УДК 616.6-022: 579.842-053.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-60-65

Дифференцированные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей с учетом этиологического фактора *Enterococcus faecalis*

Е.А. Мельникова^{1,2}, Е.А. Зайцева², В.Н. Лучанинова³, Е.В. Крукович², Т.С. Коменкова², Ю.В. Феоктистова^{1,2}

¹ Краевая детская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия; ² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток; ³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: разработка алгоритма стартовой антибактериальной терапии инфекции мочевой системы (ИМС) с учетом этиологического фактора *Enterococcus faecalis*, имеющего природную резистентность к цефалоспорином. **Материал и методы.** Проведен анализ 6438 результатов бактериологического исследования мочи детей с ИМС, получавших лечение в многопрофильной детской больнице за 9 лет, и клинических симптомов ИМС, ассоциированной с *E. faecalis* у 181 пациента. Дополнительно у 60 культур *E. faecalis* определена чувствительность к широкому спектру антибактериальных препаратов. **Результаты.** *E. faecalis* оказался вторым по значимости этиологическим фактором ИМС у детей и имел первостепенное значение в ее развитии у новорожденных. Выявленные диагностические маркеры ИМС, ассоциированной с *E. faecalis*, и его антибиотикочувствительность представлены в разработанном авторами алгоритме стартовой антибактериальной терапии. **Заключение.** Алгоритм стартовой антибактериальной терапии ИМС, вызванной *E. faecalis*, поможет назначению рационального, своевременного антибактериального лечения на этапе идентификации микроорганизма.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, фекальный энтерококк, антибиотикорезистентность, антибактериальные препараты

Поступила в редакцию 18.07.2019 г. Принята к печати 14.10.2019 г.

Для цитирования: Мельникова Е.А., Зайцева Е.А., Лучанинова В.Н., Крукович Е.В., Коменкова Т.С., Феоктистова Ю.В. Дифференцированные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей с учетом этиологического фактора *Enterococcus faecalis*. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019;4:60–5. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-60-65

Для корреспонденции: Мельникова Елена Александровна – заведующая краевым детским уронефрологическим центром КДКБ № 1 (690078, Владивосток, пр-т Острякова, 27), ассистент Института педиатрии ТГМУ (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ORCID: 0000-0002-4253-2182; e-mail: melnikova.uro@yandex.ru

Differentiated approaches to the treatment of urinary tract infection in children taking into account the etiological factor *Enterococcus faecalis*

Е.А. Melnikova^{1,2}, Е.А. Zaitseva², V.N. Luchaninova³, E.V. Krukovich², T.S. Komenkova², Yu.V. Feoktistova^{1,2}

¹ Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia; ² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Objective: The objective is to develop an algorithm of initial antimicrobial treatment of urinary tract infection (UTI) considering the etiological factor *Enterococcus faecalis*, having spontaneous resistance to cephalosporins. **Methods:** The analysis of 6438 results of urine bacteriological examination of children with UTI, having received the treatment in multi-field children's hospital for 9 years, and clinical manifestations of UTI associated with *E. faecalis* in 181 patients was carried out. Additionally, antimicrobial susceptibility testing was carried out in 60 cultures of *E. faecalis*. **Results:** *E. faecalis* is occurred to be the second etiological factor of UTI in order of importance in children and had high priority in its development in newborns. The detected diagnostic markers of UTI associated with *E. faecalis*, and its antimicrobial susceptibility are represented in the author-developed algorithm of the initial antimicrobial treatment. **Conclusions:** The algorithm of the initial antimicrobial treatment of UTI caused by *E. faecalis* will help to prescribe a sustainable, early antimicrobial treatment at the stage of microbe identification.

Keywords: urinary tract infection, *Enterococcus faecalis*, antibiotic resistance, antimicrobial drugs

Received: 18 June 2019; Accepted: 14 October 2019

For citation: Melnikova EA, Zaitseva EA, Luchaninova VN, Krukovich EV, Komenkova TS, Feoktistova YuV. Differentiated approaches to the treatment of urinary tract infection in children taking into account the etiological factor *Enterococcus faecalis*. Pacific Medical Journal. 2019;4:60–5. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-60-65

Corresponding author: Elena A. Melnikova, MD, head of the Regional Children's Urology Center, Children's Clinical Hospital No. 1 (27 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690078, Russian Federation); assistant of Pediatrics Institute, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-4253-2182; e-mail: melnikova.uro@yandex.ru

Успех стартовой антибактериальной терапии инфекции мочевой системы (ИМС) во многом зависит от мониторинга ее этиологической структуры, антибиотикочувствительности и резистентности преобладающих уропатогенов в конкретном лечебном учреждении и/или отделении, в определенной возрастной группе пациентов. Своевременная рациональная антибактериальная терапия ИМС снижает риск прогрессирования заболевания и развития нефросклероза [1, 2].

Наиболее частыми возбудителями ИМС у детей служат грамотрицательные бактерии, среди которых преобладающим уропатогеном по-прежнему остается *Escherichia coli* (ее удельный вес колеблется от 31,8 до 80–90 %) [3–5]. Этиологическое значение при данной патологии кроме кишечной палочки имеют *Proteus* spp. (3,6–17,7 %), *Klebsiella* spp. (8,4–15,6 %), *Enterococcus* spp. (3,6–14,2 %), *Pseudomonas aeruginosa* (2,4–21,2 %) [4]. Встречаются и такие возбудители, как *Enterobacter* spp. (9,1 %), *Citrobacter* spp. (1,8 %), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, грибы и вирусы [5]. Отмечена различная этиология ИМС в зависимости от возраста пациентов: так, у новорожденных ведущим патогеном служит кишечная палочка, которая выделяется в 34,7 % случаев [6–8]. Кроме нее этиологическое значение имеют бактерии родов *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* и *Enterococcus*, стрептококки группы В. У детей первого года жизни чаще, чем в других возрастных группах, выявляются *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. и *Pseudomonas* spp. [5].

В последние годы при ИМС у детей увеличилось этиологическое значение *Enterococcus faecalis* [9–12]. Это обусловлено многими причинами, в том числе его множественной антибиотикорезистентностью, особенно к цефалоспорином, широко применяемым для лечения ИМС у детей. В связи с этим целью настоящего исследования стала разработка алгоритма стартовой антибактериальной терапии ИМС с учетом этиологического фактора *E. faecalis*.

Материал и методы

Проведен анализ 6438 результатов бактериологического исследования мочи детей с ИМС, получавших лечение в многопрофильной детской больнице за девять лет с более детальным изучением 1300 результатов за три года, где был выделен *E. faecalis*. Клинический этап включал обследование 181 пациента с ИМС в возрасте от 3 дней до 17 лет, из мочи которых был выделен *E. faecalis*, анализ их историй болезни (форма № 003/у) с изучением результатов клинического, бактериологического и инструментального обследования. На лабораторном этапе изучено 60 культур *E. faecalis*, изолированных из мочи пациентов. Антибиотикочувствительность исследовали диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтон согласно МУК 4.2.1890–04 и клиническим рекомендациям

«Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (2015).

Полученные данные подвергались статистической обработке с применением метода параметрического анализа. Из показателей описательной статистики рассчитывались средние арифметические и относительные значения, а также их ошибки. При описании временных рядов использовали показатели динамики и их средние (абсолютный прирост, темп роста и темп среднегодового прироста). Для каждого этиологически значимого уропатогена построены линии трендов с прогнозом на три года и определением величины достоверности аппроксимации (R). Для оценки степени взаимосвязи признаков проводился корреляционный анализ по методу Пирсона с расчетом коэффициента корреляции (r) и его достоверности корреляции.

Результаты исследования

Наиболее частым уропатогеном у детей с ИМС, получавших лечение в многопрофильной краевой детской больнице, была кишечная палочка. Обычно она выделялась у амбулаторных пациентов (в $62,9 \pm 1,2$ % случаев), реже в отделениях новорожденных ($33,9 \pm 1,7$ % случаев). Во всех отделениях, где получали лечение дети с ИМС, линия тренда *E. coli* имела восходящую тенденцию и положительные среднегодовые темпы прироста ($3,5$ – $9,3$ %). Вторым по значимости этиологическим фактором ИМС оказался *E. faecalis*, удельный вес которого составил $16,1$ – $32,5$ %. В то же время в отделениях новорожденных этот микроорганизм имел первостепенное значение в развитии ИМС, выделяясь более чем в половине случаев (рис. 1). Частота встречаемости *E. faecalis* у новорожденных с ИМС на протяжении 9 лет исследования варьировала от $30,8$ до $74,5$ %, однако, в 2015 г. была отмечена тенденция к ее росту. Средний темп прироста составил $3,2$ % с прогнозом увеличения частоты встречаемости в последующие три года ($R^2=0,1974$).

Кроме этого, при ИМС у детей отмечено увеличение этиологической значимости *Proteus* spp. У амбулаторных пациентов данный патоген выделялся чаще ($11,38$ %), чем в других возрастных группах, при этом в отделениях новорожденных – намного реже ($0,8$ %). В нефрологическом отделении его удельный

Рис. 1. Этиологическая структура ИМС у новорожденных.

Рис. 2. Чувствительность *E. faecalis*, выделенных от детей с ИМС, к антимикробным препаратам:

I – фурадонин, II – эритромицин, III – хлорамфеникол, IV – доксициклин, V – тетрациклин, VI – гентамицин, VII – стрептомицин, VIII – линезолид, IX – левофлоксацин, X – норфлоксацин, XI – ципрофлоксацин, XII – ванкомицин, XIII – ампициллин, XIV – пенициллин.

вес при ИМС составил 4,7 % и здесь был отмечен самый высокий среднегодовой темп прироста – 15,4 %. Несмотря на меньшую этиологическую значимость *Enterobacter* spp. во всех группах (2,9–4,4 %), кроме новорожденных (5,3 %), выявлены его высокие темпы прироста – 12,8–22,3 %. Другие уропатогены встречались реже и не имели достоверных различий между группами по частоте регистрации. За 9-летний период *E. faecalis* чаще выделялся весной, особенно в апреле, и с большей частотой – у новорожденных и пациентов первого года жизни.

К диагностическим маркерам ИМС энтерококковой этиологии у детей можно отнести и такие анамнестические данные, как отягощенный перинатальный анамнез, связанный с антибактериальной терапией, стационарным лечением и ослаблением иммунологических барьеров, выявленный у 60 % новорожденных и детей первого года жизни. Так, внутриутробная инфекция, в том числе внутриутробная пневмония, были диагностированы у 33 детей (22 %), инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности отмечены у 31 матери (20,6 %), осложненные роды зарегистрированы в 14 случаях (9,3 %), урогенитальная инфекция была подтверждена у 16 (10,7 %), а воспалительные изменения отделяемого из влагалища – у 27 матерей (18 %). Среди всех обследованных ранее (в течение 3 месяцев до настоящей госпитализации) антибактериальную терапию получали 36 детей (19,9 %), у 2,8 % пациентов эта терапия сочеталась с иммуносупрессивным лечением. В анамнезе у 35

детей (19,3 %) имелось стационарное лечение в срок до 6 месяцев перед настоящей госпитализацией.

Снижение иммунобиологической реактивности, связанное с сопутствующей патологией, способствует и активизации условно-патогенной флоры. Чаще всего – у 35,9 % детей с ИМС, ассоциированной с *E. faecalis*, регистрировались сопутствующие острые респираторные вирусные инфекции. Пневмония (внутриутробная, поздняя неонатальная, внебольничная), по поводу которой проводилась длительная антибактериальная терапия, обычно цефалоспоридами, к которым с *E. faecalis* резистентен, диагностирована в 43 случаях (23,8 %). В целом коморбидная патология, требовавшая назначения антибактериальных препаратов, имела у 49,2 % детей.

Доминирующими в клинической картине ИМС, ассоциированной с *E. faecalis*, были интоксикационный синдром и лихорадка, которые выявлены у 83,4±2,8 и 55,2±3,7 % детей, соответственно. Интоксикационный синдром чаще встречался у новорожденных (96,9 %), но клинически был более выражен у детей первого года жизни. Фебрильная лихорадка отмечалась чаще, чем субфебрильная – в трети всех наблюдений (30,4 %). Другие клинические проявления встречались реже и соответствовали возрасту пациентов. Среди всех клинических симптомов можно выделить кислую реакцию инфицированной мочи, которую можно считать маркером ИМС, ассоциированной с *E. faecalis*.

У штаммов энтерококков, выделенных из мочи детей с ИМС, наибольшая антибиотикорезистентность отмечена в отделениях новорожденных, наименьшая – среди амбулаторных пациентов (по данным мониторинга результатов бактериологического исследования мочи за 9 лет). Самая высокая и стабильная антибиотикочувствительность у штаммов фекального энтерококка выявлена к ванкомицину со стабильным устойчивым трендом – $R^2=0,1022$. Высокая чувствительность отмечена к фурадонину и доксициклину, меньшая – к пенициллину и ампициллину. Высокая резистентность регистрировалась к эритромицину, тетрациклину, а также к фторхинолонам II и III поколений (ципрофлоксацину, левофлоксацину, норфлоксацину), неиспользуемым в педиатрической практике (рис. 2). Хотя по анализу линий тренда по годам в нефрологическом отделении выявлена тенденция к снижению чувствительности энтерококка к нитрофурантоину, в урологическом отделении клиники, а также в отделениях новорожденных и у амбулаторных пациентов она повышалась. В динамике за 9 лет отмечался рост чувствительности ($R^2=0,6497$) к пенициллину и ампициллину у *E. faecalis*, выделенных от амбулаторных пациентов, и тенденция к ее увеличению в отделении новорожденных ($R^2=0,0035$) и нефрологическом отделении ($R^2=0,06$). В урологическом же отделении регистрировалась тенденция к снижению чувствительности ($R^2=0,0112$). По средним показателям антибиотикочувствительности по годам с учетом трендов

Рис. 3. Алгоритм стартовой антибактериальной терапии ИМС у детей с учетом этиологического фактора *E. faecalis*.

* Антибактериальные препараты, соответствующие клиническим рекомендациям Союза педиатров России (2017).

отмечено снижение чувствительности энтерококка к гентамицину в урологическом отделении ($R^2=0,9805$) и в отделениях новорожденных ($R^2=0,4284$).

Чувствительность *E. faecalis* к имипенему колебалась от 21 до 87 % у новорожденных и от 50 до 100 % у амбулаторных пациентов. По линиям тренда отмечалась тенденция к ее снижению в урологическом отделении и у амбулаторных пациентов ($R^2 - 0,0466$ и $0,0137$, соответственно) и к повышению – в нефрологическом отделении и отделениях новорожденных ($R^2 - 0,2203$ и $0,4874$, соответственно). Выявлены 24,5 % культур, резистентных к препарату резерва – линезолиду, и 12,2 % культур с промежуточной чувствительностью к этому лекарственному средству.

На основании анализа антибиотикочувствительности *E. faecalis*, с учетом литературных данных и обнаруженных маркеров ИМС, вызванной данным патогеном, включающих факторы риска заболевания, возраст пациентов и ряд других параметров, разработан алгоритм стартовой антибактериальной терапии ИМС, ассоциированной с *E. faecalis*, у детей (рис. 3).

Обсуждение полученных данных

Одним из важных для клинической практики свойств уропатогенов считается антибиотикорезистентность, знание которой позволяет выработать тактику рациональной стартовой антибактериальной терапии. В результате настоящего исследования определено, что микробный спектр мочи у детей с ИМС, антибиотикочувствительность и резистентность уропатогенов зависят от профиля лечебного отделения и возраста пациентов. В профильных отделениях (урологическом и нефрологическом) получают лечение и проходят обследование дети с хроническими воспалительными заболеваниями почек на фоне функциональных нарушений уродинамики, дисметаболической нефропатии и пороков развития органов мочевыделительной системы. Таким пациентам часто проводится инвазивное обследование, и поэтому в данных клинических подразделениях регистрируется схожая этиологическая структура ИМС. Однако пациенты урологического отделения часто нуждаются в оперативной коррекции

порока развития и длительном дренировании мочевых путей и как следствие – в частых и длительных госпитализациях, что предполагает обсемененность мочевого тракта госпитальной флорой. Особенно нефрологического отделения можно назвать то, что у части пациентов с нефротическим синдромом вторичная ИМС, связанная с условно-патогенной флорой, может возникать на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Поэтому удельный вес этиологического фактора *E. faecalis* в этом отделении был выше, чем урологическом: $32,5 \pm 1$ и $29,4 \pm 1$ %, соответственно.

Такие анамнестические факторы как ослабление иммунологических барьеров, предшествующая антибактериальная терапия и стационарное лечение способствуют развитию инфекции энтерококковой этиологии. Вследствие этого у новорожденных *E. faecalis* играет первостепенную роль в этиологии ИМС ($57,2 \pm 1,8$ %). Амбулаторные пациенты в отличие от стационарных не имеют длительного инфекционного анамнеза и эпизодов госпитализации, и этиологическая роль энтерококка в развитии ИМС у них менее выражена ($16,1 \pm 0,9$ %).

Полученные в ходе исследования данные по антибиотикочувствительности и резистентности *E. faecalis* в основном согласуются с литературными. Бензилпенициллин и ампициллин – наиболее активные β -лактамы против энтерококков – служат препаратами выбора для лечения вызванных ими инфекций. Из карбапенемов, относящихся также к β -лактамам, у *E. faecalis* отмечается чувствительность к имипенему и дорипенему, а к меропенему и эртапенему – резистентность. Аминогликозиды, в частности гентамицин, применяются в комбинированной терапии генерализованных энтерококковых инфекций, несмотря на природную устойчивость этих возбудителей к низким дозам аминогликозидов. Целесообразность таких схем лечения объясняется выраженным синергизмом между аминогликозидами и ампициллином или ванкомицином – препаратами, подавляющими синтез элементов клеточной стенки бактерий [13].

Резистентность энтерококков к тетрациклинам – природная, она связана с эффлюксом антибиотика и рибосомальной защитой [14]. Однако в нашем исследовании *E. faecalis* продемонстрировал высокую чувствительность к доксициклину (88,7 % культур).

Ванкомицин относится к группе гликопептидов, проявляет антибактериальную активность на начальных этапах синтеза пептидогликана и рекомендуется для лечения инфекций, вызванных штаммами, резистентными к β -лактамам и аминогликозидам. За девять лет было выделено два ванкомицин-резистентных штамма *E. faecalis* (в отделении новорожденных и урологическом).

Линезолид – препарат выбора для лечения инфекций, вызванных штаммами, устойчивыми к ванкомицину, также рассматривается в качестве альтернативы

этому антибиотику при выделении штаммов, устойчивых к β -лактамам и аминогликозидам [8, 13–15]. Но в отличие от литературных данных, чувствительными к линезолиду в нашем исследовании оказались только 75,5 % культур.

К фторхинолонам II поколения *E. faecalis* резистентен, за исключением офлоксацина и ципрофлоксацина, к которым штаммы могут иметь промежуточную чувствительность. Фекальные энтерококки также чувствительны к фторхинолонам III и IV поколений. Из антибактериальных препаратов других групп *E. faecalis* чувствителен к тигециклину, фосфомицину, нитрофуранам, триметроприму, фузидиевой кислоте. Имеются данные о его резистентности к триметроприму–сульфаметоксазолу за счет использования уже синтезированной фолиевой кислоты, что позволяет обойти нарушение синтеза фолатов [8, 12, 13, 15].

В проведенном исследовании отмечена высокая резистентность энтерококков к эритромицину, тетрациклину и фторхинолонам II и III поколений (рис. 2). Установлена связь между резистентностью *E. faecalis* к пенициллинам и фторхинолонам и данными перинатального анамнеза новорожденных и детей первого года жизни (перенесенная внутриутробная пневмония: $r=0,35$ – $0,41$ при $p=0,02$ – $0,04$; инфекционно-воспалительные заболевания матери во время беременности: $r=0,34$ – $0,43$ при $p=0,01$ – $0,04$), устойчивостью к ампициллину и стационарным лечением в анамнезе ($r=0,43$ при $p=0,01$). Предполагается возможность приобретения *E. faecalis* детерминант резистентности к антимикробным препаратам от микрофлоры матери и/или в результате стационарного лечения, что подтверждает важность антибактериального анамнеза на этапе стартовой противомикробной терапии.

Выявлена корреляция между резистентностью клинически значимых *E. faecalis* ко многим антибактериальным препаратам из групп пенициллинов (пенициллин, ампициллин), фторхинолонов (норфлоксацин, левофлоксацин), аминогликозидов (гентамицин) и линезолиду и интоксикационным синдромом ($r=0,34$ – $0,41$ при $p=0,02$ – $0,05$). Полученные результаты свидетельствуют и о том, что интоксикационный синдром отчасти может быть маркером антибиотикорезистентности энтерококков.

Заключение

Важную роль в этиологии ИМС наряду с грамотрицательными бактериями семейства Enterobacterales играют грамположительные *E. faecalis*, имеющие первостепенное значение у новорожденных. Особенность данного уропатогена – природная резистентность к цефалоспорином, широко используемым для лечения ИМС у детей. Разработанный алгоритм стартовой антибактериальной терапии ИМС энтерококковой этиологии поможет назначению рационального, своевременного антибактериального лечения на этапе идентификации микроорганизма.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Зыкова Л.С., Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы у детей в XXI веке. *Оренбургский медицинский вестник*. 2016;4(2):49–56. [Vyalkova AA, Gritsenko VA, Zyкова LS, Gordienko LM. Infection of the urinary system in children in XXI century. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. 2016;4(2):49–56 (In Russ.).]
2. Захарова И.Н., Горяйнова А.Н., Мумладзе Э.Б., Кучерова В.В., Дмитриева Ю.А. Новые подходы к диагностике и лечению инфекции мочевой системы у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012;1:59–62. [Zakharova IN, Goryainova AN, Mumladze EB, Kucherova VV, Dmitrieva YuA. Novye podkhody k diagnostike i lecheniyu infektsii mochevoy sistemy u detey. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2012;1:59–62 (In Russ.).]
3. Безрук В.В. Инфекция мочевой системы у детей: этиологическая структура, возрастные и гендерные особенности. *Здоровье ребенка*. 2015;7:113–117. [Bezruk VV. Urinary tract infection in children: Etiological structure, age and gender characteristics. *Zdorovye Rebenka*. 2015;7:113–7 (In Russ.).]
4. Чугунова О.Л., Шумихина М.В., Думова С.В. Современные представления об инфекции мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;42:38–47. [Chugunova OL, Shumikhina MV, Dumova SV. Current overview of the urinary system infection in newborns and infants. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2013; 42:38–47 (In Russ.).]
5. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011;365(3):239–50.
6. Эрман М.В. *Нефрология детского возраста*. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: СпецЛит, 2010. 683 с. [Erman MV. *Nefrologiya detskogo vozrasta*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2010. 683 p. (In Russ.).]
7. Cosentino S, Podda GS, Corda A, Fadda ME, Deplano M, Pisano MB. Molecular detection of virulence factors and antibiotic resistance pattern in clinical *Enterococcus faecalis* strains in Sardinia. *J Prev Med Hyg*. 2010;51(1):31–6.
8. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev AntiInfect Ther*. 2014;12 (10):1221–36.
9. Загрубина А.Н., Калмыкова А.С., Муравьева В.Н. Мониторинг чувствительности возбудителей инфекции мочевой системы у детей первых пяти лет жизни г. Ставрополя. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2012;25(1):29–32. [Zagrubina AN, Kalmykova AS, Muravyova VN. Monitoring of antibiotic susceptibility of urinary system infective agents in younger children. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2012;25(1):29–32 (In Russ.).]
10. Леженко Г.А., Пашкова Е.Е., Петрашина Е.Н., Рудова Е.И. Исследование бактериального спектра возбудителей инфекции мочевыделительной системы как залог рациональной антибактериальной терапии у детей. *Здоровье ребенка*. 2016;7:35–40. [Lezhenko GA, Pashkova EE, Petrashina EN, Rudova EI. Investigation of bacterial spectrum of the agents of urinary tract infections in children as a key to rational antibacterial therapy. *Child's health*. 2016;7:35–40 (In Russ.).]
11. Мельникова Е.А., Зайцева Е.А., Лучанинова В.Н. Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecalis*, выделенных из мочи новорожденных детей с инфекцией мочевыводящих путей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;3(прил.):44–5. [Melnikova EA, Zaitseva EA, Luchaninova VN. Antibiotikorezistentnost *Enterococcus faecalis*, vydelennykh iz mochi novorozhdennykh detey s infektsiei mochevyvodyashikh putey. *Pacific Medical Journal*. 2014;3(Suppl):44–5 (In Russ.).]
12. Скепьян Е.Н., Василевский И.В., Топтун П.Д. Анализ спектра возбудителей инфекции мочевыводящих путей и характеристика их чувствительности к противомикробным лекарственным средствам у детей на амбулаторном этапе. *Медицинская панорама*. 2013;8:35–8. [Skepyan EN, Vasilevsky IV, Toptun PD. Analiz spektra vzbuditeley infektsii mochevyvodyashikh putey i kharakteristika ikh chuvstvitel'nosti k protivomikrobnym lekarstvennym sredstvam u detey na ambulatornom yetape. *Meditsinskaya panorama*. 2013;8:35–8 (In Russ.).]
13. *Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду*. Под ред. Д.Н. Гилберта, Г.Ф. Чемберса, Дж.М. Элиопулуса и др. М.: Гранат, 2016. 784 с. [Gilbert DN, Chambers GF, Eliopoulos JM, et al. eds. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Moscow: Granat; 2016. 784 p. (In Russ.).]
14. Padilla C, Lobos O. Virulence, bacteriocin genes and antibacterial susceptibility in *Enterococcus faecalis* strains isolated from water wells for human consumption. *Springerplus*. 2013;2(1):43–8.
15. Banerjee T, Anupurba Sh. Prevalence of virulence factors and drug resistance in clinical isolates of *Enterococci*: A study from North India. *J Pathogenes*. 2015; 2015. Article ID: 692612. doi: 10.1155/2015/692612