

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

Учредители:

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

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А
Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iacsmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmac.ru

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

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

Не распространяется через предприятия связи
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

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

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

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

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (Микробиологическая лаборатория ЕКДЛ SmartLab АО «Группа компаний «МЕДСИ»)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

- 268 Козлова И.В., Носов Н.Ю., Юнакова И.В., Плахова К.И., Кубанов А.А. Генетическое разнообразие *Chlamydia trachomatis* на территории России
Лебедева Е.О., Давтян Л.А., Кузнецова И.К., Шутов М.В., Рачина С.А.
- 275 Респираторно-синцитиальный вирус у взрослых: особенности течения и инновационные методы профилактики
Ларин Е.С., Рачина С.А., Федина Л.В., Зайналабидова Х.Г., Агеевец В.А., Сидоренко С.В., Авдеева А.А., Савочкина Ю.А.
- 289 Инфекции, вызванные гипервирулентными изолятами *Klebsiella pneumoniae*: актуальность проблемы
Арбузова Н.В., Шпилева М.В., Катунин Г.Л., Носов Н.Ю.
- 304 Протеомика *Treponema pallidum*: перспективы улучшения серологической диагностики сифилиса
Кожушная О.С., Воропаев А.Д., Левин П.А., Новичкова Г.А., Солопова Г.Г.
- 309 Анализ мутаций резистентности цитомегаловируса и клинических особенностей течения ЦМВ-инфекции у иммунокомпрометированных детей

Антимикробные препараты

- 317 Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Симончик М.В., Пыж А.Э., Голикова М.В. Сравнительная активность меропенема и биапенема и их комбинаций с колистином в отношении грамотрицательных микроорганизмов-продуцентов карбапенемаз различных групп
Арепьева М.А., Кузьменков А.Ю., Старостенков А.А., Колбин А.С., Балыкина Ю.Е., Гомон Ю.М., Курьев А.А., Козлов Р.С.
- 330 Интегрированная система мониторинга потребления антимикробных препаратов и прогнозирования резистентности на основе динамических моделей

Антибиотикорезистентность

- 342 Припутневич Т.В., Нечаева О.В., Бембеева Б.О., Гордеев А.Б., Кузнецова В.А., Скоробогатый А.В., Изюмов Р.В. Изучение антибиотикорезистентности гипервирулентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у пациентов перинатальных центров различных регионов Российской Федерации
Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Фролова И.Н., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А.
- 359 Ванкомицинорезистентные *Enterococcus faecium* в гематологии: чувствительность к антимикробным препаратам и клональное разнообразие
Гульятеева Н.А., Виноградова А.Г., Колесникова И.В., Рыжова К.А., Шелковникова О.В.
- 369 Опыт создания замкнутого цифрового контура для обеспечения непрерывного мониторинга антимикробной резистентности на основе валидированных результатов микробиологической диагностики

Опыт работы

- 390 Рачеева Ю.В., Эйдельштейн И.А., Пунин А.А., Ветлицына О.В., Ашакевич Т.П., Романов А.В., Козлов Р.С. Распространенность *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* у пациентов с обострением ХОБЛ в осенне-зимний период 2022–2023 гг. в Смоленской области
Любимова Л.В., Павлова С.И., Любимов Е.А., Микишанина Е.А.
- 395 Динамика антибиотикорезистентности возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов до и после пандемии COVID-19
Казюлина А.А., Грачева А.Н., Токаев Т.К., Синицын М.В., Елисеев П.И., Тюлькова Т.Е., Загоскин Ю.Д., Григорьев Т.Е., Васильева И.А.
- 406 Оценка бактерицидного действия объемных пористых композиционных материалов, импрегнированных серебром, на *Mycobacterium tuberculosis*
Данилов Д.И., Савочкина Ю.А., Эйдельштейн И.А., Адешкина Н.И., Олейник О.Н., Гордукова М.А., Шипулин Г.А.
- 417 Выявление устойчивых к макролидам *Mycoplasma pneumoniae* с помощью быстрых молекулярно-генетических методов: разработка и валидация диагностического ПЦР-теста

Ванкомицинорезистентные *Enterococcus faecium* в гематологии: чувствительность к антимикробным препаратам и клональное разнообразие

Фёдорова А.В.¹, Хрульнова С.А.¹, Фролова И.Н.¹, Ветохина А.В.², Молчанова И.В.³, Куцевалова О.Ю.⁴, Клясова Г.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

³ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Контактный адрес:

Анастасия Владимировна

Фёдорова

Эл. почта: mirnas19@yandex.ru

Ключевые слова: ванкомицинорезистентный *Enterococcus faecium*, гемокультура, опухоли системы крови, МЛСТ, клональный комплекс, сиквенс-тип.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить антибиотикорезистентность и клональное разнообразие ванкомицинорезистентных *E. faecium* в гематологии.

Материалы и методы. Были изучены ванкомицинорезистентные *E. faecium* (VR-*E. faecium*), выделенные из гемокультуры больных, находившихся на стационарном лечении в 6 лечебных учреждениях России (2005–2023 гг.). Чувствительность VR-*E. faecium* к антибиотикам определяли методом серийных микроразведений в бульоне (CLSI, 2024), к тигециклину – в соответствии с EUCAST, 2025 г. Гены резистентности к ванкомицину *vanA* и *vanB* исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генотипирование VR-*E. faecium* проводили методом мультилокусного секвенирования–типирования (МЛСТ).

Результаты. В исследуемый период было выделено 465 штаммов *E. faecium* из гемокультуры, из них 122 (26,3%) были VR-*E. faecium*. Частота детекции VR-*E. faecium* увеличилась с 13,1% (2005–2011 гг.) до 59% (2018–2023 гг., $p = 0,0015$). Основная доля VR-*E. faecium* имела генотип резистентности *vanA* (79,5%), генотип *vanB* – 20,5%. Все VR-*E. faecium* были чувствительными дозозависимыми к даптомицину. Значение МПК даптомицина 4 мкг/мл было определено у 16,4% VR-*E. faecium* и увеличилось до 20,7% в 2018–2023 гг. Резистентным к линезолиду был один (0,8%) штамм VR-*E. faecium*. Все VR-*E. faecium* сохраняли чувствительность к тигециклину.

Всего было выявлено 24 сиквенс-типа, которые принадлежали к клональному комплексу CC17. Доминирующими сиквенс-типами были ST80 (30,3%), ST17 (18,9%) и ST78 (13,1%). В 2023 г. в международной базе данных pubMLST был зарегистрирован новый ST2470. С 2018 по 2023 г. увеличилась доля ST80 до 62,1%, снизилась ST17 и ST78 до 13,8% и 5,2% соответственно. Среди *vanA* VR-*E. faecium* по сравнению *vanB* достоверно чаще определялась принадлежность к ST80 (37,1% против 4%) и к ST78 (15,5% против 4%), при генотипе *vanB* было выявлено преобладание ST17 (48% против 11,3%). Среди VR-*E. faecium* ST80 по сравнению с ST17 и ST78 значимо чаще были определены МПК даптомицина 4 мкг/мл (21,6% против 8,7% и 6,2% соответственно) и была выше резистентность к тетрациклину (64,9% против 4,3% и 6,3%), а к стрептомицину резистентность была выше у ST78 (68,8%) по сравнению с ST80 и ST17 (27% и 21,7% соответственно).

Выводы. В гематологии отмечено увеличение частоты VR-*E. faecium*, сохраняется чувствительность к даптомицину, линезолиду, тигециклину. Определены клональное разнообразие VR-*E. faecium*, эволюция в распространении, отличия в параметрах резистентности среди штаммов, принадлежащих к разным сиквенс-типам.

Original Article

Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hematology: susceptibility to antimicrobial agents and clonal diversity

Fedorova A.V.¹, Khrulnova S.A.¹, Frolova I.N.¹, Vetokhina A.V.², Molchanova I.V.³, Kutsevalova O.Yu.⁴, Klyasova G.A.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

³ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

⁴ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Contacts:

Anastasia V. Fedorova

E-mail: mirnas19@yandex.ru

Objective. To study the antimicrobial resistance and clonal diversity of vancomycin-resistant *E. faecium* in hematology.

Materials and methods. Vancomycin-resistant *E. faecium* (VR-*E. faecium*) isolated from the blood culture of patients in six hospitals of Russia (2005–2023). Antimicrobial susceptibility of VR-*E. faecium* were

Key words: vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, blood culture, hematological malignancies, MLST, clonal complex, sequence type.

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

External funding source: no external funding received.

determined by serial broth micro dilution was (CLSI, 2024), to tigecycline assessed according to EUCAST, 2025. Vancomycin-resistance genes (*vanA*, *vanB*) in VR-*E. faecium* were detected by multiplex PCR. Genotyping of VR-*E. faecium* was performed by MLST.

Results. During the study period, 465 strains of *E. faecium* were isolated from blood culture, of which 122 (26.3%) were VR-*E. faecium*. The detection rate of VR-*E. faecium* increased from 13.1% (2005–2011) to 59% (2018–2023, $p = 0.0015$). The majority of VR-*E. faecium* had the *vanA* genes (79.5%), while the *vanB* genes were detected in 20.5% of VR-*E. faecium*. All VR-*E. faecium* were susceptible-dose dependent to daptomycin. The daptomycin MIC value of 4 µg/ml was determined in 16.4% of VR-*E. faecium* and increased to 20.7% in 2018–2023. One (0.8%) VR-*E. faecium* strain was resistant to linezolid. All VR-*E. faecium* isolates remained susceptible to tigecycline. A total of 24 sequence types (STs) belonging to clonal complex CC17 were detected. The predominant sequence types were ST80 (30.3%), ST17 (18.9%), and ST78 (13.1%). In 2023, a new ST2470 was registered in the pubMLST database. From 2018 to 2023, the proportion of ST80 increased to 62.1%, while ST17 and ST78 decreased to 13.8% and 5.2% respectively.

vanA VR-*E. faecium* significantly more often belonged to ST80 (37.1% vs. 4%) and ST78 (15.5% vs. 4%) compared to *vanB* VR-*E. faecium*, which showed the predominance of ST17 (48% vs. 11.3%). VR-*E. faecium* ST80 isolates exhibited significantly higher rates of daptomycin MICs of 4 µg/ml (21.6% vs. 8.7% and 6.2% for ST17 and ST78, respectively), and higher tetracycline resistance (64.9% vs. 4.3% and 6.3%) compared to ST17 and ST78. Streptomycin resistance was highest in ST78 (68.8%) compared to ST80 and ST17 (27% and 21.7% respectively).

Conclusions. In hematology, an increase in the frequency of VR-*E. faecium* was observed. Susceptibility to daptomycin, linezolid, and tigecycline was preserved among all studied VR-*E. faecium*. VR-*E. faecium* demonstrated significant clonal diversity and evolution during spread. Resistance profiles varied significantly among strains belonging to different STs.

Введение

Энтерококки относятся к ведущим возбудителям инфекций кровотока у больных с гематологическими заболеваниями. Частота выделения *Enterococcus* spp. из гемокультуры варьирует от 6% до 16% [1, 2], а у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток в отдельных исследованиях достигает 38% [3, 4]. В России по данным многоцентрового исследования при инфекциях кровотока у больных с гематологическими заболеваниями доля *Enterococcus* spp. составляет около 10% [5], а у реципиентов аллогенных трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток возрастает до 13,9% [6].

В последние годы наблюдается увеличение резистентности энтерококков к противомикробным препаратам, особенно к ванкомицину. Летальность при инфекциях кровотока, вызванных ванкомицинорезистентными *E. faecium* (VR-*E. faecium*), выше и достигает 33,5% [7].

Также следует отметить, что основная доля VR-*E. faecium* принадлежит к клонам «высокого риска» (ST16, ST17, ST18, ST78, ST117, ST192 и ST203 и другим), характеризующихся более высокой устойчивостью к антибиотикам разных классов. Клоны «высокого риска» могут входить в состав клонального комплекса (CC, clonal complex) 17, ассоциированного с госпитальными вспышками инфекций в разных странах мира и имеющего эволюционное превосходство при распространении в стационаре.

Целью нашего исследования было изучение антибиотикорезистентности и клонального разнообразия ванкомицинорезистентных *E. faecium* в гематологии.

Материалы и методы

Источники бактериальных изолятов

В исследование были включены клинические штаммы VR-*E. faecium*, выделенные из гемокультуры от больных гематологическими заболеваниями и симптомами сепсиса, находившихся на лечении в гематологических отделениях 6 лечебных учреждений России в период с 2005 по 2023 г. В исследование включали первый штамм, выделенный из гемокультуры. Все включенные в исследование штаммы были доставлены в отдел микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии), где проводилась окончательная их идентификация, определение чувствительности к антимикробным препаратам и детекция генов резистентности к ванкомицину.

Видовая идентификация и хранение изолятов

Идентификацию штаммов до вида в НМИЦ гематологии проводили методом матричной лазерной десор-

бционной/ионизационной времяпролетной (MALDI-TOF) масс-спектрометрии на анализаторе Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия) с использованием программы MALDI Biotyper Real Time Classification, версия 3.1 (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия надежной видовой идентификации использовали рекомендуемые значения коэффициента совпадения (Score) от 2,0 и выше. До момента тестирования изоляты хранили в триптиказо-соевом бульоне (Oxoid, Великобритания) с добавлением 30% глицерина (Sigma-Aldrich, США) при температуре -70°C .

Определение чувствительности к антимикробным препаратам

Чувствительность VR-*E. faecium* ко всем антимикробным препаратам, кроме аминогликозидов, определяли референтным методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтон (Oxoid, Великобритания) с использованием 96-луночных планшетов в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) [8]. Для исследования чувствительности к даптомицину в бульон Мюллера-Хинтон добавляли кальций в конечной концентрации 50 мг/л. Скрининг выявления высокого уровня устойчивости к аминогликозидам проводили на агаре Мюллера-Хинтон (Oxoid, Великобритания), содержащем гентамицин 500 мкг/мл и стрептомицин 2000 мкг/мл.

Интерпретацию результатов определения чувствительности проводили согласно критериям CLSI 2024 г., к тигециклину – в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, версия 15.0, 2025) [8, 9].

Согласно рекомендациям CLSI (2024), для анализа чувствительности *E. faecium* использовали следующие категории: чувствительные (Ч), умеренно-резистентные (УР) и резистентные (Р) [8]. Изучали минимальную подавляющую концентрацию антибиотика (МПК), МПК₅₀ и МПК₉₀. Для даптомицина были использованы такие категории, как чувствительные дозозависимые (ЧДЗ) при значениях МПК даптомицина < 4 мкг/мл и резистентные (Р) – при МПК > 8 мкг/мл [8].

Для внутреннего контроля качества определения чувствительности использовали референтные штаммы *E. faecalis* ATCC®29212 и *E. faecalis* ATCC®51299. Статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью программы WHONET версия 5.6.

Выделение ДНК

Для выделения ДНК штаммы VR-*E. faecium* культивировали на колумбийском агаре с добавлением 5% бараньей крови (bioMerieux, Франция) при 37°C в течение 20–24 ч. Суточную культуру VR-*E. faecium* суспендировали в 0,5 мл воды высокой степени очистки (система Milli-Q, Merck Millipore, США) в пробирках вместимостью 1,5 мл (Eppendorf), затем инкубировали в течение 5 мин. при 95°C , далее центрифугировали 1 мин. при 12000 об/мин. Полученный супернатант использовали

в качестве исследуемого образца ДНК при постановке полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пробы ДНК хранили при температуре -20°C .

Детекция генотипов резистентности к гликопептидам

Детекцию генов *vanA* и *vanB* у VR-*E. faecium* проводили с помощью мультиплексной ПЦР, используя праймеры, предложенные Dutka-Malen S. и соавт. [10]. В качестве положительных контролей применяли штаммы *E. faecium* BM4147 (*vanA*) и *E. faecalis* ATCC®51299 (*vanB*). В качестве маркера молекулярной массы использовали ДНК маркер GeneRuler™, 100 п.н. (Thermo Fisher Scientific, США).

Генотипирование

Генотипирование VR-*E. faecium* осуществляли методом мультилокусного секвенирования–типирования (МЛСТ), включающим амплификацию и секвенирование 7 генов «домашнего хозяйства» (*adk*, *atp*, *ddl*, *gyd*, *gdh*, *purK*, *pstS*) согласно международному протоколу [11]. Анализ нуклеотидных последовательностей был выполнен с помощью программного обеспечения Vector NTI Advance 11 (Invitrogen Corp., США), определение аллельных профилей штаммов и соответствующих им сиквенс-типов – на основании базы данных pubMLST/Efaecium [11].

Статистическая обработка результатов

Различия между характеристиками оценивали с помощью двусторонний точного критерия Фишера (программа Statistica) и считали статистически значимыми при степени вероятности безошибочного прогноза 95% ($p < 0,05$) [12].

Результаты

Всего было изучено 465 штаммов *E. faecium* из культуры от больных с заболеваниями системы крови и симптомами сепсиса. Резистентными к ванкомицину были 122 (26,3%) штамма *E. faecium*, первый из них был выделен в 2005 г. (МПК ванкомицина 512 мкг/мл). Основная доля VR-*E. faecium* имела генотип резистентности *vanA* (79,5%), реже определяли генотип *vanB* –

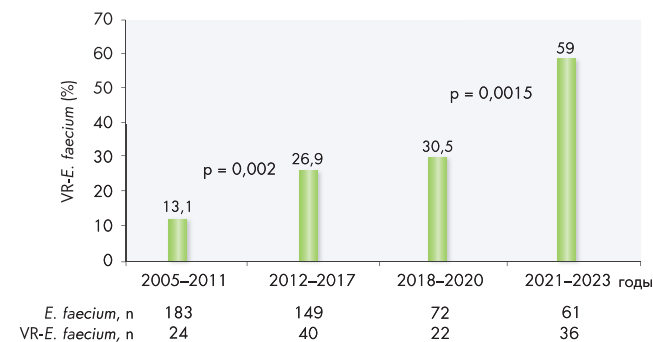


Рисунок 1. Частота детекции VR-*E. faecium* (n = 122) в разные периоды исследования

Таблица 1. Чувствительность к противомикробным препаратам VR-*E. faecium* (n = 122)

Показатель	n (%) штаммов по категориям			МПК (мкг/мл)		
	Чувствительные	Умеренно резистентные	Резистентные	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон
Даптомицин*	122 (100)	0	0	2	4	0,5–4
Тигециклин**	122 (100)	0	0	0,125	0,125	0,015–0,25
Линезолид	121 (99,2)	0	1 (0,8)	1	2	0,125–16
Хлорамфеникол	101 (82,8)	16 (13,1)	5 (4,1)	8	16	0,25–128
Стрептомицин	81 (66,4)	-	41 (33,6)	-	-	< 2000 – > 2000
Тетрациклин	76 (62,3)	2 (1,6)	44 (36,1)	0,125	128	0,125 – > 128
Гентамицин	31 (25,4)	-	91 (74,6)	-	-	< 500 – > 500
Тейкопланин	25 (20,5)	3 (2,5)	94 (77)	64	128	0,125 – > 128
Левифлоксацин	1 (0,8)	0	121 (99,2)	64	> 128	2 – > 128
Ампициллин	0	0	122 (100)	> 128	> 128	16 – > 128
Пенициллин	0	0	122 (100)	> 128	> 128	64 – > 128

* Чувствительные дозозависимые.

** Критерии Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, 2025).

20,5%. При сравнении разных периодов исследования доля VR-*E. faecium* достоверно увеличилась с 13,1% (2005–2011 гг.) до 59% в последние годы (2021–2023 гг., $p = 0,0015$), Рисунок 1.

Результаты определения чувствительности VR-*E. faecium* к антибиотикам представлены в Таблице 1. Все 122 VR-*E. faecium* были чувствительными дозозависимыми к даптомицину. Значения МПК даптомицина 4 мкг/мл были определены у 16,4% ($n = 20$) VR-*E. faecium*. К тигециклину все исследуемые штаммы VR-*E. faecium* были чувствительными, и для этого антибиотика были характерны минимальные значения МПК₉₀ (0,125 мкг/мл) в сравнении с другими антимикробными препаратами. Резистентным к линезолиду был один (0,8%) штамм VR-*E. faecium* (МПК ванкомицина 1024 мкг/мл), выделенный в 2012 г. Значение МПК линезолида составило 16 мкг/мл, была сохранена чувствительность к даптомицину (МПК 1 мкг/мл) и к тигециклину (МПК 0,06 мкг/мл). Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ ванкомицина среди VR-*E. faecium* были крайне высокие и составили 1024 мкг/мл. К тейкопланину резистентными были 77% VR-*E. faecium*, к хлорамфениколу и тетрациклину – 4,1% и 36,1% соответственно. Резистентность к аминогликозидам у VR-*E. faecium* варьировала от 74,6% к гентамицину, до 33,6% к стрептомицину. Также была отмечена высокая резистентность к другим антибиотикам (99,2–100%).

При сравнении 2005–2011 гг. и 2018–2023 гг. было отмечено увеличение VR-*E. faecium*, имевших МПК даптомицина 4 мкг/мл, с 12,5% до 20,7% ($p = 0,42$, Рисунок 2а), повышение МПК₉₀ тигециклина с 0,064 мкг/мл до 0,25 мкг/мл, увеличение резистентности к тетрациклину с 25% до 50% ($p = 0,05$) с одновременным увеличением МПК₅₀ с 0,125 мкг/мл до 8 мкг/мл и снижение резистентности к высоким дозам аминигликозидов, из них к стрептомицину с 70,8% до 22,4% ($p < 0,0001$), к гентамицину с 91,7% до 72,4% ($p = 0,078$).

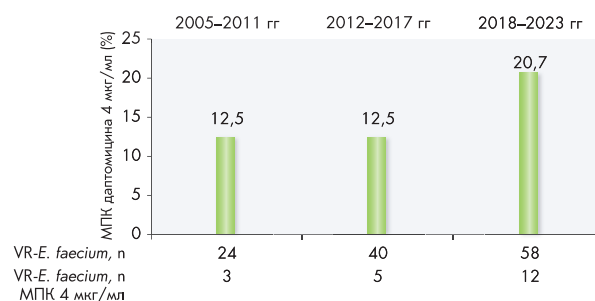
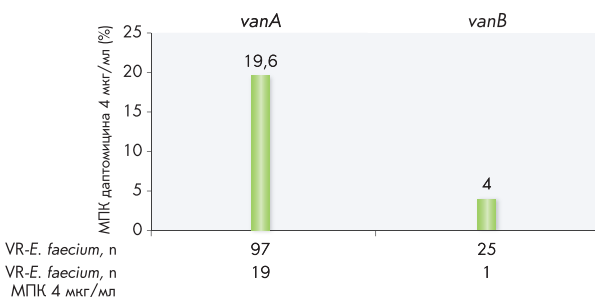
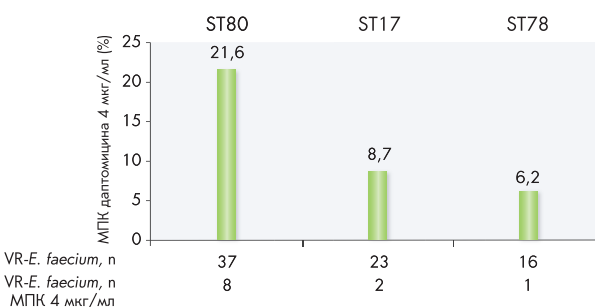
а) Периоды исследования VR-*E. faecium*б) Генотипы резистентности vanA и vanB VR-*E. faecium*в) Доминирующие ST80, ST17 и ST78 VR-*E. faecium*

Рисунок 2. Доля VR-*E. faecium* с МПК даптомицина 4 мкг/мл в зависимости от: а) периода исследования, б) генотипа резистентности (vanA и vanB), в) сиквенс-типа (ST80, ST17 и ST78)

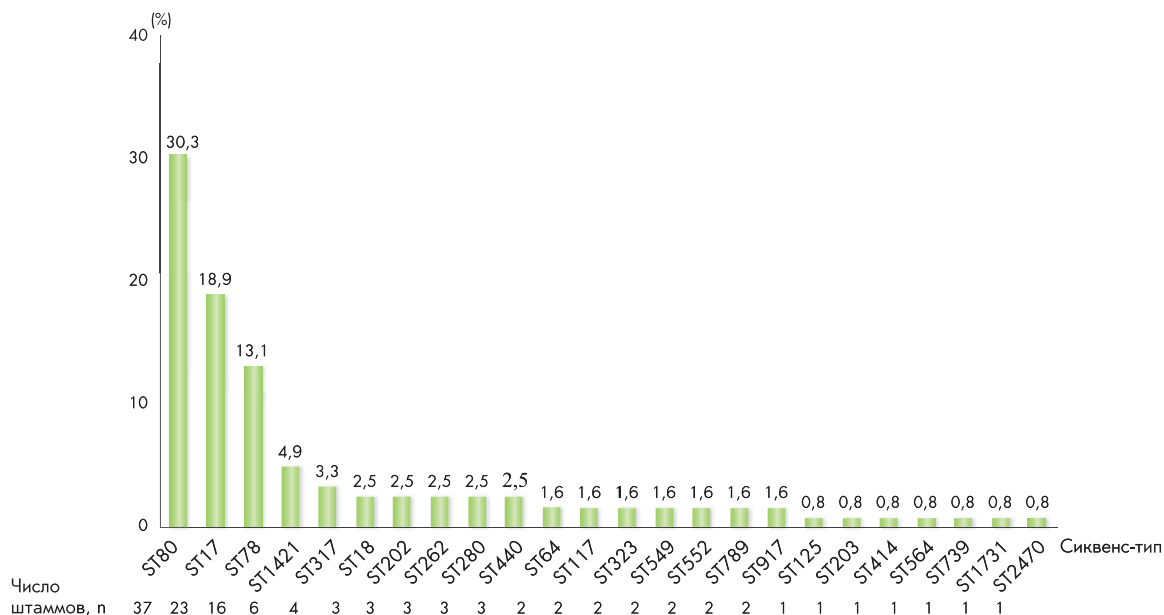


Рисунок 3. Распределение сиквенс-типов VR-E. faecium (n = 122)

При исследовании резистентности к антимикробным препаратам в зависимости от генотипа резистентности, было определено, что среди *vanA* VR-E. faecium по сравнению с *vanB* VR-E. faecium, было больше штаммов с МПК даптомицина 4 мкг/мл (19,6% против 4%, $p = 0,07$), выше резистентность к хлорамфениколу (21,6% против 0%, $p = 0,007$) и стрептомицину (36,1% против 24%, $p = 0,3$), Рисунок 26. Все штаммы *vanB* VR-E. faecium сохраняли чувствительность к тейкопланину.

Среди 122 VR-E. faecium было выявлено 24 сиквенс-типа, все штаммы принадлежали к клональному комплексу CC17, Рисунок 3. К трем доминирующим сиквенс-типам, таким как ST80, ST17 и ST78, которые являются клонами «высокого риска», принадлежало 62,3% (n = 76) VR-E. faecium. В 2023 г. был выделен *vanA* VR-E. faecium, принадлежащий к сиквенс-типу, незарегистрированному в международной базе данных pubMLST, который в последующем был зарегистриро-

ван с присвоением номера ST2470. Новый сиквенс-тип ST2470 являлся однолокусным вариантом ST280.

Были выявлены различия в клональном составе генотипов *vanA* и *vanB* VR-E. faecium, Рисунок 4. Среди *vanA* VR-E. faecium по сравнению с *vanB* VR-E. faecium достоверно чаще определялась принадлежность к ST80 (37,1% против 4% соответственно, $p = 0,001$), а при генотипе *vanB* было выявлено преобладание ST17 (48% против 11,3%, $p = 0,0001$). Доминирующим среди *vanB* VR-E. faecium был ST17, содержащий 48% штаммов, а среди *vanA* VR-E. faecium – ST80 (37,1%) и ST78 (15,5%), которые суммарно включали 51 штамм.

Также были выявлены различия в клональном составе VR-E. faecium в разные периоды исследования, Рисунок 5. В более поздний период (2018–2023 гг.), в сравнении с 2012–2017 гг., достоверно увеличилась доля ST80 с 2,5% до 62,1% ($p < 0,0001$) и сократилось число VR-E. faecium, принадлежащих другим сиквенс-

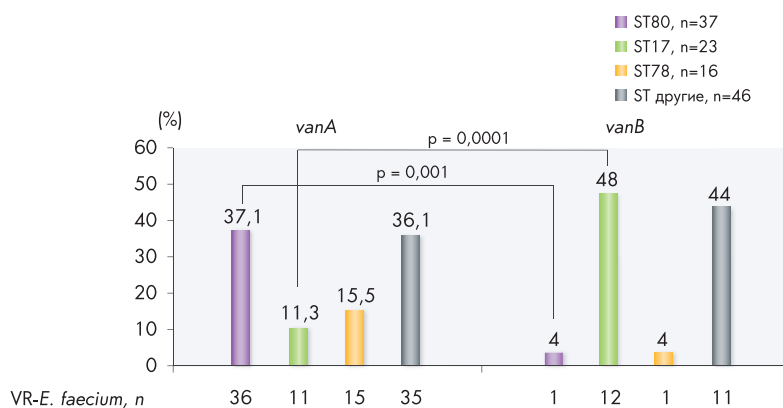


Рисунок 4. Распределение основных сиквенс-типов среди *vanA* (n = 97) и *vanB* (n = 25) VR-E. faecium

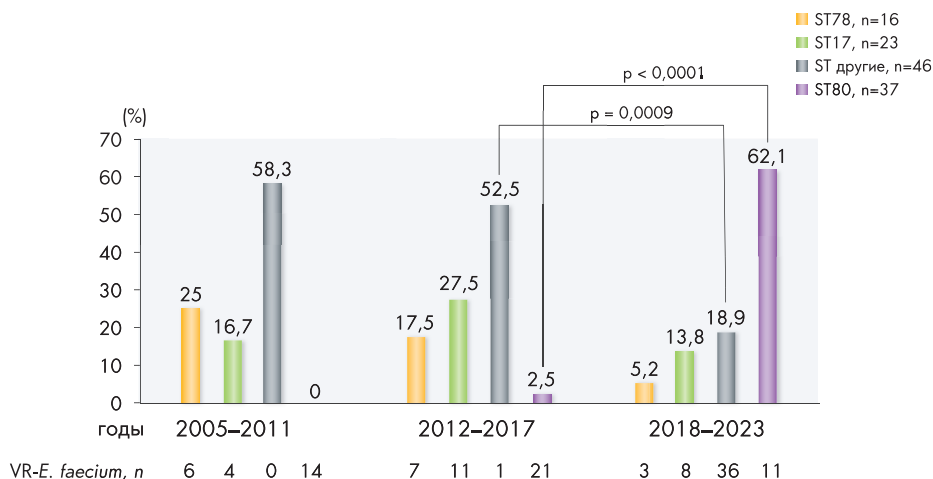


Рисунок 5. Распределение доминирующих ST80, ST17 и ST78 VR-E. faecium в разные периоды исследования

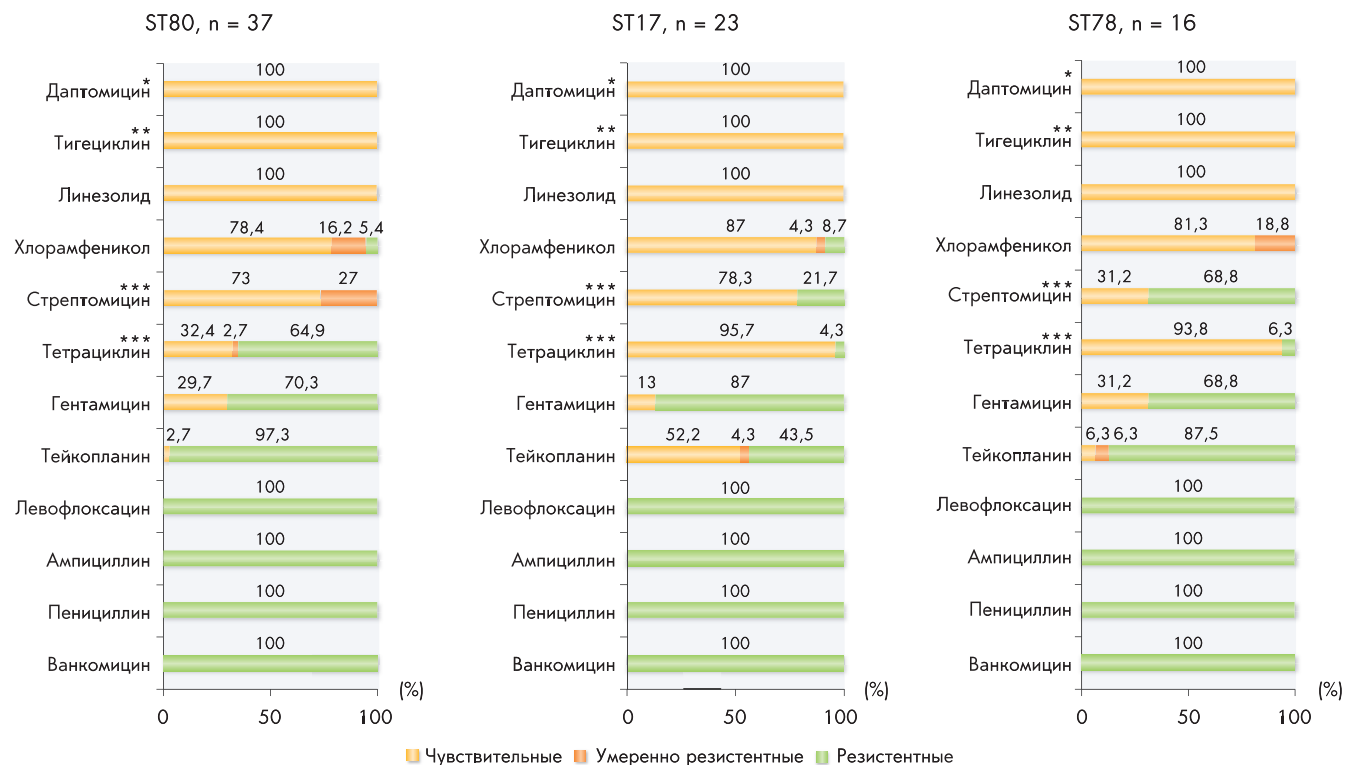


Рисунок 6. Чувствительность к антимикробным препаратам VR-E. faecium в зависимости от сиквенс-типа

- * Чувствительные дозозависимые для даптомицина
- ** Критерии Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, 2025)
- *** $p < 0,005$

типам (с 52,5% до 18,9%, $p = 0,0009$), число циркулирующих сиквенс-типов с 15 до 8, уменьшилась доля ST17 (с 27,5% до 13,8%, $p = 0,12$) и ST78 (с 17,5% до 5,2%, $p = 0,086$).

Среди доминирующих сиквенс-типов ST80, ST17 и ST78 были выявлены отличия в чувствительности к антимикробным препаратам, Рисунок 6. Все VR-E. faecium были чувствительными дозозависимыми к даптомицину,

однако, МПК даптомицина 4 мкг/мл преобладали среди ST80 (21,6%) по сравнению с ST17 (8,7%, $p = 0,29$) и ST78 (6,2%, $p = 0,25$), Рисунок 2в. Резистентность была достоверно выше к тетрациклину среди VR-E. faecium, принадлежащих к ST80 (64,9%) по сравнению с ST17 (4,3%, $p < 0,0001$) и ST78 (6,3%, $p < 0,0001$), к стрептомицину – среди штаммов ST78 (68,8%) по сравнению с ST80 (27%, $p = 0,0064$) и ST17 (21,7%, $p = 0,0072$).

Обсуждение

В настоящем исследовании нами была изучена резистентность к антимикробным препаратам и клональный состав *VR-E. faecium*, выделенных из гемокультуры у больных с гематологическими заболеваниями. Частота выделения *VR-E. faecium* из гемокультур в разных странах мира неодинаковая и варьирует от 0,3–3% в Западной Европе и Скандинавских странах до 30–60% в Южной и Восточной Европе, достигает 50–80% в США и Латинской Америке [13, 14]. По результатам многоцентрового исследования VENOUS I, было выявлено, что *VR-E. faecium* достоверно чаще выявляют у больных с гематологическими заболеваниями (53% против 32%, $p = 0,004$) и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (25% против 10%, $p = 0,003$) [15].

В России распространение *VR-E. faecium* сильно варьирует в зависимости от профиля и диагностических возможностей стационара [16]. Впервые в России *VR-E. faecium* были выделены в 2005 г. из гемокультуры больных опухолями системы крови и имели *vanA*-генотип резистентности к гликопептидам [17]. В ранее опубликованном нами многоцентровом исследовании частота детекции *VR-E. faecium*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови в период с 2002 по 2016 гг., составила 15%, а позднее (2010–2017 гг.) было отмечено достоверное увеличение их доли до 23,4%. [18, 19]. В настоящей работе резистентность к ванкомицину среди *E. faecium* составила 26,3% и достоверно увеличилась с 13,1% (2005–2011 гг.) до 59% в последние годы (2021–2023 гг.).

В последние годы в клиническую практику были введены для лечения инфекций кровотока, вызванных *VR-E. faecium*, такие антибиотики, как линезолид и даптомицин [20]. В настоящее время не выявлено перекрестной резистентности между линезолидом и ванкомицином. Резистентность к линезолиду среди *VR-E. faecium* составляет от 0,3% в США до 10% в Европе, но в отдельных клиниках Германии достигает 22% [21, 22]. В нашей работе только один (0,8%) из 122 *VR-E. faecium*, выделенный в 2012 г., был резистентным к линезолиду (МПК 16 мкг/мл). Сходные результаты были получены в исследовании ученых из Дании, в котором только 1% (43 из 4090) *VR-E. faecium*, выделенных из мочи, крови и других клинических образцов, были резистентными к линезолиду [23]. У *Enterococcus* spp. известно несколько механизмов резистентности к оксазолидинонам, из которых наиболее распространенными являются мутации в хромосомных генах, кодирующих 23S рРНК. При секвенировании линезолидоустойчивого *VR-E. faecium*, выделенного в нашей работе, были также определены подобные мутации [18].

Резистентность к даптомицину в мире не превышает 1–2% [21]. В настоящее время нет критериев EUCAST для верификации категории чувствительности к даптомицину у *Enterococcus* spp. [9]. Согласно критериям CLSI (2024), среди *E. faecium* выделяют такие категории чув-

ствительности к даптомицину, как «чувствительные дозозависимые» и «резистентные», отсутствует категория «чувствительные» [8]. К чувствительным дозозависимым относят штаммы с МПК даптомицина от 4 мкг/мл и менее, к резистентным – более 4 мкг/мл.

В последние годы описаны неудачи в лечении *VR-E. faecium* инфекций кровотока, в случаях применения даптомицина при значениях МПК препарата 3–4 мкг/мл. В многоцентровом исследовании Moise P. и соавт., среди 262 пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *VR-E. faecium*, применение даптомицина в монотерапии было успешным у 92% пациентов при МПК < 2 мкг/мл и только у 58% при МПК 3–4 мкг/мл [24]. В нашем исследовании все 122 *VR-E. faecium* были чувствительными дозозависимыми к даптомицину. Значения МПК даптомицина 4 мкг/мл были определены у 16,4% ($n = 20$) *VR-E. faecium* с тенденцией к увеличению до 20,7% в последние годы (2018–2023 гг.).

Резистентность к тигециклину среди *VR-E. faecium* в мире составила 1% и была несколько выше в Европе (3,9%), чем в Азии (1,3%) и в США (0,3%) [25]. Также в отдельных работах отмечено возрастание устойчивости к тигециклину и, как правило, это обусловлено нарушением противоинфекционного контроля. Так в двух стационарах Германии сообщалось о вспышке инфекции, вызванной тигециклинорезистентными *VR-E. faecium*. В нашей работе все исследуемые *VR-E. faecium* были чувствительны к тигециклину и для этого антибиотика были характерны наиболее низкие значения МПК₉₀ (0,125 мгк/мл).

В большинстве исследований, как и в нашей работе, у *VR-E. faecium* преобладают гены *vanA* (76–100%), но в отдельных публикациях из Германии, Нидерландов и Дании, была отмечена тенденция к увеличению частоты детекции *vanB* *VR-E. faecium* до 65,3% [26].

По состоянию на 21.07.23 база данных pubMLST содержала 7593 штамма *E. faecium*, принадлежащих к 2069 сиквенс-типам (<https://pubmlst.org/efaecium/>), среди которых ST17 является исходным внутрибольничным клоном в составе клонального комплекса 17 (CC17), ассоциированным с госпитальными вспышками инфекций по всему миру [26, 27]. Сиквенс-типирование первых 16 *VR-E. faecium*, выделенных от гематологических больных, выявило их принадлежность к трем сиквенс-типам, таким как ST202 ($n = 11$), ST18 ($n = 3$) и ST262 ($n = 2$), которые входили в CC17 [16]. В настоящей работе среди 122 *VR-E. faecium*, выделенных из гемокультуры за период 2005–2023 гг., было определено 24 сиквенс-типа *VR-E. faecium*, и все они также принадлежали к CC17.

В проведенном нами исследовании были выявлены отличия среди сиквенс-типов по генам резистентности к ванкомицину и чувствительности к антибиотикам. Так ST17 *VR-E. faecium* достоверно чаще содержал гены *vanB* по сравнению с ST80 и ST78. В других публикациях не было отмечено четкой корреляции генов *vanA* или *vanB* с определенным сиквенс-типом, но в то же время отмечено преобладание тех или иных генов резистент-

ности в зависимости от детектируемых сиквенс-типов. Так в Баварии VR-*E. faecium*, принадлежащие к ST17, в одной клинике содержали только гены *vanA*, а в другой – только гены *vanB* [28].

При сравнении разных периодов исследования в настоящей работе было отмечено изменение клонального состава, которое заключалось в увеличении доли доминирующего клона «высокого риска» ST80 до 62,1% и уменьшении ST17 и ST78 до 13,8% и 5,2% соответственно в последние годы (2018–2023 гг.). Увеличение ST80 в последние годы было отмечено и в других странах [29–33]. В Германии ST80 вытеснил ST17 и стал причиной самой большой зарегистрированной внутрибольничной вспышки VR-*E. faecium*, которая включала 2900 случаев в 2015–2017 гг. [22, 29]. В Китае ST80 в одних регионах заменил ST17 и стал доминирующим в 2021–2023 гг., составив 88,63%, в других – вытеснил ST78 и содержал в своем составе 32,14% VR-*E. faecium* (2022–2023 гг.) [33].

Экспансия ST80 предполагает наличие конкурентных преимуществ данного сиквенс-типа, таких как более высокий уровень антибиотикорезистентности, вирулентности, адаптации к условиям окружающей среды. В нашем исследовании VR-*E. faecium*, принадлежащие к ST80, значимо чаще в сравнении с ST17 и ST78, содержали штаммы с МПК даптомицина 4 мкг/мл (21,6% против 8,7% и 6,2% соответственно) и среди них была выше

резистентность к тетрациклину (67,6% против 4,3% и 6,3% соответственно).

К конкурентным преимуществам штаммов VR-*E. faecium* ST78, выявленным в нашем исследовании, можно отнести статистически значимо более высокую резистентность к стрептомицину (68,8%) по сравнению с ST80 и ST17 (27% и 21,7%). Однако частота выявления ST78 значительно уменьшилась в последние годы до 5,2%, что может свидетельствовать о снижении конкурентных преимуществ ST78 и замене его на более «успешные» клоны. К другой особенности, выявленной в нашем исследовании, можно отнести статистически значимое сокращение числа VR-*E. faecium*, не относящихся к доминирующим сиквенс-типам, с 52,5% до 18,9% ($p = 0,0009$), и уменьшение разнообразия в целом циркулирующих сиквенс-типов с 15 до 8 при сравнении 2011–2017 гг. и 2018–2023 гг.

Заключение

В гематологии отмечено увеличение частоты VR-*E. faecium*. В отношении этих микроорганизмов сохраняется активность даптомицина, линезолида и тигециклина. Определены клональное разнообразие VR-*E. faecium*, эволюция в распространении, отличия в параметрах резистентности среди штаммов, принадлежащих к разным сиквенс-типам.

Литература

1. Pinholt M., Ostergaard C., Arpi M., Bruun N.E., Schønheyder H.C., Gradel K.O., et al. Danish Collaborative Bacteraemia Network (DACOBAN). Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006-2009: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(2):145-151. DOI: 10.1111/1469-0691.12236
2. Souhail B., Le Maréchal M., Manuello R., Chrétien R., Charlot P., Déroutilhes G., et al. Antibiotic therapy for *Enterococcus* bacteraemia: warning for the antimicrobial stewardship team. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(11):2087-2095. DOI: 10.1007/s10096-019-03645-5
3. Mikulska M., Viscoli C., Orasch C., Livermore D.M., Averbuch D., Cordonnier C., et al. Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* 2013;68:321-331. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.12.006
4. Satlin M.J., Walsh T.J. Multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and vancomycin-resistant enterococci: three major threats to hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19(6):10.1111/tid.12762. DOI: 10.1111/tid.12762
5. Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Algorithms of diagnosing and protocols of treatment of blood system diseases. Ed.: Savchenko V.G. Moscow: Praktika 2018;2:1067-113. Russian. (Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. Савченко В.Г. Москва: Практика 2018;2:1067-113.)
6. Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., Fedorova A.V., Vasil'eva V.A., et al. Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oncohematology.* 2022;17(1):121-134. Russian. (Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Федорова А.В., Васильева В.А. и соавт. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2022;17(1):121-134.) DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134

7. Brinkwirth S., Ayobami O., Eckmanns T., Markwart R. Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(45):2001628. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.45.2001628
8. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 34th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2024.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 14.0. 2024. Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed October 2024.
10. Dutka-Malen S., Evers S., Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J Clin Microbiol.* 1995;33(5):1434. DOI: 10.1128/jcm.33.5.1434-1434.1995
11. Multilocus sequence typing: *Enterococcus faecium* [database online]. Available at: <https://pubmlst.org/organisms/enterococcus-faecium>. Accessed December 2024.
12. GraphPad. Available at: www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1/. Accessed October 2024.
13. Pfizer. Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance. ATLAS. Available at: www.atlas-surveillance.com. Accessed May 2024.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2023. Available at: www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data. Accessed May 2024.
15. Contreras G.A., Munita J.M., Simar S., Luterbach C., Dinh A.Q., Rydell K., et al. Contemporary clinical and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a prospective multicenter cohort study (VENOUS I). *Open Forum Infect Dis.* 2021;9(3):ofab616. DOI: 10.1093/ofid/ofab616
16. Brilliantova A.N., Kliasova G.A., Mironova A.V., Tishkov V.I., Novichkova G.A., Bobrykina V.O., Sidorenko S.V. Spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in two haematological centres in Russia. *Intern J Antimicrob Agents.* 2010;35(2):177-184. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.006
17. Mironova A., Cherkashin E., Kliasova G., Tishkov V., Brilliantova A., Rezvan S., Sidorenko S. First detection of vancomycin-resistant enterococci in Russia: genetic background. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(Suppl. 4):P1819.
18. Klyasova G.A., Fedorova A.V., Frolova I.N., Khrulnova S.A., Vetokhina A.V., Kaporskaya T.S., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterococcus spp.* isolated from blood culture in patients with hematological malignancies. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2018;20(2):142-149. Russian. (Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Капорская Т.С. и соавт. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови: результаты многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018;20(2):142-149.) DOI: 10.36488/смас.2018.2.142-149
19. Fedorova A.V., Klyasova G.A., Frolova I.N., Khrulnova S.A., Vetokhina A.V., Kaporskaya T.S., Molchanova I.V.; A Russian research group is studying blood-stream infections in patients with blood diseases. Antimicrobial resistance of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*, isolated from blood culture of patients with hematological malignancies during different study periods. *Oncohematology.* 2021;16(1):54-63. Russian. (Фёдорова А.В., Клясова Г.А., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Капорская Т.С., Молчанова И.В.; Российская группа исследователей по изучению инфекций кровотока у больных с заболеваниями системы крови. Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови, в разные периоды исследования. *Онкогематология.* 2021;16(1):54-63.) DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-54-63
20. Klyasova G.A., Shtyrkova S.V. Diagnosis and treatment of bacterial infectious complications in patients with hematological diseases. In: Concomitant therapy in the treatment of hematological diseases: a practice guideline. Ed.: Parovichnikova E.N., Galstyan G.M. Moscow: Praktika 2024; 512 p. Russian. (Клясова Г.А., Штыркова С.В. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями. В кн.: Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство. Под ред. Паровичниковой Е.Н., Галстяна Г.М. Москва: Практика 2024; 512 с.)
21. Pfaller M.A., Mendes R.E., Streit J.M., Hogan P.A., Flamm R.K. Five-year summary of *in vitro* activity and resistance mechanisms of linezolid against clinically important gram-positive cocci in the United States from the LEADER surveillance program (2011 to 2015). *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(7):e00609-17. DOI: 10.1128/AAC.00609-17
22. 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;53:100732. DOI: 10.1016/j.drug.2020.100732
23. Hammerum A.M., Karstensen K.T., Roer L., Kaya H., Lindegaard M., Porsbo L.J., et al. Surveillance of vancomycin-resistant enterococci reveals shift in dominating clusters from *vanA* to *vanB* *Enterococcus faecium* clusters, Denmark, 2015 to 2022. *Euro Surveill.* 2024;29(23):2300633. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.23.2300633
24. Moise P.A., Sakoulas G., McKinnell J.A., Lamp K.C., DePestel D.D., Yoon M.J., et al. Clinical outcomes of daptomycin for vancomycin-resistant *Enterococcus bacte-*

- remia. Clin Ther. 2015;37(7):1443-1453.e2. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.04.008
25. Dadashi M., Sharifian P., Bostanshirin N., Hajikhani B., Bostanghadiri N., Khosravi-Dehaghi N., et al. The global prevalence of daptomycin, tigecycline, and linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains from human clinical samples: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2021;8:720647. DOI: 10.3389/fmed.2021.720647
26. Lee T., Pang S., Abraham S., Coombs G.W. Antimicrobial-resistant CC17 *Enterococcus faecium*: the past, the present, and the future. J Glob Antimicrob Resist. 2019;16:36-47. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.08.016
27. Monteiro Marques J., Coelho M., Santana A.R., Pinto D., Semedo-Lemsaddek T. Dissemination of enterococcal genetic lineages: a one health perspective. Antibiotics (Basel). 2023;12(7):1140. DOI: 10.3390/antibiotics12071140
28. Caplunik-Pratsch A., Kieninger B., Donauer V.A., Brauer J.M., Meier V.M.K., Seisenberger C., et al. Introduction and spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREfm) at a German tertiary care medical center from 2004 until 2010: a retrospective whole-genome sequencing (WGS) study of the molecular epidemiology of VREfm. Antimicrob Resist Infect Control. 2024;13(1):20. DOI: 10.1186/s13756-024-01379-4
29. Al Rubaye M., Janice J., Bjørnholt J.V., Kacelnik O., Haldorsen B.C., Nygaard R.M., et al. and The Norwegian Vre Study Group. The population structure of vancomycin-resistant and -susceptible *Enterococcus faecium* in a low-prevalence antimicrobial resistance setting is highly influenced by circulating global hospital-associated clones. Microb Genom. 2023;9(12):001160. DOI: 10.1099/mgen.0.001160
30. Pinholt M., Bayliss S.C., Gumpert H., Worning P., Jensen V.V.S., Pedersen M., et al. WGS of 1058 *Enterococcus faecium* from Copenhagen, Denmark, reveals rapid clonal expansion of vancomycin-resistant clone ST80 combined with widespread dissemination of a *vanA*-containing plasmid and acquisition of a heterogeneous accessory genome. J Antimicrob Chemother. 2019;74(7):1776-1785. DOI: 10.1093/jac/dkz118
31. Egan S.A., Kavanagh N.L., Shore A.C., Mollerup S., Samaniego Castruita J.A., O'Connell B., et al. Genomic analysis of 600 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* reveals a high prevalence of ST80 and spread of similar *vanA* regions via IS1216E and plasmid transfer in diverse genetic lineages in Ireland. J Antimicrob Chemother. 2022;77(2):320-330. DOI: 10.1093/jac/dkab393
32. Segawa T., Masuda K., Hisatsune J., Ishida-Kuroki K., Sugawara Y., Kuwabara M., et al. Genomic analysis of inter-hospital transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* sequence type 80 isolated during an outbreak in Hiroshima, Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2024;68(5):e0171623. DOI: 10.1128/aac.01716-23
33. Shen C., Luo L., Zhou H., Xiao Y., Zeng J., Zhang L., et al. Emergence and ongoing outbreak of ST80 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Guangdong province, China from 2021 to 2023: a multicenter, time-series and genomic epidemiological study. Emerg Microbes Infect. 2024;13(1):2361030. DOI: 10.1080/22221751.2024.2361030