

© ШИПИЦЫНА И.В., ОСИПОВА Е.В., 2023

Шипицына И.В., Осипова Е.В.

ХРОНИЧЕСКИЙ ОСТЕОМИЕЛИТ, РОЛЬ В ЭТИОЛОГИИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ *ENTEROCOCCUS SPP.*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ, 640014, Курган, Россия

Введение. В связи с растущей резистентностью, изучение свойств энтерококков необходимо для формирования подходов рациональной антимикробной терапии при лечении хронического остеомиелита.

Материал и методы. Исследование проведено на основе анализа резистентности к антибактериальным препаратам 182 штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных из раневого отделяемого и свищей 175 пациентов с хроническим остеомиелитом костей, за трехлетний период с 2020-2022 гг.

Результаты. Подавляющее большинство клинических изолятов *Enterococcus spp.*, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом, составляют ассоциации микроорганизмов, из них с бактериями рода *Staphylococcus* - 36,8%, с представителями энтеробактерий - 15,8%. Выявлены различия в профилях резистентности между штаммами *Enterococcus spp.*, выделенными в монокультуре и из ассоциации бактерий. Ванкомицин и линезолид показали высокую эффективность в отношении изолятов *E. faecalis*. В то же время отмечено появление ванкомицин- и линезолид-резистентных штаммов среди изолятов *E. faecium*.

Заключение. Бактерии рода *Enterococcus* в пятерке лидеров по частоте встречаемости при хроническом остеомиелите, что позволяет считать их специфичными для этиологии данного заболевания. Полнорезистентность *Enterococcus spp.* к антибиотикам, большой процент выделения из ассоциаций со стафилококками и энтеробактериями, в которых могут быть усилены болезнетворные свойства микроорганизмов, представляет значительные трудности в лечении пациентов, поскольку сужает спектр выбора эффективных препаратов.

Ключевые слова: хронический остеомиелит; антибиотикорезистентность; энтерококки; ассоциации бактерий.

Для цитирования: Шипицына И.В., Осипова Е.В. Хронический остеомиелит, роль в этиологии и антибиотикорезистентность бактерий *Enterococcus spp.* Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68 (11): 710-714.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-710-714>

Для корреспонденции: Шипицына Ирина Владимировна, канд. биол. наук, науч. сотр. отдела доклинических и лабораторных исследований; e-mail: ivschimik@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 09.10.2023

Принята к печати 16.10.2023

Опубликовано 21.11.2023

Shipitsyna I.V., Osipova E.V.

CHRONIC OSTEOMYELITIS, ROLE IN ETIOLOGY AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIA
ENTEROCOCCUS SPP.

Federal State Budgetary Institution Russian Ilizarov Scientific Centre "Restorative Traumatology and Orthopaedics" of the RF Ministry of Health, 640014, Kurgan, Russia

Introduction. Due to growing resistance, studying the properties of enterococci is necessary to develop approaches to rational antimicrobial therapy in the treatment of chronic osteomyelitis.

Material and methods. The study was conducted on the basis of an analysis of resistance to antibacterial drugs of 182 strains of *Enterococcus spp.*, isolated from wound discharge and fistulas of 175 patients with chronic osteomyelitis of bones, over a three-year period from 2020-2022.

Results. The vast majority of clinical isolates of *Enterococcus spp.*, isolated from wounds of patients with chronic osteomyelitis, are associations of microorganisms, of which 36.8% are with bacteria of the genus *Staphylococcus spp.*, and 15.8% are with representatives of *Enterobacteriaceae*. Differences in resistance profiles were revealed between *Enterococcus spp.* strains isolated in monoculture and from bacterial associations. Vancomycin and linezolid showed high efficacy against *E. faecalis* isolates. At the same time, the emergence of vancomycin- and linezolid-resistant strains among *E. faecium* isolates was noted.

Conclusion. Bacteria of the genus *Enterococcus* are in the top five in terms of frequency of occurrence in chronic osteomyelitis, which allows them to be considered specific to the etiology of this disease. Multidrug resistance of *Enterococcus spp.* to antibiotics, a large percentage of isolation from associations with staphylococci and enterobacteria, in which the pathogenic properties of microorganisms can be enhanced, presents significant difficulties in the treatment of patients, since it narrows the range of choice of effective drugs.

Key words: chronic osteomyelitis; antibiotic resistance; *Enterococcus spp.*, bacterial associations.

For citation: Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Chronic osteomyelitis, role in etiology and antibiotic resistance of bacteria *Enterococcus spp.* *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (11): 710-714 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-710-714>

For correspondence: Shipitsyna I.V., Ph.D., researcher of the department of preclinical and laboratory studies; e-mail: IVSchi-

mik@mail.ru

Information about authors:

Shipitsyna I.V., <https://orcid.org/0000-0003-2012-3115>;

Osipova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-2408-4352>.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interest.

Funding. The study had no sponsor support.

Received 09.10.2023

Accepted 16.10.2023

Published 21.11.2023

Введение. Бактерии рода *Enterococcus* - грамположительные кокки в виде цепочек и пар, факультативные анаэробы, хемоорганотрофы, не образующие спор и капсул [1]. В природе распространены повсеместно. Являются частью нормальной микрофлоры людей и животных. Энтерококки обладают способностью поддерживать иммунитет, образовывать витамины, помогать пищеварению, проявлять антагонистическую активность [2]. Долгое время бактерии *Enterococcus* spp. считались микроорганизмами с низкой степенью вирулентности, способными вызывать оппортунистические инфекции, в первую очередь, у людей с ослабленным иммунитетом [1-3]. В последние годы все чаще стали являться причиной нозокомиальных инфекций [3, 4]. Одной из причин распространения энтерококков в стационарах считается их природная резистентность к некоторым аминогликозидам и цефалоспорином часто назначаемым пациентам [3]. Отмечается устойчивость энтерококков к хлорамфениколу, эритромицину, тетрациклину и клиндамицину, встречаются ванкомицинрезистентные штаммы [3, 5, 6]. В связи с растущей антибиотикорезистентностью, энтерококки были включены в группу бактерий ESCAPE [7].

По этиологической значимости энтерококки занимают второе место после коагулазоотрицательных стафилококков среди грамположительных бактерий при хроническом остеомиелите [8-10]. Чаще всего из патологического материала высеваются штаммы *E. faecalis* и *E. faecium*, как правило, в ассоциациях с другими бактериями [10]. Монокультуры энтерококков при хроническом остеомиелите встречаются редко.

Энтерококки синтезируют существенное количество факторов вирулентности (поверхностные белки, участвующие в процессе адгезии и инвазии, экскретируемые белки и токсины, белки, обуславливающие устойчивость к антибиотикам), способствующих развитию инфекционного процесса [5, 11, 12]. Бактерии устойчивы к дезинфицирующим средствам, способны длительно выживать на различных предметах и в окружающей среде [1].

В связи с вышесказанным, изучение свойств энтерококков на современном этапе необходимо для формирования подходов рациональной антимикробной терапии при лечении хронического остеомиелита.

Цель работы: оценить антибиотикорезистентность и роль бактерий *Enterococcus* spp. в этиологии хронического остеомиелита.

Материал и методы. Исследование проведено на основе анализа резистентности к антибактери-

альным препаратам 182 штаммов *Enterococcus* spp., принадлежащим к двум таксонам *E. faecalis* ($n=174$) и *E. faecium* ($n=8$), выделенных из раневого отделяемого и свищей 175 пациентов с хроническим остеомиелитом костей, проходивших лечение в отделении гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России» за трехлетний период с 2020-2022 год.

Микробиологические исследования биоматериала от пациентов проводились в соответствии со стандартными методическими рекомендациями. Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе. MicroScan WalkAway Plus System («Siemens», США), используя грамположительные панели Pos Combo Panel Type 33 (PC 33) в соответствии с критериями оценки клинической устойчивости/чувствительности CLSI 2014 и EUCAST ver 5.0 (2015). [13]. Для контроля качества определения чувствительности использовали референтные штаммы *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 и *Enterococcus faecium* ATCC 19434.

Перечень антибактериальных препаратов для *Enterococcus* spp. включал ампициллин/сульбактам, ванкомицин, гентамицин, линезолид, тетрациклин, ципрофлоксацин, стрептомицин, норфлоксацин, синергид, эритромицин, левофлоксацин.

Статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью программы Statistica. Для сравнения признаков применяли двухсторонний точный критерий Фишера. Различия между характеристиками считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В период с 2021-2022 годы бактерии *Enterococcus* spp. занимали третье место среди грамположительных микроорганизмов по частоте выделения из патологического материала при хроническом остеомиелите. Наименьшее количество штаммов зафиксировано в 2022 г., наибольшее – в 2020 году (табл. 1). Доля бактерий *Enterococcus* spp. в этиологической структуре хронического остеомиелита составляла 4,21% - 5,89%. Бактерии высеивались как в монокультуре ($n=49$), так и в составе ассоциаций ($n=133$). Высеиваемость *Enterococcus* spp. в составе ассоциаций с грамположительными или грамотрицательными бактериями составляла 48,9% и 51,1% соответственно. Чаще всего встречались ассоциации *E. faecalis* с бактериями рода *Staphylococcus* (36,8%) и с представителями энтеробактерий (15,8%). Доля двухкомпонентных ассоциаций составляла 58,6%.

Таблица 1

Частота встречаемости бактерий рода *Enterococcus* spp. в монокультурах и в составе ассоциаций у пациентов с хроническим остеомиелитом

Микроорганизмы	2020 год	2021 год	2022 год
<i>E. faecalis</i> + CoNS(коагулазоотрицательные стафилококки)	7	5	6
<i>E. faecalis</i> + <i>S. aureus</i>	13	9	7
<i>E. faecalis</i> + <i>E. faecium</i>	-	1	-
<i>E. faecalis</i> + <i>Streptococcus</i> sp.	1	1	-
<i>E. faecalis</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.	-	2	1
<i>E. faecalis</i> + НФГОБ(неферментирующие грамотрицательные бактерии)	2	2	1
<i>E. faecalis</i> + энтеробактерии	9	6	5
<i>E. faecalis</i> + <i>S. aureus</i> + CoNS	-	1	-
<i>E. faecalis</i> + CoNS + CoNS	-	1	-
<i>E. faecalis</i> + <i>Corynebacterium</i> sp. + CoNS	-	-	1
<i>E. faecalis</i> + <i>Corynebacterium</i> sp. + <i>S. aureus</i>	-	2	2
<i>E. faecalis</i> + CoNS + НФГОБ	5	-	-
<i>E. faecalis</i> + <i>S. aureus</i> + НФГОБ	-	2	2
<i>E. faecalis</i> + <i>Streptococcus</i> sp. + НФГОБ	-	1	1
<i>E. faecalis</i> + <i>Corynebacterium</i> sp. + НФГОБ	-	-	1
<i>E. faecalis</i> + CoNS + энтеробактерии	1	1	-
<i>E. faecalis</i> + <i>S. aureus</i> + энтеробактерии	3	3	1
<i>E. faecalis</i> + <i>Streptococcus</i> sp. + энтеробактерии	-	-	-
<i>E. faecalis</i> + <i>Corynebacterium</i> sp. + энтеробактерии	1	1	-
<i>E. faecalis</i> + CoNS + энтеробактерии	-	3	-
<i>E. faecalis</i> + НФГОБ + энтеробактерии	3	3	1
<i>E. faecalis</i> + <i>Corynebacterium</i> sp. + <i>Candida parapsilosis</i>	-	1	-
<i>E. faecalis</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus</i> sp.	-	1	-
<i>E. faecalis</i> + CoNS + <i>Streptococcus</i> sp.	-	1	-
<i>E. faecalis</i> + энтеробактерии + энтеробактерии	1	-	-
<i>E. faecalis</i> + <i>S. aureus</i> + НФГОБ + энтеробактерии	1	3	3
<i>E. faecalis</i> + <i>S. aureus</i> + <i>S. haemolyticus</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.	-	-	1
<i>E. faecalis</i> + <i>S. aureus</i> + <i>S. haemolyticus</i> + НФГОБ + энтеробактерии	-	-	1
<i>E. faecalis</i> + <i>S. aureus</i> + энтеробактерии + энтеробактерии	-	1	-
<i>E. faecalis</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.+ НФГОБ + энтеробактерии	1	-	-
<i>E. faecalis</i> (монокультура)	19	11	11
<i>E. faecium</i> (монокультура)	3	3	2

Таблица 2

Количество устойчивых к антибиотикам штаммов *Enterococcus* spp., выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом

Антибиотик	2020 год	2021 год	2022 год
Ампициллин	25,4	9,5*	17,0
Ванкомицин	0	4,9	4,3
Линезолид	0	0	2,2
Норфлоксацин	35,0	46,9	51,4*
Стрептомицин	37,3	60,0*	65,7*
Гентамицин	27,9	25,5	32,5
Синерцид	94,4	76,2*	76,9*
Тетрациклин	61,1	78,3*	61,5
Ципрофлоксацин	61,1	70,8	61,5
Эритромицин	76,2	66,6	76,9
Левифлоксацин	61,9	60,0	53,8

Примечание. * - уровень значимости по сравнению со значениями 2020 года, $p < 0,05$.

Наиболее активными препаратами в отношении изолятов *Enterococcus* spp. (табл. 2) были линезолид, ванкомицин, гентамицин и ампициллин. Отмечено 5 ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecium*, выделенных в монокультуре, из них 3 изолята – в 2021 г., 2 – в 2022 году. К линезолиду был устойчив один штамм *E. faecium*. Наименее эффективными препаратами в отношении штаммов *Enterococcus* spp. были эритромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, тетрациклин и синерцид. Количество штаммов, резистентных к норфлоксацину и стрептомицину постепенно увеличивалось и, в 2022 г., в

1,5 и 1,9 раза, соответственно, превышало первоначальные показатели. Количество устойчивых к ампициллину штаммов, наоборот, в трехлетний период снижалось.

Количество резистентных к антибактериальным препаратам штаммов *Enterococcus* spp. было выше среди монокультур (табл. 3.). Так, например, количество устойчивых к норфлоксацину штаммов, выделенных в монокультуре, колебалось в пределах 52,9% – 75,0%, тогда как среди изолятов, полученных из ассоциации, данный показатель был в 1,6 раза ниже и составлял 32,6%– 44,4%.

Таблица 3

Антибиотикорезистентность штаммов *Enterococcus* spp., выделенных в монокультуре (м) и из ассоциации (а) бактерий у пациентов с хроническим остеомиелитом

Антибиотик	2020 год		2021 год		2022 год	
	м	а	м	а	м	а
Ампициллин	31,8	22,4	26,7	4,2	6,7	17,1
Ванкомицин	0	0	20,0*	0	16,7*	0
Линезолид	0	0	0	0	16,7*	2,9
Норфлоксацин	52,9*	32,6	75,0*	41,5	75,0*	44,4
Стрептомицин	41,2	35,7	50,0	60,9	57,1	67,9
Гентамицин	22,2	30,2	77,8*	15,2	42,6	34,5
Синерцид	85,7	100*	75,0	69,2	75,0	80,0
Тетрациклин	71,4*	54,5	100,0*	64,3	62,5	60,0
Ципрофлоксацин	62,5	54,6	70,0	71,4	75,0*	40,0
Эритромицин	66,6	83,3*	77,8	60,0	75,0	80,0
Левофлоксацин	66,6	58,3	100,0*	46,1	62,5*	40,0

Примечание. * - сравнение ассоциаций с монокультурами, $p < 0,05$.

Полирезистентность штаммов *Enterococcus* spp. была характерна для изолятов, выделенных из ассоциаций: *E. faecalis* + *E. faecium*, *E. faecalis* + *S. aureus*, *E. faecalis* + *CoNS*, *E. faecalis* + *энтеробактерии*.

Обсуждение. Частота встречаемости *Enterococcus* spp. в период с 2020-2022 годы у пациентов с хроническим остеомиелитом в сравнении с 2017-2019 гг. снизилась на 3% [9]. По данным различных авторов, энтерококки, в большей степени, при различных инфекциях встречаются в ассоциации с другими бактериями (*Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и др.) [2,6,14]. Подавляющее большинство (63,2%) клинических изолятов *Enterococcus* spp., выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом, составляют ассоциации микроорганизмов, из них с бактериями рода *Staphylococcus* - 36,8%, с представителями энтеробактерий - 15,8%. Штаммы *E. faecalis* также чаще всего выделялись из ассоциаций со стафилококками и энтеробактериями. Изоляты *E. faecium* высеивались только в монокультурах.

Бактерии рода *Enterococcus* благодаря наличию детерминант патогенности (поверхностные адгезины, липотейхоевые кислоты, внеклеточные перекиси, желатиназа, гиалуронидаза, гемолизины и др.) обладают природной и приобретенной резистентностью к большому числу антибиотиков, используемых в клинической практике [1, 5, 15]. При этом *E. faecium* характеризуется наибольшей резистентностью среди всех энтерококков [2]. *E. faecalis*, как правило, чувствительны к ампи-

циллину, но, чаще всего, устойчивы к стрептомицину, тетрациклину, эритромицину [5,6]. Штаммы *Enterococcus* spp., выделенные у пациентов с хроническим остеомиелитом, характеризовались высокой резистентностью к тетрациклину, эритромицину, норфлоксацину и стрептомицину. В период с 2021-2022 гг. наблюдали снижение числа устойчивых к ампициллину штаммов. Среди аминогликозидов наиболее активным в отношении выделенных штаммов был гентамицин. На сегодняшний день особое значение придается ванкомицин-резистентным энтерококкам (VRE). В Европе общая резистентность энтерококков к ванкомицину составляет 2,2%, а среди штаммов *E. faecium* – 11,5% [16]. В нашем исследовании отмечено 5 ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecium*, выделенных в монокультуре в период с 2021-2022 гг.

Штаммы, выделенные в монокультуре, проявляли высокий уровень резистентности к антибактериальным препаратам в сравнении с изолятами, полученными из ассоциации бактерий, что может свидетельствовать об ослаблении вирулентного потенциала энтерококков за счет взаимодействия ассоциантов [14,17]. В то же время часть изолятов, выделенных из ассоциаций (*E. faecalis* + *E. faecium*, *E. faecalis* + *S. aureus*, *E. faecalis* + *CoNS*, *E. faecalis* + *энтеробактерии*), также как и монокультуры, были полирезистентными.

Заключение. Бактерии рода *Enterococcus* в пятерке лидеров по частоте встречаемости при хроническом остеомиелите, что позволяет считать их специфич-

ными для этиологии данного заболевания. Полирезистентность *Enterococcus* spp. к антибиотикам, большой процент выделения из ассоциаций со стафилококками и энтеробактериями, в которых могут быть усилены болезнетворные свойства микроорганизмов, представляет значительные трудности в лечении пациентов, поскольку сужает спектр выбора эффективных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4, 11, 12, 14-16 см. REFERENCES)

1. Афанасова Е. Н., Бочанова Е. Н., Гордина О. В., Бердиев Ш.А., Иванова О.В. Энтерококки: современное значение для медицинской практики. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 2: 144.
2. Иванова Е. И., Кунгурцева Е. А., Немченко У. М., Григорова Е. В. Энтерококки желудочно-кишечного тракта: особенности, факторы патогенности, антибиотикорезистентность. *Инфекционные болезни*. 2017. 15(3): 58-64. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-58-64.
3. Палковский О.Л., Алексеева Л.А., Шиманов И.С. Проблемы терапии нозокомиальной энтерококковой инфекции (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2015; 4: 4-8. DOI: 10.51523/2708-6011.
5. Коменкова Т.С., Зайцева Е.А. Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020; 65(11-12): 38-48. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-38-48.
6. Габриэлян Н. И., Кормилицина В. Г., Драбкина И. В., Саятгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Кисиль О.В., и др. Этиология энтерококковой бактериемии. Обзор литературы и собственные данные. *Российский медицинский журнал*. 2020; 26(6): 412-20. DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-6-412-420.
7. Тапальский Д.В., Бонда Н.А., Лагун Л.В. Система микробиологического мониторинга экстремально антибиотикорезистентных и панрезистентных бактериальных патогенов с определением чувствительности к комбинациям антибиотиков. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018;17(1):50-8. DOI:10.22263/2312-4156.2018.1.50.
8. Терехова Р.П., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е., Прудникова С.А., Благун Л.А. Возбудители остеомиелита длинных костей и их Резистентность. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченко*. 2016; 2: 24-30.
9. Шипицына И. В., Осипова Е. В. Мониторинг ведущей грамположительной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности у лиц с хроническим остеомиелитом за трехлетний период. *Гений ортопедии*. 2022; 28(2): 189-93. DOI:10.18019/1028-4427-2022-28-2-189-193.
10. Бурнашов С. И., Шипицына И. В., Осипова Е. В. Микрофлора операционных ран и свищей у пациентов с хроническим остеомиелитом большеберцовой кости до реконструктивного лечения, при рецидиве инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(10): 627-31. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-10-627-631.
11. Миронова А.В., Коршукова О.А. Факторы вирулентности энтерококков. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2015. 2(60): 73-8.
14. Шипицына И.В., Осипова Е.В. Анализ качественного и количественного состава ассоциаций микроорганизмов, выделенных из гнойного очага, у пациентов с хроническим остеомиелитом за трехлетний период. *Гений ортопедии*. 2022. 28(6):788-93. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-6-788-793.
- Ivanova O.V. *Enterococci: modern significance for medical practice. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; 2: 144. (in Russian)
2. Ivanova E. I., Kungurtseva E. A., Nemchenko U. M., Grigорова E. V. *Enterococci of the gastrointestinal tract: features, pathogenicity factors, antibiotic resistance. Infektsionnyye bolezni*. 2017; 15(3): 58-64. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-58-64. (in Russian)
3. Palkovsky O.L., Alekseeva L.A., Shimanov I.S. Problems of therapy for nosocomial enterococcal infection (literature review). *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2015; 4: 4-8. DOI: 10.51523/2708-6011. (in Russian)
4. Gao W., Howden B.P., Stinear T.P. Evolution of Virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen. *Current Opinion in Microbiology*. 2018; 41: 76-82. DOI: 10.1016/j.mib.2017.11.030.
5. Komenkova T.S., Zaitseva E.A. Modern ideas about the mechanisms of resistance to antimicrobial drugs in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2020; 65(11-12): 38-48. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-38-48. (in Russian)
6. Gabrielyan N. I., Kormilitsina V. G., Drabkina I. V., Saitgareev R.Sh., Zakharevich V.M., Kisil O.V. et al. Etiology of Enterococcal bacteraemia. Literature review and own data. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020. 26(6): 412-20. DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-6-412-420. (in Russian)
7. Tapalsky D.V., Bond N.A., Lagun L.V. Microbiological monitoring system of extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacterial pathogens determining the sensitivity to antibiotic combinations. *Vestnik Biteskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018; 17(1):50-8. DOI:10.22263/2312-4156.2018.1.50. (in Russian)
8. Terekhova R.P., Mitish V.A., Paskhalova Yu.S., Skladan G.E., Prudnikova S.A., Blatun L.A. Causative agents of osteomyelitis of long bones and their resistance." *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal imeni professora B. M. Kostyuchonka*. 2016; 2: 24-30. (in Russian)
9. Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Monitoring of the leading gram-positive microflora and its antibiotic sensitivity in persons with chronic osteomyelitis over a three-year period. *Geniy ortopedii*. 2022; 28(2): 189-93. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-189-193. (in Russian)
10. Burnashov S. I., Shipitsyna I. V., Osipova E. V. Microflora of surgical wounds and fistulas in patients with chronic tibial osteomyelitis before reconstructive treatment, with relapse of infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64(10): 627-31. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-10-627-631. (in Russian)
11. Mironova A.V., Korshukova O.A. Virulence factors of enterococci. *Health. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2015; 2(60): 73-8.
12. Ch'ng J.H., Chong K.K.L., Lam L.N., Wong J.J., Kline K.A. Biofilm-associated infection by Enterococci. *Nat. Rev. Microbiol*. 2019 Jan; 17(2):82-94. DOI: 10.1038/s41579-018-0107-z.
13. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second information supplement. CLSI document M100-S22. Wayne P.A. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
14. Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Analysis of the qualitative and quantitative community composition of bacteria isolated from the purulent focus in patients with chronic osteomyelitis over a three year period. *Geniy ortopedii*. 2022; 28(6): 788-93. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-6-788-793. (in Russian)
15. Souhail B., Le Maréchal M., Manuelle R., Chrétien R., Charlot P., Dérouilhes G., et al. Antibiotic therapy for *Enterococcus* bacteraemia: warning for the antimicrobial stewardship team. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019; 38 (11): 2087-95.
16. Benamu E., Deresinski S. Vancomycin-resistant *Enterococcus* infection in the hematopoietic stem cell transplant recipient: an overview of epidemiology, management, and prevention. *F1000Research*. 2018. 7.
17. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351 (16): 1645-54. DOI: 10.1056/NEJMr040181.

REFERENCES

1. Afanasova E. N., Bochanova E. N., Gordina O. V., Berdiev Sh.A.,