

## Сравнительная активность липогликопептидных антибиотиков в отношении грамположительных бактерий

\*В. В. ГОСТЕВ<sup>1,2</sup>, О. С. СУЛЯН<sup>1</sup>, О. С. КАЛИНОГОРСКАЯ<sup>1</sup>, Л. Н. ПОПЕНКО<sup>3</sup>,  
А. Н. КРУГЛОВ<sup>4</sup>, С. А. ГОРДЕЕВА<sup>5</sup>, Е. В. НЕСТЕРОВА<sup>6</sup>, Д. П. ГЛАДИН<sup>7</sup>,  
Н. Н. ТРОФИМОВА<sup>6</sup>, П. С. ЧУЛКОВА<sup>1</sup>, И. В. АГЕЕВЕЦ<sup>1</sup>,  
В. А. АГЕЕВЕЦ<sup>1</sup>, Т. В. ЧЕРНЕНЬКАЯ<sup>8</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ГБУ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия

<sup>5</sup> СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>8</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

## Comparative Activity of Lipoglycopeptide Antibiotics Against Gram-Positive Bacteria

\*VLADIMIR V. GOSTEV<sup>1,2</sup>, OFELIA S. SULIAN<sup>1</sup>, OLGA S. KALINOGORSKAYA<sup>1</sup>,  
LYUBOV N. POPENKO<sup>3</sup>, ALEXANDER N. KRUGLOV<sup>4</sup>, SVETLANA A. GORDEEVA<sup>5</sup>,  
ELENA V. NESTEROVA<sup>6</sup>, DMITRII P. GLADIN<sup>7</sup>, NATALYA N. TROPHIMOVA<sup>6</sup>,  
POLINA S. CHULKOVA<sup>1</sup>, IRINA V. AGEEVETS<sup>1</sup>, VLADIMIR A. AGEEVETS<sup>1</sup>,  
TATYANA V. CHERNENKAYA<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University Named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russia

<sup>5</sup> Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint Petersburg, Russia

<sup>6</sup> City Skin and Venereal Diseases Dispensary, Saint Petersburg, Russia

<sup>7</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

<sup>8</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

### Резюме

Липогликопептидные антибиотики являются полусинтетическими производными гликопептидов и характеризуются выраженной бактерицидной активностью в отношении грамположительных патогенов. Цель исследования — сравнительная оценка чувствительности грамположительных клинических изолятов к липогликопептидным антибиотикам (телаванцину, далбаванцину, оритаванцину). В работу были включены следующие изоляты: метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA,  $n=780$ ), метициллинорезистентные коагулазоотрицательные *Staphylococcus* spp. (MRCoNS,  $n=163$ ), и ванкомицинорезистентные *Enterococcus faecium* (VREf,  $n=93$ ). Для оценки чувствительности использовали серийные разведения с добавлением в среду 0,002% полисорбата 80. Липогликопептиды проявляли более выраженную антибактериальную активность в отношении MRSA, по сравнению с ванкомицином, тейкопланином и даптомицином, и имели МПК<sub>50</sub>/МПК<sub>90</sub> (мкг/мл): для телаванцина — 0,06/0,125, далбаванцина — 0,016/0,06, и оритаванцина — 0,06/0,125. Была установлена тенденция к увеличению МПК липогликопептидов и даптомицина у MRSA с МПК ванкомицина 2 мкг/мл, доля которых составила 13%. Для MRCoNS МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> липогликопептидов не превышали 0,06 мкг/мл и 0,125 мкг/мл, соответственно. Оритавагин проявлял выраженную активность в отношении VREf с диапазоном МПК от 0,03 мкг/мл до 0,5 мкг/мл при МПК<sub>90</sub> 0,25 мкг/мл. Таким образом, липогликопептидные антибиотики являются альтернативой ванкомицину и даптомицину, характеризуются выраженной активностью и могут использоваться для лечения тяжелых форм стафилококковых инфекций.

**Ключевые слова:** *Staphylococcus aureus*; MRSA; стафилококки; энтерококки; чувствительность; ванкомицин; телаванцин; оритавагин; далбаванцин; тейкопланин; даптомицин

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: ул Профессора Попова,  
д. 9, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022.  
E-mail: guestvv11@gmail.com

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 9 Professora Popova st., St. Petersburg,  
197022 Russian Federation. E-mail: guestvv11@gmail.com

**Для цитирования:** Гостев В. В., Сулян О. С., Калиногорская О. С., Попенко Л. Н., Круглов А. Н., Гордеева С. А., Нестерова Е. В., Гладин Д. П., Трофимова Н. Н., Чулкова П. С., Агеев И. В., Агеев В. А., Черненко Т. В. Сравнительная активность липогликопептидных антибиотиков в отношении грамположительных бактерий. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 9–10: 18–24. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-9-10-18-24>.

## Abstract

Lipoglycopeptide antibiotics are semi-synthetic derivatives of glycopeptides and are characterized by a pronounced bactericidal activity against gram-positive pathogens. The aim of the study was comparative assessment of the sensitivity of gram-positive clinical isolates to lipoglycopeptide antibiotics (telavancin, dalbavancin, oritavancin). The following isolates were included in the work: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA,  $n=780$ ), methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* spp. (MRCoNS,  $n=163$ ), and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREf,  $n=93$ ). Serial dilutions were used to assess sensitivity with the addition of 0.002% polysorbate 80 to the medium. Lipoglycopeptides showed more pronounced antibacterial activity against MRSA compared to vancomycin, teicoplanin, and daptomycin, and had a MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> (μg/ml): for telavancin — 0.06 / 0.125, for dalbavancin — 0.016 / 0.06, and for oritavancin — 0.06 / 0.125. A trend towards an increase in the MIC of lipoglycopeptides and daptomycin was established in MRSA with the MIC of 2 μg/ml for vancomycin, the proportion of which was 13%. For MRCoNS, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of lipoglycopeptides did not exceed 0.06 μg/ml and 0.125 μg/ml, respectively. Oritavancin showed strong activity against VREf at MIC range of 0.03 μg/ml to 0.5 μg/ml, and at MIC<sub>90</sub> of 0.25 μg/ml. Thus, lipoglycopeptide antibiotics are a plausible alternative to vancomycin and daptomycin; they are characterized by pronounced activity and can be used to treat severe forms of staphylococcal infections.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*; MRSA; staphylococci; enterococci; sensitivity; vancomycin; telavancin; oritavancin; dalbavancin; teicoplanin; daptomycin

**For citation:** Gostev V. V., Sulyan O. S., Kalinogorskaya O. S., Popenko L. N., Kruglov A. N., Gordeeva S. A., Nesterova E. V., Gladin D. P., Trofimova N. N., Chulkova P. S., Ageevets I. V., Ageevets V. A., Chernenkaya T. V. Comparative activity of lipoglycopeptide antibiotics against gram-positive bacteria. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 9–10: 18–24. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-9-10-18-24>.

## Введение

Липогликопептидные антибиотики являются полусинтетическими производными гликопептидов и характеризуются выраженной бактерицидной активностью в отношении *Staphylococcus* spp., включая метициллинорезистентные *S. aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) и *Streptococcus* spp. Первый представитель этой группы — тейкопланин был внедрён в клиническую практику ещё в конце 1980-х годов. Телаванцин, далбаванцин и оритаваканцин — производные, соответственно, от ванкомицина, соединения A40926, хлорэремомицина, были внедрены в клиническую практику в последнее десятилетие [1]. Новые липогликопептиды демонстрируют гораздо более выраженную антибактериальную активность, по сравнению с ванкомицином, за счёт наличия нескольких механизмов действия. К их числу относятся: взаимодействие с терминальными остатками dALA-dALA в мономере — предшественнике пептидогликана (lipid II) в периплазматическом пространстве, что стабильно блокирует транспептидазную и трансгликозилазную реакции пенициллинсвязывающих белков. При этом новые липогликопептиды слабо взаимодействуют со свободными остатками dALA-dALA в самой структуре пептидогликана в отличие от ванкомицина, что является преимуществом. Второй механизм связан с наличием липофильного остатка в структуре молекулы антибиотиков, который взаимодействует с цитоплазматической мембраной с последующей димеризацией, что схоже с механизмом действия даптомицина [2–4]. Новые

липогликопептиды, как и тейкопланин, проявляют *in vitro* активность в отношении ванкомицинорезистентных vanB-положительных энтерококков. Это связано с тем, что молекулы антибиотиков не взаимодействуют с сенсорным белком и таким образом не индуцируют экспрессию *vanB* гена [4]. Оритаваканцин демонстрирует *in vitro* активность в отношении и *vanA*-положительных энтерококков, поскольку связывается непосредственно с пептидными мостиком, независимо от состава терминальных остатков в структуре пептидогликанового мономера [5]. На сегодняшний день новые липогликопептиды являются альтернативой для лечения осложнённых форм стафилококковых инфекций, однако пока рекомендованы для лечения инфекций кожи и мягких тканей. Тем не менее, в ряде работ было показано, что липогликопептиды эффективны для терапии остеомиелитов [6], бактериемий и эндокардитов [7, 8]. Целью исследования стала сравнительная оценка чувствительности коллекции клинических грамположительных изолятов, циркулирующих в России, к липогликопептидным антибиотикам.

## Материал и методы

**Бактериальные изоляты.** В исследование включена коллекция неповторяющихся клинических изолятов стафилококков и энтерококков, включающая следующие группы. Это группа MRSA ( $n=780$ ), включая внутрибольничные MRSA, выделенные от больных с разными формами стафилококковых инфекций (HA-MRSA,  $n=575$ ), а также выделенные из зева и носоглотки здоровых носителей (CA-MRSA,  $n=205$ ). Метициллинорезистентные коагулазоотрицательные стафилококки (MRCoNS,  $n=163$ ), включающие следующие виды: *S. epi-*

*dermidis* (n=96), *S.hominis* (n=35), *S.haemolyticus* (n=32). Ванкомицинорезистентные *Enterococcus faecium* (VREf, n=93). Все метициллинорезистентные стафилококки были положительны по *mecA* гену и характеризовались устойчивостью к цефокситину. Коллекция микроорганизмов была собрана в 2011–2020 гг. из 30 центров в 11 городах России. В ДНКЦИБ изоляты депонированы в музей культур и хранились при –70°C в среде с 30% глицерина. Реидентификацию восстановленных суточных культур, выращенных на кровяном агаре проводили с помощью MALDI-TOF масс-спектрометра Microflex LT с использованием программного обеспечения Biotyper («Bruker Daltonics», Германия).

**Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) методом серийных разведений.** Антибиотикочувствительность оценивали методом серийных микроразведений с определением МПК в бульоне Mueller-Hinton («Bio-Rad», Франция) в соответствии со стандартом ISO 20776-1:2019. Интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с EUCAST (версия 12.0, 2022) и CLSI (версия M100-Ed32, 2022) [9]. Были использованы следующие субстанции антибиотиков: ванкомицин, даптомицин («Molecula», Великобритания), тейкопланин, телаванцин, оритавагин, далбаванцин («Biosynth Carbosynth», Великобритания). Для определения чувствительности к даптомицину в среду был добавлен  $\text{CaCl}_2$  в конечной концентрации 50 мг/л. Для определения чувствительности к липогликопептидам в среду был добавлен Tween®80 (P80) («Sigma-Aldrich», Германия) в конечной концентрации 0,002%. В качестве контрольных культур были использованы *S.aureus* ATCC 29213 и *S.aureus* Mu50 (ATCC 700699).

**Анализ и статистическая обработка данных.** Для обработки результатов МПК использовали платформу WHONET 2020 (версия 20.17.5). Рассчитывали следующие параметры: распределение и диапазон МПК, МПК<sub>50</sub>, МПК<sub>90</sub>, средняя геометрическая МПК (МПК<sub>Г</sub>).

## Результаты и обсуждение

**Влияние содержания P80 в среде на чувствительность к антибиотикам.** Анализ влияния разной концентрации P80 показал, что отсутствие P80 в среде в значительной степени повышает МПК ко всем липогликопептидам. Так, для ATCC 29213 значения МПК в серии повторов были в диапазоне от 0,125 мкг/мл до 1 мкг/мл ко всем трём антибиотикам; для ATCC 700699 значения МПК составили от 2 мкг/мл до  $\geq 4$  мкг/мл. При добавлении P80 в концентрациях, близких к рекомендованным (0,001–0,01%), МПК штамма ATCC 29213 находилась в пределах допустимых границ:  $\leq 0,016$ –0,06 мкг/мл; МПК штамма ATCC 700699 была в пределах 0,25–1 мкг/мл. Добавка P80 в конечной концентрации 0,002% в среде необходима для предотвращения неспецифической адсорбции антибиотиков на поверхности пластика и является критичной для определения чувствительности к липогликопептидам, используя метод серийных разведений [10]. Стоит также отметить, что на уровень адсорбции (и на уровень МПК) при использовании P80 влияет и использование разных полистироловых 96-луночных планшетов, что было продемонстрировано в работе A. Kavanagh и соавт. [11].

**Активность *in vitro* в отношении MRSA.** Результаты оценки чувствительности к липоглико-

пептидным антибиотикам представлены в таблице. Липогликопептиды проявляли более выраженную антибактериальную активность в отношении MRSA по сравнению с ванкомицином, тейкопланином и даптомицином. Так, МПК<sub>90</sub> ванкомицина и тейкопланина в отношении MRSA составляла 2 мкг/мл, даптомицина — 1 мкг/мл, а для липогликопептидов этот показатель не превышал 0,125 мкг/мл. В группах изолятов, относящихся к HA-MRSA и CA-MRSA наблюдали аналогичные результаты. Среди MRSA 3,2 и 8,4% изолятов характеризовались пограничными значениями МПК — 0,25 мкг/мл к телаванцину и оритавагину, соответственно. Такие изоляты с пограничными значениями МПК характеризовались разной чувствительностью к ванкомицину, тейкопланину и даптомицину. Такой эффект возможно связан с особенностями использования P80 и разных 96-луночных планшетов, что ранее отмечалось в работах [10, 11]. Для далбаванцина 1% изолятов характеризовались МПК 0,25 мкг/мл, что по критериям CLSI является зоной чувствительности.

В целом, полученные в настоящем исследовании результаты, совпадают с международными исследованиями чувствительности стафилококков к липогликопептидным антибиотикам, где МПК<sub>90</sub> не превышает 0,125 мкг/мл для оритавагина, телаванцина и далбаванцина [12–14]. Среди HA-MRSA и CA-MRSA изолятов 15 и 7%, соответственно, характеризовались сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК 2 мкг/мл), общая доля изолятов MRSA с МПК ванкомицина 2 мкг/мл составила 13%. Используя значения параметра МПК<sub>Г</sub> (мкг/мл), была проведена оценка зависимости между значениями МПК ванкомицина и другими антибиотиками. Так, была установлена тенденция к увеличению МПК липогликопептидов, а также даптомицина по мере увеличения МПК ванкомицина. Значение МПК<sub>Г</sub> оритавагина, далбаванцина, телаванцина и даптомицина было в 1,5 раза выше у изолятов с МПК ванкомицина 2 мкг/мл, по сравнению с изолятами, имеющими МПК  $\leq 1$  мкг/мл (рисунок). По результатам оценки чувствительности в разных исследованиях отмечается, что изоляты со сниженной чувствительностью к ванкомицину (vancomycin intermediate *S.aureus*, VISA) характеризуются устойчивостью и к липогликопептидам [2, 15]. В ряде работ отмечается также формирование перекрёстной устойчивости между ванкомицином, даптомицином и липогликопептидами на фоне лечения этими антибиотиками [16, 17].

**Активность *in vitro* в отношении MRCoNS.** Изоляты MRCoNS характеризовались высокими значениями МПК к тейкопланину, так МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили 4 и 16 мкг/мл, соответственно (см. таблицу). Используемые протоколы EUCAST и CLSI различаются в отношении границ чувствительности, так критерии CLSI устанавливают

Оценка чувствительности *Staphylococcus* spp., *E. faecium* (VREF) к липопептидам  
Evaluation of the sensitivity of *Staphylococcus* spp. and *E. faecium* (VREF) to lipoglycopeptides

AB <sup>a</sup>	Распределение МПК (%), мкг/мл										МПК, мкг/мл				EUCAST <sup>b</sup>				CLSI <sup>c</sup>			
	≤0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	>16	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	C <sub>t</sub> <sup>d</sup>	≤S	≥R	≤S	I	≥R			
MRSA (n=780)	VAN			1,4	22,2	62,3	13,4	0,4				1	2	0,93	2	4	2	4	8	16		
	TEC		0,1	4,3	13,4	30,2	35,9	13,2	3			1	2	0,70	2	4	8	16	32			
	TIV	21,4	0,1	40,4	34,8	3,2						0,06	0,125	0,06	0,125	0,25	0,125	—	—	—		
	DAL	51,0	25,8	16,1	6,1	1,0						0,016	0,06	0,03	0,125	0,25	0,25	—	—	—		
	ORI	48,5	20,7	22,4	8,4							0,06	0,125	0,04	0,125	0,25	0,125	—	—	—		
	DAP	5,7	4,9	23,5	50,9	13,4	1,3					0,5	1	0,40	1	2	1	—	—	—		
HA—MRSA (n=575)	VAN			0,4	16,5	66,6	15,6	0,7				1	2	0,99	2	4	2	4	8	16		
	TEC			2,0	8,9	28,9	40,6	16,1	3,5			1	2	0,82	2	4	8	16	32			
	TIV	17,0	39,9	39,5	3,5							0,06	0,125	0,07	0,125	0,25	0,125	—	—	—		
	DAL	47,5	27,8	16,5	7,0	1,1						0,03	0,06	0,03	0,125	0,25	0,25	—	—	—		
	ORI	51,6	0,2	18,7	21,5	8,0						0,016	0,125	0,04	0,125	0,25	0,125	—	—	—		
	DAP	2,0	3,7	22,9	54,1	15,6	1,4	0,4				0,5	1	0,45	1	2	1	—	—	—		
CA—MRSA (n=205)	VAN			4,4	38,0	50,2	7,3					1	1	0,76	2	4	2	4	8	16		
	TEC		0,5	11,0	26,0	34,0	22,5	5,0	1,0			0,5	1	0,45	2	4	8	16	32			
	TIV	33,5	0,5	41,9	21,7	2,5						0,06	0,125	0,05	0,125	0,25	0,125	—	—	—		
	DAL	60,8	20,1	14,7	3,4	1,0						0,016	0,06	0,02	0,125	0,25	0,25	—	—	—		
	ORI	36,8	27,8	25,7	9,7							0,06	0,125	0,05	0,125	0,25	0,125	—	—	—		
	DAP	16,5	8,5	25,6	41,5	6,8	1,1					0,25	0,5	0,28	1	2	1	—	—	—		
MRCoNS (n=163)	VAN			1,8	25,2	55,8	17,2					2	4	1,8	4	8	4	8	16	32		
	TEC		2,5	8,0	8,0	15,3	13,5	23,3	16,6	12,9		4	16	2,5	4	8	8	16	32			
	TIV	28,2	0,6	28,8	33,1	9,2						0,06	0,125	0,06	—	—	—	—	—	—		
	DAL	66,3	12,9	11,7	7,4	1,2	0,6					0,016	0,06	0,02	0,125	0,25	—	—	—	—		
	ORI	70,6	9,2	11,0	5,5	3,7						0,03	0,125	0,05	—	—	—	—	—	—		
	DAP	1,8	12,9	38,0	38,7	8,0	0,6					0,25	0,5	0,33	1	2	1	—	—	—		
VREF (n=93)	TEC			5,4	3,2					2,2	89,2	>32	>32	72	2	4	8	16	32			
	TIV	3,2	1,1	2,2		2,2	4,3				87,1	>16	>16	2,8	—	—	—	—	—	—		
	DAL	6,5		1,1		1,1					91,4	>16	>16	1,48	—	—	—	—	—	—		
	ORI	54,8	18,3	16,1	8,6	2,2					0,03	0,25	0,05	—	—	—	—	—	—	—		
	DAP		2,2	1,1	3,2	12,9	31,2	38,7	10,8			2	8	2,45	—	—	4	—	—	8 <sup>e</sup>		

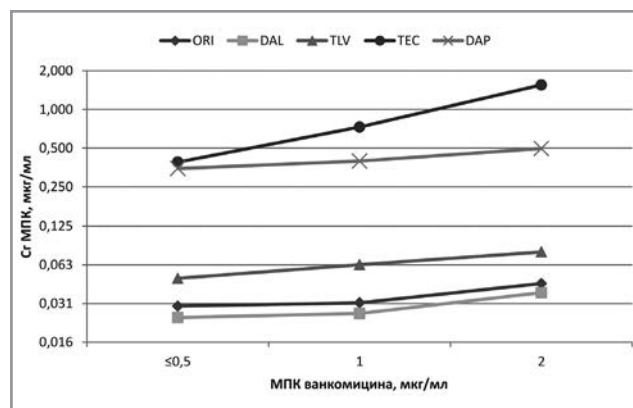
**Примечание.** <sup>a</sup> — сокращения антибиотиков (AB): VAN — ванкомицин; TEC — тейкопланин; TIV — телаванцин; DAL — далбаванцин; ORI — оригаванцин; DAP — даптомицин. <sup>b</sup> — EUCAST — версия протокола 2022, v.12.0. <sup>c</sup> — CLSI — версия протокола M100-Ed32 (2022). <sup>d</sup> — C<sub>t</sub> — средняя геометрическая МПК. <sup>e</sup> — критерии представлены для *E. faecium*. Глубокая серая заливка соответствует значениям, которые выходят за пределы чувствительности по критериям EUCAST и/или CLSI. **Note.** <sup>a</sup> — antibiotic abbreviations (AB): VAN — vancomycin; TEC — teicoplanin; TIV — telavancin; DAL — dalbavancin; ORI — oritavancin; DAP — daptomycin; <sup>b</sup> — EUCAST — protocol version 2022, v.12.0; <sup>c</sup> — CLSI — protocol version M100-Ed32 (2022); <sup>d</sup> — C<sub>t</sub> — geometric mean of MIC; Eriteria are presented for *E. faecium*. Deep gray shading corresponds to values that are outside the sensitivity limits of the EUCAST and/or CLSI criteria.



максимальное пограничное значение для коагулазоотрицательных стафилококков в 32 мкг/мл. Один изолят *S.epidermidis* характеризовался сниженной чувствительностью к даптомицину с МПК 2 мкг/мл. Клинические пограничные точки, как и эпидемиологические точки отсечения (ECOFF), для липогликопептидов в отношении коагулазоотрицательных стафилококков пока не разработаны (за исключением далбаванцина, по критериям EUCAST). Тем не менее, несмотря на высокие значения МПК к ванкомицину и тейкопланину, характер распределения МПК липогликопептидов был аналогичен распределению у MRSA, и МПК<sub>50</sub>/МПК<sub>90</sub> не превышало 0,06 мкг/мл и 0,125 мкг/мл, соответственно. Исследования чувствительности MRCoNS к липогликопептидам изучено в меньшей степени, однако имеющиеся результаты демонстрируют их высокую *in vitro* активность, и МПК<sub>90</sub> не превышает 0,125 мкг/мл [14, 18]. Также описаны клинические примеры успешного применения липогликопептидов для лечения инфекций, вызванных MRCoNS [19, 20].

**Активность *in vitro* в отношении ванкомицинорезистентных *Enterococcus faecium*.** Ванкомицинорезистентные *E.faecium*, включённые в исследование, имели МПК ванкомицина  $\geq 64$  мкг/мл (VAN-R), при этом у 11% изолятов чувствительность к тейкопланину была в диапазоне от 0,25 мкг/мл (TEC-S) до  $>16$  мкг/мл. Липогликопептиды способны преодолевать устойчивость, связанную с наличием *vanB* гена, который ассоциирован с фенотипом устойчивости к ванкомицину (VAN-R) и чувствительности к тейкопланину (TEC-S) [4]. Ввиду того, что в исследовании не было проведено типирования генов устойчивости к ванкомицину, но используя только фенотипические данные, такие изоляты рассматривались как потенциально *vanB*-положительные. Энтерококки с фенотипом VAN-R/TEC-R характеризовались высокими значениями МПК к телаванцину и далбаванцину (МПК<sub>90</sub> более 16 мкг/мл). Энтерококки фенотипа VAN-R/TEC-S (11%) имели диапазон МПК далбаванцина и телаванцина от  $\leq 0,016$  мкг/мл до  $\geq 16$  мкг/мл (см. таблицу).

Чувствительность к липогликопептидам у энтерококков разных видов и с разными механизмами устойчивости к ванкомицину является предметом для дальнейшего изучения. Устойчивостью к даптомицину (МПК 8 мкг/мл) характеризовались 11% изолятов. По данным различных исследований, устойчивость к даптомицину встречается среди энтерококков от 0 до 10% и чаще всего ассоциирована с *vanA*-положительными *E.faecium* [21, 22]. Эффективность использования даптомицина в клинической практике для лечения энтерококковых инфекций, в частности, в отношении изолятов с более



### Изменение МПК липогликопептидов и даптомицина у изолятов MRSA с разной чувствительностью к ванкомицину

#### Changes in MICs of lipoglycopeptides and daptomycin in MRSA isolates with different sensitivity to vancomycin

высокими значениями МПК является предметом обсуждения [23]. Оритаванцин проявлял выраженную активность с диапазоном МПК от 0,03 мкг/мл до 0,5 мкг/мл при МПК<sub>90</sub> 0,25 мкг/мл, что подчёркивает потенциальную возможность его использования для лечения инфекций, вызываемых ванкомицин- и даптомициноустойчивыми энтерококками. На сегодняшний день оритаваксин официально не разрешён для применения в медицинской практике для лечения инфекций, вызванных ванкомицинорезистентными энтерококками, хотя клинические наблюдения использования off-label в клинической практике этого антибиотика демонстрируют его эффективность [6, 24]. Опыты по моделированию фармакодинамики и эксперименты на инфекционных моделях со штаммами VRE также свидетельствуют об эффективности данного антибиотика [25, 26].

## Заключение

Добавление полисорбата 80 (Tween®80) в среду для оценки чувствительности к липогликопептидным антибиотикам является обязательным и в значительной степени влияет на результаты получаемых значений МПК. Липогликопептидные антибиотики проявляют выраженную активность в отношении как внебольничных MRSA, так и внутрибольничных MRSA, а также в отношении MRCoNS, циркулирующих в России, по сравнению с ванкомицином, тейкопланином и даптомицином с уровнем МПК<sub>90</sub> до 0,125 мкг/мл. Не было выявлено изолятов с высокими значениями МПК, однако отмечается тенденция к увеличению МПК у изолятов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (13%). Оритаванцин демонстрирует активность в отношении ванкомицинорезистентных

энтерококков с МПК<sub>90</sub> 0,25 мкг/мл. Таким образом, липогликопептидные антибиотики являются альтернативой ванкомицину, даптомицину для лечения тяжёлых форм стафилококковых инфекций.

## Литература/References

1. Blaskovich M. A. T., Hansford K. A., Butler M. S. et al. Developments in glycopeptide antibiotics. ACS Infect Dis. 2018; 4 (5): 715–735. doi: 10.1021/acsinfecdis.7b00258.
2. Smith J. R., Roberts K. D., Rybak M. J. Dalbavancin: A novel lipoglycopeptide antibiotic with extended activity against gram-positive infections. Infect Dis Ther. 2015; 4 (3): 245–258. doi: 10.1007/s40121-015-0077-7.
3. Karlowsky J. A., Nichol K., Zhanel G. G. Telavancin: mechanisms of action, *in vitro* activity, and mechanisms of resistance. Clin Infect Dis. 2015; 61: Suppl 2: S58–68. doi: 10.1093/cid/civ534.
4. Binda E., Marinelli F., Marcone G. L. Old and new glycopeptide antibiotics: action and resistance. Antibiotics (Basel). 2014; 3 (4): 572–594. doi: 10.3390/antibiotics3040572.
5. Brade K. D., Rybak J. M., Rybak M. J. Oritavancin: A new lipoglycopeptide antibiotic in the treatment of gram-positive infections. Infect Dis Ther. 2016; 5 (1): 1–15. doi: 10.1007/s40121-016-0103-4.
6. Scoble P. J., Reilly J., Tillotson G. S. Real-world use of oritavancin for the treatment of osteomyelitis. Drugs Real World Outcomes. 2020; 7: Suppl 1: 46–54. doi: 10.1007/s40801-020-00194-8.
7. Lampejo T. Dalbavancin and telavancin in the treatment of infective endocarditis: a literature review. Int J Antimicrob Agents. 2020; 56 (3): 106072. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106072.
8. Reilly J., Jacobs M. A., Friedman B. et al. Clinical experience with telavancin for the treatment of patients with bacteremia and endocarditis: real-world results from the Telavancin Observational Use Registry (TOURTM). Drugs Real World Outcomes. 2020; 7 (3): 179–189. doi: 10.1007/s40801-020-00191-x.
9. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing M100-Ed32. 2022.
10. Arhin F. F., Sarmiento L., Belley A. et al. Effect of polysorbate 80 on oritavancin binding to plastic surfaces: implications for susceptibility testing. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52 (5): 1597–1603. doi: 10.1128/AAC.01513-07.
11. Kavanagh A., Ramu S., Gong Y. et al. Effects of microplate type and broth additives on microdilution MIC susceptibility assays. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63 (1). doi: 10.1128/AAC.01760-18.
12. Pfaller M. A., Sader H. S., Flamm R. K. et al. Oritavancin *in vitro* activity against gram-positive organisms from European and United States medical centers: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program for 2010–2014. Diagn Microbiol Infect Dis. 2018; 91 (2): 199–204. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.01.029.
13. Pfaller M. A., Flamm R. K., Castanheira M. et al. Dalbavancin *in-vitro* activity obtained against Gram-positive clinical isolates causing bone and joint infections in US and European hospitals (2011–2016). Int J Antimicrob Agents. 2018; 51 (4): 608–611. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.011.
14. Duncan L. R., Sader H. S., Huband M. D. et al. Antimicrobial activity of telavancin tested *in vitro* against a global collection of gram-positive pathogens, including multidrug-resistant isolates (2015–2017). Microb Drug Resist. 2020; 26 (8): 934–943. doi: 10.1089/mdr.2019.0104.
15. Saravolatz L. D., Pawlak J. VISA-Daptomycin non-susceptible *Staphylococcus aureus* frequently demonstrate non-susceptibility to Telavancin. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019; 93 (2): 159–161. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.09.003.
16. Werth B. J., Jain R., Hahn A. et al. Emergence of dalbavancin non-susceptible, vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) after treatment of MRSA central line-associated bloodstream infection with a dalbavancin—and vancomycin-containing regimen. Clin Microbiol Infect. 2018; 24 (4): 429 e1–429 e5. doi: 10.1016/j.cmi.2017.07.028.
17. Steele J. M., Seabury R. W., Hale C. M., Mogle B. T. Unsuccessful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with dalbavancin. J Clin Pharm Ther. 2018; 43 (1): 101–103. doi: 10.1111/jcpt.12580.
18. Riccobono E., Giani T., Baldi G. et al. Update on activity of dalbavancin and comparators against clinical isolates of Gram-positive pathogens from Europe and Russia (2017–2018), and on clonal distribution of MRSA. Int J Antimicrob Agents. 2022; 59 (2): 106503. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106503.
19. Kaushal R., Hassoun A. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* prosthetic joint infection with telavancin. J Antimicrob Chemother. 2012; 67 (8): 2052–2053. doi: 10.1093/jac/dks165.
20. Bouza E., Valerio M., Soriano A. et al. Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. Int J Antimicrob Agents. 2018; 51 (4): 571–577. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.008.
21. Bender J. K., Cattoir V., Hegstad K. et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. Drug Resist Updat. 2018; 40: 25–39. doi: 10.1016/j.drug.2018.10.002.
22. Li L., Higgs C., Turner A. M. et al. Daptomycin resistance occurs predominantly in vana-type vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Australasia and is associated with heterogeneous and novel mutations. Front Microbiol. 2021; 12: 749935. doi: 10.3389/fmicb.2021.749935.
23. Casapao A. M., Kullar R., Davis S. L. et al. Multicenter study of high-dose daptomycin for treatment of enterococcal infections. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57 (9): 4190–4196. doi: 10.1128/AAC.00526-13.
24. Johnson J. A., Feeney E. R., Kubiak D. W., Corey G. R. Prolonged use of oritavancin for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* prosthetic valve endocarditis. Open Forum Infect Dis. 2015; 2 (4): ofv156. doi: 10.1093/ofid/ofv156.
25. Belley A., Lalonde-Seguin D., Arhin F. F., Moeck G. Comparative pharmacodynamics of single-dose oritavancin and daily high-dose daptomycin regimens against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates in an *in vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model of infection. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61 (10): e01265-17. doi: 10.1128/AAC.01265-17.
26. Meyer K. A., Deraedt M. E., Harrington A. T. et al. Efficacy of oritavancin alone and in combination against vancomycin-susceptible and -resistant enterococci in an *in-vivo* *Galleria mellonella* survival model. Int J Antimicrob Agents. 2019; 54 (2): 197–201. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.04.010.

## Информация об авторах

Гостев Владимир Валерьевич — к. б. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400

Сулян Офелия Спартаковна — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-3493-0583. WOS Researcher ID: AAB-3314-2021. Scopus Author ID: 57219423522

## Исследование поддержано грантом Российского Научного Фонда 18-75-10114-П.

## About the authors

Vladimir V. Gostev — Ph.D. in Biology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; North-Western State Medical University Named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400

Ofeilia S. Sulian — Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-3493-0583. WOS Researcher ID: AAB-3314-2021. Scopus Author ID: 57219423522

*Калиногорская Ольга Серафимовна* — к. м. н. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-1419-9068. WOS Researcher ID: AAW-3832-2020. Scopus Author ID: 56525317800

*Попенко Любовь Николаевна* — заведующая микробиологической лабораторией Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия. Scopus Author ID: 55949337200

*Круглов Александр Николаевич* — к. б. н., заведующий лабораторией клинической микробиологии, врач-бактериолог ГБУЗ многопрофильного клинического центра «Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия. Scopus Author ID: 23489202100. ORCID: 0000-0001-6849-0008

*Гордеева Светлана Александровна* — заведующая лабораторией, централизованная бактериологическая лаборатория, СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия. Scopus Author ID: 57201845051

*Нестерова Елена Викторовна* — врач-бактериолог, клинико-диагностическая лаборатория, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской кожно-венерологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

*Гладин Дмитрий Павлович* — к. м. н., доцент, и. о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4957-7110, Scopus Author ID: 6603374770

*Трофимова Наталья Николаевна* — врач-бактериолог, клинико-диагностическая лаборатория, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской кожно-венерологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

*Чулкова Полина Сергеевна* — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». ORCID: 0000-0002-6279-944X. WOS Researcher ID: AAB-3307-2021. Scopus Author ID: 57210585992

*Агеевец Ирина Владимировна* — к. м. н., Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

*Агеевец Владимир Андреевич* — к. б. н., Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 55949608900

*Черненко Татьяна Витальевна* — к. м. н., заведующая научной лабораторией клинической микробиологии ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия. Scopus Author ID: 7801648630

*Olga S. Kalinogorskaya* — Ph.D. in Medicine, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-1419-9068. WOS Researcher ID: AAW-3832-2020. Scopus Author ID: 56525317800

*Lyubov N. Popenko* — Head of the Microbiological Laboratory, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia. Scopus Author ID: 55949337200

*Alexander N. Kruglov* — Ph. D. in Biology, Head of the Laboratory of Clinical Microbiology, bacteriologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russia. Scopus Author ID: 23489202100 ORCID: 0000-0001-6849-0008

*Svetlana A. Gordeeva* — Head of the Centralized Bacteriological Laboratory, Clinical Infectious Diseases Hospital named after S. P. Botkin, Saint Petersburg, Russia. Scopus Author ID: 57201845051

*Elena V. Nesterova* — bacteriologist at the Clinical Diagnostic Laboratory, City Skin and Venereal Diseases Dispensary, Saint Petersburg, Russia

*Dmitrii P. Gladin* — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Acting Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4957-7110, Scopus Author ID: 6603374770

*Natalya N. Trofimova* — bacteriologist at the Clinical Diagnostic Laboratory, City Skin and Venereal Diseases Dispensary, Saint Petersburg, Russia

*Polina S. Chulkova* — Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-6279-944X. WOS Researcher ID: AAB-3307-2021. Scopus Author ID: 57210585992

*Irina V. Ageevets* — Ph. D. in Medicine, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

*Vladimir A. Ageevets* — Ph. D. in Biology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 55949608900

*Tatyana V. Chernenkaya* — Ph. D. in Medicine, Head of the Scientific Laboratory of Clinical Microbiology, N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia. Scopus Author ID: 7801648630