

ЭНТЕРОКОККИ: СОВРЕМЕННОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ

Афанасова Е.Н.¹, Бочанова Е.Н.¹, Гордина О.В.², Бердиев Ш.А.¹, Иванова О.В.³

¹ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, e-mail: bochanova@list.ru;

²Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск;

³ФГАО ВО «Сибирский Федеральный университет», Красноярск

Энтерококки играют неоднозначную роль в жизни человека. Полезные для человека свойства энтерококков определили их частое использование в медицине в качестве пробиотиков. Но в последние годы наблюдается увеличение роли энтерококков (*E. faecalis* и *E. faecium*) в развитии внутрибольничных инфекций. Цель обзора – проанализировать имеющиеся данные литературы как о полезных свойствах энтерококков, так и об их месте в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций и уровне антибиотикорезистентности. Проведены анализ и систематизация данных из публикаций с научных платформ Web of Science, E-library, Scopus, PubMed за период 2000–2020 гг. Современные условия характеризуются повышением роли энтерококков в развитии нозокомиальных инфекций, чаще энтерококковые инфекции регистрируются в отделениях урологии, реанимации и сердечно-сосудистой хирургии. В настоящее время наблюдается высокая степень резистентности энтерококков к антибиотикам: хлорамфениколу, эритромицину, тетрациклину, клиндамицину, цефалоспорином I и II поколений, фторхинолонам, аминогликозидам. Особое значение имеет увеличение резистентности к ванкомицину среди энтерококков, в том числе появление ванкомицин-зависимых изолятов *E. faecalis* и *E. faecium*. Изучение распространенности, механизмов антибиотикорезистентности и нозокомиального распространения энтерококков является актуальной медицинской проблемой.

Ключевые слова: энтерококки, антибиотикорезистентность, механизмы антибиотикорезистентности, нозокомиальные инфекции.

ENTEROCOCCUS: MODERN IMPORTANCE FOR MEDICAL PRACTICE

Afanasova E.N., Bochanova E.N., Gordina O.V., Berdiev S.A., Ivanova O.V.

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, e-mail: bochanova@list.ru;

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk;

³Siberian Federal University, Krasnoyarsk

Enterococci play an ambiguous role in human life. The beneficial properties of enterococci for humans have determined their frequent use in medicine as probiotics. But, in recent years, there has been an increase in the role of enterococci (*E. faecalis* and *E. faecium*) in the development of nosocomial infections. The purpose of this review is to analyze the available literature data on both the beneficial properties of enterococci and their place in the structure of causative agents of nosocomial infections and the level of antibiotic resistance. The analysis and systematization of data from publications from scientific platforms Web of Science, E-library, Scopus, PubMed for the period 2000–2020 has been carried out. Modern conditions are characterized by an increased role of enterococci in the development of nosocomial infections. More often enterococcal infections are recorded in the departments of urology, intensive care and cardiovascular surgery. Currently, there is a high extent of resistance of enterococci to antibiotics: chloramphenicol, erythromycin, tetracycline, clindamycin, cephalosporins of I and II generations, fluoroquinolones, aminoglycosides. Of particular importance is the increased resistance to vancomycin among enterococci, including the emergence of vancomycin-dependent isolates of *E. faecalis* and *E. faecium*. The study of the prevalence, mechanisms of antibiotic resistance and nosocomial spread of enterococci is an urgent medical problem.

Keywords: enterococci, antibiotic resistance, mechanisms of antibiotic resistance, nosocomial infections.

Грамположительные кокки в виде цепочек и пар, находящиеся преимущественно в кишечнике, впервые описал французский микробиолог Тирселин в 1899 г. При изучении группоспецифических полисахаридных антигенов клеточной стенки стрептококков Ребеккой Ленсфилд в 1930 г. энтерококки были отнесены к стрептококкам группы D. Со временем развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило отнести энтерококки к

роду *Enterococcus*, семейства *Enterococcaceae* (1984 г.). Позже они вошли в порядок *Lactobacillales*, подкласс лактобактерий, класс *Bacilli* с более чем 30 видами. Однако самыми часто встречающимися у людей являются *E. faecalis* (74–90%) и *E. faecium* (5–16%). [1].

Энтерококки – факультативные анаэробы, хемоорганотрофы. Не образуют спор и капсул. Могут варьировать по морфотипу (круглые, вытянутые клетки, иногда коккобактерии). Также варьируются в размерах (карликовые и гигантские формы, различные размеры клеток в одной паре или цепочке). Есть подвижные варианты с 1–4 жгутиками.

На простых питательных средах через 24 ч при температуре 35–37°C образуют мелкие серовато-белые колонии. Способны расти на средах, содержащих 6,5% хлористого натрия, в присутствии 40%-ных солей желчи, вызывать α - или β -гемолиз на кровяном агаре.

Селективными средами для энтерококков являются: основа кровяного агара с азидом, азидодекстрозный бульон, KF-стрептококковый агар, M-агар для энтерококков, стрептококковый селективный агар и др. Энтерококки могут осуществлять гомоферментативное молочнокислое брожение. Образующаяся молочная кислота снижает pH до 4,2–4,6 [1].

В природе энтерококки распространены повсеместно. Встречаются как представители нормальной микрофлоры у людей и животных, в продуктах питания, в воде, растениях. Основное место обитания энтерококков – кишечник. Так, в кишечнике здорового человека содержится 10^7 – 10^8 КОЕ/г фекалий. Это могут быть женский генитальный тракт, реже уретра мужчин, ротовая полость, кожа. Энтерококки являются обитателями микрофлоры новорожденных детей уже в первые дни жизни. Впоследствии их уровень колеблется от 10^6 – 10^7 КОЕ/г до 10^8 – 10^9 КОЕ/г в зависимости от вида вскармливания (грудное и искусственное соответственно) [1, 2, 3].

Для энтерококков характерны высокая устойчивость к факторам внешней среды и дезинфицирующим средствам, способность длительное время выживать на различных предметах и в окружающей среде. Они проявляют резистентность к нагреванию в течение довольно длительного времени, хлорированию, повышенной концентрации соли.

В связи с этим энтерококки используются как санитарно-показательные микроорганизмы для оценки качества хлорирования питьевой воды, минеральных источников и пищевых продуктов с повышенной концентрацией соли [4]. Энтерококки играют неоднозначную роль в жизни человека.

Цель исследования – обзор литературы по вопросам современного значения энтерококков для медицинской практики.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ публикаций, размещенных на научных платформах Web of Science, E-library, Scopus, PubMed за период 2000–2020 гг. и

содержащих как современные сведения общего характера: систематика, биология, физиология энтерококков, методы их изучения, так и данные по применению энтерококков в качестве пробиотических препаратов, распространенности энтерококков как возбудителей внутрибольничных инфекций (ВБИ), об уровне и механизмах их резистентности к различным антимикробным препаратам. Используются ключевые слова: «энтерококки», «пробиотики», «механизмы антибиотикорезистентности», «нозокомиальные инфекции».

Результаты исследования и их обсуждение

Полезные для человека свойства энтерококков

Энтерококки наряду с другой резидентной нормофлорой (кишечными палочками, лактобациллами, бифидобактериями) выполняют ряд полезных функций в организме человека [2]. Энтерококки добавляют в некоторые молочные и мясные продукты при производстве. Они сбраживают лактозу и продуцируют энтероцины, обеспечивающие антагонизм против патогенных и условно-патогенных бактерий (грамположительных и грамотрицательных), таких как: стафилококки, листерии и др. Энтероцины повреждают клеточную стенку бактерий, тем самым уничтожая клетку [1, 4, 5].

Энтерококки, обладая способностью поддерживать иммунитет, образовывать витамины, помогать пищеварению, проявлять антагонистическую активность, используются при производстве пробиотиков [3, 6].

Разными зарубежными и российскими исследователями показано эффективное применение ряда штаммов энтерококков, в частности *E. faecium SF68*, *E. faecium L3*, *E. faecium PR88*, *E. faecium M-74*, *E. faecium Walthers ECOFLOR* и иных, в составе пробиотических препаратов и при изготовлении некоторых продуктов, например сыра чеддер.

Эти штаммы, в частности, эффективны при лечении диареи после приема антибиотиков и диареи у детей, что было доказано клинически [6].

Кисломолочные продукты, содержащие штаммы энтерококков, снижают уровень холестерина в крови [5].

У больных с хроническими гепатитами при использовании штаммов энтерококков было также показано существенное улучшение целого ряда биохимических параметров, включая уровень холестерина крови и билирубина. У людей пожилого возраста с патологиями сердца существенно улучшались показатели функционирования сердечно-сосудистой системы, а также иммунологические параметры, характеризующие степень развития атеросклероза [4].

Препараты показали свою эффективность при таких заболеваниях, как хронический тонзиллит, хронический синусит, хронический бронхит, синдром раздраженного кишечника, острый энтерит [3, 7].

Энтероцины, продуцируемые некоторыми штаммами энтерококков в большом количестве, позволяют уничтожать *H. pylori* в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Отмечена также противоопухолевая активность некоторых пробиотиков со штаммами энтерококков. Это было продемонстрировано при лечении онкологических больных [3, 8].

Таким образом, данные штаммы успешно зарекомендовали себя при лечении заболеваний ЖКТ, печени, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, раковых опухолей [3, 7, 8].

Место энтерококков в структуре возбудителей внутрибольничных инфекций

Длительное время энтерококкам отводилась роль эндогенной флоры с низкой вирулентностью. Но уже в 1990-е гг. и в настоящее время энтерококки, резистентные к антибиотикам, все чаще стали являться причиной нозокомиальных инфекций наряду с метициллинрезистентными стафилококками — *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), пенициллинрезистентными стрептококками (PRS) [9].

Показано, что энтерококки вызывают тяжелые септические процессы, послеоперационные осложнения, острые инфекции в неонатальном периоде [10, 11, 12].

Как возбудители ВБИ они находятся на втором месте после коагулазоотрицательных стафилококков. При этом наиболее часто в различных клиниках выделяют *E. faecalis* и *E. faecium* [13, 14, 15].

В связи с вышесказанным энтерококки включены в группу бактерий ESCAPE. Это патогены, которые чаще всего демонстрируют устойчивость к антибиотикам, длительно сохраняют жизнеспособность на объектах внешней среды, даже в присутствии антисептических растворов, постоянно находятся в составе кишечной микрофлоры и являются причиной большинства госпитальных инфекций [9, 16].

Традиционно считалось, что нозокомиальные энтерококковые инфекции связаны с собственной желудочно-кишечной флорой пациентов. Однако последующие исследования показали, что передача от человека к человеку имеет очень существенное значение в нозокомиальном распространении энтерококков. Экзогенное заражение происходит преимущественно через контаминированные руки медицинских работников, а также через предметы окружающей среды и оборудование [9, 10].

Анализ литературных данных показал, что энтерококки встречаются в различных отделениях больниц России и западных стран и выделяются с различной частотой. С начала 2000-х гг. и в настоящее время энтерококковые инфекции регистрируются в стационарах у пациентов с заболеваниями системы крови. Основная доля микроорганизмов представлена *E. faecium* (78,2%), существенно реже выделяли *E. faecalis* (19,7%) [12, 17].

Наибольший процент энтерококков, по литературным данным, выделяют в урологических отделениях (47,7%), в частности среди пациентов с трансплантированными почками (39,8%) [9, 11].

Энтерококковые инфекции также распространены в отделениях реанимации (34,6%) и сердечно-сосудистой хирургии (20,4%) [4].

Авторы публикации [18] в 2018 г. выявили 1160 последовательных случаев инфекций кровотока, вызванных энтерококками: 596 (51,4%) случаев *E. faecium* и 564 (48,6%) случая *E. faecalis*.

Факторы патогенности и вирулентности энтерококков

Энтерококки обладают способностью приобретать и передавать внехромосомные элементы генома, играющие роль в развитии патологического процесса. Такие мобильные элементы называются «островки патогенности» (pathogenicity islands, PAI). В них содержатся гены, отвечающие за патогенные свойства данных бактерий [2, 19].

К факторам вирулентности энтерококков относятся различные белки, которые участвуют в адгезии и инвазии: *esp*, *asa1*, *efaA*, *cy1A*, *cy1M*-цитолизина, *gelE* – желатиназа, *SprE* – сериновая протеиназа, гиалуронидаза, белки и токсины, обеспечивающие повреждение тканей, индуцирующие воспаление. У энтерококков присутствуют белки, обуславливающие устойчивость к антибиотикам [20, 21].

Энтерококки, будучи типичными условно-патогенными бактериями, вызывают оппортунистические инфекции, в первую очередь, у людей с ослабленным иммунитетом. Это могут быть инфекции мочевыводящих путей (особенно часто катетер-ассоциированные), бактериемия, сепсис, инфекции желчных путей или абсцессы в брюшной полости, как следствие, например, перенесенных хирургических вмешательств, когда травмируется кишечник или мочеполовой тракт. Характерной клинической картиной у пожилых пациентов с иммуносупрессией является энтерококковый эндокардит с более частым поражением митрального клапана [9, 22, 23].

Методы диагностики энтерококковых инфекций

На современном этапе, кроме бактериологического метода исследования, энтерококки можно идентифицировать с помощью метода прямого белкового профилирования — масс-спектрометрии. Применяется также молекулярно-генетическая идентификация ДНК. Используются праймеры к трем группам генов: 1) для видовой идентификации – позволяющие дифференцировать штаммы *E. faecium* и *E. faecalis*; 2) гены поверхностных белков-адгезинов (*esp*, *asa1*, *efaA*); 3) гены, кодирующие синтез цитолизина (*cy1A*, *cy1M*), желатиназы (*gelE*), сериновой протеиназы (*sprE*) и феромона (*fsrB*) [1, 3].

Устойчивость энтерококков к антимикробным препаратам

Как уже отмечалось выше, у выделенных энтерококков наблюдается высокая степень резистентности к антибиотикам: хлорамфениколу, эритромицину, тетрациклину, клиндамицину, цефалоспорином I и II поколений, фторхинолонам, аминогликозидам, оксолиновой кислоте. Высокая скорость рекомбинации ДНК помогает им формировать устойчивость ко многим антимикробным препаратам (АМП), используемым в клинической практике, и приводит к селекции высоковирулентных штаммов [24, 25, 26].

Гены резистентности к АМП у энтерококков могут локализоваться на бактериальной хромосоме и мобильных генетических элементах (плазмидах или транспозонах). На данный момент появилась информация об изменении генетической информации у энтерококков с помощью трансдукции с участием бактериофагов [27].

Бензилпенициллин и ампициллин — наиболее активные бета-лактамы в отношении энтерококков [28].

По последним данным, у *E. faecalis* имеются шесть предполагаемых генов, ингибирующих пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), три из которых класса А (*ropA*, *rbpF*, *rbpZ*) и три – класса В (*rbp5*, *rbpA*, *rbpB*) [29].

Существуют различные механизмы резистентности к антибиотикам у клинических изолятов энтерококков. Это аминокислотные замены, точечные мутации в *rbp5*, наличие ферментов L, D-транспептидаз, образующих необычные пептидогликановые сшивки [30].

При этом, по обобщенным литературным данным 2019 г., *E. faecalis* реже, чем *E. faecium*, является полирезистентным к антибактериальным препаратам. *Enterococcus faecalis* часто чувствителен к ампициллину, пиперациллину и карбапенемам. *Enterococcus faecium* ко всем вышеперечисленным антибиотикам резистентен [9, 31].

Большинство *E. faecium* проявляют высокий уровень резистентности к ампициллину (77%), к гентамицину (64%), к стрептомицину (56%) [30].

У энтерококков также отмечается способность приобретать плазмиды, детерминирующие аминогликозид-модифицирующие ферменты, что устраняет синергический бактерицидный эффект комбинированного воздействия антибиотиков [26].

Особое значение устойчивости энтерококков к ванкомицину

Гликопептидные антибиотики традиционно используются в медицине при лечении энтерококковых инфекций, вызываемых штаммами микроорганизмов, устойчивых к β-лактамным антибиотикам, с середины XX в. Гликопептиды, такие как ванкомицин и тейкопланин, ингибируют синтез клеточной стенки бактерий путем образования водородных связей с концевыми аминокислотными остатками D-Ala-D-Ala-субъединиц пептидогликана. Однако в конце 1980-х гг. появилось первое сообщение об устойчивости энтерококков к этому антибиотику (Vancomycin resistant *Enterococcus* – VRE) [17, 18, 22].

В настоящее время наблюдается рост штаммов энтерококков, устойчивых к ванкомицину, что создает возможность передачи этого вида резистентности другим значимым для патологии человека микроорганизмам, в частности *S. aureus*. В научной литературе описываются случаи выделения ванкомицин-устойчивых *S. aureus* (VRSA) с подтвержденной конъюгативной передачей *in vivo* *vanA* гена резистентности от фекального энтерококка метициллин-резистентному стафилококку [9].

Устойчивость к ванкомицину может быть высокого (МПК >64 мкг/мл) и низкого (МПК от 4 до 32 мкг/мл) уровня [26].

На современном этапе у энтерококков выделяют восемь фенотипических вариантов приобретенной резистентности к гликопептидам (*VanA*, *VanB*, *VanD*, *VanE*, *VanG*, *VanL*, *VanM*, *VanN*) и один тип природной устойчивости (*VanC*). Механизм резистентности энтерококков к данным антибиотикам основан на замене аминокислотных остатков с помощью ферментов, кодируемых *van* опероном. Высокий уровень резистентности энтерококков к ванкомицину и тейкопланину может быть опосредован также транспозоном *Tn1546* [26, 29, 32].

Например, уровень резистентности нозокомиальных штаммов энтерококков к ванкомицину достиг в США 20% и 28,5% в 2001 и 2011 гг. соответственно [33].

В исследованиях, проведенных российскими авторами в 2016 г., резистентность к ванкомицину обнаружена только у *E. faecium*. В отделении патологии новорожденных изолировано 72% штаммов VRE, в отделении реанимации новорожденных – 75% и в отделении онкогематологии – 80% штаммов. Данные штаммы имели преимущественно кассету *vanA* [34]. В 2018 г. из гемокультуры больных опухолями системы крови было выделено 15% VRE (*E. faecium*). Из них 66% имели ген *vanA*, 34% – ген *vanB* [35].

При изучении инфекции кровотока зарубежными исследователями (2018 г.) показаны 103 случая (17,3%) *E. faecium* и 1 случай *E. faecalis* (0,2%) выделения устойчивых к ванкомицину изолятов [18].

Следует отметить, что у некоторых энтерококков появилась не просто устойчивость к ванкомицину и/или к тейкопланину, а зависимость от этих гликопептидов. Данные АМП стали необходимы для их роста. Изоляты ванкомицин-зависимых *E. faecalis* и *E. faecium* выделены от пациентов, длительно принимавших соответствующие антибиотики [26].

Заключение

Несомненно, изучение свойств энтерококков на современном этапе необходимо для формирования подходов рациональной антимикробной терапии в различных областях клинической медицины. Распространение резистентности к ванкомицину среди энтерококков,

особенно *E. faecium*, представляет особую проблему, поскольку некоторые штаммы резистентны практически ко всем существующим антибиотикам [33].

Все эти факты указывают на необходимость проведения эпидемиологических исследований по изучению распространенности энтерококковых инфекций, изучения механизмов антибиотикорезистентности и поиска новых методов лечения.

Список литературы

1. Оганян К.А., Аржанова О.Н., Зацюрская С.Л., Савичева А.М. Энтерококки и их роль в перинатальной патологии // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т. 64. Вып. 5. С. 48-54. DOI: 10.17816/JOWD64548-54.
2. Иванова Е.И., Кунгурцева Е.А., Немченко У.М., Григорова Е.В. Энтерококки желудочно-кишечного тракта: особенности, факторы патогенности, антибиотикорезистентность // Инфекционные болезни. 2017. Т. 15. № 3. С. 58–64. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-58-64.
3. Бондаренко В.М., Суворов А.Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции. [Электронный ресурс]. URL: <https://medi.ru/info/4967/> (дата обращения: 11.03.2022).
4. Красная Ю.В., Нестеров А.С., Потатуркина-Нестерова Н.И. Значение бактерий рода *Enterococcus* в жизнедеятельности человека // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=16620> (дата обращения: 11.03.2022).
5. Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastrointestinal tract. *International Journal of Food Microbiology*. 2003. vol. 88. P. 123-131. DOI: 10.1016/s0168-1605(03)00175-2.
6. Грачева Н.М., Бондаренко В.М. Пробиотические препараты в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника // Инфекционные болезни. 2004. № 2. С. 53-58.
7. Руш К., Руш Ф. Микробиологическая терапия. Теоретические основы и практическое применение. Пер. с нем. М.: Арнебия, 2003. 160 с.
8. Yermolenko E., Chernish A., Aleshina G., Cvetkova E., Martsinkovskaya I., Kolodjjeva V., Suvorov A. Antagonistic activity of *Enterococcus faecium* L3 against different groups of pathogenic streptococci. *International Congress Series* 2006. vol. 1289. P. 363-366. DOI: 10.1016/j.ics.2005.11.030.

9. Палковский О.Л., Алексеева Л.А., Шиманов И.С. Проблемы терапии нозокомиальной энтерококковой инфекции (обзор литературы) //Проблемы здоровья и экологии. 2015. № 4. С. 4-8. DOI: 10.51523/2708-6011.2015-12-4-1.
10. Gao W., Howden B.P., Stinear T.P. Evolution of Virulence in *Enterococcus Faecium*, a Hospital-Adapted Opportunistic Pathogen. *Current Opinion in Microbiology*. 2018. vol. 41. P. 76-82. DOI: 10.1016/j.mib.2017.11.030.
11. Shrestha L.B., Baral R., Poudel P., Khanal B. Clinical, etiological and antimicrobial susceptibility profile of pediatric urinary tract infections in a tertiary care hospital of Nepal. *BMC Pediatrics*. 2019. vol. 19 (1). P. 36. DOI: 10.1186/s12887-019-1410-1.
12. Weber S., Hogardt M., Reinheimer C., Wichelhaus T.A. Kempf V.A.J., Kessel J., Wolf S., Serve H., Steffen B., Scheich S. Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci are associated with a decreased survival in patients with hematological diseases. *Annals of Hematology*. 2019. vol. 98 (3). P. 763-773. DOI: 10.1007/s00277-019-03607-z.
13. Zhao-Fleming H.H., Wilkinson J.E., Larumbe E., Dissanaike S., Rumbaugh K. Obligate anaerobes are abundant in human necrotizing soft tissue infection samples — a metagenomics analysis. *APMIS*. 2019. vol. 127 (8). P. 577-587. DOI: 10.1111/apm.12969.
14. Lee D.K., Kim Y.N, Park K.S., Yang J.W., Kim K.J., Ha N.J. Antimicrobial activity of mupirocin, daptomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin and tigecycline against vancomycin-resistant enterococci (VRE) from clinical isolates in Korea (1998 and 2005). *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 2007. vol. 40 (6). P. 881-887. DOI: 10.5483/bmbrep.2007.40.6.881.
15. Libertucci J., Bassis C.M., Cassone M., Gibson K., Lansing B., Mody L., Vincent B. Young V.B., Meddings J. Bacteria Detected in both Urine and Open Wounds in Nursing Home Residents: a Pilot Study. *mSphere*. 2019. vol. 4 (4). P. e00463-19. DOI: 10.1128/mSphere.00463-19.
16. Bi R., Qin T., Fan W., Ma P., Gu B. The emerging problem of linezolid-resistant enterococci. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2018. vol. 13. P. 11–19. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.10.018.
17. Клясова Г.А., Федорова А.В., Фролова И.Н. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови: результаты многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Т.20. № 2. С. 142-149. DOI: 10.36488/смач.2018.2.142-149.
18. Kramer T.S., Remschmidt C., Werner S. The Importance of Adjusting for *Enterococcus* Species When Assessing the Burden of Vancomycin Resistance: A Cohort Study Including Over 1000 Cases of Enterococcal Bloodstream Infections. *Antimicrobial resistance & Infection control*. 2018. no. 7. 133. DOI: 10.1186/s13756-018-0419-9.

19. Миронова А.В., Коршукова О.А. Факторы вирулентности энтерококков // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. № 2 (60). С. 73-78.
20. Marion A.K., Rose A.D., Timothy E.J., Simmons B.P., Melton K., Chow S., Broyles J., Moore K.L., Craig A.S., Schaffner W. Response to emerging infection leading to outbreak of Linezolid-resistant Enterococci. *Emerging Infectious Diseases*. 2007. vol. 13 (43). P. 1024-1030. DOI: 10.3201/eid1307.070019.
21. Fisher K., Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*. 2009. vol. 155 (6). P. 1749-1757. DOI: 10.1099/mic.0.026385-0.
22. Sakka V., Tsiodras S., Galani L., Antoniadou A., Souli M., Galani I., Pantelaki M., Siafakas N., Zerva L., Giamarellou H. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008. vol. 14 (1). P. 14-21. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01840.x.
23. Lee do K., Kim Y., Park K.S., Yang J.W., Kim K., Ha N.J. Antimicrobial activity of mupirocin, daptomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin and tigecycline against vancomycin-resistant enterococci (VRE) from clinical isolates in Korea (1998 and 2005). *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 2007. vol. 40 (6). P. 881–887. DOI: 10.5483/bmbrep.2007.40.6.881.
24. Mete E., Kaleli I., Cevahir N., Demir M., Akkaya Y., Satılmış Ö.K. Evaluation of virulence factors in enterococcus species. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2017. vol. 51 (2). P. 101–114. DOI: 10.5578/mb.53992.
25. Matlou D.P., Bissong M.E.A., Tchatchouang C.K., Adem M.R., Foka F.E.T., Kumar A., Ateba C.N. Virulence profiles of vancomycin-resistant enterococci isolated from surface and ground water utilized by humans in the North West Province, South Africa: a public health perspective. *Environmental Science and Pollution Research International*. 2019. vol. 26 (15). P. 15105–15114. DOI: 10.1007/s11356-019-04836-5.
26. Коменкова Т.С., Зайцева Е.А. Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Вып.65. № 11-12. С. 38-48. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-38-48.
27. Gilmore M.S., Clewell D.B., Ike Y., Shankar N. Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary, 2014. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190424/> (дата обращения: 11.03.2022).
28. García-Solache M., Rice L.B. The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019. vol. 32 (2). P e00058-18. DOI: 10.1128/CMR.00058-18.

29. Miller W.R., Munita J.M., Arias C.A Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2014. vol. 12 (10). P. 1221–1236. DOI: 10.1586/14787210.2014.956092.
30. Triboulet S., Bougault C.M., Laguri C., Hugonnet J.E., Arthur M., Simorre J.P. Acyl acceptor recognition by *Enterococcus faecium* L,Dtranspeptidase Ldtfm. *Molecular Microbiology*. 2015. vol. 98 (1). P. 90–100. DOI: 10.1111/mmi.13104.
31. Ших Е.В., Морозова Т.Е., Дроздов В.Н., Лазарева Н.Б., Шацкий Д.А., Андрущишина Т.Б., Лукина М.В., Вартанова О.А. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Enterococcus faecalis* // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019. Т. 15. № 4. С. 586-592. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-586-592.
32. O'Driscoll T., Crank C.W. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infection and Drug Resistance*. 2015. no.8. P. 217-230. DOI: 10.2147/IDR.S54125.
33. Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Кузнецова С.М., Орешкина Т.Д. Динамика устойчивости к антибиотикам и частота выделения стафилококков и энтерококков у больных отделений реконструктивной хирургии // *Антибиотики и химиотерапия*. 2011. Т. 56. № 5-6. С. 37-45.
34. Любимова А.В., Шаляпина Н.А., Колоджиева В.В., Ряховских С.А., Дмитриева О.В., Бродина Т.В., Шишмаков А.А. Эпидемиология ванкомицин-резистентных энтерококков в отделениях различного профиля // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016. № 4 (89). С. 48-52. DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-4-48-52.
35. Клясова Г.А., Федорова А.В., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Капорская Т.С., Скоробогатова Е.В., Молчанова И.В., Поспелова Т.И., Крайнова Л.Е., Шушурина С.Е., Хорева О.Е., Звёздкина Н.Н., Куцевалова О.Ю. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови: результаты многоцентрового исследования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018. Т.20. № 2. С.142-149. DOI: 10.36488/смас.2018.2.142-149.