

Антибиотико- и фагорезистентность клинических штаммов кишечной палочки у госпитализированных детей Санкт-Петербурга, больных эшерихиозами

Н. В. ГОНЧАР^{1,2}, И. В. ПАРТИНА¹, О. И. НЫРКОВА^{1,3}, А. С. ДРАП¹

¹ ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Resistance of Clinical Strains of Pathogenic *E.coli* to Antibiotics and Bacteriophage in Hospitalized Children with Escherichiosis in St. Petersburg

N. V. GONCHAR, I. V. PARTINA, O. I. NYRKOVA, A. S. DRAP

Research Institute Children of Infections, St.Petersburg

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St.Petersburg

St.Petersburg State Pediatric Medical University, St.Petersburg

Представлены данные о частоте резистентности к антибактериальным препаратам и специфическому колипротейному бактериофагу изолятов диареегенных эшерихий трёх групп: энтеропатогенных (ЭПЭ), энтеротоксигенных (ЭТЭ) и энтероинвазивных (ЭИЭ), выделенных у госпитализированных детей Санкт-Петербурга в 2011—2013 гг. Показано, что средние показатели антибиотикоустойчивости возбудителей эшерихиозов у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет были максимальными у изолятов ЭИЭ и убывали в ряду: ЭИЭ (15,2%), ЭПЭ (6,0%), ЭТЭ (3,3%). У клинических штаммов ЭИЭ не было отмечено резистентности к цефалоспорином III—IV поколения (цефуроксиму, цефепиму) и нитрофуранам. Изоляты трёх изученных групп эшерихий характеризовались высокой степенью резистентности к специфическому бактериофагу, убывающей в ряду: ЭТЭ (44,8%), ЭИЭ (37,0%) и ЭПЭ (28,8%). Множественная устойчивость диареегенных эшерихий исследованных групп к антибактериальным препаратам в среднем составила 2,8%. Максимальная частота резистентности изолятов исследованных групп *E.coli* установлена к налидиксовой кислоте: у ЭИЭ — 28,6%, ЭПЭ — 26,3%, ЭТЭ — 9,1%. Результаты исследований могут быть полезны при определении лечебной тактики при диареегенных эшерихиозах у детей.

Ключевые слова: дети, энтеропатогенные эшерихии, энтеротоксигенные эшерихии, энтероинвазивные эшерихии, антибиотикорезистентность, фагорезистентность, колипротейный бактериофаг.

The data on the resistance frequency of the diarrheagenic *E.coli* isolates to antibacterial agents and a specific bacteriophage are presented. The strains were isolated from hospitalized children in St.Petersburg in 2011—2013 and belonged to three groups, i.e. enteropathogenic (EPE), enterotoxigenic (ETE) and enteroinvasive (EIE). It was shown that in the children aged from 1 month to 18 years the average antibiotic resistance was maximum in the EIE isolates and decreased in the following order: EIE (15.2%), EPE (6.0%), ETE (3.3%). The clinical EIE isolates showed no resistance to the new generation cephalosporins (cefuroxime, ceftazidime) and nitrofurans. The *E.coli* isolates of the three groups were characterized by high resistance to a specific bacteriophage which decreased in the following order: ETE (44.8%), EIE (37.0%), EPE (28.8%). The multiple resistance of the diarrheagenic *E.coli* isolates of the three groups to the antibacterials averaged 2.8%. The maximum frequency of resistance of the clinical isolates of the three groups to nalidixic acid was observed: EIE — 28.6%, EPE — 26.3%, ETE — 9.1%. The results of the study may be useful in the tactics of therapy of diarrheagenic *E.coli* infection in children.

Key words: children, enteropathogenic *Escherichia*, enterotoxigenic *Escherichia*, enteroinvasive *Escherichia*, resistance, antibiotics, bacteriophage.

Введение

Заболевания человека, вызванные *Escherichia coli*, называют эшерихиозами [1]. Эшерихиозы широко распространены во всех странах мира и не утрачивают своих лидирующих позиций в эти-

ологической структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей. Энтеропатогенный эшерихиоз (A04.0 по МКБ-10) наиболее часто поражает детей раннего возраста, особенно в 3—12 месяцев. Энтеротоксигенный эшерихиоз (A04.1) встречается повсеместно, это заболевание называют «диареей путешественников». Энтероинвазивный эшерихиоз (A04.2) — ОКИ детей старше 3 лет и взрослых. Энтерогеморрагическим эшерихиозом (A04.3) называют острую геморрагическую колитическую инфекцию (ОГКИ) с синдромом гемолитико-уремического синдрома (ГУС). Эшерихиозы являются одной из ведущих причин диареи у детей и взрослых. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты эшерихиозов у детей раннего возраста, особенно в 3—12 месяцев. Это связано с распространением энтеропатогенных эшерихиозов (ЭПЭ) и энтеротоксигенных эшерихиозов (ЭТЭ) в раннем возрасте. Эшерихиозы являются одной из ведущих причин диареи у детей и взрослых. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты эшерихиозов у детей раннего возраста, особенно в 3—12 месяцев. Это связано с распространением энтеропатогенных эшерихиозов (ЭПЭ) и энтеротоксигенных эшерихиозов (ЭТЭ) в раннем возрасте.

© Коллектив авторов, 2014

Адрес для корреспонденции: E-mail: nvgonchar@yandex.ru

хиозом (A04.3) чаще болеют дети дошкольного возраста [2].

Среди детей, госпитализированных в стационары Москвы с диагнозом ОКИ, частота диагностики эшерихиозов составляет 15,1% (моноинфекция — 4,8%, сочетанная — 10,3%). В этиологической структуре эшерихиозной моноинфекции энтеропатогенная кишечная палочка составляет 52,6%, энтероагрегативная — 39,5%, энтерогеморрагическая — 5,3% и энтеротоксигенная — 2,6%. Микстинфекция в 70,4% случаев обусловлена ассоциацией эшерихий с вирусами (чаще с ротавирусами), в 17,3% — ассоциацией эшерихий с бактериями и в 12,3% случаев — сочетанием эшерихий с патогенными вирусами и бактериями [3].

Следует отметить, что в последние годы дифференцировать группы диареогенных эшерихий классическими микробиологическими методами достаточно трудно. Наиболее распространённым рутинным методом верификации групп диареогенных эшерихий является определение их серогруппы/серотипа с последующим косвенным определением принадлежности изолята к одной из известных групп. Прямые методы обнаружения специфических факторов вирулентности, осуществляемые с помощью биопроб, методов определения специфических токсинов, выявления способности адгезии к культурам клеток, а также детекции генов вирулентности методом ПЦР применяются редко. Серологические исследования в диагностике эшерихиозов имеют вспомогательное значение [4]. Диагностика энтероагрегативных и диффузно-прикрепляющихся эшерихий в Российской Федерации применяется ограниченно. Кроме того, существуют сложности трактовки выявления патогенных эшерихий, учитывая возможность «здорового» носительства. При этом обнаружение энтероагрегативных и энтеропатогенных эшерихий у детей первого полугодия жизни принято расценивать как клинически значимое.

В настоящее время главной в ряду лечебных мероприятий в отношении больных ОКИ любой этиологии является патогенетическая терапия, в основе которой диетотерапия, оральная дегидратация, инфузионная детоксикация, сорбенты, пробиотические и пребиотические средства, препараты пищеварительных ферментов. По показаниям в лечении лёгких и среднетяжёлых форм эшерихиозов используют бактериофаги (колипротейный бактериофаг, интестифаг) и комплексный иммуноглобулиновый препарат кипферон. Антимикробная терапия используется в лечении среднетяжёлых и тяжёлых форм эшерихиозов, обусловленных энтероинвазивными *E.coli*, и не показана больным с водянистыми диареями, вызванными энтеропатогенными, энте-

ротоксигенными, энтероагрегативными кишечными палочками, а также при эшерихиозе, вызванном энтерогеморрагическими *E.coli*. Антибактериальные препараты (АБП) применяют у лиц с отягощённым преморбидным фоном, в том числе у детей первых месяцев жизни, при микстинфекциях, угрозе генерализации инфекционного процесса [4].

Различные серовары *E.coli* проявляют достаточно высокую устойчивость к АБП. При этом антибиотикорезистентностью обладают как клинические штаммы, выделенные при различных поражениях, так и изоляты, полученные от здоровых лиц [1]. К началу XXI века ситуация с антибиотикорезистентностью *E.coli* обострилась [5, 6].

Исследования последних лет, посвящённые оценке клинической эффективности использования антибактериальных препаратов в терапии эшерихиозов у детей, показывают, что нифуроксазид и налидиксовая кислота имеют преимущества по сравнению с аминогликозидами и цефалоспоридами III поколения [3].

Бактериофаготерапия в современных условиях растущей антибиотикорезистентности инфекционных агентов [7] относится к альтернативным методам антимикробного воздействия и успешно используется у детей раннего возраста [8].

Целью работы явилось изучение устойчивости клинических штаммов *E.coli* у госпитализированных детей Санкт-Петербурга, больных эшерихиозами, к антибактериальным препаратам и специфическому колипротейному бактериофагу.

Материал и методы

Проведён анализ результатов бактериологического исследования 218 клинических штаммов эшерихий, выделенных из фекалий детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, получавших стационарное лечение в ФГБУ НИИДИ ФМБА России в 2011—2013 гг. по поводу острых кишечных инфекций эшерихиозной этиологии. В анализ были включены изоляты, которые по морфологическим и культуральным свойствам соответствовали энтеропатогенной (ЭПЭ), энтеротоксигенной (ЭТЭ) и энтероинвазивной (ЭИЭ) группам эшерихий. Исследование чувствительности эшерихий к АБП проводили на агаре Мюллера-Хитон дискодиффузионным методом с использованием стандартных дисков и АТСС штаммов. Выделенные штаммы относили к одной из трёх категорий чувствительности: «чувствительные», «умеренно чувствительные» и «резистентные». Тестировали 16 АБП следующих групп: пенициллины широкого спектра действия (ампициллин), аминогликозиды (нетилмицин, амикацин, гентамицин, канамицин); цефалоспорины II поколения (цефуроксим), III поколения (цефотаксим, цефтазидим), IV поколения (цефепим); нитрофураны (фурадонин), сульфаниламиды (ко-тримоксазол), карбапенемы (меропенем, имипенем), фторхинолоны (ципрофлоксацин), хлорамфеникол (левомицетин), налидиксовая кислота.

Литическую активность специфического колипротейного бактериофага (КП БФ) к изолятам эшерихий ($n=122$) оценивали стандартным методом, выделяя выраженную, умеренную, низкую чувствительность и её отсутствие.

Таблица 1. Результаты оценки чувствительности клинических штаммов ЭПЭ к тестируемым антибактериальным препаратам

Антибактериальные препараты	Распределение штаммов по категориям чувствительности, абс. ч. (%)		
	R	S	I
Ампициллин (n=28)	7 (25,0)	21 (75,0)	0
Амикацин (n=71)	0	65 (91,5)	6 (8,5)
Ципрофлоксацин (n=94)	5 (5,3)	84 (89,4)	5 (5,3)
Левомецетин (n=39)	3 (7,7)	34 (87,2)	2 (5,1)
Гентамицин (n=64)	5 (7,8)	58 (90,6)	1 (1,6)
Налидиксовая кислота (n=19)	5 (26,3)	13 (68,4)	1 (5,3)
Цефотаксим (n=106)	15 (14,2)	80 (75,5)	11 (10,3)
Цефуросим (n=27)	4 (14,8)	22 (81,5)	1 (3,7)
Канамицин (n=8)	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Цефтазидим (n=29)	3 (10,3)	25 (86,2)	1 (3,5)
Фурадонин (n=39)	0	35 (89,7)	4 (10,3)
Нетилмицин (n=8)	0	8 (100,0)	0
Цефепим (n=42)	1 (2,4)	39 (92,9)	2 (4,7)
Имипенем (n=44)	0	43 (97,7)	1 (2,3)
Меропенем (n=16)	0	16 (100,0)	0
Ко-тримоксазол (n=23)	1 (4,3)	22 (95,7)	0

Результаты исследований

Среди исследованных изолятов ЭПЭ представляли большинство (n=118; 54,1%). Выделено 11 сероваров ЭПЭ, указанных ниже в порядке убывания по частоте: O18ac (33,9%); O111 (21,2%); O44 (10,2%); O142 (9,3%); O126 (6,8%); O86 (4,2%); O127 (4,2%); O26 (3,4%); O125 (3,4%); O55 (1,7%); O128 (1,7%).

Результаты оценки чувствительности ЭПЭ к АБП представлены в табл. 1. Выраженная чувствительность ЭПЭ (более 95%) была отмечена к нетилмицину (100% штаммов), меропенему (100%), имипенему (97,7%) и ко-тримоксазолу (95,7%).

Сравнение частоты резистентности ЭПЭ к АБП (рис. 1) показало, что она была максимальной к налидиксовой кислоте — у 26,3% штаммов и ампициллину — 25%. Реже отмечалась резистентность к цефуросиму (14,8%), цефотаксиму (14,2%), канамицину (12,5%) и цефтазидиму (10,3%). Наименьшее количество резистентных ЭПЭ отмечено к гентамицину (7,8%), левомецетину (7,7%), ципрофлоксацину (5,3%), ко-тримоксазолу (4,3%) и цефепиму (2,4%). Не было выделено ЭПЭ, резистентных к 6 тестируемым АБП: к 2 из группы карбапенемов (меропенему, имипенему), к 2 из группы аминогликозидов (нетилмицину и амикацину), нитрофуранам (фурадонину). Устойчивость к трём тестируемым АБП была выявлена у 3 (2,5%) изолятов ЭПЭ.

ЭТЭ занимали второе место по частоте обнаружения (n=62; 28,5%). Выделено 6 сероваров ЭТЭ, указанных в порядке убывания по частоте выявления: O75 (54,5%); O25 (19,7%); O6 (10,6%); O20 (10,6%); O15 (3,0%); O115 (1,5%).

Результаты оценки чувствительности ЭТЭ к АБП представлены в табл. 2. Выраженная чувствительность ЭТЭ (более 95%) была отмечена к меропенему (100%), амикацину (97,1%), имипенему (96,9%), цефтазидиму (96,7%).

Частота резистентности к большинству АБП у ЭТЭ была несколько ниже, чем у ЭПЭ (рис. 2): к ампициллину в 11,1% случаев (p>0,05), к налидиксовой кислоте в 9,1% (p>0,05), к цефотаксиму в 6,7% (p>0,05), к левомецетину в 4,5% (p>0,05), к

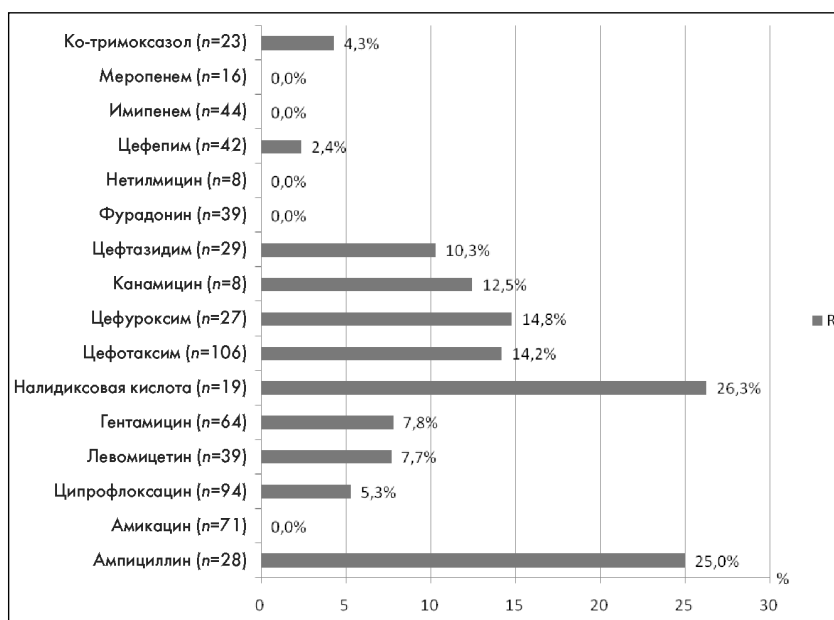


Рис. 1. Частота выделения антибиотикорезистентных изолятов энтеропатогенных кишечных палочек (в %) от детей, больных эшерихиозами.

Таблица 2. Результаты оценки чувствительности клинических штаммов ЭТЭ к тестируемым антибактериальным препаратам

Антибактериальные препараты	Распределение штаммов по категориям чувствительности, абс. ч. (%)		
	R	S	I
Ампициллин (n=9)	1 (11,1)	8 (88,9)	0
Амикацин (n=34)	1 (2,9)	33 (97,1)	0
Ципрофлоксацин (n=34)	2 (5,9)	31 (91,2)	1 (2,9)
Левомецетин (n=22)	1 (4,5)	20 (90,9)	1 (4,5)
Гентамицин (n=37)	1 (2,7)	35 (94,6)	1 (2,7)
Налидиксовая кислота (n=22)	2 (9,1)	20 (90,9)	0
Цефотаксим (n=45)	3 (6,7)	34 (75,6)	8 (17,7)
Цефтазидим (n=30)	0	29 (96,7)	1 (3,3)
Фурадонин (n=32)	0	32 (100,0)	0
Цефепим (n=19)	0	17 (89,5)	2 (10,5)
Имипенем (n=32)	0	31 (96,9)	1 (3,1)
Меропенем (n=9)	0	9 (100,00)	0

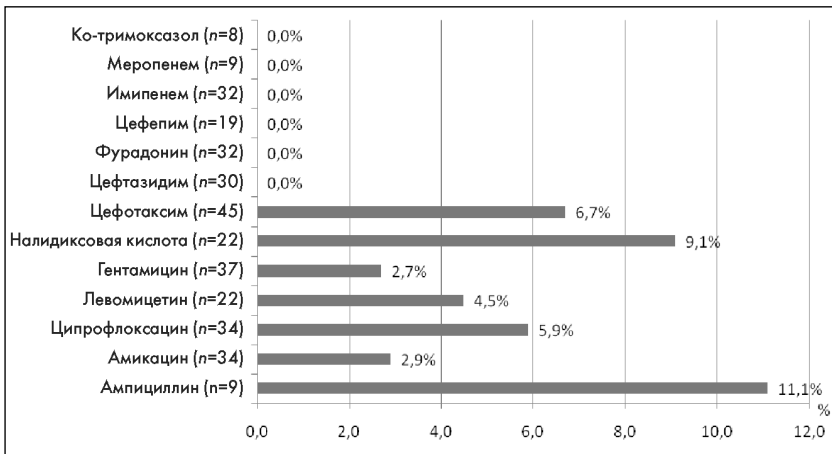


Рис. 2. Частота выделения антибиотикорезистентных изолятов энтерококковых кишечных палочек (в %) от детей, больных эшерихиозами.

гентамицину в 2,7% случаев ($p>0,05$). У изолятов ЭТЭ не отмечено резистентности к 6 тестируемым АБП: у 2 из группы карбапенемов (меропенему и имипенему), у 2 из группы цефалоспоринов (цефепиму и цефтазидиму), сульфаниламидам (ко-тримоксазолу), нитрофуранам (фурадонину). Резистентность к трём тестируемым АБП была выявлена у 2 (3,2%) изолятов ЭТЭ.

ЭИЭ занимали третье место по частоте выделения ($n=38$; 17,4%). Выделено 8 сероваров ЭИЭ, указанных в порядке убывания по частоте обнаружения: O144 (34,2%); O143 (26,3%); O124 (18,4%); O28 (7,9%); O142 (5,3%); O32 (2,6%); O151 (2,6%); O164 (2,6%).

Частота резистентности к АБП у ЭИЭ (рис. 3, табл. 3) была несколько выше, чем у ЭПЭ: к цефотаксиму — в 29,4% случаев ($p>0,05$); к ко-тримоксазолу — в 28,6% ($p>0,05$); к гентамицину — в 26,7% ($p>0,05$); к левомецетину — в 23,1% ($p>0,05$); к цефтазидиму — в 22,2% ($p>0,05$); к амикацину — в 11,1% ($p>0,05$); к ципрофлоксацину — в 6,7% ($p>0,05$); к имипенему — в 5,9% ($p>0,05$). Не выделено ЭИЭ, резистентных к 3 тестируемым АБП: к 2 препаратам из группы цефалоспоринов (цефуросиму, цефепиму) и нитрофуранам (фурадонину). Множественная устойчивость (к трём тестируемым АБП) была установлена у 1 (2,6%) изолята ЭИЭ.

Таблица 3. Результаты оценки чувствительности клинических штаммов ЭИЭ к тестируемым антибактериальным препаратам

Антибактериальные препараты	Распределение штаммов по категориям чувствительности клинических, абс. ч. (%)		
	R	S	I
Амикацин (n=27)	3 (11,1)	24 (88,9)	0
Ципрофлоксацин (n=30)	2 (6,7)	27 (90)	1 (3,3)
Левомецетин (n=13)	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)
Гентамицин (n=15)	4 (26,7)	8 (53,3)	3 (20)
Налидиксовая кислота (n=7)	2 (28,6)	5 (71,4)	0
Цефотаксим (n=34)	10 (29,4)	18 (52,9)	6 (17,7)
Цефуросим (n=9)	0	8 (88,9)	1 (11,1)
Цефтазидим (n=9)	2 (22,2)	7 (77,8)	0
Фурадонин (n=11)	0	10 (90,9)	1 (9,1)
Цефепим (n=11)	0	11 (100,0)	0
Имипенем (n=17)	1 (5,9)	9 (52,9)	7 (41,2)
Ко-тримоксазол (n=7)	2 (28,6)	5 (71,4)	0

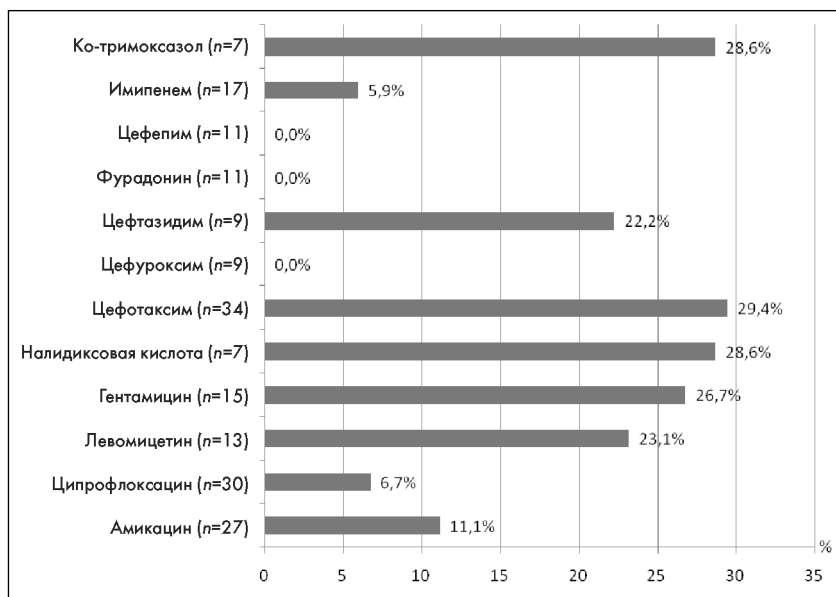


Рис. 3. Частота выделения антибиотикорезистентных изолятов энтероинвазивных кишечных палочек (в %), выделенных от детей, больных эшерихиозами.

Изучение чувствительности клинических штаммов *E.coli* к специфическому бактериофагу показало, что показатель суммарной частоты низкой чувствительности и отсутствия чувствительности не отличался в изучаемых группах: для ЭПЭ он составил 53,0%, ЭТЭ — 51,8%, ЭИЭ — 52% (табл. 4). Отсутствие чувствительности ЭПЭ к КП БФ установлено в 28,8% случаев. Частота абсолютной резистентности к КП БФ у ЭТЭ была выше, чем у ЭПЭ — 44,8% против 28,8% ($p>0,05$). Частота устойчивости ЭИЭ к КП БФ была выше, чем у ЭПЭ — 37,0% против 28,8% ($p>0,05$), но ниже, чем у ЭТЭ — 37,0% против 44,8% ($p>0,05$).

Обсуждение результатов

При среднетяжёлых и тяжёлых формах ЭИЭ на старте лечения рекомендуется использование нитрофурановых препаратов (энтерофурил, эрсефурил), препаратов налидиксовой кислоты (неграм, невиврамон), нифурантела (макмирор), триметоприма/сульфаметоксазола (бактрим, бисептол), защищённых пенициллинов (аугментин), аминогликозидов (гентамицина), цефалоспоринов (цефиксима), макролидов (азитромицина). При тя-

жёлых формах ЭТЭ показана эффективность фторхинолонов, нитрофуранов, доксицилина. При назначении АБП для лечения больных ЭПЭ чаще используют аминогликозиды или цефалоспорины последних генераций с последующим переходом (на фоне положительного эффекта) на нитрофураны, триметоприм/сульфаметоксазол [4].

Назначение по показаниям и рациональное использование АБП для лечения больных ОКИ эшерихиозной этиологии предусматривает осведомлённость врача о лекарственной устойчивости штаммов возбудителя, циркулирующих в регионе.

Проведённые исследования показали высокую устойчивость клинических штаммов ЭИЭ к налидиксовой кислоте (28,6%), ко-тримоксазолу (28,6%), гентамицину (26,7%), цефалоспорином III поколения — цефотаксиму (29,4%), цефтазидиму (22,2%) и, напротив, отсутствие устойчивости к фурадонину, цефуросиму и цефепиму, что отчасти не соответствует данным других авторов [3, 9]. Изоляты ЭИЭ проявляли самую высокую устойчивость к АБП.

Исследование антибиотикорезистентности *in vitro* у клинических штаммов ЭТЭ выявили наличие её к ципрофлоксацину (5,9%) и отсутствие к фурадонину (0%). Резистентность изолятов ЭПЭ к аминогликозидам новых генераций (амикацину и нетилмицину) отсутствовала и широко варьировала к цефалоспорином последних поколений (от 14,5% к цефуросиму до 4,2% к цефепиму).

Множественная устойчивость диареогенных эшерихий исследованных групп к АБП в среднем составила 2,8%, что совпадает с общеевропейскими данными [10]. Максимальная частота резистентности изолятов исследованных групп *E.coli* установлена к налидиксовой кислоте: у ЭИЭ — 28,6%, ЭПЭ — 26,3%, ЭТЭ — 9,1%.

Результаты исследования *in vitro* чувствительности клинических штаммов исследованных групп *E.coli* к специфическому бактериофа-

Таблица 4. Результаты оценки чувствительности клинических штаммов эшерихий к специфическому колипротейному бактериофагу

Группы выделенных эшерихий	Чувствительность клинических штаммов эшерихий к колипротейному бактериофагу, абс. (%)				Всего, абс. (%)
	отсутствие	низкая	умеренная	выраженная	
ЭПЭ	19 (28,8)	16 (24,2)	8/12,1%	23 (34,9)	66 (100)
ЭТЭ	10 (37,0)	4 (14,8)	1/3,7%	12 (44,4)	27 (100)
ЭИЭ	13 (44,8)	5 (17,2)	4 (13,8)	7 (24,2)	29 (100)
Итого	42 (34,4)	25 (20,5)	13 (10,7)	42 (34,4)	122 (100)

гу показали высокий средний уровень суммарной частоты низкой чувствительности и её отсутствия — 52,3%.

Заключение

Проведённые исследования показали, что антибиотикоустойчивость возбудителей эшерихиозов у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет в 2011—2013 гг. в Санкт-Петербурге была максимальной у изолятов ЭИЭ и убывала в ряду: ЭИЭ (15,2%), ЭПЭ (6,0%), ЭТЭ (3,3%). У клинических

штаммов ЭИЭ не было отмечено резистентности к цефалоспориновым новым поколениям (цефуроксиму, цефепиму) и нитрофуранам.

Изоляты трёх изученных групп эшерихий характеризовались высокой степенью резистентности к специфическому бактериофагу, которая убывала в ряду: ЭТЭ (44,8%), ЭИЭ (37,0%), ЭПЭ (28,8%).

Результаты проведённых исследований могут быть полезны при определении лечебной тактики при диареогенных эшерихиозах у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поздеев О.К., Федоров Р.В. Эшерихиозы: руководство для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007; 720.
2. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамиева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей: учебник. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007; 688.
3. Бондарева А.В. Клинико-эпидемиологические особенности и терапия эшерихиозов у детей на современном этапе. Автореф. дисс. к.м.н.: Москва, 2013; 23.
4. Бехтерева М.К. Эшерихиозы. В кн.: Справочник по инфекционным болезням у детей / Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб.: СпецЛит, 2013; 559—566.
5. Gupta K. Addressing antibiotic resistance. *Dis Mon* 2003; 49: 99—110.
6. Bettelheim K.A. Antibiotic resistance among verocytotoxigenic *Escherichia coli* (VTEC) and non-VTEC isolated from domestic animals and humans. *J Med Microbiol* 2003; 52: 155—162.
7. Van Duijn P.J., Dautzenberg M.J., Oostdijk E.A. Recent trends in antibiotic resistance in European ICUs. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 658—665.
8. Зоркин С.Н., Шахновский Д.С. Педиатрическая фармакология. 2013; 10: 4: 132—138.
9. Hopkins K.L., Davies R.H., Threlfall E.J. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: recent developments. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 358—373.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2011; Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network: Stockholm, Sweden, 2012.