционным осложнением является стафилококковая бактериемия; частота выявления бактериемий, вызванных *S. aureus*, в среднем составляет от 10 до 30 случаев на 100000 населения [22]. К категории лиц с высоким риском развития стафилококковых бактериемий относятся дети первого года жизни, а также лица пожилого возраста, пациенты с различными иммунодефицитами, инъекционные наркоманы и пациенты, находящиеся на гемодиализе [23]. Установлено, что более высокие показатели смертности наблюдаются при неустановленном очаге инфекционного процесса (22–48%), инфекционном эндокардите (25–60%), пневмониях (39–67%). В метаанализе изучены клинические данные более 530000 пациентов со стафилококковыми бактериемиями за 1991–2021 гг. из различных стран мира, установлено, что средняя общая летальность составляла 18% [24].

В 2024 г. Всемирная организация здравоохранения включила MRSA в лист приоритетных патогенов, т. к. они являются одними из ведущих полирезистентных возбудителей ИСМП во многих странах мира. В Российской Федерации отсутствует статистический учёт инфекционных заболеваний, обусловленных MRSA, однако по результатам многоцентровых исследований, доля MRSA в стационарах колеблется от 0 до 89%. Наиболее часто MRSA выделяют в ожоговых отделениях, в отделениях реанимации и интенсивной терапии, травматологии и хирургии и др. Основной причиной данной закономерности называют наличие большого количества пациентов, у которых имеются нарушения целостности кожных покровов и повреждения иммунологических барьеров, при этом нередко местом локализации такого рода инфекций выступают ожоговые и послеоперационные раны, а также дыхательные пути. Первичные и вторичные инфекции кровотока выявляют у порядка 20% больных с инфекционными осложнениями, при этом при инфицировании MRSA больных

с ожоговыми поражениями частота инфекций кровотока увеличивается до 50%. Одними из важных факторов, которые способствуют появлению инфекций кровотока, обусловленных MRSA, является наличие установленного центрального венозного катетера, а также анемия, гипотермия, длительное бактерионосительство. Попадание MRSA в системный кровоток с последующим развитием инфекций кровотока значительно увеличивает вероятность фатального исхода [20].

Для штаммов MRSA характерна клональная принадлежность, при этом среди HA-MRSA наиболее распространёнными генетическими линиями являются ST239, ST5, ST22, ST228, ST8, а среди CA-MRSA доминируют ST8, ST80, ST59, ST30 [25]. Наиболее успешными клонами, связанными с животноводством (LA-MRSA), являются ST398, ST97. Установлено, что ST8-USA300 произошёл от Европейских вариантов *S. aureus* в начале XX века. ST239 HA-MRSA является одним из самых успешных клонов, появился в 1930–1950 гг. вследствие процессов рекомбинации — приобретения ST8 фрагмента генома ST30. Доминирующий на территории Европы клон CA-MRSA ST80 имеет Африканское происхождение.

До недавнего времени ванкомицин являлся препаратом выбора в лечении инфекционных заболеваний, обусловленных MRSA *E. faecium*. В последние десятилетия регистрируется рост доли нечувствительных к нему штаммов, причём в отдельных больницах и странах этот показатель достигает весьма внушительных цифр [26].

Анализ клинических данных более 1300 пациентов с бактериемиями, с полногеномным секвенированием изолятов *S. aureus* с последующим анализом результатов с помощью алгоритмов машинного обучения позволил выявить связь между неблагоприятными исходами и сниженной чувствительностью к ванкомицину, обусловленной мутациями как в известных генах, ассоциированных с устойчивостью к ванкомицину (*mprF*, *walK*), так новых — аспараткиназе (*thrD*) и «выключателе» рибосом, участвующем в SOS-ответе (*rsfS*) [27].

Эпидемиология клинических штаммов *Enterococcus spp.* и MRSA, распространение основных клонов и линий в мире

Первые сообщения об изоляции энтерококков, устойчивых к ванкомицину, появились в Европе в 1986 г., в США — в 1987 г. [28, 29], в России — в 2004 г. [30]. В Европе увеличилась доля ванкомицинорезистентных *E. faecium*, например, в госпиталях Германии их доля возросла с 11,2% в 2014 до 26,1% в 2017. В Китае доля ванкомици-

норезистентных *E. faecium* в 2023 г. составила 3,2% [31]. Таким образом, помимо высокой стоимости лечения инфекций, вызванных VRE, в США и европейских странах сообщается о высокой смертности, обусловленной такими штаммами и увеличения риска развития осложнений [32].

Первый штамм, относящийся к VRE и выделенный в России, являлся *Enterococcus gallinarum* и имел два гена устойчивости — *vanB*, *vanC1* с показателями МПК ванкомицина — 128 мкг/мл. Данный штамм *E. gallinarum* был изолирован из крови госпитализированного больного с острым лейкозом, находящегося на лечении в НМИЦ гематологии (г. Москва). В 2005 г. в НМИЦ гематологии был выделен из гемокультуры штамм *E. faecium*, имеющий ген резистентности *vanA*, значение МПК ванкомицина составило 512 мкг/мл [32]. Позднее появились сообщения из других центров России о выделении VRE [33, 34]. Более детальное исследование, включавшее генотипирование и мультилокусное секвенирование первых VRE *E. faecium* из двух гематологических центров Москвы, подтвердило их принадлежность к популяции эпидемических штаммов клонального комплекса *E. faecium* 17 (clonal complex 17). Исследуемые 16 VRE *E. faecium* принадлежали к трём сиквенс-типам (ST) — ST202 ($n=11$), ST18 ($n=3$) и ST262 ($n=2$) [30]. Структура популяции *E. faecalis* включает в себя множество сиквенс-типов (ST) и клональных комплексов (CC) [35, 36]. Принадлежность энтерококков к CC2, CC16, CC87, ST9, ST40 ассоциируется с повышенной вирулентностью, устойчивостью к АБП и риском распространения их в больничной среде [37, 38].

В ряде Европейских стран выявлен рост устойчивости к ванкомицину, обусловленный типом *vanB* и доминированием нескольких генотипов штаммов — ST192, ST117, ST71, ST469 и ST80, ST1065. Например, в крупном стационаре Германии, в период с 2016 по 2019 гг., выявлена крупнейшая вспышка (около 2900 пациентов), вызванная VRE и длившаяся более трёх лет; эта вспышка была вызвана новым и до того времени неизвестным генотипом ST80/ST1013 (*vanB*), который позже был заменён другими генотипами. Распространение VRE продемонстрировало ряд особенностей: показатели распространённости среди соседних стран были и остаются очень разными; рост резистентности типа *vanB* в Германии за последние десять лет не был отражён в соседних странах, и широко распространённые варианты VRE, такие как ванкомициноварибельные энтерококки, широко распространённые в Дании и ST796 VRE, широко распространённые в Австралии и Швейцарии, до сих пор не были обнаружены в Германии [39]. Некоторые скандинавские страны столкнулись с VRE с переменной экспрессией устойчивости к ванкомицину (VVE; анало-

гично «скрытой устойчивости к ванкомицину»), что затрудняет надлежащую диагностику. Явление VVE также может принимать более крупные масштабы, как было продемонстрировано расширением штамма VVE типа ST1421/CT1134 в районе Большого Копенгагена в последние годы [39].

Разработка и широкое использование методов молекулярного типирования позволили идентифицировать различные клоны MRSA и их распространение по всему миру. Установлено, что подавляющее большинство изолятов MRSA (88% штаммов), собранных в мире, принадлежали к 11 клональным комплексам (CC). Изоляты MRSA принадлежат к клональным комплексам: CC1, CC5, CC8, CC239, CC9, CC12, CC15, CC22, CC30, CC45, CC51/121, наиболее распространёнными из которых являются CC5, CC8 и CC30. Эти различные стафилококковые линии со временем эволюционировали, накапливая изменения структуры генома, что влияло на экспрессию и функцию генов, и, возможно, самое важное, приобретали новые генетические элементы через горизонтальный перенос генов. Инфекции MRSA были впервые обнаружены в больницах и были названы MRSA инфекциями, связанными с медицинской помощью (Hospital-Acquired или Health-care-Associated MRSA — HA-MRSA). Появившись в 1961 г., HA-MRSA распространились в различных стационарах всего мира. В большинстве стационаров распространены только один или два доминирующих клона. Одним из распространённых HA-MRSA во всём мире является клон CC8 ST239 SCCmecIII, который также обозначается как Бразильский клон, Венгерский клон, Венский клон, UK-EMRSA-1, -4, -7, -9 или -11, Ирландский 34 фенотип III, Ирландский AR01, -09, -44 и -23, Австралийский эпидемический MRSA-2 и -3, Канадский MRSA-3 или -6 [40]. Клон CC239-MRSA-III, возможно, один из давно циркулирующих в мире пандемических MRSA, ставший повсеместно распространённым в разных частях мира. Есть множество сообщений о распространении CC239-MRSA-III во многих европейских странах, на территории Средиземного моря и Ближнего Востока, выделены в странах Азии, в странах Африки и др. Вариант ST239 был также одним из наиболее распространённых HA-MRSA в России. По результатам генотипирования штаммов MRSA, изолированных от госпитализированных взрослых и детей в российских стационарах с различными нозологиями, установлено преобладание ST239 *spa* t037 и t030 SCCmec III.

С появлением инфекций, вызванных штаммами MRSA, резистентность которых сформировалась во внебольничных условиях у пациентов, которые не имели факторов риска колонизации госпитальными штаммами, был введён термин community-associated methicillin-resistant *S. aureus*

(CA-MRSA). В течение нескольких лет после появления CA-MRSA во всём мире наблюдалось распространение ряда различных географически отличающихся генетических линий, включающих клон Юго-Западной части Тихого океана ST30 SCCmecIV, распространённый в Восточной Азии и Океании; клон USA 400 ST1 SCCmecIV; клон USA300 ST8 SCCmecIV, распространённый в США; Европейский вариант клона CAMRSA ST80 SCCmecIV распространён в Европе, Северной Африке и на Ближнем Востоке. Таким образом, CA-MRSA в основном принадлежат к клональным комплексам CC8 (ST8), CC30 (ST30), CC59, CC80 и CC93 [41]. Распространённой в мире линией CA-MRSA является ST8, к которой относится, например, клон USA300. К началу 2000-х гг. единственным клоном, распространённым на территории США являлся клон CA-MRSA USA300. Установили, что USA300 принадлежал к ST8, чаще всего *spa* типа t008 и содержал SCCmecIV, а также гены, кодирующие лейкоцидин Пантон-Валентина (PVL) и гены устойчивости к эритромицину.

Вирулентность *Enterococcus* spp. и MRSA, генетические детерминанты

В настоящее время установлено, что вирулентность энтерококков регулируется кодирующими генами, локализованными на островках патогенности (pathogenicity islands, PAI). Вирулентность *Enterococcus* spp. определяют ряд механизмов, лежащих в основе патогенеза соответствующих инфекционных заболеваний: способность к агрегации; способность к адгезии к различным белкам внеклеточного матрикса, в том числе тромбоспондину, лактоферрину и витронектину; способность к образованию биоплёнок и др. Проведённый ряд исследований выявил различные факторы вирулентности, лежащие в основе реализации механизмов патогенности инфекций, ассоциированных с *Enterococcus* spp., такие как гемолизин, желатиназа (*gelE*), гиалуронидаза (*hyl*), энтерококковый поверхностный белок (ESP), агрегативная субстанция (AGG, *asaI*), коллаген-связывающий белок (ACE, *acm*), капсульные полисахариды и углеводы клеточной стенки бактерий, внеклеточный супероксид *E. faecalis* антиген А (*efaA*), пили, ассоциированные с развитием эндокардита и образованием биоплёнки (*ebp*) [42–46].

Патогенетические механизмы видов рода *Enterococcus* зависят от двух основных поверхностных белков: Esp, который помогает формировать биоплёнку и вызывает инфекционный процесс мочевыводящих путей, а также EfaA и Ace, которые способствуют развитию инфекционного эндокардита и остеомиелита. Медицинские устройства инфицируются энтерококковыми

биооплёнками, которые улучшают их способность бороться с иммунной защитой и антибиотикотерапией. С помощью Esp и цитолизина энтерококки отключают активность нейтрофилов и макрофагов, чтобы избежать иммунного ответа. Цитолизин и две протеазы, а также желатиназа (GelE) и липазы вызывают повреждение тканей и образование биооплёнки. Патогенетически стратегии энтерококков помогают им обустраивать хронические инфекции [47].

Набор факторов вирулентности у штаммов *S. aureus* обширен, причём включает как структурные компоненты клетки, так и секретируемые продукты, играющие роль в патогенезе инфекционных заболеваний [48]. Вирулентность *S. aureus* значительно различается у разных штаммов вследствие наличия или отсутствия мигрирующих генетических элементов, содержащих гены, кодирующие токсинообразование, и других детерминант вирулентности. Серия основных токсинов, кодируемых генами, таких как альфа-токсин, присутствует практически во всех штаммах *S. aureus*. Особенность стафилококков заключается в том, что их фактор вирулентности может выполнять несколько функций в патогенезе, а также то, что множественные факторы вирулентности могут выполнять одну и ту же функцию. Регулирование экспрессии стафилококковых генов, кодирующих синтез факторов вирулентности, играет центральную роль в патогенезе [49].

Штаммы *S. aureus* имеют многочисленные поверхностные белки — «поверхностные компоненты микробной клетки, распознающие адгезивные матриксные молекулы», которые опосредуют тропность к клеткам тканей хозяина [50]. Поверхностные белки прикрепляются к молекулам коллагена, фибронектина, фибриногена и различных поверхностных белков, могут обеспечивать адгезию к одному и тому же компоненту клетки ткани хозяина [51]. Фенолорастворимые модулины (PSM α) в последнее время стали важными детерминантами вирулентности, которые способствуют провоспалительным процессам и лизису нейтрофилов, а также других клеток макроорганизма [52]. Аргинин катаболический мобильный элемент (ACME) — один из факторов вирулентности, присущий CA-MRSA, который может способствовать увеличению способности штаммов колонизировать кожу человека и поверхности слизистой оболочки [53]. Факторы, защищающие бактерии от действия системы иммунного ответа хозяина, учитывая их общую функциональную направленность, предлагают объединять в одну группу, охватив 38 таких факторов, описанных на сегодняшний день [54]. В эту группу включают и факторы, входящие в состав недавно охарактеризованного комплекса IEC (Immune evasion cluster) [55].

Резистентность *Enterococcus spp.* и MRSA к антимикробным химиопрепаратам, генетические детерминанты

Ванкомицин связывается с двумя концевыми остатками D-аланина пентапептидной части пептидогликана, ингибируя реакции трансгликозилирования и транспептидации и приводит к остановке синтеза клеточной стенки. Резистентность к ванкомицину возникает из-за изменения терминального D-Ala-D-Ala либо на D-Ala-D-Ser (низкий уровень резистентности, 7-кратное снижение связывания), либо на D-Ala-D-Lac (высокий уровень резистентности, 1000-кратное снижение связывания). Метаболические механизмы, необходимые для выполнения этой замены, закодированы в оперонах *van*, названных по соглашению в честь гена, кодирующего аминокислотную лигазу (например, *vanA*, *vanB*). Естественная резистентность среди энтерококков наблюдается у видов *E. gallinarum* и *E. casseliflavus*, которые несут опероны *vanC* (C1 и C2) на хромосоме и демонстрируют низкий уровень резистентности к гликопептидам (МПК 2–32 мкг/мл). Среди клинических изолятов преобладает приобретённая резистентность к ванкомицину из-за *vanA*, часто встречающаяся в составе транспозона Tn 1546 в ассоциации с плазмидами. Резистентность, опосредованная *vanB*, была связана с другим конъюгативным транспозоном Tn5382, иногда называемым Tn1549, и встречается реже среди клинических изолятов энтерококков, хотя географические различия циркулирующих клонов могут влиять на локальные частоты [56].

Кластеры генов, кодирующие резистентность к ванкомицину, распространены в природе, и источником генов *van*, идентифицированных в текущих энтерококковых изолятах, вероятно, являются почвенные бактерии рода *Paenibacillus*. Формирование VRE связывают с широким использованием гликопептида авопарцина в качестве стимулятора роста в животноводстве. В США авопарцин не был одобрен для использования в сельском хозяйстве, и VRE были в основном ограничены больничными условиями, без широкого распространения среди здоровых людей или скота. После запрета использования авопарцина в 1995 г. в Европе частота VRE, выделенных от животных снизилась, при этом данные из Дании показывают снижение у кур с пикового значения 72,7% во время запрета до 5,8% в 2000 г. Напротив, в больницах США показатели устойчивости к ванкомицину оставались относительно стабильными, примерно 80% и 7–10% изолятов *E. faecium* и *E. faecalis* были зарегистрированы как устойчивые соответственно; хотя общее число инфекций,

вызванных VRE, снизилось с 2012 по 2017 гг., это, скорее всего, является результатом мер по контролю инфекций [56].

Хорошо известно, что устойчивость, кодируемая *vanA*, в основном локализована в плазмиде, тогда как *vanB* в основном находится на мобильных хромосомных элементах. Таким образом, оба варианта допускают горизонтальный перенос резистентности. В настоящее время опубликованы первые исследования, в которых используются сравнения геномов для изучения роли горизонтального переноса генов в передаче резистентности к ванкомицину типов *vanA* и *vanB* в условиях вспышек и на уровне популяции. Важно уделять больше внимания этому аспекту в исследованиях, чтобы лучше понять роль горизонтального распространения резистентности к ванкомицину в целом [39].

Исследования ранних изолятов из США, имеющих *vanB*, показали, что они отличались от *vanB* VRE, которые распространены в настоящее время. Общий состав элемента *vanB* ранних штаммов США представлял собой тип *vanB1*, встроенный в транспозон *Tn1547*, тогда как в настоящее время подавляющее большинство мировых изолятов *vanB* содержат *vanB2*, локализованный в интегративном и конъюгативном элементе (ICE) типа *Tn1549/Tn5382*. Ранние изоляты *vanB* в США, как правило, не обладали способностью передавать элемент *vanB*, в отличие от современных новых изолятов *vanB* [39]. Возможность горизонтального переноса детерминант ванкомицинорезистентности *vanB* среди энтерококков связана с транспозонами *Tn1547*, *Tn5382* и *Tn1549*, содержащими оперон *vanB*, при этом в гене *vanB* существует три варианта (*vanB1*, *vanB2* и *vanB3*), связанных с устойчивостью к ванкомицину [57].

Наиболее значимой характеристикой энтерококков является чувствительность их к ограниченному числу противомикробных препаратов, особенно это проявляется у *E. faecium*. Кроме наличия ограниченного числа потенциально активных антибиотиков, следует отметить формирование приобретённой резистентности у энтерококков, и это, прежде всего, касается *E. faecium*. Для штаммов *Enterococcus* spp. характерны межвидовые различия в чувствительности к противомикробным препаратам. У изолятов *E. faecium* преобладают гены резистентности к ванкомицину *vanA* над генами *vanB*. Изоляты *E. faecium*, несущие гены *vanB*, чувствительны к другому гликопептидному антибиотику — тейкопланину, в отличие от ванкомицина. К настоящему времени описано 9 фенотипов энтерококков, устойчивых к гликопептидным антибиотикам *vanA*, *B*, *C*, *D*, *E*, *G*, *L*, *M*, *N*), причём сообщения о последних трёх фенотипах (*vanL*, *M*, *N*) были представлены в 2008 г. и позднее.

Наибольшее клиническое значение отводится фенотипу *vanA*, который преобладает у *E. faecium* и для него характерны высокие значения МПК ванкомицина и тейкопланина. Частота обнаружения других видов *Enterococcus* spp., устойчивых к ванкомицину, регистрируется существенно реже [21].

Устойчивость к даптомицину может возникнуть среди штаммов *E. faecalis* и у *E. faecium*, объединяющие черты устойчивости к даптомицину включают два набора мутаций, которые работают совместно, чтобы вызвать высокую устойчивость к антибиотику. Первая включает изменения в двухкомпонентных сигнальных системах, которые активируют реакцию клеточной оболочки на стресс (вызывая толерантность к антибиотику), в то время как вторая изменяет ферменты, важные для метаболизма фосфолипидов, и приводит к полному фенотипу устойчивости. У *E. faecalis* эти изменения приводят к перераспределению мембранных фосфолипидных микродоменов от перегородки деления, потенциально как тактика «отвлечения» для защиты чувствительного биосинтетического аппарата, расположенного в перегородке, где происходит деление клетки. В *E. faecium* существенные изменения в архитектуре мембраны не наблюдаются, вместо этого мутации, связанные с устойчивостью, по-видимому, влияют на заряд поверхности клетки, аналогично механизму «отталкивания», предложенному для *S. aureus*. На сегодняшний день в устойчивости к даптомицину энтерококков вовлечены три основные двухкомпонентные регуляторные системы, включая *LiaFSR*, *YucFG* и *YxdJK* [56].

Используя секвенирование всего генома в различных штаммах *E. faecium*, устойчивых к даптомицину клинического происхождения, оперон *LiaFSR* (для антибиотиков, взаимодействующих с липидом II) был вовлечён в качестве основного пути, связанного с устойчивостью. В присутствии стресса клеточной мембраны *LiaS* активирует систему, фосфорилируя *LiaR*, что вызывает олигомеризацию и увеличивает его сродство к связыванию ДНК выше целевых генов. Устойчивость к даптомицину связана с мутациями, приводящими к изменениям в *LiaR*, которые имитируют фосфорилирование, или изменениями *LiaF*, которые, по-видимому, активируют систему. Клинически эти изменения могут иметь важные последствия, поскольку они могут привести к толерантности (отсутствию уничтожения бактерий, даже при 5×МПК даптомицина) [56].

Критическим среди генов, регулируемых *LiaR*, является оперон, кодирующий три белка, *LiaXYZ*, из которых *LiaX* находится в центре ответа энтерококков на стресс. *LiaX* обладает двумя предсказываемыми доменами — N-концевым α -спиральным доменом, способным связывать даптомицин и человеческий кателицидин LL-37, и C-концевым

доменом β-складчатых листов, который, по-видимому, выполняет регуляторную функцию. Мутация со сдвигом рамки считывания, приводящая к преждевременному укорочению С-концевого домена LiaX, полученного из экспериментальной эволюционной модели устойчивости к даптомицину у *E. faecalis*, была достаточна для активации ответа LiaFSR, перераспределения фосфолипидных микродоменов и повышения вирулентности [56].

Все энтерококки имеют ожидаемый фенотип устойчивости практически ко всем цефалоспорином (цефтаролин и цефтобипрол обладают активностью против *E. faecalis*), антистафилококковым пенициллинам, азтреонаму, темоциллину, полимиксину В/колистину, налидиксовой кислоте, фузидиевой кислоте, аминогликозидам, макролидам клиндамицину и триметоприм-сульфаметоксазолу. Штаммы *E. faecalis* имеют дополнительный ожидаемый фенотип устойчивости к хинупристину-далфопристину, тогда как штаммы *E. faecium* обычно восприимчивы. Устойчивость к бета-лактамам у энтерококков объясняется экспрессией низкоаффинных пенициллинсвязывающих белков (РВР). Это РВР4 и РВР5 для *E. faecalis* и *E. faecium* соответственно. Если изолят рода *Enterococcus* проявит устойчивость к ампициллину, то изолят также будет считаться устойчивым к уреидопенициллину и имипенему (устойчивость из-за изменений в РВР5). Подавляющее большинство изолятов *E. faecium* устойчивы к ампициллину, тогда как высокий уровень устойчивости к пенициллину у *E. faecalis* встречается гораздо реже [11].

Что касается других классов антимикробных препаратов, приобретённая устойчивость к тетрациклинам (кроме тигециклина) широко встречается, опосредованная рибосомным защитным механизмом *tet* (M), который переносится конъюгативными транспозонами. Фторхинолоны, как правило, имеют ограниченную активность, при этом моксифлоксацин обладает большей активностью, чем цiproфлоксацин или левофлоксацин. Аминогликозид-модифицирующие ферменты приводят к высокому уровню резистентности к аминогликозидам, что сводит на нет любые синергетические преимущества при использовании в сочетании с активными к клеточной стенке агентами. Оксазолидиноны и даптомицин остаются широко активными против *E. faecalis* и *E. faecium*, хотя приобретённая резистентность может возникать через рибосомные мутации и модификацию бактериальной мембраны соответственно. Устойчивость к линезолиду демонстрирует динамическую природу с возникновением резистентности в зависимости от количества рибосомных генов, содержащих соответствующие мутации. Нечувствительность к даптомицину (МПК 0,32 мг/мл) среди энтерококков была впервые зарегистрирована в Соединённых Штатах в 2005 г., а нечувствительность к линезолиду

была впервые зарегистрирована в 2000 г. При исследованиях VREfm, вызвавших инфекции кровотока, установили, что линезолид и оритаваксин были единственными антимикробными препаратами активными против VRE с 2010 по 2019 гг. [11].

Мобильные и, следовательно, переносимые детерминанты резистентности к линезолиду *cfr*, *optrA* и *poxtA* обеспечивают ещё одну возможность меж- и внутривидовой передачи резистентности к линезолиду даже без прямого селективного давления. Многие из этих детерминант происходят от домашнего скота, что иллюстрирует тесную взаимозависимость различного происхождения [39]. Большинство энтерококков, устойчивых к линезолиду (LRE) ранее были восприимчивы к ванкомицину, например, в 2012 г. 4% всех представленных *E. faecium* были LRE и 1% энтерококков, устойчивых к линезолиду и ванкомицину (LVRE), т.е. соотношение LVRE/LRE составило 25%. В последние годы наблюдается тенденция к росту штаммов устойчивых к ванкомицину и одновременно LRE (LVRE). У 90% изолятов LRE *E. faecium* выявили мутации в генах 23S рДНК, которые связаны с устойчивостью к линезолиду. В штаммах LRE, выделенных в 2011–2012 гг. ретроспективно выявлены передаваемые детерминанты устойчивости к линезолиду *cfr*(B), *optrA* и *poxtA*. В течение последних десятилетий *cfr*(B), *optrA* и *poxtA* все чаще выявляют в клинических изолятах *E. faecium* и *E. faecalis* в Германии; локализованы в плазмиде и могли передаваться горизонтально. В европейских странах рекомендуется проводить скрининг на LRE также среди ванкомициночувствительных вариантов, когда в одном больничном отделении регистрируется более одного изолята и в течение трёх месяцев. До недавнего времени не было ни одной коммерческой или проверенной среды для скрининга LRE. Предложены возможные подходы для скрининга LRE: использование неселективной агаровой среды, дополненной различными антибиотиками, включая линезолид; использование селективного агара энтерококков, дополненного только линезолидом; коммерческие пластины с агаром для скрининга LRE [39].

Аминогликозиды обычно малоэффективны в обычно достижимых концентрациях против энтерококков в качестве монотерапии, что ограничено плохим поглощением антибиотика в цитоплазму. Кроме того, несколько обычно кодируемых аминогликозид-модифицирующих ферментов обеспечивают устойчивость к различным клинически доступным аминогликозидам. К ним относятся 6'-ацетилтрансфераза AAC (6')-II, которая является внутренним свойством *E. faecium* и инактивирует тобрамицин, сизомицин, канамицин и нетилмицин, и приобретённая фосфотрансфераза APH (3')-IIIa, присутствующая во многих клинических энтерококковых изолятах, которая

Таблица 1. Механизмы антибиотикорезистентности энтерококков к различным антимикробным химиопрепаратам

Table 1. Mechanisms of antibiotic resistance of enterococci to various antimicrobial chemotherapeutic agents

Резистентность к группам антибиотиков	Антибиотики	Механизм резистентности	Генетические детерминанты
Высокий уровень резистентности к аминогликозидам	Гентамицин, канамицин, стрептомицин	1. Ферментативная модификация (ферменты, модифицирующие аминогликозиды) 2. Изменение мишени (снижение связывания с рибосомами)	<i>AAC(6')-Ie + APH(2'')-Ia AAC(6')-Ii APH(3')-IIIa ANT(3')-Ia ANT(4')-ANT(6')-Ia</i>
Гликопептиды	Ванкомицин, тейкопланин	Изменение мишени (модификация пути биосинтеза пептидогликана)	<i>VanA, VanB, VanC (VanC1, VanC2, VanC3), VanD, VanE, VanG</i>
Бета-лактамы	Пенициллин, ампициллин	1. Изменение мишени (модификация ПСБ) 2. Ферментативная деградация (образование бета-лактамаз)	<i>pbp5, blaZ</i>
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин, левофлоксацин	Изменение мишени (мутации в ДНК-гиразе и топоизомеразе IV)	<i>gyrA, parC</i>
Хлорамфеникол	Хлорамфеникол	Ферментативная инактивация (хлорамфениколацетилтрансфераза)	<i>cat</i>
Макролиды, линкозамиды	Эритромицин, клиндамицин, стрептограмин В	Ферментативная модификация (метилирование рибосомных мишеней)	<i>erm(B)</i>
Тетрациклины	Тетрациклин, доксициклин	Резистентность, опосредованная эффлюксным насосом, белки защиты рибосом	<i>tet(M), tet(L), tet(O)</i>
Оксазолидиноны	Линезолид	1. Модификация целевого участка (мутации в 23S рРНК и рибосомных белках) 2. Ферментативная инактивация (метилирование, опосредованное <i>cfr</i>)	<i>cfr, optrA, poxtA</i>
Даптомицин	Даптомицин	Изменение клеточной мембраны (увеличение толщины клеточной стенки, мутации в <i>mprF</i>)	<i>mprF</i>
Фосфомицин	Фосфомицин	Ферментативная инактивация (фосфомицин-модифицирующие ферменты), мутация в транспортерах	<i>fosB, murA</i>

Примечание. AAC — аминогликозидацетилтрансфераза; ANT — аминогликозиднуклеотидилтрансфераза; APH — аминогликозидфосфотрансферазы; *cfr* — ген устойчивости к хлорамфениколу и флорфениколу; *mprF* — ген фосфатидилглицерол лизилтрансферазы; *van* — ген устойчивости к ванкомицину; PBP — пенициллин-связывающий белок; *bla* — β-лактамаза; *gyr* — ДНК-гираза; *parC* — топоизомераза IV; *cat* — хлорамфениколацетилтрансфераза; *erm* — метилаза устойчивости к макролидам, линкозамидам, стрептограмину В; *tet* — белок устойчивости к тетрациклину; *optr* — ген устойчивости к оксазолидинону и фениколу; *poxt* — ген устойчивости к фениколу, оксазолидинону и тетрациклину; *fos* — гены, связанные с устойчивостью к фосфомицину; *murA* — UDP-N-ацетилглюкозамин-фенолпирувилтрансфераза.

Note. AAC — aminoglycoside acetyltransferase; ANT — aminoglycoside nucleotidyltransferase; APH — aminoglycoside phosphotransferases; *cfr* — chloramphenicol-florfenicol resistance; *mprF* — multiple peptide resistance factor; *van* — vancomycin resistance gene; PBP — penicillin-binding protein; *bla* — β-lactamase; *gyr* — DNA gyrase; *parC* — topoisomerase IV; *cat* — chloramphenicol acetyltransferase; *erm* — erythromycin resistance methylase; *tet* — tetracycline resistance protein; *optr* — oxazolidinone phenicol resistance gene; *poxt* — phenicol-oxazolidinone-tetracycline resistance gene; *fos* — fosfomycin-resistance-related genes; *murA* — UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase; MLS — macrolide, lincosamide, and streptogramin B.

опосредует устойчивость к канамицину и амикацину. В результате только гентамицин и стрептомицин надёжно активны для синергического использования с бета-лактамами, что стало стандартом лечения энтерококкового эндокардита на многие десятилетия. Появление высокой резистентности к аминогликозидам гентамицину и стрептомицину (HLRAG) в США было впервые задокументировано в 1983 г. Высокий уровень устойчивости к гентамицину чаще всего опосредован приобретением бифункционального АМЕ, фермента AAC (6')-Ie-APH (2'') Ia, хотя стрептомицин

сохраняет синергическую активность в присутствии этого фермента. В случае стрептомицина инактивация аденилтрансферазой отменяет синергию, как и мутации в рибосомальной субъединице 30S; последние позволяют транслировать РНК, несмотря на чрезвычайно высокие концентрации (> 128 000 мкг/мл) стрептомицина [56].

Механизмы антибиотикорезистентности энтерококков к различным антимикробным химиопрепаратам и характеристика генов ванкомицинорезистентности у энтерококков представлены в табл. 1, 2.

Таблица 2. Характеристика генов ванкомицинорезистентности у энтерококков
Table 2. Characteristics of vancomycin-resistance genes in enterococci

Ген	Экспрессия	Локализация	Возможность переноса	Пептидогликан прекурсор	Ванкомицин МПК, мкг/мл	Тейкоплатин МПК, мкг/мл
<i>vanA</i>	Индуцибельная	Плазмида или хромосома	Да	D-Ala-D-Lac	64–1000	16–512
<i>vanB</i>	Индуцибельная	Плазмида или хромосома	Да	D-Ala-D-Lac	4–>256	0,5–1
<i>vanC</i>	Индуцибельная/ Конститутивная	Хромосома	Нет	D-Ala-D-Ser	2–32	0,5–1
<i>vanD</i>	Конститутивная	Хромосома	Нет	D-Ala-D-Lac	64–128	4–64
<i>vanE</i>	Индуцибельная	Хромосома	Нет	D-Ala-D-Ser	16	0,5
<i>vanG</i>	Индуцибельная	Хромосома	Да	D-Ala-D-Ser	8–16	0,5
<i>vanL</i>	Индуцибельная	Хромосома	Нет	D-Ala-D-Ser	8	0,5
<i>vanM</i>	Индуцибельная	Не известно	Да	D-Ala-D-Lac	> 256	96
<i>vanN</i>	Конститутивная	Плазмида	Да	D-Ala-D-Ser	16	0,5

Таблица 3. Механизмы и генетические детерминанты резистентности к антимикробным химиопрепаратам у штаммов MRSA

Table 3. Mechanisms and genetic determinants of resistance to antimicrobial chemotherapy drugs in MRSA strains

Антибиотики генов	Гены резистентности	Продукт(ы)	Механизм(ы) генов	Локализация резистентности
Бета-лактамы	<i>blaZ</i>	β-лактамаза	Ферментный гидролиз β-лактамного ядра	Плазмида Транспозон
	<i>mecA</i>	ПСБ2а	Снижение аффинитета к ПСБ	Хромосома: <i>SCCmec</i>
Гликопептиды	GISA: неизвестно	Модифицированный пептидогликан	Остановка ванкомицина в клеточной стенке	Хромосома
	VRSA: <i>vanA</i>	D-Ala-A-Lac	Синтез дипептида со сниженным аффинитетом к ванкомицину	Плазмида Транспозон
Хинолы	<i>parC</i>	<i>ParC</i> (или <i>GrIA</i>) фрагмент топоизомеразы IV	Мутации в области QRDR, снижение аффинитета	Хромосома
	<i>gyrA</i> или <i>gyrB</i>	<i>GyrA</i> или <i>GyrB</i> фрагменты гиразы	ДНК-ферментного комплекса к хинолам	
Аминогликозиды	Аминогликозидмодифицирующие ферменты (<i>ac</i> , <i>aac</i> , <i>aph</i>)	Ацетилтрансфераза, фосфотрансфераза	Ацетилирование и/или фосфорилирование аминогликозид-модифицирующих ферментов	Плазмида Транспозон
Триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMZ)	Сульфаниламид: <i>sulA</i>	Дигидроптероатсинтаза	Сверхсинтез ферментами парааминобензойной кислоты	Хромосома
	TMP: <i>dhfrB</i>	DHFR	Снижение аффинитета к DHFR	
Тетрациклины	Тетрациклин, доксициклин и миноциклин: <i>tetM</i>	Рибосомный защитный белок	Защита рибосом	Плазмида Транспозон
	Тетрациклин: <i>tetK</i>	Эффлюксный белок	Эффлюксный насос	
Эритромицин	<i>msrA</i>	Эффлюксный белок	Эффлюксный насос	Плазмида
	<i>erm (A, C)</i>	Рибосомная метилаза (конститутивная или индуцибельная)	Перестройка 23S рРНК	Плазмида Транспозоны
Клиндамицин	<i>erm (A, C)</i>	Рибосомная метилтрансфераза (конститутивная или индуцибельная)	Перестройка 23S рРНК	Плазмида Транспозоны
Линезолид	<i>cfr</i>	Рибосомная метилтрансфераза	Метилирование 23S рРНК, которое препятствует связыванию антибиотиков их мишенью в рибосоме	Плазмида
Даптомицин	<i>mprF</i>	Лизилфосфатидилглицерол (ЛФГ) синтаза	Повышение синтеза общей ЛФГ, наружного расположения ЛФГ и положительного заряда клеточной мембраны	Хромосома

Штаммы *S. aureus* обладают уникальной высокой адаптивной способностью быстро формировать устойчивость практически к любым антимикробным химиопрепаратам. Антибиотикорезистентность часто приобретают благодаря наличию мигрирующих генетических элементов, передающихся даже от представителей других видов или родов, хотя хромосомные мутации также способствуют формированию антибиотикорезистентности. Мигрирующие генетические элементы формируют кластеры генов, которые обеспечивают антибиотикорезистентность (например, комплекс устойчивости к метициллину *mec* или комплекс резистентности к ванкомицину *vanA*). Тогда как мутации могут обеспечивать устойчивость к новым или синтетическим антибиотикам, которые не имеют естественных аналогов и для которых детерминанты резистентности недоступны в природе (например, для линезолида). Эволюция различных генетических линий MRSA связана с приобретением детерминант устойчивости к антимикробным химиопрепаратам. Поэтому для некоторых клонов MRSA характерны определённые профили антибиотикорезистентности. Линии HA-MRSA, как правило, устойчивы к широкому спектру антибиотиков, включая аминогликозиды, хотя самые последние появляющиеся клоны устойчивы к более узкому спектру антибиотиков [58].

Механизмы и генетические детерминанты, определяющие резистентность к наиболее распространённым антимикробным химиопрепаратам, используемым для лечения стафилококковых инфекций, представлены в табл. 3. К антиMRSA препаратам относятся липогликопептиды, такие как телаванцин, далбаванцин, даптомицин и новые антистафилококковые цефалоспорины, такие как цефтобипрол и цефтаролин. У штаммов MRSA существует несколько механизмов устойчивости к цефтаролину: мутации в аллострическом домене белка ПСБ2а (*mecA*); мутации в транспептидазном домене белка ПСБ2а; накопление вторичных мессенджеров цикло-диаденозинмонофосфатов; гиперэкспрессия неспецифического эффлюксного насоса. Ванкомицин и другой гликопептидный антибиотик тейкопланин были основой лечения MRSA в течение 30 лет. Изоляты со сниженной восприимчивостью к ванкомицину впервые были описаны в Японии в 1997 г., а затем в нескольких других странах. Эти изоляты MRSA имели спектр минимальных подавляющих концентраций ванкомицина в диапазоне от пограничной восприимчивости до полной резистентности. Между этими вариантами присутствовали изоляты с промежуточной восприимчивостью к ванкомицину (VISA) и теми, которые всё ещё чувствительны, но содержат в составе популяции клетки с промежуточной восприимчивостью (гетерогенная VISA или hVISA) [58].

Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Европейская комиссия по тестированию чувствительности к антимикробным химиопрепаратам (EUCAST) постановили, что штаммы MRSA относятся к восприимчивыми к ванкомицину, если МПК составляет ≤ 1 мкг/мл. Если МПК ≥ 2 мкг/мл, то это указывает на то, что ванкомицин не эффективен против таких изолятов. Однако CLSI сохранила промежуточную категорию МПК 4–8 мкг/мл, характерную для VISA, чётко дифференцируя их от резистентного к ванкомицину *S. aureus* (VRSA) с МПК ≥ 16 мкг/мл. Это связано с тем, что разные механизмы резистентности к ванкомицину характерны для VRSA и VISA. Данные различия признаны в номенклатуре также и у EUCAST, в документации которой данные изоляты обозначены как гликопептидо-промежуточный *S. aureus* (GISA) и гликопептидо-резистентный *S. aureus* (GRSA) с уровнем резистентности низкого уровня и высокого уровня соответственно. Гетерорезистентность в популяции бактерий, относящихся к одному виду и клону, — появление небольшого количества клеток с разным уровнем чувствительности, от минимальных значений МПК до высоких. Механизм резистентности VISA связан с утолщением клеточной стенки, которая препятствует прохождению ванкомицина к молекулярной мишени, а именно к процессу синтеза пептидогликана на внутренней стороне клеточной стенки. Механизм появления VISA из чувствительных родительских штаммов *in vitro* или *in vivo* связан с различными мутациями или изменением экспрессии генов, обеспечивающих синтез клеточной стенки [58].

В частности, полиморфизмы типа I и типа II локуса регулятора вспомогательного гена (*agr*) или изменения его функции были связаны с формированием VISA и hVISA. В опубликованных отчётах уровень истинных гомогенных изолятов VISA среди штаммов MRSA остаётся низким. Напротив, изоляты, относящиеся к hVISA более распространены и были обнаружены в большинстве стационаров различных стран, в которых проводили такие исследования. Таким образом, уровень распространённости hVISA может быть недооценён. В 2003 г. показатель распространённости hVISA составил 2% среди штаммов MRSA и 0,05% среди штаммов MSSA, хотя были отмечены различия по уровню распространённости в разных стационарах разных стран мира. В России, по данным исследования «МАРАФОН», доля штаммов MRSA с МПК к ванкомицину 2 мкг/мл составила 3,9%. Так, при МПК 0,5 мкг/мл клиническая неэффективность ванкомицина составляет 48% и повышается до 90% при увеличении МПК $> 2,0$ мкг/мл. Предыдущее лечение ванкомицином и генетические особенности *S. aureus* являются предрасполагающими факторами фор-

Таблица 4. Мутации в генах, обеспечивающих конверсию между VSSA и hVISA, VISA, sVISA
Table 4. Mutations in genes providing conversion between VSSA and hVISA, VISA, sVISA

Мутации в генах	hVISA	VISA	sVISA, SCV
Гены метаболизма	<i>pyrG, SAHV, prs, murZ, lacR, ccpA</i>	<i>cmk</i>	<i>pyrG, relQ, glmS, pykA, SAHV, prs, cfxE, pfk</i>
Утолщение клеточной стенки и снижение автолитической активности	<i>stp1</i>	<i>yycH, pbp4, clpP, stp1</i>	
Активация стимуляторов клеточной стенки, генов-транспортеров		<i>mprF/fmtC, spoVG, capA-capP, isdE, prsA</i>	<i>mepA, glpT, msmX, capJ</i>
Регуляторные системы		<i>sarA, mgrA, agr, rsbU, yjbH</i>	<i>lexA, mepR, tcaR</i>
РНК-полимераза, гены β' субъединицы	<i>rpoB, rpoC</i>	<i>rpoB, rpoC</i>	<i>rpoB, rpoC</i>
Двухкомпонентные регуляторные системы	<i>graSR, vraSR, walkR</i>	<i>graSR, vraSR, walkR</i>	

Примечание. VSSA — ванкомициночувствительный *S. aureus*; hVISA — гетерогенный VISA; VISA — с промежуточной устойчивостью *S. aureus*; sVISA — медленно растущий VISA; SCV — варианты с малыми колониями.

Note. VSSA — vancomycin-susceptible *S. aureus*; hVISA — heterogeneous VISA; VISA — intermediate-resistant *S. aureus*; sVISA — slow-growing VISA; SCV — small-colony variants.

мирования VISA или hVISA. Штаммы, относящиеся к VISA и hVISA, сформировались среди представителей каждой из основных генетических линий MRSA, включая CA-MRSA USA300. Также обнаружили такие штаммы среди MSSA. Штаммы, относящиеся к VISA и hVISA, были обнаружены, например среди клональных линий CC5 и CC8. Первый штамм VRSA был выделен в Мичигане в 2002 г., подавляющее большинство других штаммов VRSA были изолированы в США, в частности в штате Мичиган. Выделяли изоляты VRSA и в других странах: в Индии, Иране, Бразилии, Португалии, Японии [58].

Фенотипы hVISA и VISA обусловлены мутациями, например, в генах двухкомпонентных регуляторных систем: *graRS*, *vraSR* и *walkR*, а конверсия hVISA в VISA происходит посредством дополнительных мутаций примерно 20 генов, что предполагает серию генетических мутационных процессов (табл. 4) [59–61].

Штаммы MRSA характеризуются формированием резистентности ко многим группам антимикробных химиопрепаратов. В 2002 г. были впервые выделены штаммы резистентные к ванкомицину [62, 63]. Данный факт привёл к тому, что стали более активно разрабатывать и внедрять новые препараты, направленные против MRSA, такие как липопептиды, оксазолидиноны, новые цефалоспорины, глицилциклиды [64]. Но с момента внедрения их в клиническую практику возникли штаммы устойчивые к новым анти-MRSA препаратам [65, 66]. Установлена взаимосвязь между клональной принадлежностью штаммов MRSA с профилем антибиотикорезистентности и механизмами её обуславливающими.

В 90-х гг. появились первые сообщения о появлении штаммов *S. aureus* с промежуточной устойчивостью к ванкомицину и другим гликопептидам (VISA, МПК 4–8 мкг/мл), позднее о гетерогенной популяции с промежуточной устойчивостью к ванкомицину (hVISA, МПК 1,5–3 мкг/мл). Однако, согласно современным

критериям EUCAST и Российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (2025 г.), штаммы, которые ранее относились к VISA и hVISA, в настоящее время отнесены к ванкомицинорезистентным штаммам (VRSA, МПК > 2 мкг/мл). В 2002 г. был впервые выявлен штамм VRSA, механизм резистентности которого к ванкомицину был обусловлен наличием оперона *vanA*, локализованном в транспозоне Tn1546 transposon, который также был выявлен у штаммов рода *Enterococcus* в 1988 г. Установлено, что штаммы VISA наиболее часто относились к генетическим вариантам HA-MRSA: ST5-II/III, ST8-II, ST239-III, ST241-III, ST247-IA, а также ST1-IV, ST30-IV, ST59-IV, ST72-IV, ST81-IV, ST45, ST228-I, ST398, ST900-III, ST1301-II. Согласно исследованиям учёных, выявлено, что штаммы, относящиеся к hVISA/VISA имели мутации в генах *VraS* (S329L), *MsrR* (E146K), *GraR* (N197S), *RpoB* (H481Y or N), *Fdh2* (A297V), а также в генах, кодирующих регуляторную систему *WalkR* (сенсорная протеинкиназа/регулятор), *GraSR* (сенсор/регулятор, связанный с устойчивостью к гликопептидам) и *VraSR* (сенсор/регулятор, связанный с устойчивостью к ванкомицину) и другие механизмы [67].

Доля штаммов VRSA, VISA и hVISA среди клинических штаммов *S. aureus* варьирует в разных странах мира. Так, по данным метаанализа, доля штаммов VRSA, VISA и hVISA среди клинических штаммов *S. aureus* в 2010 г. в мире составила 1,2, 1,2, 4% соответственно. В 2020 г. доля VRSA достигала 4,5% в Бангладеше, доля VISA — 18% в Саудовской Аравии, а доля hVISA — 11,4% в Турции [68].

VISA и hVISA изоляты отличаются невысокими уровнями МПК (4–8 и 2–4 мкг/мл соответственно) [69] и общим механизмом формирования устойчивости — усилением синтеза пептидогликана. При этом для hVISA характерна гетерогенность устойчивости к ванкомицину, повышенные значения МПК проявляет лишь незначительная часть популяции (около 1% клеток). Выявить VISA и VISA изоляты с помощью диско-диффузионного

метода невозможно. Определение принадлежности к VISA и hVISA усложняется проблемами с лабораторными методами, используемыми для проверки антибиотикочувствительности. Эталонным методом определения чувствительности к ванкомицину является определение МПК методом серийных разведений в бульоне. Для выявления принадлежности к hVISA требуется трудоёмкий тест, такой как анализ профиля популяции — «золотой стандарт» детекции VISA и VISA изолятов весьма трудоёмок и требует специального оборудования [69]. При инфекциях, вызываемых как VISA, так и VISA изолятами, отмечают значительное снижение эффективности ванкомицина. Более того, риск неудачи лечения возрастает уже при МПК ванкомицина более 1 мкг/мл, хотя по критериям как EUCAST, так и CLSI такие изоляты ещё рассматривают как чувствительные [70, 71].

Для выявления hVISA были предложены различные методологии, такие как агар с добавлением гликопептидов. Например, среда BHI (brain heart infusion agar) с казеином и ванкомицином — BHI-V4; для такой методики, по данным авторов, чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата, отношение правдоподобия отрицательного результата, диагностическая оценка и отношение шансов диагностики составили 0,59 (95% ДИ 0,46–0,71), 0,96 (95% ДИ 0,83–0,99), 14,0 (95% ДИ 3,4–57,1), 0,43 (95% ДИ 0,32–0,57), 3,48 (95% ДИ 2,12–4,85) и 32,62 (95% ДИ 8,31–128,36) соответственно. BHI-V4 имеет умеренную диагностическую точность для диагностики hVISA/VISA, чувствительность метода повышалась при инкубации в течение 48 ч инкубации (в связи с медленным ростом изолятов hVISA), положительная прогностическая ценность для этого теста составляла только 72% [72]. Однако такие методики могут приводить к ложноположительному результату из-за низкой специфичности [73]. Кроме того, подходы, основанные на использовании E-теста, включая тест на определение устойчивости к гликопептидам, могли бы облегчить выявление hVISA, но они не рекомендуются CLSI или EUCAST и обычно не применяются в качестве рутинных методов в клинических лабораториях [70, 71, 74]. Стандартный эталонный метод тестирования чувствительности — микроразведение в бульоне, разведение в агаре не достаточно точные для детекции hVISA, с связи с возможным медленным ростом таких штаммов, изменения их свойств, варьирования показателей МПК. В настоящее время наиболее надёжным методом выявления hVISA является популяционный анализ / AUC (PAP/AUC). Этот метод позволяет выявить и количественно определить подвиды, способные расти при более высоких концентрациях ванкомицина по сравнению с эталонными штаммами [69, 75]. К сожалению,

PAP/AUC анализ трудоёмок и дорог и его нельзя применять в клинической лаборатории в качестве рутинного диагностического метода [76]. Таким образом, штаммы hVISA обычно нет возможности достоверно выявить в клинических лабораториях, при этом фенотипы могут быть нестабильными, и некоторые из изолированных клеток hVISA легко становятся восприимчивыми во время хранения.

В отношении энтерококков выявление ванкомицинорезистентности в лабораторных условиях также имеет свои ограничения. Например, штаммы ванкомициновариабельных энтерококков, которые при тестировании фенотипически чувствительны к ванкомицину, при этом содержат ген *vanA* или *vanB*, таким образом, не идентифицируются как VRE фенотипическими методами, например на хромогенных скрининговых средах. Для выявления VRE необходимо использовать молекулярные методы обнаружения генов *vanA* и *vanB* у всех инвазивных изолятах *E. faecalis* или *E. faecium*. Из существующих вариантов оперонов *vanABCDEFGHIJKLNO*, на сегодняшний день зачастую выявляют наиболее распространённые *vanA*, *vanB* и *vanC* [77–84]. При этом, в случае применения автоматизированных систем, например Vitek 2, не удаётся выявлять все изоляты энтерококка, несущие *vanB*, пропуская до 25% изолятов. Vitek 2 имеет тенденцию ошибочно идентифицировать энтерококки с низким уровнем устойчивости к ванкомицину *vanC E. gallinarum* или *E. casseliflavus*. При использовании E-теста удаётся выявлять менее 50% *vanB*-положительных изолятов. Методы, основанные на выявлении МПК, позволяют идентифицировать 60% *vanB*-положительных изолятов. Молекулярно-генетические методы, такие как ПЦР в режиме реального времени, позволяют определять гены *vanA*, *vanB* (например, АмплиСенс® MDR VRE-FL ООО «АмплиСенс», ДНК-технология, АО Вектор-Бест). Полногеномное секвенирование штаммов позволяет выявлять практически все детерминанты антибиотикорезистентности, **определять клональную принадлежность штаммов и др.** [85]. Учёные разрабатывают тест-системы для детекции ванкомицинорезистентности на основе технологии LAMP, а также с применением CRISPR/Cas систем.

Заключение

Проблема ванкомицинорезистентности среди энтерококков и стафилококков продолжает оставаться актуальной, несмотря на разработку новых антимикробных химиопрепаратов. В последние годы растёт распространённость VRE, hVISA/VISA. Из-за механизмов резистентности hVISA/VISA и их биологических особенностей происходит недоучёт штаммов. Формирование hVISA/VISA связано с множе-

ственными генетическими мутациями. Необходима разработка доступных молекулярно-биологических методов для выявления штаммов VRE, hVISA/VISA.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа проведена в рамках Отраслевой программы Роспотребнадзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Баранцевич Н. Е., Волкова С. В., Зарицкий А. Ю., Баранцевич Е. П. Антимикробная резистентность энтерококков. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66: 9–10: 12–16. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-12-16>. [Barantsevich N. E., Volkova S. V., Zaritsky A. Yu., Barantsevich E. P. Antimicrobial resistance in Enterococci. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2021; 66: 9–10: 12–16. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-12-16. (in Russian)]
2. Zaheer R., Cook S. R., Barbieri R., Goji N., Cameron A., Petkau A. et al. Author correction: surveillance of *Enterococcus* spp. reveals distinct species and antimicrobial resistance diversity across a One-Health continuum. Sci Rep. 2020; 10 (1): 13401. doi: 10.1038/s41598-020-69044-5.
3. Hollenbeck B. L., Rice L. B. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. Virulence. 2012; 3 (5): 421–433. doi: 10.4161/viru.21282.
4. Farman M., Yasir M., Al-Hindi R. R., Farraj S. A., Jiman-Fatani A. A., Alawi M., Azhar E. I. Genomic analysis of multidrug-resistant clinical *Enterococcus faecalis* isolates for antimicrobial resistance genes and virulence factors from the western region of Saudi Arabia. Antimicrob Resist Infect Control. 2019; 8: 55. doi: 10.1186/s13756-019-0508-4.
5. Suppli M., Aabenhus R., Harboe Z. B., Andersen L. P., Tvede M., Jensen J. U. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect. 2011; 17 (7): 1078–1083. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03394.x.
6. Billington E. O., Phang S. H., Gregson D. B., Pitout J. D., Ross T., Church D. L. et al. Incidence, risk factors, and outcomes for *Enterococcus* spp. blood stream infections: a population-based study. Int J Infect Dis. 2014; 26: 76–82. doi: 10.1016/j.ijid.2014.02.012.
7. Hota S., Patil S. R., Mane P. M. *Enterococcus*: understanding their resistance mechanisms, therapeutic challenges, and emerging threats. Cureus. 2025 Feb 25; 17 (2): e79628. doi: 10.7759/cureus.79628.
8. Miller W. R., Murray B. E., Rice L. B., Arias C. A. Resistance in vancomycin-resistant enterococci. Infect Dis Clin North Am. 2020 Dec; 34 (4): 751–771. doi: 10.1016/j.idc.2020.08.004.
9. Shrestha S., Kharel S., Homagain S., Aryal R., Mishra S. K. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Asia — A systematic review and meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2021 Oct; 46 (5): 1226–1237. doi: 10.1111/jcpt.13383. Epub 2021 Feb 25.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net)-Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.
11. Cairns K. A., Udy A. A., Peel T. N., Abbott I. J., Dooley M. J., Peleg A. Y. Therapeutics for vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. Clin Microbiol Rev. 2023 Jun 21; 36 (2): e0005922. doi: 10.1128/cmr.00059-22. Epub 2023 Apr 17.
12. Cimen C., Berends M. S., Bathoorn E., Lokate M., Voss A., Friedrich A. W., Glasner C., Hamprecht A. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in hospital settings across European borders: a scoping review comparing the epidemiology in the Netherlands and Germany. Antimicrob Resist Infect Control. 2023 Aug 12; 12 (1): 78. doi: 10.1186/s13756-023-01278-0.
13. Miller W. R., Murray B. E., Rice L. B., Arias C. A. Resistance in Vancomycin-Resistant Enterococci Infect Dis Clin North Am. 2020 Dec; 34 (4): 751–771. doi: 10.1016/j.idc.2020.08.004.
14. Raven K. E., Reuter S., Gouliouris T., Reynolds R., Russell J. E., Brown N. M., Török M. E., Parkhill J., Peacock S. J. Genome-based characterization of hospital-adapted *Enterococcus faecalis* lineages. Nat Microbiol. 2016; 1 (3): 15033. doi: 10.1038/nmicrobiol.2015.33.
15. Galloway-Peña J., Roh J. H., Latorre M., Qin X., Murray B. E. Genomic and SNP analyses demonstrate a distant separation of the hospital and community-associated clades of *Enterococcus faecium*. PLoS One. 2012; 7 (1): e30187. doi: 10.1371/journal.pone.0030187.
16. Gouliouris T., Raven K. E., Ludden C., Blane B., Corander J., Horner C. S., Hernandez-Garcia J., Wood P., Hadjirin N. F., Radakovic M., Holmes M. A., de Goffau M., Brown N. M., Parkhill J., Peacock S. J. Genomic surveillance of *Enterococcus faecium* reveals limited sharing of strains and resistance genes between livestock and humans in the United Kingdom. mBio. 2018; 9 (6): e01780-18. doi: 10.1128/mBio.01780-18.
17. *Staphylococcus aureus* basics. <https://www.cdc.gov/staphylococcus-aureus/about/index.html>
18. Dantes R., Mu Yi., Belflower R., Aragon D., Dumyati G., Harrison L. H., Lessa F. C., Lynfield R., Nadle J., Petit S., Ray S. M., Schaffner W., Townes J., Fridkin S. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. JAMA Intern Med. 2013 November 25; 173 (21): 1970–1978. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.10423.
19. David M. Z., Daum R. S. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev. 2010; 23: 616–687. doi: 10.1128/cmr.00081-09.
20. Методические рекомендации. Метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus* — возбудители внутрибольничных инфекций: идентификация и генотипирование, 2006. [Metodicheskie rekomendatsii. Metitsillinrezistentnye *Staphylococcus aureus* — vzbuditeli vnutribolnichnykh infektsij: identifikatsiya i genotipirovanie, 2006. (in Russian)]
21. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2019. Lancet. 2022; 400: 10369: 2221–2248. doi: 10.1016/S0140-6736 (22)02185-7.
22. Laupland K. B., Lyytikäinen O., Søgaard M., Kennedy K. J., Knudsen J. D., Ostergaard C. et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. Clin Microbiol Infect. 2013; 19 (5): 465–471. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03903.x.
23. Kallen A. J., Mu Y., Bulens S., Reingold A., Petit S., Gershman K. et al. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005–2008. JAMA. 2010; 304 (6): 641–8. doi: 10.1001/jama.2010.1115.
24. Bai A. D., Lo C. K. L., Komarowski A. S., Suresh M., Guo K., Gard A. et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: a systematic review and metaanalysis. Clin Microbiol Infect. 2022; 28 (8): 1076–1084. doi: 10.1016/j.cmi.2022.03.015.
25. Gill J. L., Hedge J., Wilson D. J., Maclean R. C. Evolutionary processes driving the rise and fall of *Staphylococcus aureus* ST239, a dominant hybrid pathogen mBio. 2021; 12 (6): e0216821. doi: 10.1128/mBio.02168-21.
26. Клясова Г. А., Федорова А. В., Фролова И. Н., Хрульнова С. А., Ветохина А. В., Капорская Т. С., Skorobogatova E. B., Молчанова И. В., Поспелова Т. И., Крайнова Л. Е., Шушурина С. Е., Хорева О. Е., Звездкина Н. Н., Кутсевалова О. Ю. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови: результаты многоцентрового исследования. КМАХ 2018; 20 (2): 142–149. <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-gospitalnyh-shtammov-enterococcus-spp-vydelennyh-iz-gemokultury-bolnyh-opuholyami-sistemy-krovi-rezultaty>. [Klyasova G. A., Fedorova A. V., Frolova I. N., Khrul'nova S. A., Vetokhina A. V., Kaporskaya T. S., Skorobogatova E. V., Molchanova I. V., Pospelova T. I., Krajnova L. E., Shushurina S. E., Khoreva O. E., Zvezdkina N. N., Kutsevalova O. Yu. Antibiotikorezistentnost' gospital'nykh shtammov *Enterococcus* spp., vydelennykh iz gemokul'tury bol'nykh opukholyami sistemy krovi: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya. KMAKh 2018; 20 (2): 142–149. <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-gospitalnyh-shtammov-enterococcus-spp-vydelennyh-iz-gemokultury-bolnyh-opuholyami-sistemy-krovi-rezultaty>. (in Russian)]
27. Giulieri S. G., Guerillot R., Holmes N. E., Baines S., Hachani A., Hayes A. S. et al. A statistical genomics framework to trace bacterial genomic predictors of clinical outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Cell Rep. 2023; 42 (9): 113069. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113069.
28. Leclercq R., Derlot E., Duval J., Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med. 1988 Jul 21; 319 (3): 157–161. doi: 10.1056/NEJM198807213190307. PMID: 2968517.
29. Uttley A. H., Collins C. H., Naidoo J. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet. 1988; 1: 57–58. doi: 10.1016/s0140-6736 (88)91037-9.

30. *Kliasova G., Sidorenko S., Speranskaja L., Fedorova A. V.* Detection of vanb2 in *Enterococcus gallinarum* in Moscow, Russia. *International Journal Antimicrobial Agents*. 2004; 24 (2): 79. <https://elibrary.ru/item.asp?id=24138532>
31. *Zhou X., Willems R.J.L., Friedrich A. W., Rossen J. W.A., Bat-hoorn E.* *Enterococcus faecium*: from microbiological insights to practical recommendations for infection control and diagnostics. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9 (1): 130. Epub 2020 Aug 10. doi: 10.1186/s13756-020-00770-1.
32. *Fedorova A. V., Cherkashin E., Kliasova G., Tishkov V. V., Brilliantova A., Rezvan S., Sidorenko S.* First detection of vancomycin-resistant enterococci in Russia: genetic background. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006; 12 (S4): 1819. <https://elibrary.ru/item.asp?id=24138523>.
33. *Bagirova N. S., Dmitrieva N. V.* Enterococcal bacteraemia in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12 (S4): 8: 699.
34. *Любимова А. В., Зуева Л. П., Колоджиева В. В., Гончаров А. Е.* Ванкомицин-резистентные энтерококки в отделениях реанимации новорождённых. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011; 4 (59): 27–30. <https://cyberleninka.ru/article/n/vankomitsin-rezistentnye-enterokokki-v-otdelenyah-reanimatsii-novorozhdennykh/viewer>. [Lyubimova A. V., Zueva L. P., Kolodzhieva V. V., Goncharov A. E. Vankomitsin-rezistentnye enterokokki v otdelenyakh reanimatsii novorozhdennykh. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2011; 4 (59): 27–30. <https://cyberleninka.ru/article/n/vankomitsin-rezistentnye-enterokokki-v-otdelenyah-reanimatsii-novorozhdennykh/viewer>. (in Russian)]
35. *Brilliantova A. N., Kliasova G. A., Mironova A. V., Tishkov V. I., Novichkova G. A., Bobrynina V. O., Sidorenko S. V. et al.* Spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in two haematological centres in Russia. *Intern J Antimicrob Agents*. 2010; 35 (2): 177–181. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.006.
36. *Dai D., Wang H., Xu X., Chen C., Song C., Jiang D., Du P., Zhang Y., Zeng H.* The emergence of multi-resistant *Enterococcus faecalis* clonal complex, CC4, causing nosocomial infections. *J Med Microbiol*. 2018 Aug; 67 (8): 1069–1077. doi: 10.1099/jmm.0.000761. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29923823.
37. *Zalipour M., Esfahani B. N., Halaji M., Azimian A., Havaei S. A.* Molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* among inpatients at iranian university hospitals: clonal dissemination of ST6 and ST422. *Infect Drug Resist*. 2019 Sep 25; 12: 3039–3047. doi: 10.2147/IDR.S217718. PMID: 31576154; PMCID: PMC6768148.
38. *Ben Braïek O., Smaoui S.* Enterococci: between emerging pathogens and potential probiotics. *Biomed Res Int*. 2019 May 23; 2019: 5938210. doi: 10.1155/2019/5938210. PMID: 31240218; PMCID: PMC6556247.
39. *Werner G., Neumann B., Weber R. E., Kresken M., Wendt C., Bender J. K.; VRE study group.* Thirty years of VRE in Germany — «expect the unexpected»: the view from the national reference centre for *Staphylococci* and *Enterococci* Drug Resist Updat. 2020 Dec; 53: 100732. doi: 10.1016/j.drup.2020.100732.
40. *Monecke S., Slickers P., Gawlik D., Müller E., Reissig A., Ruppelt-Lorz A., Akpa P. E. et al.* Molecular typing of ST239-MRSA-III from diverse geographic locations and the evolution of the SCCmec III element during its intercontinental spread. *Front Microbiol*. 2018; 9: 436. doi: 10.3389/fmicb.2018.01436.
41. *Lee A. S., de Lencastre H., Garau J., Kluytmans J., Malhotra-Kumar S., Peschel A., Harbarth S.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 31 (4): 1–23. doi: 10.1038/nrdp.2018.33.
42. *Бухарин О. В., Вальшьева И. В., Карташова О. Л., Сычева М. В.* Характеристика вирулентного потенциала клинических изолятов энтерококков. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. 3: 12–18. [Bukharin O. V., Valysheva I. V., Kartashova O. L., Sycheva M. V. Kharakteristika virulentnogo potentsiala klinicheskikh izolyatov enterokokkov. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2013. 3: 12–18. (in Russian)]
43. *Narenji H., Teymournejad O., Rezaee M. A., Taghizadeh S., Mehramuz B., Aghazadeh M. et al.* Antisense peptide nucleic acids against *ftsZ* and *efaA* genes inhibit growth and biofilm formation of *Enterococcus faecalis*. *Microb Pathog*. 2020; 139: 103907. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103907.
44. *Kiruthiga A., Padmavathy K., Shabana P., Naveenkumar V., Gnanadesikan S., Malaiyan J.* Improved detection of *esp*, *hyl*, *asaI*, *gelE*, *cylA* virulence genes among clinical isolates of *Enterococci*. *BMC Res Notes*. 2020 Mar 20; 13 (1): 170. doi: 10.1186/s13104-020-05018-0. PMID: 32197635; PMCID: PMC7085142.
45. *Strateva T., Atanasova D., Savov E., Petrova G., Mitov I.* Incidence of virulence determinants in clinical *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates collected in Bulgaria. *Braz J Infect Dis*. 2016 Mar–Apr; 20 (2): 127–133. doi: 10.1016/j.bjid.2015.11.011. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26849965; PMCID: PMC9427613.
46. *Миронова А. В., Коршукова О. А.* Факторы вирулентности энтерококков. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. 2 (60): 73–78. <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-virulentnosti-enterokokkov-1/viewer>. [Mironova A. V., Korshukova O. A. Faktory virulentnosti enterokokkov. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2015. 2 (60): 73–78. <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-virulentnosti-enterokokkov-1/viewer>. (in Russian)]
47. *Eichel V. M., Last K., Brühwasser C., von Baum H., Dettenkofer M., Götting T., Grundmann H., Güldenhöven H., Liese J., Martin M., Papan C., Sadaghiani C., Wendt C., Werner G., Mutters N. T.* Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2023 Nov; 141: 119–128. doi: 10.1016/j.jhin.2023.09.008. Epub 2023 Sep 19.
48. *Gill S. R., Fouts D. E., Archer G. L., Mongodin E. F., Deboy R. T., Ravel J., Paulsen I. T., Kolonay J. E., Brinkac L., Beanan M., Dodson R. J., Daugherty S. C., Madupu R., Angiuoli S. V., Durkin A. S., Haft D. H., Vamathevan J., Khouri H., Utterback T., Lee C., Dimitrov G., Jiang L., Qin H., Weidman J., Tran K., Kang K., Hance I. R., Nelson K. E., Fraser C. M.* Insights on evolution of virulence and resistance from the complete genome analysis of an early methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain and a biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strain. *J Bacteriol*. 2005 Apr; 187 (7): 2426–38. doi: 10.1128/JB.187.7.2426-2438.2005. PMID: 15774886; PMCID: PMC1065214.
49. *Harper L., Balasubramanian D., Ohneck E. A., Sause W. E., Chapman J., Mejia-Sosa B., Lhakhang T., Heguy A., Tsigiris G., Ueberheide B., Boyd J. M., Lun D. S., Torres V. J.* *Staphylococcus aureus* responds to the central metabolite pyruvate to regulate virulence. *mBio*. 2018 Jan 23; 9 (1): e02272–17. doi: 10.1128/mBio.02272-17. PMID: 29362239; PMCID: PMC5784258.
50. *Balasubramanian D., Harper L., Shopsis B., Torres V. J.* *Staphylococcus aureus* pathogenesis in diverse host environments. *Pathog Dis*. 2017 Jan 1; 75 (1): ftx005. doi: 10.1093/femspd/ftx005. PMID: 28104617; PMCID: PMC5353994.
51. *Painter K. L., Krishna A., Wigneshwararaj S., Edwards A. M.* What role does the quorum-sensing accessory gene regulator system play during *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Trends Microbiol*. 2014 Dec; 22 (12): 676–685. doi: 10.1016/j.tim.2014.09.002. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25300477.
52. *Wang X., Li X., Liu W., Huang W., Fu Q., Li M.* Molecular characteristic and virulence gene profiles of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from pediatric patients in Shanghai, China. *Front Microbiol*. 2016 Nov 15; 7: 1818. doi: 10.3389/fmicb.2016.01818. PMID: 27895635; PMCID: PMC5108810.
53. *Aung M. S., Urushibara N., Kawaguchiya M., Hirose M., Ito M., Habadera S., Kobayashi N.* Clonal diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from bloodstream infections in northern Japan: Identification of spermidine N-acetyltransferase gene (*speG*) in staphylococcal cassette chromosomes (SCCs) associated with type II and IV *SCCmec*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Mar; 24: 207–214. doi: 10.1016/j.jgar.2020.12.008. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33373735.
54. *Гостев В. В., Гончаров А. Е., Грачева М. А., Сидоренко С. В.* Распространение генов комплекса immune evasion cluster и других факторов вирулентности у *Staphylococcus aureus*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013; 4: 270–278. [Gostev V. V., Goncharov A. E., Gracheva M. A., Sidorenko S. V. Rasprostraneniye genov kompleksa immune evasion cluster i drugikh faktorov virulentnosti u *Staphylococcus aureus*. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2013; 4: 270–278. (in Russian)]
55. *Hau S. J., Sun J., Davies P. R., Frana T. S., Nicholson T. L.* Comparative prevalence of immune evasion complex genes associated with β -hemolysin converting bacteriophages in MRSA ST5 isolates from Swine, Swine Facilities, humans with swine contact, and humans with no swine contact. *PLoS One*. 2015 Nov 10; 10 (11): e0142832. doi: 10.1371/journal.pone.0142832.
56. *Riccardi N., Monticelli J., Antonello R. M., Di Lallo G., Frezza D., Luzzati R., Di Bella S.* Therapeutic options for infections due to vanb genotype vancomycin-resistant enterococci. *Microb Drug Resist*. 2021 Apr; 27 (4): 536–545. doi: 10.1089/mdr.2020.0171.
57. *Miller W. R., Murray B. E., Rice L. B., Arias C. A.* Resistance in vancomycin-resistant enterococci resistance in vancomycin-resistant enterococci. *Infect Dis Clin North Am*. 2020 Dec; 34 (4): 751–771. doi: 10.1016/j.idc.2020.08.004.
58. *Monaco M., de Araujo F. P., Cruciani M., Coccia E. M., Pantosti A.* Worldwide epidemiology and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017; 409: 21–56. doi: 10.1007/82_2016_3.
59. *Bakthavatchalam Y. D., Babu P., Munusamy E., Dwarakanathan H. T., Rupali P., Zervos M. et al.* Genomic insights on heterogeneous resistance to vancomycin and teicoplanin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A first report from South India. *PLoS One*. 2019; 14 (12): e0227009. doi: 10.1371/journal.pone.0227009.
60. *Matsu M., Yamamoto N., Hishinuma T., Hiramatsu K.* Identification of a novel gene associated with high-level β -lactam resistance in heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strain Mu3 and methicillin-resistant *S. aureus* strain N315. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (2): e00712–18. doi: 10.1128/AAC.00712-18.
61. *Gao C., Dai Y., Chang W., Fang C., Wang Z., Ma X.* VraSR has an important role in immune evasion of *Staphylococcus aureus* with low level vancomycin resistance. *Microbes Infect*. 2019; 21 (8–9): 361–367. doi: 10.1016/j.micinf.2019.04.003.
62. *McGuinness W. A., Malachouva N., DeLeo F. R.* Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* Yale *J Biol Med*. 2017 Jun 23; 90 (2): 269–281. eCollection 2017 Jun. PMID: 28656013 PMCID: PMC5482303.

63. Berti A. D., Theisen E., Sauer J.-D., Nonejuie P., Olson J., Pogliano J., Sakoulas G., Nizet V., Proctor R. A., Rose W. E. Penicillin binding protein 1 is important in the compensatory response of *Staphylococcus aureus* to daptomycin-induced membrane damage and is a potential target for β -lactam-daptomycin synergy. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 451–458. doi: 10.1128/AAC.02071-15.
64. Lee A. S., de Lencastre H., Garau J., Kluytmans J., Malhotra-Kumar S., Peschel A., Harbarth S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 31: 418033. doi: 10.1038/nrdp.2018.33.
65. Mlymarczyk-Bonikowska B., Kowalewski C., Krolak-Ulinska A., Marusza W. Molecular mechanisms of drug resistance in *Staphylococcus aureus*. *Int J Mol Sci*. 2022, 23, 8088. doi: 10.3390/ijms23158088.
66. Shariati A., Dadashi M., Moghadam M. T., van Belkum A., Yaslianifard S., Darban-Sarokhalil D. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. doi: 10.1038/s41598-020-69058-z.
67. Howden B. P., Davies J. K., Johnson P. D.R., Stinear T. P., Grayson M. L. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection and clinical implications. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23 (1): 99–139. doi: 10.1128/CMR.00042-09.
68. Walsh T. R., Bolmstrom A., Qvarnstrom A., Ho P., Wootton M., Howe R. A., MacGowan A. P., Diekema D. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 7: 2439–2444. doi: 10.1128/JCM.39.7.2439-2444.2001.
69. Wi Y. M., Kim J. M., Joo E. J., Ha Y. E., Kang C. I., Ko K. S., Chung D. R., Song J. H., Peck K. R. High vancomycin minimum inhibitory concentration is a predictor of mortality in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 40: 2: 108–113. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.04.003.
70. LSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing — Twenty-Ninth Edition: M100. 2019.
71. Wootton M. A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2001; 47: 399–403. doi: 10.1093/jac/47.4.399.
72. Cheng X., Zhou J., Yuan F. M. J., Guo S., Su J. Diagnostic value of BHI-V4 for heterogeneous and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates: a systematic review and metaanalysis. *BMC Infect Dis*. 2024; 24: 494. doi: 10.1186/s12879-024-09274-4.
73. Musta A. C., Riederer K., Shemes S., Chase P., Jose J., Johnson L. B., Khatib R. Vancomycin MIC plus heteroresistance and outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: trends over 11 years. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 6: 1640–1644. doi: 10.1128/JCM.02135-08.
74. Strauss L., Stegger M., Akpaka P. E., Alabi A., Breurec S., Coombs G. et al. Origin, evolution, and global transmission of community-acquired *Staphylococcus aureus* ST8. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114 (49): E10596–E10604. doi: 10.1073/pnas.1702472114.
75. Satola S. W., Farley M. M., Anderson K. F., Patel J. B. Comparison of detection methods for heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, with the population analysis profile method as the reference method. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 177–83. doi: 10.1128/JCM.01128-10.
76. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. 2019.
77. Castro B. E., Berrio M., Vargas M. L., Carvajal L. P., Millan L. V., Rios R., Hernandez A. K., Rincon S., Cubides P., Forero E., Dinh A., Seas C., Munita J. M., Arias C. A., Reyes J., Diaz L. Detection of heterogeneous vancomycin intermediate resistance in MRSA isolates from Latin America. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Sep 1; 75 (9): 2424–2431. doi: 10.1093/jac/dkaa221. PMID: 32562543; PMCID: PMC7443737.
78. Hourigan D., Stefanovic E., Hill C., Ross R. P. Promiscuous, persistent and problematic: insights into current enterococcal genomics to guide therapeutic strategy. *BMC Microbiol*. 2024 Mar 28; 24 (1): 103. doi: 10.1186/s12866-024-03243-2.
79. Guffey A. A., Loll P. J. Regulation of resistance in vancomycin-resistant enterococci: the VanRS two-component system. *Microorganisms*. 2021 Sep 25; 9 (10): 2026. doi: 10.3390/microorganisms9102026.
80. O'Toole R. E., Leong K. W. C., Cumming V., Van Hal S. J. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and the emergence of new sequence types associated with hospital infection. *123Res Microbiol*. 2023 May; 174 (4): 104046. doi: 10.1016/j.resmic.2023.104046. Epub 2023 Feb 27.
81. Turner A. M., Lee J. Y. H., Gorrie C. L., Howden B. P., Carter G. P. genomic insights into last-line antimicrobial resistance in multidrug-resistant staphylococcus and vancomycin-resistant enterococcus. *Front Microbiol*. 2021 Mar 16; 12: 637656. doi: 10.3389/fmicb.2021.637656.
82. Sadowy E. Mobile genetic elements beyond the VanB-resistance dissemination among hospital-associated enterococci and other Gram-positive bacteria. *Plasmid*. 2021 Mar; 114: 102558. doi: 10.1016/j.plasmid.2021.102558. Epub 2021 Jan 17.
83. Caddey B., Shaikat W., Tang K. L., Barkema H. W. Vancomycin-resistant Enterococcus prevalence and its association along the food chain: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2025 Apr 2; 80 (4): 908–918. doi: 10.1093/jac/dkaf008.
84. Ribes-Martínez L., Muñoz-Egea M. C., Yuste J., Esteban J., García-Quintanilla M. Bacteriophage therapy as a promising alternative for antibiotic-resistant *Enterococcus faecium*: advances and challenges. *Antibiotics* (Basel). 2024 Nov 23; 13 (12): 1120. doi: 10.3390/antibiotics13121120.
85. Jolley K. A., Bray J. E., Maiden M. C. J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res*. 2018; 3: 124. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14826.1.

Поступила / Received 01.12.2025

Принята в печать / Accepted 14.12.2025

Информация об авторах

Лебедькова Александра Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории биологической безопасности ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, Оболensk, Россия. ORCID ID: 0009-0008-9533-5941

Хохлова Ольга Евгеньевна — д. б. н., главный научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии, профессор ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, Оболensk, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2829-5117. Scopus ID: 54986821300

Колумбет Любовь Васильевна — д. б. н., ученый секретарь ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, Оболensk, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9637-7790

Карцев Николай Николаевич — к. м. н., заместитель директора по лабораторной деятельности; ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, Оболensk, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2006-9131. Scopus ID: 55601168400

About the authors

Alexandra A. Lebedkova — Junior Researcher, Biological Safety Laboratory, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor (Russian Federal State Agency for Health and Consumer Rights), Obolensk, Russia. ORCID ID: 0009-0008-9533-5941

Olga E. Khokhlova — D. Sc. in Biology, Chief Researcher, Department of Molecular Microbiology, Professor, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor (Russian Federal State Agency for Health and Consumer Rights), Obolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2829-5117. Scopus ID: 54986821300

Lyubov V. Kolumbet — D. Sc. in Biology, Academic Secretary, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor (Russian Federal State Agency for Health and Consumer Rights), Obolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9637-7790

Nikolay N. Kartsev — Ph. D. in Medicine, Deputy Director for Laboratory Activities; Leading Researcher, Department of Molecular Microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rospotrebnadzor (Russian Federal State Agency for Health and Consumer Rights), Obolensk, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2006-9131. Scopus ID: 55601168400