



## Інфекція *Staphylococcus aureus* у дітей: діагностика та лікування в умовах поширення антибіотикорезистентності

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2022;17(3):144-154. doi: 10.22141/2224-0551.17.3.2022.1510

**Резюме.** Поява та швидке поширення у світі ізолятів *S.aureus*, резистентних до метициліну (MRSA), значно утруднили лікування та змінили підходи до діагностики стафілококових інфекцій у дітей. Золотистий стафілокок є поширеним та небезпечним для людини мікроорганізмом. Широкий спектр факторів вірулентності, перелік яких досі поповнюється, дозволяє йому швидко проникати в організм через пошкоджені бар'єри та викликати локальні та інвазивні інфекції, токсинопосередковані хвороби, а також персистувати протягом тривалого часу. Зараз розрізняють два принципово різних варіанти метицилінрезистентних *S.aureus*: нозокоміальні та позалікарняні. Нозокоміальні ізоляти MRSA є стійкими до більшої кількості антимікробних засобів, а позалікарняні характеризуються рецидивним характером інфекцій та більш тяжким перебігом інвазивних захворювань. Крім того, поступово розвивається резистентність MRSA до тих антибактеріальних засобів, що становили основу лікування цих інфекцій, насамперед кліндаміцину та ванкомицину. Усе це вимагає глобального та регіонального моніторингу поширення MRSA при різних варіантах стафілококових інфекцій та чутливості знайдених ізолятів до антибіотиків із метою оптимізації емпіричної та патогенспецифічної антибактеріальної терапії. У статті наведені дані щодо активності різних протимікробних засобів проти *S.aureus*, проаналізована наявна інформація щодо поширеності MRSA в Україні та результатів локального моніторингу антибіотикорезистентності, які виявились односпрямованими із загальносвітовими тенденціями. Подані клінічні та лабораторні критерії діагностики локальних стафілококових інфекцій, інвазивних та токсинопосередкованих захворювань у дитячому віці. Лікування інфекцій *S.aureus* передбачає необхідні хірургічні втручання та антибактеріальну терапію з урахуванням актуальної епідеміологічної ситуації щодо поширення MRSA та їх чутливості до протимікробних засобів. Потрібні подальші дослідження з визначення поширеності MRSA у дітей в Україні для розробки алгоритмів антибактеріальної терапії при різних варіантах стафілококових інфекцій.

**Ключові слова:** діти; *Staphylococcus aureus*; метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus*; MRSA; CA-MRSA; HA-MRSA; антибіотикотерапія; огляд

### Вступ

Протягом останніх 20 років у всьому світі спостерігається зростання частоти інфекцій, викликаних *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), у тому числі й резистентними до антибіотиків штамми. Спектр захворювань, спричинених цими патогенами, варіює від незначних поверхневих інфекцій, що можуть минути самостійно, до тяжких інвазивних інфекцій, а також серйозних токсинопосередкованих хвороб, що можуть загрожувати життю. Здатність до тривалої персистен-

ції *S.aureus* на шкірі та слизових оболонках сприяє їх значному поширенню в суспільстві та рецидивуванню інфекцій. Але найбільше занепокоєння у клініцистів нині викликає значне поширення ізолятів *S.aureus*, резистентних до метициліну (MRSA), як у стаціонарах, так і в суспільстві, що вимагає постійного глобального та регіонального моніторингу поширеності метицилінрезистентних штамів та їх чутливості до антибіотиків із метою оптимізації рекомендацій з антибактеріальної терапії стафілококових інфекцій.

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Бордій Тіна Андріївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії 3 та неонатології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна, факс: (056) 760-51-15, e-mail: tinabordiy@gmail.com, контактний тел.: +38 (050) 361 12 20.

For correspondence: Tina Bordii, MD, PhD, Associate professor, Department of pediatrics 3 and neonatology, Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky st., Dnipro, 49044, Ukraine; fax: (056) 760-51-15; e-mail: tinabordiy@gmail.com; phone +38 (050) 361 12 20.

## Епідеміологія та патогенез інфекції *S. aureus*

Золотистий стафілокок є грампозитивним коком, що відноситься до неспорують каталазо-позитивних бактерій. Його клітинна стінка містить пептидоглікан та тейхоеві кислоти. Він є стійким до температури до 50 °C, високої концентрації солі та висихання. Здатність *S. aureus* до продукції коагулази відрізняє його від інших, менш вірулентних штамів стафілококів.

Передача мікроорганізму здійснюється контактним шляхом (від інфікованих хворих або безсимптомних носіїв), через повітря та заражені предмети. Найбільшу небезпеку становлять хворі із стафілококовими ураженнями, що дренуються. У лікарнях стафілококи можуть передаватись від зараженого пацієнта до іншого через руки персоналу. Крім того, сам персонал може мати невеличкі вогнища інфекції (ячмінь, фурункул тощо). За наявності особи, яка активно виділяє стафілокок чи є його постійним носієм, можуть виникати спалахи інфекції в сім'ях, стаціонарах та колективах.

*S. aureus* — один із найбільш вірулентних та небезпечних для людей мікроорганізмів, значно поширений у суспільстві. Він може бути компонентом людської мікрофлори, що знаходиться в пахвових западинах, паху, промежині, а також у передніх носових ходах. У будь-який момент часу близько 30 % людей є носіями стафілококу в носі [1]. Поширеність назального носійства *S. aureus* у дітей та персоналу лікарень вища, ніж у загальній популяції. Носійство підвищує ризик інфікування самого носія та його оточення. Було показано, що в більшості пацієнтів із бактеріємією *S. aureus* ізольовано із крові був ідентичним тому, що міститься в передніх носових ходах [2]. Усіх людей можна розділити на 3 типи за патерном носійства стафілококу: постійні носії, періодичні носії змінних штамів та особи, які ніколи не є носіями. Крім того, назальних носіїв розділяють на постійних носіїв із високим ризиком інфікування та періодичних, або не носіїв, із низьким ризиком інфікування [3]. Схильність до постійного носійства стафілококу є генетично детермінованою [4].

Патогенні властивості *S. aureus* визначаються низкою чинників, які забезпечують його здатність до адгезії, проникнення у тканини та поширення в організмі, а також допомагають уникати імунної відповіді хазяїна. Деякі з цих чинників асоційовані з клітинною поверхнею, а саме мікробні поверхневі компоненти, що розпізнають молекули адгезивного матриксу (MSCRAMMs) — стафілококовий протеїн А, фібрoneктин-зв'язуючі протеїни (А та В), клампінг-фактори А та В (фібриноген-зв'язуючі протеїни) та колаген-зв'язуючий протеїн, які є адгезинами, що зв'язуються з позаклітинним матриксом [5]; а також полісахаридна капсула, яка не тільки перешкоджає фагоцитозу, що сприяє персистенції мікроорганізму, але й модулює адгезію до ендотеліальних поверхонь [6]. Інші чинники патогенності секретуються стафілококами. До таких відносять токсини (токсин синдрому токсичного шоку 1, ентеротоксини, ексfolіативні токсини, гемолізини, лейкоцидин Пантона — Валентайна), ферменти (плазмокоагулаза, лецити-

наза, протеази, гіалуронідаза, нейрамінідаза, стафілокіназа, ДНКаза), а також бактеріоцини, бактеріолізони, фактори, що інгібують комплемент та хемотаксис та інші. За спектром чинників вірулентності *S. aureus* значно перевершує коагулазонегативні стафілококи, деякі з його позаклітинних токсинів навіть в ізольованому стані здатні справляти потужну біологічну дію на інтактних тварин, тканини, клітини та мембрани. Останнім часом увагу науковців привернула група цитолітичних пептидів — фенолрозчинних модулів (PSM), які мають помірну цитолітичну здатність та сприяють створенню біоплівки, хоча точна функція цих молекул залишається неясною. PSM найбільш активно продукуються ізолятами, що виділені при інфекціях шкіри та м'яких тканин, що вказує на їх важливу роль у патогенезі цих уражень [7].

Основою захисту макроорганізму від стафілококової інфекції є неушкоджені бар'єри. Рани (навіть незначні), опіки, вірусні інфекції шкіри (вітряна віспа, простий герпес), укуси комах, захворювання шкіри (наприклад, atopічний дерматит), бульозний епідермоліз, хірургічні рани є важливими воротами для проникнення стафілококів. У пацієнтів з atopічним дерматитом до того ж має місце дефіцит антимікробних пептидів (дефензинів та кателіцидинів) у шкірі, що сприяє дуже високій частоті колонізації шкіри *S. aureus* (більше 90 %) та частому інфікуванню [8]. Важливу роль у проникненні та підтриманні інфекції *S. aureus* відіграють сторонні предмети (забруднені рани, тромби, шунти, протези судин та клапанів, внутрішньовенні голки, катетери, нитки, нігті, проволочка тощо). У новонароджених важливими воротами для проникнення стафілококів можуть бути пупкова ранка та рана після обрізання, які можуть бути колонізовані протягом перших кількох годин життя. Респіраторні вірусні інфекції, такі як кір та грип, сприяють розвитку стафілококової пневмонії знову ж таки через пошкодження епітеліальних бар'єрів. CDC констатував, що *S. aureus* був найбільш часто ідентифікованим патогеном при ускладненнях та бактеріальних коінфекціях у дітей, госпіталізованих із приводу грипу у 2003–2010 рр. у США [9].

Після подолання бар'єрів найбільш важливою ланкою захисту проти *S. aureus* стає неушкоджена відповідь із боку поліморфноядерних лейкоцитів [10]. Успішний фагоцитоз включає хемотаксис, опсонізацію та внутрішньоклітинне знищення патогену. Опсонізація за участю термолабільних опсонинів (комплемент), імовірно, має більше значення, ніж термостабільних (антитіла). Потрапивши всередину фагоцита, *S. aureus* здатні виживати там, не піддаючись фагоцитозу, протягом тривалого часу. Коагулазо-позитивні стафілококи можуть персистувати в поліморфноядерних лейкоцитах набагато довше, ніж коагулазонегативні, завдяки чому вони переносяться у віддалені ділянки та формують там метастатичні вогнища. Ця здатність забезпечується токсинами *S. aureus*, такими як лейкоцидин Пантона — Валентайна, та іншими чинниками. Багато генів *S. aureus* регулюються у бік підвищення чи зниження експресії після дії нейтрофілів людини, а також існує різниця в експресії генів між різними штамми,

що може пояснити різницю у спроможності ізолятів викликати інфекцію [11]. Клітинний та гуморальний імунітет, імовірно, мають менше значення. Високий рівень специфічних антитіл не захищає від розвитку інфекції *S.aureus*. Серйозні інфекції в пацієнтів з агаммаглобулінемією, дефектами антитіл та дефектами клітинного імунітету частіше викликані не стафілококами, а іншими патогенами. Тоді як від рецидивних та інвазивних стафілококових інфекцій потерпають особи із гранулоцитопенією, хронічною гранулематозною хворобою, синдромами недостатності адгезії нейтрофілів, дефіцитом компонентів комплементу, а також гіпер-IgE-синдромом [12, 13].

Геномні дослідження дозволяють краще зрозуміти індивідуальні розбіжності в реакції макроорганізму на *S.aureus*. В одному дослідженні було продемонстровано, що в дітей із переважно інвазивними інфекціями *S.aureus* мала місце надмірна експресія генів вродженого імунітету й гематопоєзу та недостатня експресія генів, пов'язаних з адаптивним імунітетом [14]. Різниця в експресії генів спостерігалась між дітьми із кістково-м'язовими інфекціями та дітьми з пневмонією. При цьому в пацієнтів із кістково-суглобовими інфекціями була надмірна експресія транскриптів, пов'язаних із коагуляцією крові, що може бути асоційоване з венозними тромбозами, які можуть виникати при остеомієліті *S.aureus* [15].

*S.aureus* викликають захворювання шляхом безпосередньої інвазії у тканини або шляхом вироблення токсинів, які можуть уражати макроорганізм у ділянках, віддалених від вогнища інфекції чи колонізації. Характерною ознакою стафілококової інфекції є абсцес, що складається з фібринової стінки, оточеної запальними тканинами, з центральним ядром із гною, що містить мікроорганізми та лейкоцити. Стафілококи можуть зберігатись живими в абсцесі протягом тривалого часу. Із накопиченням гною абсцес проривається або назовні, або в оточуючі тканини з утворенням кишень та вторинних абсцесів. Окрім локального поширення можливе й поширення інфекції гематогенним шляхом (навіть якщо абсцес дуже малий). Гематогенний переніс стафілококів може спричинити пневмонію, інфекції кісток і суглобів, а також серцевих клапанів.

В окремих випадках стафілококи тривало персистують у тканинах і викликають повторні інфекції, незважаючи на адекватну антимікробну терапію. Такі стійкі глибоко вкорінені стафілококові вогнища описані при остеомієліті, абсцесах головного мозку й при легеневи́х інфекціях у хворих на муковісцидоз і зараз пов'язуються з варіантами малих колоній *S.aureus* [16, 17]. Варіанти малих колоній являють собою ізоляти з атиповою морфологією, зниженим гемолізом, пігментацією, уповільненим ростом та незвичайними біохімічними характеристиками, що утруднює їх виділення та ідентифікацію. Ці ізоляти можуть тривало існувати внутрішньоклітинно та є більш стійкими до антибіотиків та менш імуногенними, ніж батьківський штам [18]. В одній моделі хронічного остеомієліту деякі антибіотики індукували варіанти малих

колоній *S.aureus*, і тільки рифампіцин не мав такого ефекту [19].

Токсини, які виробляють *S.aureus*, здатні самі по собі викликати специфічні захворювання або синдроми. Штами *S.aureus*, що продукують ентеротоксини, спричиняють одну з найпоширеніших харчових токсикоінфекцій. Энтеротоксини можуть зберігатись навіть у термічно обробленій їжі. Ексфоліативні токсини, що виробляються штамми, які належать до фагової групи II, викликають стафілококовий синдром опшареної шкіри (хвороба Ріттера), добре описаний у новонароджених та немовлят. При цьому механізм розщеплення епідермісу ексфоліативними токсинами до кінця не з'ясований [20]. Але найбільш серйозним токсинопосередковим захворюванням, пов'язаним зі *S.aureus*, є синдром токсичного шоку (СТШ). Хоча вперше він був описаний у дітей (у 1978 році), частіше його спостерігали в жінок, які використовували тампони під час менструації. Але вже з початку 1990-х років принаймні половина випадків не була пов'язана з менструацією. Причиною розвитку СТШ є штамми, які продукують токсин синдрому токсичного шоку I (TSST-1), хоча штамми, які продукують ентеротоксини B і C, можуть викликати до 50 % випадків неменструального СТШ. Ці токсини є суперантигенами, T-клітинними мітогенами, які зв'язуються безпосередньо з інваріантними ділянками молекул головного комплексу гістосумісності класу II, викликаючи експансію клональних T-клітин із наступним масовим вивільненням цитокінів, які й призводять до розвитку шоку. Тобто в даному випадку має місце неспецифічна стимуляція T-лімфоцитів без нормального розпізнавання антигену [21], що відрізняє СТШ від інфекційно-токсичного шоку.

### Чутливість *S.aureus* до антибіотиків

Із середини 60-х років XX сторіччя переважна більшість *S.aureus* набула здатності до вироблення пеніцилінази, що зробило ці мікроорганізми резистентними до пеніциліну G, ампіциліну, амоксициліну та протипсевдомонадних пеніцилінів (тепер їх близько 95 %). Появу пеніцилінрезистентних штамів почали фіксувати ще у 40-х роках, практично відразу після впровадження терапії пеніциліном. Це стало поштовхом для розробки стійких до пеніцилінази напівсинтетичних пеніцилінів (метицилін, а далі — оксацилін, нафцилін і їх похідні). Однак уже протягом року від початку їх застосування стали з'являтися повідомлення про появу ізолятів *S.aureus*, резистентних до метициліну (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), спершу в Англії (у 1961 році), а потім в інших країнах. До кінця 60-х років спостерігались поодинокі випадки інфекцій MRSA у лікарнях, а з початком 70-х поширеність MRSA в стаціонарах неухильно зростала. У 1989 році 97 % госпіталів у США повідомили про наявність у них MRSA, а проспективне спостереження SCOPE показало, що частота виявлення MRSA при нозокоміальній бактеріемії *S.aureus* у дітей виросла з 10 % у 1995 році до 29 % у 2001 році [22]. Фактори ризику розвитку інфекції або колонізації нозокоміальним MRSA (healthcare-



associated MRSA — HA-MRSA) включають недавню або тривалу госпіталізацію, антибіотикотерапію та перебування у відділенні інтенсивної терапії. HA-MRSA має вірулентність, подібну до такої в чутливих до метициліну стафілококів, і порівнянні показники смертності.

Паралельно із цим у 1970-х роках спорадично спостерігалися окремі випадки інфікування MRSA, яке, очевидно, відбулося в суспільстві, однак зазвичай у цих пацієнтів можна було виявити ті чи інші описані вище фактори ризику і вважалося, що походженням MRSA в цих випадках були лікарні. Однак із 1980-х років у літературі стали з'являтися повідомлення про епізоди справжньої позалікарняної інфекції MRSA (community-acquired MRSA — CA-MRSA) у пацієнтів без ідентифікованих факторів ризику. Протягом першої половини 90-х років поширення CA-MRSA набуло вибухового збільшення, що свідчить про наявність унікальних властивостей, які дозволяють цим клоном швидко поширюватися у суспільстві [23, 24]. У переважній більшості випадків у дітей без факторів ризику CA-MRSA викликав поверхневі інфекції, включаючи підшкірні абсцеси та целюліт [23, 25]. Також дуже поширеними були рецидивуючі шкірні інфекції [26]. Тепер у США до 75 % інфекцій шкіри та м'яких тканин пов'язані з MRSA. Однак паралельно з цим спостерігалось зростання й частоти інвазивних інфекцій CA-MRSA, включаючи остеомієліт, септичний артрит і пневмонію [27–29]. Крім того, є дані, що деякі інвазивні інфекції, спричинені CA-MRSA, відрізняються більш тяжким перебігом та більш частим розвитком ускладнень, ніж інфекції, викликані чутливими до метициліну стафілококами.

Резистентність до β-лактамів у MRSA зумовлена модифікацією пеніцилінзв'язуючого білка (ПЗБ), позначеного як ПЗБ-2', який, на відміну від внутрішнього набору ПЗБ (від ПЗБ-1 до ПЗБ-4) *S.aureus*, має значно нижчу афінність до зв'язування з β-лактаміями антибіотиками, що дозволяє стафілококу ефективно формувати клітинні стінки у присутності інгібуючих концентрацій препаратів. ПЗБ-2' кодується геном *mecA*, який переноситься унікальним мобільним генетичним елементом — стафілококовою касетною хромосомою (staphylococcal cassette chromosome *mec* — SCC*mec*), що являє собою ділянку розміром від 20 до 70 kb, розташовану приблизно на 30 kb нижче від хромосомного початку реплікації. Існує кілька типів SCC*mec*. Історично нозокоміальні ізоляти MRSA містили типи SCC*mec* I–III, а коли вперше були описані позалікарняні ізоляти, були введені три нових типи — IV, V та VI. Було описано ще два типи SCC*mec*, попередньо названі VII та VIII. Вважається, що менший розмір (< 30 kb) SCC*mec* IV–VI пояснює підвищену рухомість між штамми [30]. SCC*mec* типів II та III також містять інші гени стійкості до антибіотиків, такі як *tet* (стійкість до тетрацикліну). Деякі випадки резистентності до метициліну можуть бути пов'язані не з геном *mecA*, а з гіперпродукцією β-лактамаз. Часто в цих випадках резистентність до метициліну є проміжною. Клінічне значення цих ізолятів невідоме.

Походження CA-MRSA невідоме. Від нозокоміальних MRSA CA-MRSA відрізняє не тільки відсутність історії перебування в медичних закладах пацієнтів, які є носіями бактерії, та унікальна комбінація генного комплексу й менші розміри SCC*mec*, а й інші характеристики чутливості до антибіотиків й характерні моделі електрофорезу в імпульсному полі. Цікаво, що CA-MRSA рідше зустрічається в передніх носових ходах, ніж HA-MRSA та чутливі до метициліну ізоляти; частіше він колонізує шкіру, особливо в ділянці промежини та прямої кишки. Усе це свідчить, що штамми CA-MRSA могли виникнути в суспільстві, а не просто були перенесені з лікарень. Швидке поширення резистентних до метициліну ізолятів *S.aureus* викликає побоювання, що необхідність все більш частого використання альтернативних антибіотиків (наприклад, ванкоміцину) сприятиме розвитку стійкості і до них, як це відбулося із п'ятою стійкою до пеніциліну *S.aureus* у 1940–1950-х роках. Моніторинг чутливості нозокоміальних та позалікарняних MRSA до антибіотиків проводиться постійно.

Отже, для вибору оптимальної антибіотикотерапії практично значущим є розподілення *S.aureus* на 3 групи: 1) *S.aureus*, чутливі до метициліну (methicillin-susceptible *S.aureus* — MSSA); 2) нозокоміальні MRSA (HA-MRSA); 3) позалікарняні MRSA (CA-MRSA).

Препаратами вибору для лікування інфекцій, спричинених MSSA, є напівсинтетичні пеніциліни, стійкі до пеніцилінази (оксацилін, нафцилін, клоксацилін, диклоксацилін) та цефалоспорино I покоління (цефазолін, цефалексин). Якщо клінічна відповідь на один із цих препаратів є повільною, перехід на інший з цієї ж категорії не має сенсу. У таких випадках слід переглянути мікробіологічні дані, оцінити дозу антибіотика та комплаєнс, а також переконатися, що немає ділянок, які потребують дренивання. Цефалоспоринові антибіотики викликають менше подразнення вен при внутрішньовенному введенні, ніж пеніциліни, менше пригнічують кістковий мозок, але мають ширший спектр дії, ніж оксацилін чи нафцилін (це може сприяти суперінфекції стійкими до цефалоспоринів грамотрийними мікроорганізмами в ослабленого пацієнта з серйозним стафілококовим захворюванням). Ефективність цефалоспоринов II та III покоління проти *S.aureus* нижча. Тому, якщо емпірична терапія передбачає призначення цефтриаксону, цефотаксиму або цефуроксиму, за наявності серйозної підозри на *S.aureus* слід призначити додатково специфічні протистафілококові засоби. Кліндаміцин і триметоприм/сульфаметоксазол є альтернативними препаратами для пацієнтів із серйозною алергією на β-лактамі антибіотики або непереносимістю β-лактамічних антибіотиків. Але кліндаміцин може застосовуватись лише при тих інвазивних інфекціях *S.aureus*, які не є ендovasкулярними (тобто при негативних результатах посіву крові) з огляду на його бактеріостатичну дію.

HA-MRSA, як правило, є мультирезистентними і окрім метицилінорезистентності виявляють відсутність, незначну або знижену чутливість до стандартних цефалоспоринов, аміноглікозидів, еритроміцину, клін-

даміцину та тетрациклінів. Основними препаратами, що використовуються для лікування інфекцій, спричинених нозокоміальними MRSA, є ванкоміцин, даптоміцин та лінезолід.

На відміну від HA-MRSA, ізоляти CA-MRSA зазвичай чутливі до більшості не- $\beta$ -лактамних антибіотиків, включаючи кліндаміцин, гентаміцин, триметоприм/сульфаметоксазол та доксициклін або міноциклін [31]. Чутливість до еритроміцину є більш варіабельною і коливається від 29 до 80 % у різних дослідженнях [32]. Стійкість до макролідів може бути пов'язана з ефлюксним насосом (*mef*), і тоді штами CA-MRSA залишаються чутливими до кліндаміцину, або з конститутивною чи індукованою резистентністю до макролідів/лінкозаміду/стрептограміну В. Обидва останні механізми можуть бути надійно виявлені у звичайній лабораторії за допомогою D-тесту. Це важливо, оскільки за наявності резистентності до еритроміцину *S.aureus* може стати стійким до кліндаміцину під час терапії цим антибіотиком [33]. Ця здатність може мати клінічне значення в умовах інфекцій, при яких бактерії не знищуються швидко й можуть піддаватися дії субінгібіторних концентрацій кліндаміцину протягом будь-якої кількості часу. Приклади включають терапію недренованих глибоко розташованих абсцесів або лікування кістково-суглобових інфекцій.

Ванкоміцин є препаратом вибору для серйозних інфекцій MRSA. Немає доказів того, що додавання аміноглікозиду або рифампіну до ванкоміцину є корисним для лікування інфекцій, якщо вони не пов'язані із протезним матеріалом [34]. Лінезолід продемонстрував значну активність проти MRSA, ванкоміцин-резистентних ентерококів і пеніцилін-резистентного пневмококу. Лінезолід є важливим засобом лікування інфекцій, викликаних стійкими до кліндаміцину ізолятами MRSA, та може бути препаратом вибору для лікування пневмонії MRSA [35]. Він доступний як для перорального, так і для внутрішньовенного введення. Даптоміцин має швидку бактерицидну дію *in vitro* проти MRSA і є ефективним засобом для лікування інфекцій MRSA, включаючи бактеріємію та правосторонній ендокардит у дорослих, однак фармакокінетичні дослідження в немовлят і дітей старшого віку вказують на необхідність більшої дози на кілограм, ніж у дорослих [36, 37]. Застосування даптоміцину в педіатричній практиці досі не схвалено. Для лікування інфекцій шкіри та її структур, викликаних грам-позитивними мікроорганізмами, включаючи MRSA, у дорослих схвалено використання тедизоліду (оксазолідон), телаванцину та оритаванцину (ліпоглікопептидні похідні ванкоміцину), цефтобіпролу та цефтароліну (цефалоспорини п'ятого покоління). Ще один ліпоглікопептидний антибіотик — далбаванцин дозволений для використання при інфекціях шкіри та її структур у дітей із народження. Проводяться дослідження для визначення фармакокінетики, безпеки та ефективності цефтароліну в дітей. Є звіти про безпечність та ефективність даптоміцину або цефтароліну в лікуванні інвазивних інфекцій MRSA у дітей [38, 39]. Тайгециклін є ще одним препаратом, найбільш корисним для ліку-

вання полімікробних інфекцій, включаючи MRSA, у дорослих, але не вивчався в дітей.

У 2002 році було вперше задокументовано інфекцію, спричинену ванкоміцин-резистентним *S.aureus* (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* — VRSA). З того часу було зареєстровано ще 14 подібних ізолятів, всі у США [40]. Усі резистентні до ванкоміцину штами *S.aureus* є стійкими до глікопептидів завдяки гену *vanA*, який був знайдений в ентерококів [41], багато з них зазвичай зберігають чутливість до інших антибіотиків — лінезоліду, міноцикліну, триметоприму/сульфаметоксазолу. Крім того, існують проміжно резистентні до ванкоміцину ізоляти (vancomycin-intermediate *S.aureus* — VISA), що є чутливими до більш високих, ніж середньотерапевтичних, концентрацій антибіотика. Штами VISA не містять ген *vanA*, зниження їх чутливості до ванкоміцину пов'язане з потовщенням клітинної стінки, яка містить ванкоміцинзв'язуючі дипептиди. Проміжна резистентність до ванкоміцину (та інших глікопептидів) визначається за мінімальною інгібуючою концентрацією. Однак слід відзначити, що дослідження, які продемонстрували гірші результати лікування ванкоміцином інфекцій MRSA, особливо бактеріємії або вентилятор-асоційованої пневмонії, у випадках, коли ізоляти мали підвищення МІК ванкоміцину більше ніж 1,0 мкг/мл, стосувались тільки дорослих [42, 43]. І навпаки, дослідження, що було проведено в дітей у США, виявило, що протягом 2003–2013 років не спостерігалось підвищення МІК ванкоміцину для нозокоміальних ізолятів *S.aureus*, а клінічні результати лікування звичайними та підвищеними дозами ванкоміцину не відрізнялись (за винятком того, що в пацієнтів, які отримували високі дози, частіше спостерігали прояви нефротоксичної дії ванкоміцину) [44]. Однак не можна виключити, що VISA стануть проблемою лікування серйозних інвазивних стафілококових інфекцій у дітей у найближчому майбутньому. Але, скоріше за все, рішенням цієї проблеми стане не підвищення доз ванкоміцину, а застосування даптоміцину й цефтароліну (після того, як будуть встановлені оптимальні дози та профілі безпеки цих агентів у дітей).

Дані про поширеність MRSA в Україні нечисленні й стосуються здебільшого дорослих. За даними дослідження АУРА, яке проводилось в Україні у 2018–2019 рр., серед ізолятів *S.aureus*, які були виділені з ран при інфекціях шкіри та м'яких тканин, інтраабдомінальних інфекціях, інфекціях кісток і суглобів, частка MRSA була 27,2 %. Досліджувані ізоляти MRSA були високочутливими (більше ніж 95 %) до лінезоліду, тайгецикліну, тейкопланіну та фосфоміцину. Чутливість до ванкоміцину становила 88,6 %, цефтароліну — 86,1 %, даптоміцину — 88,8 %, триметоприму/сульфаметоксазолу — 90,9 % [45]. При вивченні антибіотикорезистентності нозокоміальних штамів *S.aureus* у хірургічних стаціонарах України в багатоцентровому дослідженні, що проводилось в 2015–2016 рр., було знайдено від 7,3 до 69,7 % (у середньому 38,7 %) ізолятів MRSA, які були високочутливими до лінезоліду (100 %), тайгецикліну (97,3 %), мупіроцину (96,4 %), триметоприму/сульфаметоксазолу (94,7 %), тоді як

чутливість до ванкоміцину та тейкопланіну виявилась дещо нижчою (88,2 та 89,5 % відповідно) [46]. Ще в одному дослідженні вивчали поширеність CA-MRSA при гнійно-запальних процесах у дорослих. Було виявлено, що частка CA-MRSA становила 28,7 % від загальної кількості ізолятів *S.aureus* в амбулаторних пацієнтів та 64,9 % серед тих, хто потребував госпіталізації [47]. Пізніше ті ж автори виявили, що серед здорових молодих людей (25–45 років), назальних носіїв *S.aureus*, носійство MRSA виявляється в 16,7 % випадків [48].

## Діагностика клінічних варіантів інфекції *S.aureus*

**Просте (небульозне) імпетиго** діагностують за характерною клінічною картиною — наявністю везикул розміром від кількох міліметрів до 1 см, заповнених каламутною рідиною, та пустул, оточених чітким краєм еритеми, що прориваються й загоюються з утворенням скоринки медового кольору, при видаленні якої екссудат знов швидко накопичується. Може виникнути регіонарна лімфаденопатія, але системних ознак чи симптомів, як і локальної болючості, немає. Іншим, менш частим збудником простого імпетиго може бути  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А (БГСА).

**Бульозне імпетиго** є виключно інфекцією *S.aureus* і діагностується на основі клінічних ознак. Захворювання характеризується появою млявих безболісних пухирів розміром більше ніж 1 см, які заповнені спочатку прозорою, а потім гнійною рідиною. При розриві тонких пухирів залишається «лакова» основа. Системних симптомів не спостерігається, за винятком новонароджених, у яких може виникнути дисемінована хвороба з лихоманкою та ознаками інфекційного токсикозу. Бульозне імпетиго зазвичай викликається штамми фагової групи II, зокрема фагом типу 71, але також 3А, 3С і 55, які, як відомо, виробляють епідермолітичні токсини А і В. Із віком рівень антитіл до епідермолітичного токсину зростає, однак він не захищає від розвитку нових бульозних уражень.

**Стафілококовий синдром опшареної шкіри** (хвороба Ріттера) опосередкований епідермолітичними токсинами *S.aureus* та характеризується появою поверхневих тендітних пухирів, які лопаються, залишаючи болісну основу. Епідерміс легко відшаровується при дотику (ознака Нікольського). Зазвичай хворі мають високу лихоманку, іноді з'являються слизувато-гнійні виділення з очей. Діагноз бульозного імпетиго і, особливо, хвороби Ріттера слід встановлювати обережно, оскільки подібні зміни шкіри можна спостерігати при пухирчатці, мультиформній еритемі, синдромі Стівенса — Джонсона та токсичному епідермальному некролізі. Як затримка діагностики, так і помилкова терапія кортикостероїдами сприятимуть поширенню бактеріальної інфекції. Діагностиці допомагає виявлення стафілокока з рідини, аспірованої з пухирів. Незважаючи на те, що рівень смертності серед дітей з хворобою Ріттера низький, більшість летальних випадків пов'язана із затримкою діагностики.

**Фолікуліт, фурункул і карбункул** — більш глибокі стафілококові інфекції шкіри. Фолікуліт — це болісна

пустула, що вражає волосяний фолікул. Фурункул вражає як шкіру, так і підшкірну клітковину в ділянках навколо волосяних фолікулів, зазвичай на шиї, пахвових западинах і сідницях. Насправді це невеликі абсцеси, що характеризуються виділенням гнійного матеріалу з одного отвору. Карбункул являє собою сукупність з'єднаних фурункулів і має кілька пустульозних отворів. Ці інфекції можуть минати самостійно, але також можуть поширюватися гематогенним шляхом і викликати небезпечну для життя септицемію.

*S.aureus* залишається провідним збудником **остеомиєліту** в дитячому віці. Частота виявлення цього патогену при гематогенному остеомиєліті в дітей коливається від 65 до 85 % [40]. Навіть з огляду на те, що останнім часом з'являється все більше даних про зростання ролі інших грампозитивних мікроорганізмів, зокрема *Kingella kingae*, у розвитку остеомиєліту, принаймні в дітей раннього віку (що пов'язано з покращенням можливостей щодо виявлення даного патогену) [49], сумарна частка стафілококів та стрептококів в етіологічній структурі остеомиєліту залишається на рівні 80–90 %. Остеомиєліт, спричинений CA-MRSA, характеризується більш тяжким перебігом, із частішим розвитком поліосальної хвороби, міозиту, піоміозиту, внутрішньокісткових та субперіостальних абсцесів, патологічних переломів та септичного тромбофлебиту [50].

Основними проявами остеомиєліту є лихоманка, вогнищевий скелетний біль, локальна гіпертермія, набряк та кульгання або відмова від використання кінцівки, що зазвичай супроводжується підвищенням рівня гострофазових показників (СРБ та/або ШОЕ). У здорової людини за іншими показниками діагноз вірогідний, якщо має місце лихоманка, підвищення ШОЕ або СРБ або позитивна гемокультура плюс один або кілька таких проявів: аномальні результати, отримані за допомогою методів візуалізації (рентгенографія, магнітно-резонансна томографія або комп'ютерна томографія) з типовими ознаками запалення, пошкодження або відновлення кістки, чи результати сцинтиграфії, які вказують на збільшення кісткового поглинання радіоактивної речовини, чи фізикальні знахідки, що відповідають остеомиєліту. Діагноз підтверджується результатами мікроскопічного та мікробіологічного дослідження аспірату кістки або гістопатологічними ознаками запалення в хірургічних зразках кістки.

Посіви матеріалу, отриманого з кісток або оточуючих їх тканин, є позитивними у 66–82 % випадків. Культури крові дозволяють виділити причинно-значущий мікроорганізм приблизно в половині випадків (від 31 до 74 % пацієнтів у кількох серіях) [51]. Застосування методу ПЛР для виявлення бактеріальної ДНК має певні переваги з огляду на його більшу чутливість і кращі можливості ідентифікації більш вибагливих для культивування патогенів, таких, наприклад, як *Kingella*.

Рентгенологічні методи візуалізації є провідними в діагностиці остеомиєліту, але зміни кісток починають виявлятися лише з 10–21-го дня хвороби. МРТ має більшу чутливість, понад 90 %, і до того ж дозволяє краще виявляти ушкодження м'яких тканин.



Радіонуклідне сканування з  $^{99m}\text{Tc}$  використовується в діагностиці остеомієліту протягом десятиріч, бо, незважаючи на наявність променевого навантаження, дозволяє виявити зміни кісток значно раніше, ніж за допомогою звичайних рентгенограм, й раніше мало чутливість близько 95 %. Однак нещодавно були опубліковані дані, що сцинтиграфія кісток виявила остеомієліт, викликаний CA-MRSA, лише у 53 % дітей [52]. Припускають, що зниження чутливості методу при CA-MRSA-остеомієліті може бути пов'язане з більшою гостротою захворювання, спричиненого цим патогеном.

**Септичний артрит** — це одна серйозна скелетна інфекція, що в дитячому віці пов'язана із *S.aureus* у 36 % випадків (серед культуропозитивних варіантів). Іншими значущими патогенами є БГСА (18 %), *K.kingae*, пневмокок та *H.influenzae* типу В (у регіонах, де не проводиться масова вакцинація проти них). Частка грамнегативних збудників септичного артриту становить менше 20 % і включає в основному гонококи, менінгококи та ентеробактерії [40].

Зазвичай страждають великі суглоби, типові ознаки включають зменшення обсягу рухів, гіпертермію, еритему та болісність суглоба, які поєднуються з лихоманкою та системними ознаками. Найскладніше діагностувати артрит кульшового суглоба та сакроілеїт, при яких локальні симптоми не є очевидними. Немовля з ураженням кульшового суглоба (найчастіша локалізація в цьому віці) зазвичай лежить із відведеною і повернутою назовні ніжкою. Рухи, які притискають голівку стегнової кістки до кульшової западини (наприклад, зміна підгузка), викликають біль. У пацієнтів із сакроілеїтом можна виявити болісність під час тиску на криж при пальцевому ректальному дослідженні, і біль під час згинання, відведення та зовнішньої ротації стегна. Ворота інфекції майже ніколи не виявляються, і інфекція майже завжди є односторонньою.

Вирішальне значення в діагностиці септичного артриту має культуральне дослідження аспірованої синовіальної рідини, яке завжди повинно доповнюватись простою мікроскопією із забарвленням за Грамом та посівами крові з огляду на бактеріостатичну дію синовіальної рідини. Приблизно 35 % суглобових аспіратів є стерильними в пацієнтів з іншими клінічними та лабораторними ознаками септичного артриту, включаючи позитивні посіви крові. Підвищити ефективність виявлення етіологічного чинника може ПЛР-аналіз суглобової рідини.

Лабораторні дослідження при септичному артриті також включають підрахунок кількості лейкоцитів у синовіальній рідині. Медіана цього показника становить 60 000 кл/мл, що набагато вище, ніж при ювенільному ревматоїдному артриті та артритах іншої етіології. Нещодавнє дослідження септичного артриту, викликаного *S.aureus*, виявило навіть більші цифри — 75 000 кл/мл [53]. Поліморфноядерні лейкоцити становлять від 75 до 90 % лейкоцитів. Крім того, у більшості випадків наявні лейкоцитоз та підвищення ШОЕ й СРБ у крові. Іноді рівень лейкоцитів у суглобовій рідині пацієнтів із септичним артритом може бути невеликим, тож ви-

рішальне значення все ж мають методи виявлення патогенів.

Методи візуалізації цінні в основному при діагностиці артриту кульшового суглоба та сакроілеїту, а також при підозрі на прилеглий остеомієліт. Застосовують як прості рентгенографію та УЗД, так і сканування кісток із технецієм та МРТ.

Стафілококи є причиною розвитку 20–30 % випадків **інфекційного ендокардиту** в дітей, але останнім часом відносна частота цієї інфекції збільшується, і в деяких нещодавніх дослідженнях було показано, що ендокардити, викликані *S.aureus*, були навіть більш поширеними, ніж стрептококові [54]. Ендокардит, спричинений *S.aureus*, зазвичай характеризується гострим перебігом із швидким розвитком, високою лихоманкою, вираженим інфекційним токсикозом та сепсисом, часто без попереднього ураження серця, тривалістю до 6 тижнів. Часто він має фульмінантний перебіг, особливо при ураженні мітрального або аортального клапана, із розвитком гнійних ускладнень як у серці (абсцес міокарда, перикардит, абсцес клапанного кільця), так і в інших органах й характеризується вищою летальністю [55]. *S.aureus* також виявляється більше ніж у 50 % випадків ендокардиту в споживачів внутрішньовенних наркотиків, але в них захворювання перебігає зазвичай менш тяжко. Ендокардит, пов'язаний із постійними судинними катетерами або протезами клапанів, теж часто викликаний *S.aureus*, хоча провідними збудниками ендокардиту протезного клапана все ж лишаються коагулазонегативні стафілококи. Ендокардит необхідно запідозрити в будь-якого пацієнта з бактеріємією *S.aureus*, навіть якщо наявним є периферичне вогнище інфекції. Щодо MRSA, то немає даних, що ендокардит, спричинений ними, супроводжується більшою частотою ускладнень, але ускладнення можуть розвиватись унаслідок неадекватної антибактеріальної терапії [56].

Діагностика інфекційного ендокардиту зараз здійснюється за модифікованими критеріями Duke (2000), які передбачають виявлення специфічних збудників ендокардиту в культурах зразків крові та визначення сонографічних ознак захворювання (великі критерії), а також враховують наявність лихоманки, ознак емболізації судин, уражень, викликаних імунними комплексами, чинників, що можуть сприяти розвитку ендокардиту, а також мікробіологічних доказів, які не можуть розглядатись як великі критерії, чи серологічного підтвердження інфекції (малі критерії).

У дітей із підозрою на ендокардит протягом перших 24 годин слід взяти від трьох до п'яти зразків крові для посіву з різних місць. За відсутності попередньої антибактеріальної терапії в 90 % випадків вдається виявити причинно-значущий патоген принаймні у двох пробах, а у двох третинах випадків всі посіви крові є позитивними. Виявлення патогену лише в 1 пробі не є значущим. До типових патогенів, що викликають інфекційний ендокардит, окрім вже згаданих стафілококів, відносять стрептококи (найчастіше *viridans* — до 40 % випадків, рідше — ентерококи, пневмококи, БГСА та ін.), грамнегативні бактерії (4–5 %), кокоба-

цили групи НАСЕК й іноді інші. Збудниками також можуть бути гриби, хламідії, рикетсії і навіть віруси. Отже, умови та середовища для культивування повинні бути відповідними. Негативні посіви крові відзначаються у 10–15 % пацієнтів із клінічно діагностованим ендокардитом.

Незважаючи на те, що в етіологічній структурі **пневмоній** частка *S.aureus* становить не більше 2 %, захворювання, спричинене цим патогеном, характеризується швидким прогресуванням і високою летальністю. В епоху CA-MRSA стафілококова пневмонія стає більш поширеною. В одному дослідженні в США було показано, що протягом 2003–2009 рр. CA-MRSA були виявлені в 74 % випадків стафілококових пневмоній, а пацієнти з CA-MRSA були молодшими та частіше потребували проведення відеоторакокопії, ніж ті, у кого пневмонія була викликана MSSA [57]. Чинниками ризику розвитку стафілококової пневмонії є ранній вік, хронічні захворювання та вірусні респіраторні інфекції, такі як грип. Некротична стафілококова пневмонія, яка розвивається після гриппозної інфекції, вражає переважно молодих людей і має летальність до 50 %. Крім того, підвищений ризик стафілококової пневмонії мають пацієнти з черепно-мозковими травмами та назальним носійством *S.aureus*.

Первинна форма стафілококової пневмонії виникає без позалегенового вогнища, імовірно, через пряму інюкаляцію *S.aureus* в легені, зазвичай характеризується наявністю одностороннього ураження, тоді як вторинна розвивається в результаті гематогенної дисемінації під час ендокардиту або бактеріємії з формуванням множинних вогнищ в обох легенях. Специфічних клінічних чи рентгенологічних ознак, що вказують на стафілококову етіологію пневмонії, немає. Гемокультура на *S.aureus* часто є позитивною при вторинному захворюванні, але рідко дає позитивний результат при первинному (90 проти 20 %). Адекватними для культурального дослідження зразками з дихальних шляхів є ендотрахеальний аспірат, плевральна рідина або аспірат, отриманий при пункції легень, але не мокротиння.

**Тромбофлебіт**, який зазвичай виникає в госпіталізованих пацієнтів, характеризується лихоманкою, болем і, іноді, еритемою в місці введення внутрішньовенного катетера. Іноді виділяється гній. Тяжкий гнійний тромбофлебіт може виникнути в пацієнтів з опіками, при цьому менше половини діагнозів встановлюються за життя пацієнтів. Діагноз інфекції внутрішньосудинного пристрою як причини лихоманки в госпіталізованого пацієнта є діагнозом виключення.

*S.aureus* є провідним патогеном при розвитку **інфекцій м'яких тканин**, таких як целюліт, що може виникати внаслідок травм чи вірусних інфекцій шкіри (вітряна віспа), а також **ранової інфекції**, у тому числі при нозокоміальних інфекціях у хворих хірургічного профілю.

Гематогенна дисемінація та локальне поширення *S.aureus* можуть призводити до інфікування глибоко розташованих органів і тканин із формуванням **глибоких абсцесів**, інфекцій привушної залози, очей, печінки, селезінки, нирок, ЦНС, а також м'язів (міозит і

піоміозит). Основним проявом таких інфекцій є лихоманка з локальним болем чи без нього.

**Синдром токсичного шоку (СТШ)** — це мульти-системне захворювання, яке проявляється раптовою лихоманкою, ознобом, гіпотонією та висипом, спричинене дією токсинів стафілококів або стрептококів. При стафілококовому СТШ 75 % випадків викликані TSST-1, 23 % — ентеротоксином В та 2 % — ентеротоксином С. Розвиток стафілококового СТШ може бути пов'язаним із використанням гіперабсорбуючих тампонів під час менструації, пологами або абортom, хірургічними втручаннями, опіками, респіраторними інфекціями, вітряною віспою, назальним носійством. Зазвичай СТШ розвивається в осіб, які не мають анти-токсичних антитіл. СТШ у хірургічних хворих усе частіше асоціюється із HA-MRSA, симптоми з'являються через 2 дні після операції, при цьому операційна рана може виглядати задовільно. Стафілококовий СТШ найчастіше зустрічається у віці 15–35 років. Більше 90 % випадків у жінок припадає на вік 15–19 років.

Стафілококовий СТШ починається раптово з лихоманки, ознобу, міалгій, нездужання, головного болю, болю у горлі, блювання, водянистої діареї та дискомфорту в животі. У пацієнтів спостерігаються шкірні висипання, артеріальна гіпотензія, гіперемія кон'юнктиви, глотки та піхви, зміни психічного стану у вигляді збудження або сонливості, дезорієнтації та ступору. Можуть відзначатися дифузна еритродермія, ціаноз, набряк кінцівок. У подальшому шкіра може лущитись, особливо на долонях і підшвах. Діагноз встановлюється за сукупністю клінічних та лабораторних критеріїв, поданих у відповідних керівництвах [58].

**Лікування інфекцій *S.aureus*** передбачає дренування гнійних вогнищ та адекватну антибактеріальну терапію. Зараз рекомендації щодо емпіричної антибактеріальної терапії тяжких інфекцій, що загрожують життю та, імовірно, спричинені *S.aureus*, у регіонах, де MRSA є поширеним патогеном (більше 10 % від загальної кількості ізолятів), передбачають одночасне застосування ванкоміцину та пеніциліназорезистентного пеніциліну чи цефазоліну (вони є більш активними, ніж ванкоміцин, щодо MSSA), принаймні до отримання результатів тестування *S.aureus* на чутливість до антибіотиків. Кліндаміцин і лінезолід є варіантами терапії залежно від чутливості ізоляту, бажаного шляху введення та відсутності ендovasкулярного ураження [59]. При остеомиєліті, артриті, пневмонії чи ендокардиті ця терапія може бути доповнена цефалоспоринами II–III генерації, якщо не виключені інші етіологічні агенти. Було показано, що *in vitro* кліндаміцин інгібує синтез TSST-1, тому його рекомендують застосовувати в лікуванні токсинопосередкованих хвороб.

Для емпіричного лікування легких і помірних інфекцій шкіри та м'яких тканин у регіонах із суттєвим поширенням MRSA можуть застосовуватись кліндаміцин або триметоприм/сульфаметоксазол. Доксциклін і міноциклін є варіантами для дітей віком понад 8 років. Якщо більше ніж 90 % ізолятів *S.aureus* (CA-MRSA та CA-MSSA разом) у суспільстві чутливі до кліндаміцину, він може використовуватись і для емпіричного



лікування помірно інвазивних інфекцій, таких як остеомієліт або пневмонія та емпієма легень (якщо пацієнти не потребують інтенсивної терапії та наявність у них бактеріємії є малоймовірною) [60]. Після виділення мікроорганізму терапія змінюється на основі патернів чутливості. При локальних інфекціях можуть застосовуватись мупіроцин та ретапамулін, хоча MRSA швидко стають резистентними до них.

Тривалість антибактеріальної терапії становить 6 тижнів при ендокардиті, 4–6 тижнів — при остеомієліті, не менше 4 тижнів — при септичному артриті, 2–3 тижні або більше — при пневмонії. Для оцінки ефективності антибактеріальної терапії при остеомієліті є корисним моніторинг гострофазових показників, при септичному артриті — динаміка вмісту лейкоцитів в синовіальній рідині, при ендокардиті — повторні посіви крові та клінічне спостереження. Більш детальну інформацію можна знайти у відповідних керівництвах.

## Висновки

Діагностика та лікування інфекцій *S.aureus* у дитячому віці може становити певні труднощі в клінічній практиці з огляду на різноманіття клінічних варіантів та різні патерни чутливості збудників до антибіотиків. Брак інформації щодо поширеності позалікарняних та нозокоміальних MRSA серед дитячого населення та в дитячих стаціонарах, рівня їх антибіотикорезистентності в Україні заважає адаптації міжнародних настанов з антибіотикотерапії стафілококових інфекцій й вимагає інтенсифікації досліджень в цьому напрямку.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Jul;10(3):505-520. doi:10.1128/CMR.10.3.505.
2. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med.* 2001 Jan 4;344(1):11-16. doi:10.1056/NEJM200101043440102.
3. Van Belkum A, Verkaik NJ, de Vogel CP, et al. Reclassification of *Staphylococcus aureus* nasal carriage types. *J Infect Dis.* 2009 Jun 15;199(12):1820-1826. doi:10.1086/599119.
4. Chen CJ, Hsu KH, Lin TY, Hwang KP, Chen PY, Huang YC. Factors associated with nasal colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthy children in Taiwan. *J Clin Microbiol.* 2011 Jan;49(1):131-137. doi:10.1128/JCM.01774-10.
5. Foster TJ, Höök M. Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 1998 Dec;6(12):484-488. doi:10.1016/S0966-842X(98)01400-0.
6. O'Riordan K, Lee JC. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clin Microbiol Rev.* 2004 Jan;17(1):218-234. doi:10.1128/CMR.17.1.218-234.2004.
7. Otto M. Phenol-soluble modulins. *Int J Med Microbiol.* 2014 Mar;304(2):164-169. doi:10.1016/j.ijmm.2013.11.019.
8. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002 Oct 10;347(15):1151-1160. doi:10.1056/NEJMoa021481.
9. Dawood FS, Chaves SS, Prez A, et al. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003-2010. *J Infect Dis.* 2014 Mar 1;209(5):686-694. doi:10.1093/infdis/jit473.
10. Abaturon AE, Kriuchko TA, Tkachenko OIa, Kuz'menko NV, Nikulina AA. Стафілококкова інфекція у дітей [Staphylococcal infection in children]. *Khmelnyskyi: FOP Storozhuk;* 2019. 207 p. (in Russian).
11. Voyich JM, Braughton KR, Sturdevant DE, et al. Insights into mechanisms used by *Staphylococcus aureus* to avoid destruction by human neutrophils. *J Immunol.* 2005 Sep 15;175(6):3907-3919. doi:10.4049/jimmunol.175.6.3907.
12. Foster TJ. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol.* 2005 Dec;3(12):948-958. doi:10.1038/nrmicro1289.
13. Krishna S, Miller LS. Innate and adaptive immune responses against *Staphylococcus aureus* skin infections. *Semin Immunopathol.* 2012 Mar;34(2):261-280. doi:10.1007/s00281-011-0292-6.
14. Banchereau R, Jordan-Villegas A, Ardura M, et al. Host immune transcriptional profiles reflect the variability in clinical disease manifestations in patients with *Staphylococcus aureus* infections. *PLoS One.* 2012;7(4):e34390. doi:10.1371/journal.pone.0034390.
15. Gonzalez BE, Teruya J, Mahoney DH Jr, et al. Venous thrombosis associated with staphylococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):1673-1679. doi:10.1542/peds.2005-2009.
16. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2006 Oct 15;43(8):961-967. doi:10.1086/507633.
17. Kahl B, Herrmann M, Everding AS, et al. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis.* 1998 Apr;177(4):1023-1029. doi:10.1086/515238.
18. Tuchscher L, Heitmann V, Hussain M, et al. *Staphylococcus aureus* small-colony variants are adapted phenotypes for intracellular persistence. *J Infect Dis.* 2010 Oct 1;202(7):1031-1040. doi:10.1086/656047.
19. Tuchscher L, Kreis CA, Hoerr V, et al. *Staphylococcus aureus* develops increased resistance to antibiotics by forming dynamic small colony variants during chronic osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Feb;71(2):438-448. doi:10.1093/jac/dkv371.
20. Aalfs AS, Otkarina DA, Diercks GF, Jonkman MF, Pas HH. Staphylococcal scalded skin syndrome: loss of desmoglein 1 in patient skin. *Eur J Dermatol.* 2010 Jul-Aug;20(4):451-456. doi:10.1684/ejd.2010.1007.
21. Rasigade JP, Thomas D, Perpoint T, et al. T-cell response to superantigen restimulation during menstrual toxic shock syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011 Aug;62(3):368-371. doi:10.1111/j.1574-695X.2011.00808.x.
22. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Aug;22(8):686-691. doi:10.1097/01.inf.0000078159.53132.40.
23. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis.* 2005 Jun 15;40(12):1785-1791. doi:10.1086/430312.
24. Kaplan SL. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2006 Jul;17(3):113-119. doi:10.1053/j.spid.2006.06.004.

25. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):616-687. doi:10.1128/CMR.00081-09.
26. Al-Zubeidi D, Hogan PG, Boyle M, Burnham CA, Fritz SA. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in serial cultures from the respiratory tract of children with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jun;33(6):549-553. doi:10.1097/INF.000000000000204.
27. Gonzalez BE, Hulten KG, Dishop MK, et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):583-590. doi:10.1086/432475.
28. Gonzalez BE, Martinez-Aguilar G, Hulten KG, et al. Severe *Staphylococcal* sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):642-648. doi:10.1542/peds.2004-2300.
29. Stockmann C, Ampofo K, Pavia AT, et al. National trends in the incidence, outcomes and charges of pediatric osteoarticular infections, 1997-2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jun;34(6):672-674. doi:10.1097/INF.0000000000000686.
30. Kondo Y, Ito T, Ma XX, et al. Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome mec type assignment: rapid identification system for mec, ccr, and major differences in junkyard regions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jan;51(1):264-274. doi:10.1128/AAC.00165-06.
31. Kaplan SL. Implications of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community-acquired pathogen in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2005 Sep;19(3):747-757. doi:10.1016/j.idc.2005.05.011.
32. Hussain FM, Boyle-Vavra S, Bethel CD, Daum RS. Current trends in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care pediatric facility. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Dec;19(12):1163-1166. doi:10.1097/00006454-200012000-00009.
33. Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, Ellis-Pegler R. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Aug;48(2):315-316. doi:10.1093/jac/48.2.315.
34. Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 28;168(8):805-819. doi:10.1001/archinte.168.8.805.
35. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar 1;54(5):621-629. doi:10.1093/cid/cir895.
36. Abdel-Rahman SM, Chandorkar G, Akins RL, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of daptomycin 8 to 10 mg/kg in children aged 2 to 6 years with suspected or proved Gram-positive infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Aug;30(8):712-714. doi:10.1097/INF.0b013e31820fc8e1.
37. Bradley JS, Benziger D, Bokesch P, Jacobs R. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients 3-24 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):936-939. doi:10.1097/INF.0000000000000318.
38. Billups KL, Stultz JS. Successful Daptomycin Use in a Pediatric Patient With Acute, Bilateral Osteomyelitis Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015 Sep-Oct;20(5):397-402. doi:10.5863/1551-6776-20.5.397.
39. Williams AW, Newman PM, Ocheltree S, Beaty R, Hassoun A. Ceftaroline Fosamil Use in 2 Pediatric Patients With Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015 Nov-Dec;20(6):476-480. doi:10.5863/1551-6776-20.6.476.
40. Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. 3152 p.
41. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1342-1347. doi:10.1056/NEJ-Moa025025.
42. Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P, et al. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. *Chest*. 2010 Dec;138(6):1356-1362. doi:10.1378/chest.09-2453.
43. Lodise TP, Graves J, Evans A, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Sep;52(9):3315-3320. doi:10.1128/AAC.00113-08.
44. McNeil JC, Kok EY, Forbes AR, et al. Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children: Evidence for Reverse Vancomycin Creep and Impact of Vancomycin Trough Values on Outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Mar;35(3):263-268. doi:10.1097/INF.0000000000000991.
45. Bereznyakov IG. The state of antibiotic resistance in Ukraine: results of the AURA study. Part 1. Zdorov'ja Ukraïny. *Ortopediya, Travmatologiya, Intensyvnaya terapiya*. 2020;(42):32-34. (in Ukrainian).
46. Salmanov AG, Usenko AY. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in surgical stationaries of Ukraine: results of multicenter investigation (2015-2016). *Klinicheskaia Khirurgiia*. 2018;85(5):5-9. doi:10.26779/2522-1396.2018.05.05. (in Russian).
47. Kotsar OV. Prevalence of methicillin-resistant extramural *Staphylococcus aureus* (ca-mrsa) and coagulase negative staphylococci (MR-CNS) in purulent inflammatory infections. *Dermatology and venereology*. 2014;(63):22-29. (in Ukrainian).
48. Kocar OV, Golubka OV, Masalova AV, Antusheva TO, Riabushich OV. The prevalence of methicillin-resistant staphylococcus among the bacillicarriers. *Experimental and Clinical Medicine*. 2016;(73):23-26. (in Ukrainian).
49. Yagupsky P. Review highlights the latest research in *Kingella kingae* and stresses that molecular tests are required for diagnosis. *Acta Paediatr*. 2021 Jun;110(6):1750-1758. doi:10.1111/apa.15773.
50. Ratnayake K, Davis AJ, Brown L, Young TP. Pediatric acute osteomyelitis in the postvaccine, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* era. *Am J Emerg Med*. 2015 Oct;33(10):1420-1424. doi:10.1016/j.ajem.2015.07.011.
51. McNeil JC, Forbes AR, Vallejo JG, et al. Role of operative or interventional radiology-guided cultures for osteomyelitis. *Pediatrics*. 2016 May;137(5):e20154616. doi:10.1542/peds.2015-4616.
52. Browne LP, Mason EO, Kaplan SL, Cassady CI, Krishnamurthy R, Guillerman RP. Optimal imaging strategy for community-acquired *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Radiol*. 2008 Aug;38(8):841-847. doi:10.1007/s00247-008-0888-8.
53. Carrillo-Marquez MA, Hulten KG, Hammerman W, Mason EO, Kaplan SL. USA300 is the predominant genotype causing *Staphylococcus aureus* septic arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Dec;28(12):1076-1080. doi:10.1097/INF.0b013e3181a4befe.
54. Alshammery A, Hervas-Malo M, Robinson JL. Pediatric infective endocarditis: Has *Staphylococcus aureus* overtaken viridans group

*streptococci as the predominant etiological agent? Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008 Jan;19(1):63-68. doi:10.1155/2008/867342.

55. Marom D, Ashkenazi S, Samra Z, Birk E. Infective endocarditis in previously healthy children with structurally normal hearts. *Pediatr Cardiol.* 2013 Aug;34(6):1415-1421. doi:10.1007/s00246-013-0665-9.

56. Hsu RB, Lin FY. Methicillin resistance and risk factors for embolism in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Jul;28(7):860-866. doi:10.1086/518727.

57. Carrillo-Marquez MA, Hulten KG, Hammerman W, Lamberth L, Mason EO, Kaplan SL. *Staphylococcus aureus* pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jul;30(7):545-550. doi:10.1097/INF.0b013e31821618be.

58. Gottlieb M, Long B, Kofman A. The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review

of the Literature. *J Emerg Med.* 2018 Jun;54(6):807-814. doi:10.1016/j.jemermed.2017.12.048.

59. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 1;52(3):285-292. doi:10.1093/cid/cir034.

60. David MZ, Crawford SE, Boyle-Vavra S, Hostetler MA, Kim DC, Daum RS. Contrasting pediatric and adult methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Emerg Infect Dis.* 2006 Apr;12(4):631-637. doi:10.3201/eid1204.050960.

Отримано/Received 02.07.2022

Рецензовано/Revised 13.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.07.2022 ■

#### Information about authors

Yurii Bolbot, MD, DM, Professor of the Department of pediatrics 3 and neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: bolbot.u@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5679-1700>

Tina Bordii, MD, PhD, Associate professor of the Department of pediatrics 3 and neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: tinabordii@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7828-5593>

Svitlana Alifanova, MD, PhD, Associate professor of the Department of pediatrics 3 and neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: svitdim@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9680-0234>

Marina Kalichevska, MD, PhD, Associate professor of the Department of pediatrics 3 and neonatology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: marinak256@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3177-1065>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Yu.K. Bolbot, T.A. Bordii, S.V. Alifanova, M.V. Kalichevska  
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

### **Staphylococcus aureus** infection in children: diagnosis and treatment in the context of antibiotic resistance spread

**Abstract.** The emergence and rapid spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in the world significantly complicated the treatment and changed the approaches to the diagnosis of staphylococcal infections in children. *Staphylococcus aureus* is a widespread microorganism dangerous for humans. A wide range of virulence factors the list of which is still being added allows it to quickly enter the body through damaged barriers and cause local and invasive infections, toxin-mediated diseases, as well as persist for a long time. Currently, two fundamentally different variants of MRSA are distinguished: health care-associated and community-acquired. Health care-associated MRSA are resistant to a greater number of antimicrobial agents, while community-acquired MRSA isolates are characterized by recurrent infections and a more severe course of invasive diseases. In addition, MRSA is gradually developing resistance to those antibacterial agents that were the basis of treatment for these infections, primarily clindamycin and vancomycin. All this requires global and regional monitoring of MRSA spread in different variants of staphylococcal infec-

tions and the sensitivity of the isolates found to antibiotics in order to optimize empiric and pathogen-specific antibacterial therapy. The article presents data on the activity of various antimicrobial agents against *S.aureus*, analyzes the available information on the prevalence of MRSA in Ukraine and the results of local monitoring for antibiotic resistance, which turned out to be unidirectional with global trends. Clinical and laboratory criteria for diagnosis of local staphylococcal infections, invasive and toxin-mediated diseases in childhood were presented. Treatment of *S.aureus* infections involves the necessary surgical interventions and antibacterial therapy considering current epidemiological situation on the spread of MRSA and their sensitivity to antimicrobial agents. Further studies are needed to determine the prevalence of MRSA in children in Ukraine to develop antibacterial therapy algorithms for various types of staphylococcal infections.

**Keywords:** children; *Staphylococcus aureus*; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; community-acquired MRSA; health care-associated MRSA; antibiotic therapy; review