

УДК 616.62

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С НЕГОНОКОККОВЫМИ УРЕТРИТАМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ENTEROCOCCUS FAECALIS

Горбунов А.П., Скидан Н.И., Евстигнеева Н.П.,
Герасимова Н.А., Юровских Л.И.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
Екатеринбург, e-mail: nauka-urnii@mail.ru

Проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование 1335 мужчин с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенными микроорганизмами. Идентификация микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводилась методом масс-спектрометрии (MALDI TOF MS). Полученные данные показали, что *Enterococcus faecalis* являлся частой причиной воспаления в уретре. Определена чувствительность к антибиотикам у 214 выделенных штаммов *E. faecalis* к 15 антибиотикам различных групп.

Ключевые слова: негонококковые уретриты, условно-патогенная микрофлора, *Enterococcus faecalis*

DIFFERENTIATED APPROACH TO THE THERAPY OF PATIENTS WITH NGU ASSOCIATED WITH ENTEROCOCCUS FAECALIS

Gorbunov A.P., Skidan N.I., Evstigneeva N.P.,
Gerasimova N.A., Yurovskikh L.I.

Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg,
e-mail: nauka-urnii@mail.ru

A comprehensive clinical and laboratory study of 1335 men with NGU associated with opportunistic pathogens. Identification and determination of microbial sensitivity to antibiotics was carried out by mass spectrometry (MALDI TOF MS). The data obtained showed that *Enterococcus faecalis* is the most common cause of inflammation in the urethra. Defined antibiotic sensitivity at 214 *E. faecalis* isolates by 15 different groups of antibiotics.

Keywords: NGU, pathogenic microflora, *Enterococcus faecalis*

В последние годы значительно увеличилось число воспалительных заболеваний мужских половых органов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, доминирующих в микробиоте урогенитального тракта, проявляющих патогенный потенциал при экстремальных условиях (стресс, переохлаждение, травмы, облучение, интоксикации) [1, 4].

Впервые термин «негонококковый уретрит» (НГУ) для обозначения случаев воспаления уретры, вызванных не гонококками, был предложен на симпозиуме Международного союза по борьбе с венерическими заболеваниями и трепонематозами (The International Union against the Venereal Diseases and Treponematoses) в Монте-Карло (Монако) в сентябре 1954 г. [5] и решением ВОЗ введен в международную медицинскую терминологию.

Негонококковые уретриты у мужчин до настоящего времени остаются трудно диагностируемой патологией в связи с широким спектром возможных этиологически значимых агентов, трудности их дифференцировки от представителей нормальной микрофлоры уретры, доказатель-

ством участия в воспалительном процессе и установления факторов, способствующих прогрессированию [12, 16, 13]. Медико-социальная значимость проблемы определяется тем, что негонококковые уретриты чаще встречаются у молодых людей репродуктивного возраста. Доказано, что 95,0% мужчин 18-45 лет страдают хроническим воспалением предстательной железы вследствие перенесенного урогенитального заболевания, обусловленного патогенными или условно-патогенными микроорганизмами. Эпидемиологическое и клиническое значение негонококковых уретритов заключается в повышении риска заболевания ВИЧ-инфекцией, генитальным герпесом, сифилисом, развитием осложнений (простатит, эпидидимит) [8, 7].

Формирование воспалительной симптоматики негонококковых уретритов связано не только с инфекцией, обусловленной *Chlamydia trachomatis* и/или *Ureaplasma urealyticum*, но и условно-патогенными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами: *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. и др. Несмотря на то, что эн-

терококки являются представителями нормальной микрофлоры уретры, они все чаще расцениваются как возбудители инфекций мочевыводящих путей [3]. Энтерококки, ранее относимые к стрептококкам группы D – многочисленная группа бактерий рода *Enterococcus*, включает виды *E. faecalis*, *E. faecium*. *E. faecalis* продуцирует цитотоксин, вызывающий лизис эритроцитов, нейтрофилов. Штаммы *E. faecalis*, продуцирующие цитотоксин, проявляют высокую резистентность к антибактериальным препаратам [8]. *E. faecalis* способен длительно персистировать в мочеполовой системе, обладает высокой протеолитической активностью, гидролизует коллаген, гемоглобин и другие белки [2].

Цель исследования: Видовая идентификация условно-патогенных микроорганизмов у пациентов с негонококковыми уретритами и оценка чувствительности к антибактериальным препаратам *E. faecalis*.

Материалы и методы исследования

Нами проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 1335 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $34,0 \pm 7,3$ года) обратившихся в клиничко-диагностическое отделение ФГБУ «УрНИИДВиИ» Минздрава России с установленным диагнозом негонококковый уретрит, ассоциированный с условно-патогенными микроорганизмами.

Критериями для постановки диагноза негонококковый уретрит, ассоциированный с условно-патогенными микроорганизмами являлись:

1. Отсутствие возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes simplex*, *Cytomegalovirus*);

2. Жалобы пациента (выделения из мочеиспускательного канала, зуд, рези, жжение, чувство дискомфорта в уретре, запах в области наружных половых органов);

3. Анамнестические данные (ранее перенесенные негонококковые уретриты, случайные половые связи, переохлаждения, злоупотребления алкоголем, хронические заболевания мочеполовой системы);

4. Наличие объективной клинической картины (выделения из канала, гиперемия кожи головки, гиперемия и отечность губок уретры, налет на головке полового члена);

5. Лабораторные данные: количество лейкоцитов более 4-5 в поле зрения при микроскопии мазков из уретры окрашенных метиленовым синим и по Граму; бактериологическое исследование, в котором рост условно-патогенных микроорганизмов определялся в концентрации 10^4 КОЕ/мл и выше.

Критерии включения в исследование – пациенты мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, наличие диагноза НГУ подтвержденного микроскопическим и микробиологическим методами.

Критерии исключения – возраст менее 18 лет и старше 46, наличие ИППП, острое течение вос-

палительного процесса в органах урогенитального тракта, другие инфекционные заболевания мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит и др.) Тяжелые соматические заболевания (сахарный диабет, лихорадка, эпилепсия, гипотиреоз и др.)

Материалом для бактериоскопического и бактериологического исследования служило отделяемое уретры. Взятие отделяемого уретры производилось одноразовым стерильным урогенитальным зондом и помещалось в пробирку с транспортной средой Amies (Италия). Идентификация микроорганизмов проводилась методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI TOF MS) с помощью анализатора микроорганизмов VITEK MS MALDI-TOF (BioMérieux). Для каждого вида микроорганизмов сформирован характерный набор спектров белков 16-S РНК (биомаркеров), полученный на основе анализа не менее 50 масс-спектров этого вида. Экстракция белков осуществлялась на одноразовом слайде с использованием готового матрикса для VITEK MS. Интерпретация результатов проводилась с использованием базы данных VITEK MS, состоящей из расширенного классификатора спектров клинически значимых видов. Структурированная база данных позволяет быстро и точно идентифицировать микробиологические штаммы. Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам оценивали с помощью тест систем на автоматическом анализаторе VITEK 2 (BioMérieux). При оценке результатов определения чувствительности бактерий использовали следующие показатели: чувствительные (S), умеренно резистентные или штаммы с промежуточной чувствительностью (I), резистентные (R). Для идентификации *U. urealyticum* и *Mycoplasma hominis* были использованы диагностические реагенты *in vitro* для микробиологических исследований с определением чувствительности к антибактериальным препаратам (включая наборы *Mycoplasma IST*, *BIO RAD*). Диагностика *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Herpes simplex I* и *II* типов, *Cytomegalovirus*, *Human Papillomavirus 16/18* типа осуществлялась методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с использованием наборов реагентов «АмплиСенс *Chlamydia trachomatis* / *Ureaplasma* / *Mycoplasma genitalium* / *Mycoplasma hominis* Мультипрайм-FL», «АмплиСенс HSV/CMV-Мультипрайм-FL», «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-тип-FL» (ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва).

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании микробной обсемененности передней уретры у 1335 пациента с негонококковыми уретритами, ассоциированными с условно-патогенными микроорганизмами, было установлено, что концентрация микроорганизмов превышала 10^4 КОЕ/мл и в ряде случаев доходила до 10^9 КОЕ/мл. Спектр и частота условно-патогенных микроорганизмов обследованных пациентов с негонококковыми уретритами, идентифицированных масс-спектрометрическим методом, представлены на рис. 1.

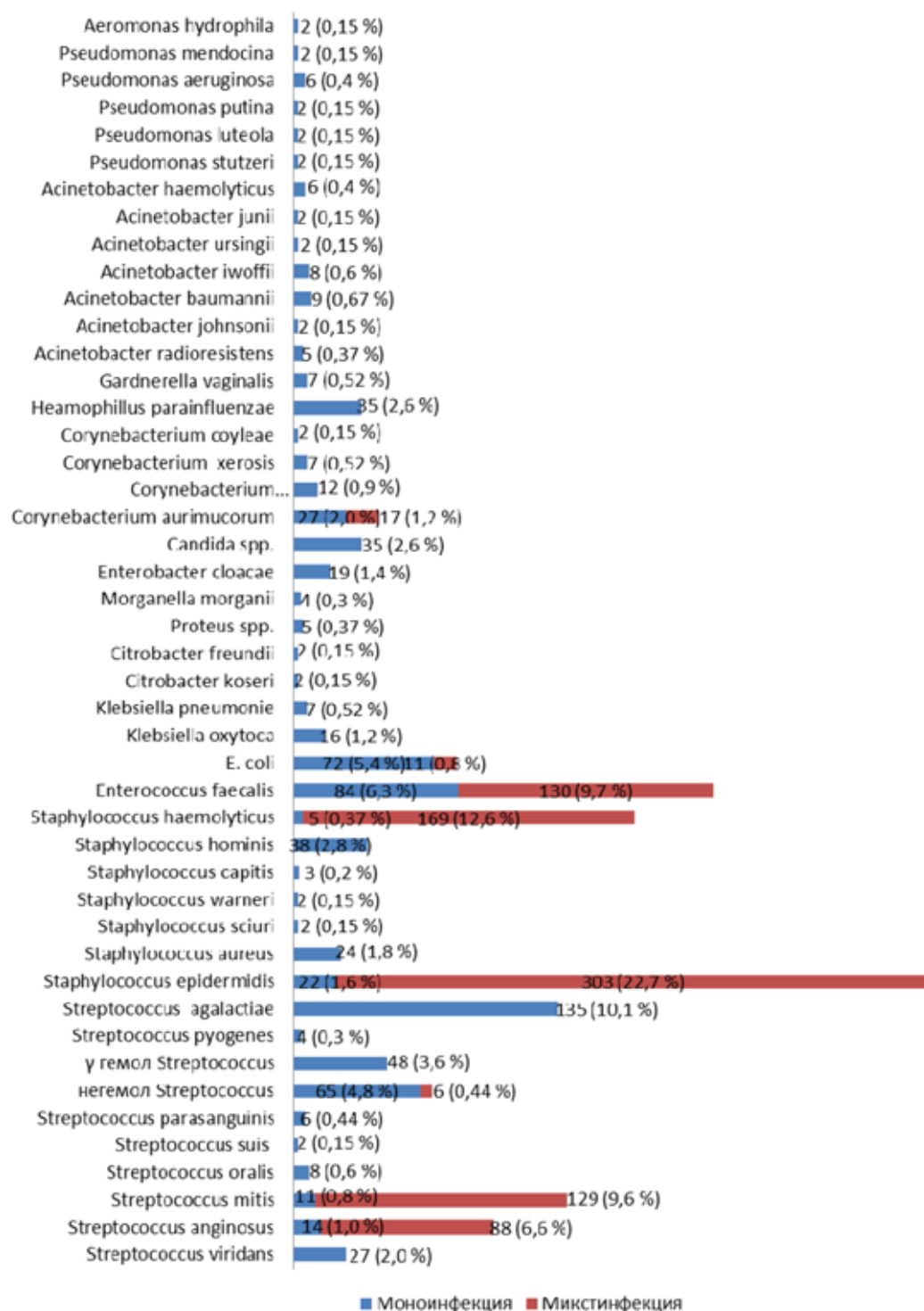


Рис. 1. Частота обнаружения условно-патогенных микроорганизмов у мужчин с негемококковыми уретритами (n=1335)*
*Поливариантный признак

Применение высокотехнологичного протеомного метода масс-спектрометрии позволило расширить представления о видовой структуре условно-патогенной микрофлоры, в отличие от классических бактериологических методов, основанных на фенотипическом анализе: морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических и антигенных свойств микроорганизма.

Полученные данные свидетельствуют о том, что основную обсемененность урогенитального тракта составляют представители семейства Streptococcaceae (56,6%) – *Enterococcus faecalis* (16,0%), *Streptococcus mitis* (10,4%), *Streptococcus agalactiae* (10,1%), *Streptococcus anginosus* (7,6%), негемолитический *Streptococcus* (5,3%), γ-гемолитический *Streptococcus* (3,6%), *Streptococcus viridans* (2,0%), *Streptococcus oralis* (0,6%), *Streptococcus parasanguinis* (0,45%), *Streptococcus pyogenes* (0,3%), *Streptococcus suis* (0,2%); семейства Micrococcaceae (42,4%) – *Staphylococcus epidermidis* (24,3%), *Staphylococcus haemolyticus* (13,0%), *Staphylococcus hominis* (2,8%), *Staphylococcus aureus* (1,8%), *Staphylococcus capitis* (0,2%), *Staphylococcus warneri* (0,15%), *Staphylococcus sciuri* (0,15%) и семейство Enterobacteriaceae (10,3%) – *Escherichia coli* (6,2%), *Enterobacter cloacae* (1,4%), *Klebsiella oxytoca* (1,2%), *Klebsiella pneumoniae* (0,52%), *Proteus* spp. (0,37%), *Morganella morganii* (0,3%), *Citrobacter freundii* (0,15%), *Citrobacter koseri* (0,15%). Небольшую группу представляют род *Corynebacterium* (5,7%) – *Corynebacterium aurum* (3,3%), *Corynebacterium glucuronolyticum* (0,9%), *Corynebacterium xerosis* (0,52%), *Corynebacterium coyleae* (0,15%), род *Haemophilus* – *Haemophilus parainfluenzae* (2,6%), *Gardnerella vaginalis* (0,52%), неферментирующие грамотрицательные палочки (3,6%) – *Acinetobacter baumannii* (0,67%), *Acinetobacter lwoffii* (0,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (0,45%), *Acinetobacter haemolyticus* (0,45%), *Acinetobacter radioresistens* (0,37%), *Pseudomonas mendocina* (0,15%), *Pseudomonas putida* (0,15%), *Pseudomonas luteola* (0,15%), *Pseudomonas stutzeri* (0,15%), *Acinetobacter junii* (0,15%), *Acinetobacter ursingii* (0,15%), *Acinetobacter johnsonii* (0,15%), дрожжеподобные грибы рода *Candida albicans* (2,6%).

Как видно на рис. 1 наиболее часто высеваемые микроорганизмы, такие как *Staphylococcus epidermidis* (24,3%), *Staphylococcus haemolyticus* (13,0%), *Streptococcus mitis* (10,5%), *Streptococcus anginosus* (7,6%), чаще обнаруживались при микстинфекции в 22,7%, 12,7%, 9,7%,

6,6% случаев и только у 1,6%, 0,3%, 0,8%, 1,0% пациентов соответственно он выявлялся в виде моноинфекции.

Анализируя полученные данные бактериологического исследования отделяемого уретры у пациентов с НГУ отмечено, что *Enterococcus faecalis* выявлялся в 16,0%, *Streptococcus agalactiae* в 10,1%, *Escherichia coli* в 6,2% случаев, являясь вероятной причиной воспаления в уретре.

E. faecalis обнаружен у 214 пациентов, что составило 16,0% от общего числа больных с негемококковыми уретритами, у 84 (39,2%) пациентов было выявлено моноинфицирование *E. faecalis*, а у 130 (60,8%) больных *E. faecalis* диагностировался в ассоциации с другими микроорганизмами. Частота выявления микробных ассоциаций у больных с негемококковыми уретритами, ассоциированными с *E. faecalis*, представлена на рис. 2.

Из представленных на рис. 2 данных видно, что негемококковые уретриты, ассоциированные с *E. faecalis* чаще всего сочетались с *Staphylococcus epidermidis* в 43,8% случаев, *Staphylococcus haemolyticus* в 19,2% и *Streptococcus anginosus* в 16,1% случаев.

Проведены исследования по определению чувствительности штаммов *E. faecalis*, выделенных от 214 пациентов с негемококковыми уретритами к 15 антибактериальным препаратам различных групп (бензилпенициллин, ампициллин, гентамицин, стрептомицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, эритромицин, клиндамицин, линезолид, хинупристин/дальфопристин, ванкомицин, тетрациклин, тайгециклин, нитрофурантоин). Как следует из данных представленных на рис. 3, штаммы *E. faecalis* показали формирование резистентности к бензилпенициллину (49,0%) и ампициллину (52,0%). Кроме того, обращает на себя внимание прогрессирующее снижение чувствительности к гентамицину (57,0%) и стрептомицину (64,5%). Вместе с тем, отмечено, что все протестированные фторхинолоны обладали хорошей активностью в отношении *E. faecalis*. Так 59 (27,6%) штаммов были не чувствительны к ципрофлоксацину, 45 (21,1%) к левофлоксацину и 58 (27,2%) к моксифлоксацину. Большинство штаммов *E. faecalis* (98,0%) были чувствительны к нитрофурантоину и к ванкомицину (99,0%). Препараты линезолид и тайгециклин демонстрировали 100% активность к штаммам *E. faecalis*. Все штаммы *E. faecalis* были резистентны к эритромицину, клиндамицину, хинупристину/дальфопристину и тетрациклину.

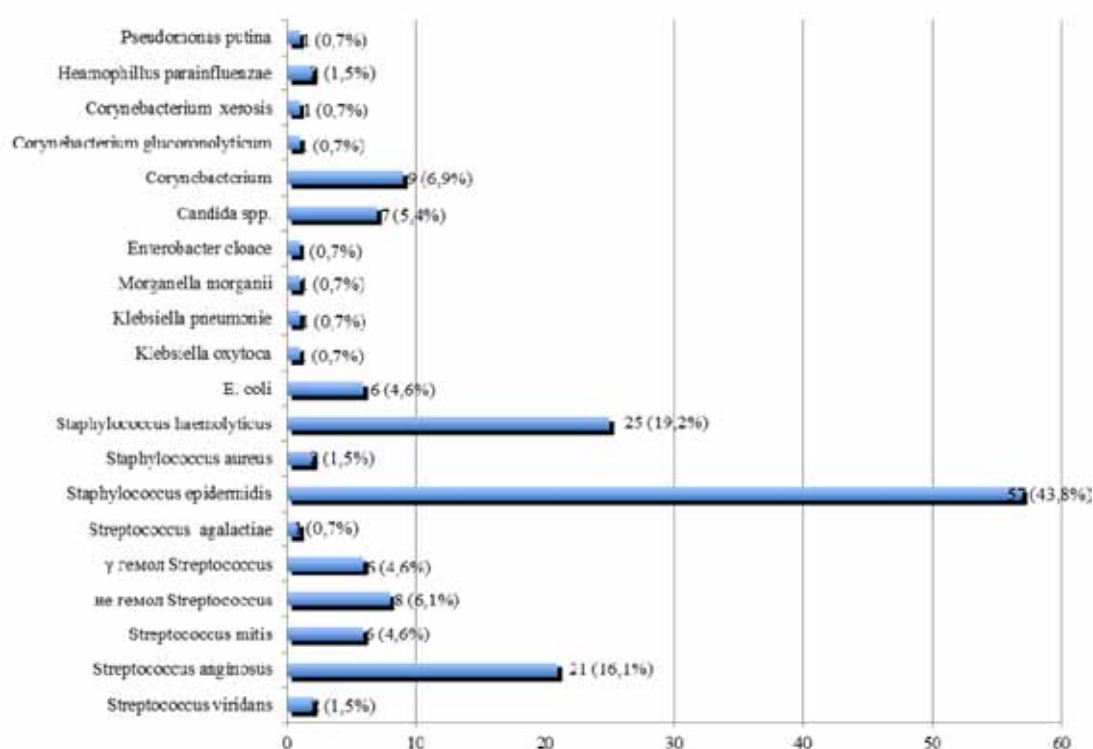


Рис. 2. Частота выявления микробных ассоциаций у больных с негонококковыми уретритами, ассоциированными с *E. faecalis* (n= 130)

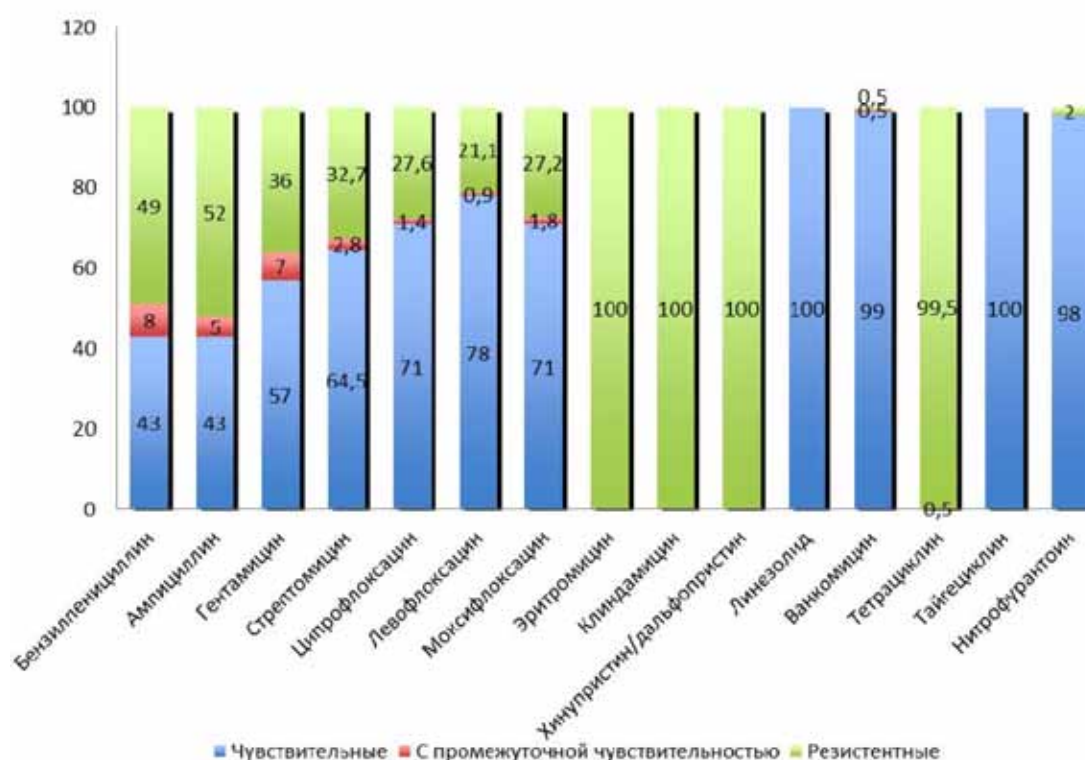


Рис. 3. Чувствительность (%) к антибактериальным препаратам выделенных штаммов *Enterococcus faecalis* (n = 214)

Обсуждение результатов. В настоящее время наиболее достоверным критерием, позволяющим охарактеризовать энтерококки в плане их потенциальной патогенности, является наличие у энтерококкового штамма набора генов патогенности. Обнаружена закономерная связь между наличием в штаммах энтерококков тех или иных генов патогенности и характером течения патологического процесса. Штаммы энтерококков в составе нормальной микрофлоры урогенитального тракта практически никогда не содержали генов цитолизина при высоком содержании факторов адгезии [11]. Одним из наиболее изученных факторов *E. faecalis* является ген *GelE*, который кодирует гидролиз желатина, коллагена, казеина и других пептидов и контролируется FSR двухкомпонентной системой, состоящей из четырех генов (*fsrA*, *fsrB*, *fsrD*, and *fsrC*) (10, 14). Выработка двух вирулентных факторов: желатиназы (*GelE*) и сериновой протеазы (*SprE*) является кворум – зависимым процессом. Исследования последних лет показали, что желатиназа играет важную роль в формировании биопленок *E. faecalis*, что, возможно, обеспечивает их устойчивость к антибактериальной терапии (15).

Проведенное исследование показало высокую встречаемость *E. faecalis* (16,1%) у больных с негонококковыми уретритами, в виде моноинфицирования у 84 (39,2%) пациентов и в ассоциации с другими условно-патогенными микроорганизмами у 130 (60,8%).

В настоящее время в клинической практике существуют два принципа назначения антибактериальных препаратов: эмпирическое и этиотропное. Эмпирическое назначение антибиотиков подразумевает применение антибактериальной терапии, основанной на знаниях о природной чувствительности бактерий, эпидемиологических данных о резистентности микроорганизмов в регионе, а также результатах контролируемых клинических исследований. Несомненным преимуществом эмпирического назначения антибактериальных препаратов является возможность быстрого начала терапии. Но данные литературы указывают на значительные трудности в выборе адекватной антибактериальной терапии при инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами грамотрицательных бактерий, такими как *Enterococcus spp.* Этиотропное назначение антибиотиков предполагает выделение возбудителя инфекции из клинического материала и определение его чувствительности к антибиотикам. Поэтому успешное лечение воспалительных заболеваний урогенитального тракта сопровожда-

ется микробиологическим исследованием. Возбудитель должен быть выявлен, идентифицирован и оценен на предмет его чувствительности к противомикробным средствам. Весьма проблемным в настоящее время является проведение антибактериальной терапии инфекционных процессов, ассоциированных с *E. faecalis*, характеризующимися множественной устойчивостью к антибиотикам. Причины развития антибиотикорезистентности до конца не установлены, однако не вызывает сомнения, что важную роль в этом играет необоснованное использование антимикробных препаратов, приводящая к селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов как возбудителей, так и не являющихся этиологически значимыми, не входивших в спектр активности препарата, что наносит параллельный ущерб [6]. Формы устойчивости к антибиотикам становятся все более разнообразными, что требует применения новых технологий для их выявления. Оптимальным решением является автоматизация бактериологических исследований, позволяющая ускорять и стандартизировать процесс определения чувствительности.

Результаты определения чувствительности к бензилпенициллину и ампициллину – препаратам, наиболее часто применяемым для эмпирической терапии урогенитальных инфекций, показали резистентность штаммов *E. faecalis* в 49%, 52% случаев, соответственно. *E. faecalis* отличался значительной устойчивостью к важным для терапии энтерококковых инфекций препаратам – аминогликозидам. Умеренно-резистентные и резистентные штаммы *E. faecalis* выявлены к гентамицину в 43,0%, к стрептомицину – в 35,5% случаев. В ходе проведенного исследования установлено, что все 100% штаммов *E. faecalis* были устойчивы к препаратам макролидам (эритромицин), линкозамидам (клиндамицин) и хинупристин/дальфопристину. Рядом исследований показано, что полирезистентность к макролидам, линкозамидам и стрептограминам определяется фенотипом MLSB, который обусловлен наличием генов *erm*. Эти гены кодируют метилтрансферазу, которая метилирует рибосомы и предотвращает связывание антибиотика с мишенью.

Штаммы *E. faecalis*, выделенные от больных с НГУ проявляли чувствительность к антибактериальным препаратам линезолиду и тайгециклину (100%), к ванкомицину (99,1%), нитрофурантоину (98,1%).

Возрастающая частота множественно-резистентных к традиционным антибактериальным препаратам штаммов *E. faecalis*, высокая чувствительность к фторхино-

лонам (78,0% к левофлоксацину, 71,0% к ципрофлоксацину и моксифлоксацину), появление новых препаратов этой группы с улучшенной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, позволяет рассматривать препараты группы фторхинолонов, которые не являются препаратами выбора, как альтернативные для терапии негенококковых уретритов обусловленных *E. faecalis*.

Таким образом, комплексное обследование отделяемого уретры 1335 пациентов с негенококковыми уретритами, с объективными и субъективными симптомами воспаления, с исключенными облигатными патогенами показало, что среди спектра условно-патогенных микроорганизмов *E. faecalis* выявлялся в 16,1%, почти треть (39,2%) из которых была в виде моноинфекции. Оценка чувствительности к антибактериальным препаратам выявила полирезистентность к традиционным препаратам и высокую чувствительность к фторхинолонам (78,0% к левофлоксацину, 71,0% к ципрофлоксацину и моксифлоксацину), что позволяет своевременно и дифференцированно подходить к назначению адекватной антибактериальной терапии.

Список литературы

1. Аковбян В.А. Негенококковые уретриты у мужчин: этиология, особенности диагностики и лечения / В.А. Аковбян // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 9. – С. 58-60.
2. Билимова С.И. Характеристика факторов персистенции энтерококков. Журн. микробиол. 2000, – № 4, – С. 104 – 105.
3. Бондаренко В.М. «Острова» патогенности бактерий / В.М. Бондаренко // Журнал микробиологии. – 2001. – № 4. С. 67-74.
4. Евстигнеева Н.П. Идентификация условно-патогенной микрофлоры методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI TOF MS) у пациентов с неспецифическими уретритами / Н.П. Евстигнеева, Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, Н.А. Герасимова, Н.И. Скидан, А.П. Горбунов, В.А. Игликов, Л.И. Юровских, Д.П. Орехов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 2014. – № 5. – С.48-53.
5. Ильин И.И. Негенококковые уретриты у мужчин / И.И. Ильин // – М.: Медицина, 1991. – 288 с.
6. Лысенко А.С. Качество микробиологического исследования и эффективность применения антибиотиков: что нужно знать практическому врачу / А.С. Лысенко // Журн. Лабораторная диагностика. – 2009. – № 4. – С. 16-18.
7. Молочков В.А. Хронический уретрогенный простатит / В.А. Молочков, И.И. Ильин // – М.: Медицина, 2004. – 288 с.
8. Скидан Н.И. Терапия пациентов с осложненной формой течения негенококкового уретрита, ассоциированного с условно-патогенными микроорганизмами / Н.И. Скидан, А.П. Горбунов, В.А. Игликов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 2014. – № 10 часть 3. – С. 141-148.
9. Coque T.M., Patterson J.E., Steckelberg J.M. et al. Incidence of hemolysin, gelatinase-and aggregation substance among enterococci isolated from patients with endocarditis and other infections and from feces of hospitalized and community-based persons. J. Infect. Dis. 1995, 171 (5): 1223-1229.
10. Diversity of the *fsr*-gelE Region of the *Enterococcus faecalis* Genome but Conservation in Strains with Partial Deletions of the *fsr* Operon / R.J. Galloway-Peca, A. Bourgogne, X. Qin // Appl. Environ. Microbiol. – 2011. – Vol. 77, №2. – P. 442-451.
11. Dunny G.M., Craig R.A., Carron R.L., Clewell D.B. Plasmid transfer in *Streptococcus faecalis*: production of multiple sex pheromones by recipients. Plasmid. 1979, 2: 454-465.
12. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, et al. National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities. Infect Control Hosp Epidemiol -2008. 29: 996-1011
13. Kau AL, Martin SM, Lyon W, Hayes E, Caparon MG, et al. *Enterococcus faecalis* tropism for the kidneys in the urinary tract of C57BL/6J mice. Infect Immun – 2005. 73: 2461-8
14. Strzelecki Y. Gelatinase-Associated Phenotypes and Genotypes Among Clinical Isolates of *Enterococcus faecalis* in Poland / Y. Strzelecki, W. Hryniewicz, E. Sadowy // Polish Journal of Microbiology. – 2011. – Vol. 60, № 4. – P. 287-292.
15. Teixeira N. The incongruent gelatinase genotype and phenotype in *Enterococcus faecalis* are due to shutting off the ability to respond to the gelatinase biosynthesis-activating pheromone (GBAP) quorum-sensing signal / N. Teixeira, S. Santos, P. Hancock // Microbiology. – 2012. – № 158. – P. 519-528.
16. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Investigators. JAMA – 2007. 297: 1354-61.