

Міністерство освіти і науки України  
Національний університет «Києво-Могилянська академія»

Факультет природничих наук

Кафедра лабораторної діагностики біологічних систем

**Кваліфікаційна робота**

Освітній ступінь: Магістр

на тему: « **АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ІНФЕКЦІЇ СПРИЧИНЕНІ  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ЇХ ВИЯВЛЕННЯ»**

Виконала: студентка 2-го року навчання,  
Спеціальність 091 Біологія та біохімія

**Сахнюк Катерина Олександрівна**

Керівник: Білько Д.І., к. б. н., доцент

Рецензент: Талько В. В., д.м.н., професор

Кваліфікаційна робота захищена з оцінкою \_\_\_\_\_

Секретар ЕК \_\_\_\_\_

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 р.

Київ – 2025

## ЗМІСТ

<b>СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....</b>	<b>3</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>6</b>
<b>РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>9</b>
1.1. Загальна характеристика <i>Staphylococcus aureus</i> .....	9
1.2. Морфологічні та фізіологічні особливості .....	10
1.3. Біологія патогену та механізми виживання.....	11
1.4. Сучасні й перспективні методи протидії .....	14
1.5. Клінічні прояви та лікування .....	16
<b>РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>18</b>
2.1. Матеріали дослідження .....	18
2.2. Теоретично-аналітичні методи дослідження .....	18
2.3. Епідеміологічні та статистичні методи .....	20
2.4. Діагностичні методи .....	21
2.5. Методи аналізу антибіотикорезистентності та оцінки антибіотикотерапії.....	26
2.6. Схема дослідження.....	27
<b>РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....</b>	<b>31</b>
3.1. <i>S. aureus</i> та MRSA в Нідерландах.....	31
3.2. <i>S. aureus</i> та MRSA в США.....	35
3.3. Ситуація в Україні.....	40
3.4. Системи управління використання антибіотиків .....	46
3.5 Методи діагностики <i>S. aureus</i> .....	52
<b>РОЗДІЛ 4. ВИСНОВКИ.....</b>	<b>58</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>60</b>

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AMP – антимікробна резистентність

ВІ – внутрішньолікарняна інфекція

ЗОЗ – Заклад охорони здоров'я

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я України

МІК – мінімальна інгібувальна концентрація

ПЛР – Полімеразна ланцюгова реакція

УДД – Умовна добова доза

ЦГЗ – Центр громадського здоров'я України

AGR (Accessory Gene Regulator) – система регуляції вірулентності *S. aureus*

AWaRe (Access-Watch-Reserve) – Доступні/Під наглядом/Резервні. Класифікація груп антибіотиків ВООЗ

CC8 / CC22 (Clonal Complex 8 / 22) – клональні комплекси *S. aureus*

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) – Центри з контролю та профілактики хвороб, США

CFX (Cefoxitin) – тест-диск із цефокситином для скринінгу MRSA

CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) – Інститут клінічних і лабораторних стандартів США

EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) – Європейська мережа нагляду за AMP

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) – Європейський центр із контролю захворювань

ESAC-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network) – мережа моніторингу споживання антибіотиків

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) – Європейський комітет із тестування чутливості

FnBPA / FnBPB – Білки-поверхневі адгезини бактерії *Staphylococcus aureus*

GLASS (Global Antimicrobial Resistance & Use Surveillance System) – Глобальна система нагляду ВООЗ за АМР

MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight) – Лазерно-десорбційна іонізація з матрицею з подальшим вимірюванням часу прольоту іонів

MLST (Multilocus Sequence Typing) – багатолокусне секвенування-типування

MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) – метицилін-резистентний *S. aureus*

MSSA (Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*) – метицилін-чутливий *S. aureus*

NHSN (National Healthcare Safety Network) – Національна мережа безпеки охорони здоров'я США

PBP2a (Penicillin-Binding Protein 2a) – пеніцилінзв'язувальний білок 2a, маркер MRSA

PCR (Polymerase Chain Reaction) – Полімеразна ланцюгова реакція

PFGE (Pulsed-Field Gel Electrophoresis) – пульс-польова гель-електрофорез

PVL (Panton–Valentine Leukocidin) – лейкоцидин Пантона-Валентайна

qPCR (quantitative PCR) – Реальна-тайм ПЛР

RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) – Національний інститут громадського здоров'я Нідерландів

SaeRS (SaeRS two-component system) – Двокомпонентна сигнальна система регуляції вірулентності

SCCmec (Staphylococcal Cassette Chromosome mec) – мобільний елемент із геном mecA

spa-typing (Staphylococcal Protein A typing) – типування за геном spa

TMP/SMX (Trimethoprim/Sulfamethoxazole) – ко-тримоксазол

TSST-1 (Toxic Shock Syndrome Toxin-1) – токсин токсичного шоку-1

USA300 – клональна лінія MRSA USA300

VRSA (Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus) – ванкоміцин-резистентний *S. aureus*

WGS (Whole-Genome Sequencing) – цілогоеномне секвенування

## ВСТУП

*Staphylococcus aureus* — класичний опортуністичний патоген із надзвичайно широким клінічним «діапазоном»: від самообмежних фолікулітів і харчових інтоксикацій до тяжкого сепсису, ендокардиту та некротизуючої пневмонії. Щороку інфекції, асоційовані із *S. aureus*, фіксують у десятків мільйонів пацієнтів; лише у США в 2019 р. зареєстровано >119 тис. випадків госпітальної бактериємії, що спричинила близько 20 тис. смертей [1]. Європейська мережа EARS-Net показує, що в середньому 17 % інвазивних ізолятів *S. aureus* у регіоні залишаються метицилін-резистентними, але міжкраїнові коливання вражають: <5 % у Нідерландах проти >45 % у Греції та Румунії [2]. В Україні, за фрагментарними даними ЦГЗ та регіональних лабораторій, частка MRSA у 2018-2022 рр. варіювала від 35 до 50 %, з особливо високими показниками у хірургічних стаціонарах і опікових центрах [41].

Головний провокатор резистентності — ген *mecA* (рідше *mecC*), що кодує транс-пептидазу PBP2a зі зниженою спорідненістю до всіх β-лактамів. Перші ізоляти MRSA виявили 1961 р., а вже через 20 років вони стали провідною причиною внутрішньолікарняних спалахів у Західній Європі [32]. У 2000-х з'явилися клони позалікарняних штамів MRSA, здатні поширюватися серед здорового населення та продукувати лейкоцидин Пантон-Валентайна, що зумовлює некрозуючі шкірно-м'якотканинні ураження [28]. Нині носійство *S. aureus* у носоглотці виявляють у ≈30 % загальної популяції; при цьому носії MRSA у спільноті поступово зростають — тривожний маркер можливої трансформації патогена на рівні популяції.

Інфекції, спричинені MRSA, асоціюються з 1,7-кратним збільшенням тривалості госпіталізації та подвоєнням летальності порівняно з MSSA-інфекціями [32]. У США річні додаткові витрати на лікування MRSA перевищують 1,7 млрд долларів США, а в ЄС сягають ≈380 млн євро. Для систем охорони здоров'я з обмеженим фінансуванням (як-от Україна) така економічна ноша є критичною.

Таким чином, вивчення фундаментальних механізмів адаптації, виживання та високогнучкого геному цього мікроба має не лише академічний інтерес, а й безпосередню клінічну перспективу, оскільки дозволяє прогнозувати появу нових епідемічних клонів і розробляти таргетні стратегії профілактики. В свою чергу, вивчення світового досвіду діагностики, моніторингу та терапії дасть змогу удосконалити підходи до діагностики та боротьби з MRSA на національному рівні.

Мета – системний аналіз статистичних даних захворюваності, спричиненої *Staphylococcus aureus*, за офіційними даними України і даними міжнародних організацій, в умовах різних рівнів інфекційного контролю та застосування антибіотиків, а також аналіз ефективності традиційних та сучасних методів їх виявлення

Відповідно до мети роботи, було визначено наступні завдання:

1. Проаналізувати динаміку захворюваності на *S. aureus*–інфекції (MRSA) за офіційними даними України (за 2019–2020 р.), США (2018-2023 р.) та Нідерландів (за 2018-2023 р.).
2. Дослідити сучасні методи виявлення та типування *S. aureus* (культурально-біохімічні, молекулярні тести, методи швидкої діагностики) й оцінити ефективність лабораторної діагностики в Україні порівняно з міжнародними стандартами.
3. Виявити рівень та основні тенденції антибіотикорезистентності *S. aureus*, зокрема частку MRSA серед загальних ізолятів та провести порівняльний аналіз політик контрольованого застосування антибіотиків у США, Нідерландах та Україні.
4. Підсумувати отримані результати та визначити проблеми української системи епідеміологічного нагляду щодо захворюваності на *S. aureus*–інфекції.

Об'єкт дослідження – Епідеміологічна ситуація й особливості поширення інфекцій, викликаних *S. aureus* на території України, США та Нідерландів.

Предмет дослідження – Тенденції зміни захворюваності і поширеності *Staphylococcus aureus* в умовах різного рівня інфекційного контролю та застосування антибіотиків (антибактеріальній політиці), а також аналіз методів виявлення.

## РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Загальна характеристика *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* (золотистий стафілокок) — один із найдавніше описаних бактеріальних патогенів людини. При нормальному імунному статусі вона часто перебуває як коменсал (носійство), не викликаючи симптомів. Однак за певних обставин — ослаблення імунітету, травм шкіри, встановлення інвазивних пристроїв чи недотримання гігієнічних норм — *S. aureus* здатний викликати широкий спектр інфекцій: від гнійничкових уражень шкіри (фолікуліт, фурункули) до тяжкого сепсису, остеомієліту, ендокардиту чи пневмонії [25],[52].

Сучасні уявлення про золотистий стафілокок виходять далеко за межі класичного образу «гнійної бактерії»: це складний опортуніст з високою екологічною пластичністю, здатний виступати як безсимптомний коменсал, так і гіперагресивний інвазивний агент [32].

Золотистий стафілокок виробляє різні ферменти та токсини (коагулаза, каталаза, ентеротоксини, TSST-1 тощо), які підвищують його вірулентність [35],[29]. При посіві на кров'яному агарі він зазвичай утворює жовтуваті (золотисті) колонії. Коагулазопозитивна реакція (тест зі зсіданням плазми) є ключовим моментом для відмінності *S. aureus* від коагулазонегативних стафілококів (наприклад, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) [31].

На відміну від низки інших значущих патогенів, *S. aureus* легко пристосовується до ураження здорової шкіри: приблизно 30 % світового населення постійно носить його у носоглотці, що створює невичерпний резервуар для майбутніх інфекцій. Стрімке поширення стійких до антибіотиків штамів *S. aureus*, зокрема метицилін-резистентного

*S. aureus* (MRSA) спричиняє важкий перебіг інфекцій, ускладнює лікування та збільшує витрати в системі охорони здоров'я.

## 1.2. Морфологічні та фізіологічні особливості

Класична мікроскопічна картина *S. aureus* — це виноградоподібні кластери коків діаметром близько 1 мкм, утворені внаслідок перпендикулярного поділу у трьох площинах. Структура пептидоглікану, збагачена п'ятигліциновими перехрестями, робить стінку більш еластичною порівняно з іншими грампозитивами, а включення тейхоєвих кислот забезпечує негативний заряд та здатність зв'язувати катіони. Вироблення каротиноїдного пігменту стафілоксантина є унікальною рисою, що відрізняє золотистий стафілокок від сапрофітних родичів; цей антиоксидант поглинає реактивні радикали кисню, підвищуючи стійкість до оксидативного вибуху нейтрофілів [28].

На рівні метаболізму бактерія демонструє фенотип факультативного анаероба: за наявності кисню вона використовує аеробний дихальний ланцюг із менахіноном як головним переносником електронів, тоді як у мікроаерофільних нішах переходить на змішане бродіння, формуючи лактат, етанол і ацетат. Сукупність цих метаболічних стратегій дозволяє їй вижити як у збагаченій киснем поверхневій рані, так і у глибоких абсцесах, де напруження  $O_2$  різко знижене [39].

MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) — штами, які набули стійкості до метициліну та більшості  $\beta$ -лактамів через наявність гена *meсA* (інколи *meсC*) [25],[29]. Цей ген кодує змінений пеніцилінзв'язуючий білок (PBP2a), що суттєво знижує ефективність усіх пеніцилінів і багатьох цефалоспоринів. MRSA-патоген часто виступає основною причиною внутрішньолікарняних спалахів гнійно-септичних інфекцій, особливо в реанімаційних, хірургічних відділеннях та у хворих з інвазивними пристроями [38],[15]. Окрім того, виділяють позалікарняні штами MRSA — штами, що поширюються поза межами стаціонарів (у спортивних колективах, казармах тощо) і нерідко продукують

лейкоцидин Пантон–Валентайна, який спричиняє некротичні пневмонії та абсцеси шкіри [61].

Окремо виділяють ванкоміцин-резистентні штами *S. aureus* (VRSA), які демонструють стійкість до глікопептидів (ванкоміцин, тейкопланін) [65]. Поширеність VRSA залишається надзвичайно низькою, але в разі появи становить велику проблему, оскільки обмежує спектр доступних антибіотиків і підвищує летальність.

Ключем до колонізації є багат шарова взаємодія поверхневих білків, котрі ковалентно кріпляться до пептидоглікану сортазою А. Найбільш вивчені ClfA та ClfB— фібриноген-зв'язувальні білки, що забезпечують первинне прилипання до ушкоджених тканин. FnBPA і FnBPB розпізнають домени фібронектину, запускаючи «міст» до інтегринів  $\alpha_5\beta_1$  епітеліоцитів і стимулюючи внутрішньоклітинне поглинання бактерій. Дослідження на моделях шкірної пораненої інфекції показали, що делеція *fnbA/B* знижує бактеріальне навантаження у 100 разів уже на третій день інфекції [53]. Композиція полісахаридної мікрокапсули, переважно типів 5 і 8, модулює раннє розпізнавання макрофагами: капсульні варіанти утворюють товстий прошарок, маскуючи MSCRAMM-адгезини, що корелює із затриманою імунною відповіддю й посиленою інвазією кровотоку [39].

### **1.3. Біологія патогену та механізми виживання**

Повногеномні дослідження останнього десятиліття розкрили мозаїчний характер *S. aureus*: окрім «основного» хромосомного ядра (~2,8 Мб) він має численні плазмідні (до 58 кб), профаги та патогеннісні острови. SCCmec є найвідомішим мобільним елементом, що несе ген *mecA* (рідше *mecC* або *mecB*), але не менш важливими в клінічній практиці є плазмідні, які кодують ферменти розширеного спектра —  $\beta$ -лактамази BlaZ та карбапенемази. Геномні дослідження показують, що клональний комплекс CC8, особливо лінія USA300, набула два унікальні «аксесуари»: патогенний

острів ARG — з генами  $\alpha$ -токсину та PVL — і плазмідний кластер *qacA/B*, що кодує стійкість до антисептиків. Це збільшило вірулентний потенціал та виживання USA300 у госпітальному середовищі, пояснюючи його епідемічний успіх у Північній Америці [45].

Унікальність стафілокока полягає у здатності швидко переключатися між «прихильним» і «агресивним» станом. Центральним вузлом є система Agr. Активація цієї касети призводить до експресії РНКIII, яка пригнічує синтез поверхневих білків (*sra*, *clfA*, *sdrG*) і зрівноважує його посиленням виробленням секреторних факторів—  $\alpha$ -токсину,  $\delta$ -токсину, фенол-розчинного модулятора та ексопротеази Aur. SaeRS реагує на оксидативний стрес і присутність кров'яних компонентів, підвищуючи експресію коагулази та гіалуронідази.  $\sigma^B$  координує відповідь на тепловий та осмотичний шок, тоді як регулятор токсинів *S. aureus* виступає як двоспрямований регулятор, репресуючи тох-гени у передекспоненційну фазу та індуючи схеми виживання у стаціонарі. Ці регуляторні вузли формують складну динамічну мережу, яка забезпечує фенотипову гнучкість, дозволяючи бактеріям плавно змінювати набір експресованих білків залежно від мікроніші [53],[10].

Упродовж останніх років особливу увагу привертає палітра цитотоксинів.  $\alpha$ -токсин (*hla*) формує гептамерну пору діаметром 1,5 нм, що викликає осмотичний лізис еритроцитів та лімфоцитів. PVL, навпаки, є бікомпонентним токсином, специфічним до нейтрофілів: він ініціює швидкий викид NET-пасток, а потім руйнує їх, визволяючи деградувальні ферменти, які пошкоджують навколишні тканини. TSST-1 та ентеротоксини SEA–SEE діють як суперантигени: один токсин здатний активувати до 20 % усього пулу Т-клітин, провокуючи «цитокіновий шторм» [57]. Гіалуронідаза та стафілокіназа полегшують поширення бактерій у сполучній тканині, тоді як коагулаза утворює фібринову капсулу, що унеможлиблює доступ нейтрофілів. Ця багатфакторна стратегія пояснює контраст між, з одного боку, повільним дозріванням абсцесу, а з іншого — блискавичним розвитком сепсису при послабленні бар'єрів.

Перебіг хронічних інфекцій не можна зрозуміти без феномена біоплівки. Первинний етап адгезії часто відбувається на інертній поверхні катетера, де білки плазми пацієнта формують «кондиційний шар». Далі запускається синтез полісахариду ІСА за рахунок клітин повільноростучої субпопуляції. У зрілій плівці спостерігається градієнт кисню та поживних речовин, що формує мікронішу для персистер-клітин з мінімальним метаболізмом. Експерименти *in vitro* показують, що 24-годинна експозиція зрілої плівки *S. aureus* до  $10 \times$  МІК ванкоміцину зменшує чисельність життєздатних клітин лише на 2 логарифми, тоді як planktonic-культура втрачає 6 логарифмів. Отже, біоплівка виступає своєрідним захисним кишеним, де бактерії переживають агресивні антибіотичні штурми [49].

Швидкість, із якою *S. aureus* адаптується до вибраних ніш, зумовлена не лише класичними SCCmec, але й каскадою міні-транспозонів IS256/IS257 та інтегрованих профагів  $\phi$ Sa2 і  $\phi$ Sa3. Геномне картування показало, що саме внаслідок фагової рекомбінації штами CC22 «підхопили» додатковий острівцеві SaPIbov3, у котрому міститься ген ентеротоксину С3, тим самим збільшуючи спектр харчових отруєнь у Південній Європі [58]. Подібні мікроеволюційні події, що відбуваються за лічені місяці всередині госпітальних клонів, утруднюють прогнозування спалахів і підкреслюють потребу в регулярному WGS-моніторингу.

Понад 250 sRNA-транскриптів модулюють експресію вірулентних генів пост-транскрипційно. SiRNA-кандидат SprD, наприклад, зв'язується з 5'-нетрансльованою ділянкою гену sbi, що кодує імуномодулюючий білок Sbi, і тим самим тонко налаштовує імунну маскування в ранні години інфекції. sRNA-профайл відрізняється між носійськими і клінічними ізолятами, що відкриває шлях до молекулярної типізації за «sRNA-підписом» для швидкої стратифікації штамів за вірулентним потенціалом [37].

У носовій порожнині *S. aureus* конкурує з *Corynebacterium striatum* та *Staphylococcus epidermidis*, які продукують протимікробні жирні кислоти та ескуларин-подібні пептиди. Ко-культиваційні експерименти доводять, що супресія агр-системи продуктами *S. epidermidis* зменшує експресію  $\alpha$ -токсину більш ніж у 4 рази [40]. Це пояснює, чому порушення нозальної мікробіоти (тривале використання місцевих антибіотиків або глюкокортикоїдів) асоціюється з підвищеним ризиком стафілокової пневмонії у хворих на ГРЗ.

Після потрапляння у тканини мікроб стикається з  $\alpha$ -дефензинами, лізоцимом та комплементом. Білок А зв'язує Fc-фрагменти IgG, інвертуючи антитіло, а капсула знижує опсонізацію C3b. Нейтрофіли, навіть активовані інтерфероном- $\gamma$ , погано фарбуються стафілоковими антигенами через ефекторну роль стафілокінази, яка деградує оклюзивні фібринові сітки. У відповідь організм формує гранульому з концентричними шарами фібрину та макрофагів; проте бактерія може виживати всередині фагоцитів, індукуючи дрібноколоніальний варіант зі зміненим метаболізмом [54].

#### **1.4. Сучасні й перспективні методи протидії**

Попри багаторазові невдачі у випробуваннях вакцин проти *Staphylococcus aureus*, останні дані щодо мозаїчного багатокомпонентного вакцинного кандидата SA4Ag (що включає антигени IsdB, ClfA, MntC та  $\alpha$ -токсин) є обнадійливими: у модельних тварин індекс виживання після летального зараження MRSA збільшувався до 90 % [33].

Інший перспективний підхід — глікокон'югатна вакцина, створена на основі капсульного полісахариду CP5/CP8, з'єданого з CRM197 (атоксичним варіантом дифтерійного токсину, що часто використовується як білковий носій у вакцинах). Така вакцина демонструє високу опсон-фагоцитарну активність у доклінічних дослідженнях (фаза I/II) й потенційно може бути платформою для комбінованої вакцини, що включатиме також токсиніві антигени [64].

Серед найперспективніших нових протимікробних молекул у доклінічній розробці:

- Бета-ліпопептид LCB-01-0648, який специфічно зв'язується з білком PBP2a і демонструє МІК<sub>90</sub> (мінімальна концентрація, що пригнічує ріст 90 % ізолятів) на рівні 0,25 мг/л проти 250 клінічних ізолятів MRSA, не виявляючи перехресної мультирезистентності (MDR).
- Інгібітор ефлюксного насоса NorA — ABI-090, який подовжує постантибіотичний ефект ципрофлоксацину до 10 годин *in vivo* (на моделі сепсису у мишей) [39].

Основу β-лактамної резистентності у MRSA становить PBP2a — модифікований пеніцилінзв'язувальний білок (PBP), який виконує функцію транспептидази, але має в 70–100 разів нижчу спорідненість до β-лактамних антибіотиків порівняно з класичними PBP. Ген *mecA*, що кодує цей білок, локалізується у складі рухомого генетичного елемента SCC<sub>mec</sub> (стфілококова хромосомна касета механізму резистентності). Наприклад: SCC<sub>mec</sub> типу II додатково включає гени *ermA* (резистентність до макролідів) та *aac(6')-aph(2'')* (модифікуючий фермент, який забезпечує стійкість до аміноглікозидів); SCC<sub>mec</sub> типу IV — компактніший, несе менше генетичне навантаження, що сприяє швидшій реплікації бактерії та швидшому росту CA-MRSA (метицилін-резистентного *S. aureus*, пов'язаного з позаликарняними інфекціями). Під впливом ванкоміцину відбувається потовщення клітинної стінки (пептидоглікану), зумовлене мутаціями у двокомпонентній системі регуляції *walKR*. Також, мутації у гені *MprF* перебудовують електричний заряд мембрани, що знижує ефективність даптоміцину. Насоси *LmrS*, *NorA* та *QacA/B* (ефлюксні білки) забезпечують виведення з клітини таких антимікробних агентів, як ципрофлоксацин, хлорамфенікол та четвертинні амонієві сполуки, що критично важливо для виживання бактерій у середовищах, насичених антисептиками. [44].

## 1.5. Клінічні прояви та лікування

Клінічна палітра стафілокока напрочуд широка. При поверхневій інвазії виникає імпетіго, фолікуліт або великі карбункули; у разі гематогенного розсіювання формується характерний «стафілококовий тріумвірат» — септичний артрит, ендокардит та абсцес легені. CA-MRSA штамп USA300 є головним збудником некротичної пневмонії у молодих імунокомпетентних пацієнтів, де PVL руйнує альвеолярну структуру, викликаючи летальний набряк легені протягом 48 годин від перших симптомів [57]. HA-MRSA асоціюється з катетерними бактериєміями, протез-асоційованими остеомієлітами та пізнім ендокардитом на протезному клапані.

Стандартом лікування тяжких інфекцій, викликаних MRSA, залишається ванкоміцин із обов'язковим терапевтичним моніторингом концентрацій препарату в крові. Однак поступове підвищення мінімальної інгібуючої концентрації змушує переходити на даптоміцин, коли МІК перевищує 1,5 мг/л. Лінезолід демонструє добру penetрацію у легеневу тканину та всмоктуваність при пероральній формі, що важливо для тривалого outpatient-лікування. Оритаванцин і далбаванцин відкривають еру разово-тижневих терапевтичних режимів, знижуючи потребу в госпіталізації [44]. Розробляються антивірулентні агенти, зокрема інгібітори Agr, які обмежують токсин-опосередковану шкоду без сильного селекційного тиску. На горизонті — CRISPR-Cas-платформи для цільового вирізання SCCmec та фаготерапія з деполімеризуючими ензимами, що руйнують біоплівку [42].

Створення багатошарової захисної броні з пептидоглікану, капсули та білка A, поєднане з динамічним метаболічним профілем і високою генетичною пластичністю, дозволяє *S. aureus* залишатися універсальним патогеном раннього XXI століття та лишається одним із найважливіших збудників, відповідальних за широку палітру інфекцій — від шкірних до тяжких системних уражень. Заглиблене розуміння його регуляторних мереж та взаємин із клітинами імунітету відкриває шлях до принципово

нових протимікробних стратегій. Розробка антивірулентних засобів, удосконалення протибіоплівкових технологій і впровадження імунопрофілактики збалансовують боротьбу людини з «королем коків», перетворюючи багатовікове протистояння на науково підкріплене управління управління інфекційним ризиком у клініках та громаді, роблячи ставку на вакцинопрофілактику [33], антивірулентні й протибіоплівкові молекули [42, 49] і цілеспрямований моніторинг резистентності, який уже запроваджують провідні системи нагляду.

## РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Матеріали дослідження

Офіційні звіти МОЗ України, ЦГЗ, можливі регіональні статистичні дані про інфекції *S. aureus* (MRSA) за 2018–2024 рр.

База даних CDC (Центри контролю та профілактики захворювань США): Щорічні національні звіти та звіти ВІ, в яких міститься інформація про MRSA bacteremia, MSSA, тощо.

Дані ECDC – показники щодо MRSA, MSSA у країнах ЄС і зокрема Нідерландах, які мають одну з найефективніших систем контролю антибіотикорезистентності.

Літературні джерела (PubMed, Google Scholar, українські профільні журнали) – для опису методів діагностики, результатів локальних досліджень чутливості.

Експертні матеріали. Рекомендації ВООЗ, настанови CLSI, EUCAST, накази МОЗ України щодо виявлення та лікування MRSA-інфекцій, впровадження програми раціонального застосування антибіотиків.

### 2.2. Теоретично-аналітичні методи дослідження

З огляду на характер роботи (переважно аналітичний, без проведення власних клінічних чи мікробіологічних досліджень *in vitro*), основний методологічний підхід полягає у зборі, систематизації та критичному аналізі різних джерел інформації. Докладно:

#### 2.2.1. Огляд та критичний аналіз літератури

1. Огляд наукових статей: з використанням PubMed, ResearchGate, Scopus, Google Scholar.

2. Порівняння позицій і висновків: щодо поширеності MRSA (динаміка у % від загальної кількості ізолятів), рівня смертності від стафілокової бактеріємії, економічних збитків.

3. Виявлення прогалин: наприклад, відсутність єдиного національного реєстру MRSA в Україні, недостатня кількість референс-лабораторій, низький рівень контролю застосування антибіотиків, що обмежує ефективну боротьбу з інфекціями.

### 2.2.2. Аналіз офіційних звітів і баз даних

1. МОЗ України, ЦГЗ: статистичні бюлетені про інфекційні хвороби; інформація про частку *S. aureus* у структурі внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ). Перевірка доступних щорічних звітів (наприклад, “Чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”, “Аналітичні матеріали щодо протимікробної резистентності” тощо).

2. CDC (США): щорічні звіти ВІ, дані Національна мережа безпеки охорони здоров'я США про MRSA бактерію (госпітальна та позалікарняна), статистика застосування антибіотиків, Звіти про загрозу антибіотикорезистентності в США

3. ECDC: звіти “Нагляд за резистентністю до протимікробних препаратів у Європі” у межах EARS-Net. Також дані ESAC, де відображено рівень споживання антибіотиків.

4. RIVM (Нідерланди): відкриті матеріали щодо рівня MRSA, контролю антибіотиків; Нідерланди відомі однією з найнижчих часток MRSA в Європі через жорсткі протоколи виявлення та ізоляції.

### 2.2.3. Порівняльно-історичний метод

- Дослідження трендів у різні роки (2018–2024, де можливо) з урахуванням змін національної політики, появи COVID-19 (що внесло корективи в інфекційний контроль), а також воєнних подій 2022–2023 років (які могли вплинути на дані реєстрації).
- Виявлення подібностей і відмінностей між підходами України, США та Нідерландів: рівень ресурсів, обов'язкові скринінги пацієнтів на MRSA при госпіталізації, практика призначення антибіотиків (наприклад, обмеження профілактичного застосування ванкоміцину).

### 2.3. Епідеміологічні та статистичні методи

#### Формування вибірки даних

1. Україна: наявні абсолютні показники захворюваності/інфікованості *S. aureus* (MRSA) за регіонами; частка стафілокока у ВЛІ, клініко-діагностичних ізолятах (кров, рани, катетер-асоційовані інфекції). При можливості – дані за роками (2018–2024) або хоча б окремі річні блоки.
2. США: дані з MRSA bacteremia на рівні штатів чи національному рівні, порівняння з MSSA.
3. Нідерланди / ЄС (ECDC): відсоток MRSA серед *S. aureus*, динаміка антимікробної резистентності.
4. ESAC-Net: рівень споживання антибіотиків на 1000 жителів чи УДД на 100 ліжко-днів (порівняти окремі класи антибіотиків).

#### Обробка та нормалізація показників

У випадку наявності абсолютних чисел інфікованих ( $n$ ) і базового населення ( $N$ ) або кількості ліжко-днів проводять розрахунки у відносних одиницях (рівень захворюваності на 100 тисяч населення, або показник на 10 тис. ліжко-днів).

Найвні відсоткові дані (частка MRSA від загальної к-ті S. aureus), використовуються їх без додаткового перерахунку.

#### Статистичний аналіз трендів

1. Побудова динамічних рядів захворюваності (MRSA, MSSA), використання лінійних чи поліноміальних моделей для виявлення загальних тенденцій (метод найменших квадратів, ковзаючого середнього).
2. Порівняння середніх значень (2018–2020 проти 2021–2023) з оцінкою достовірності різниць.
3. Інші статистичні показники: середньорічний темп приросту/зниження, визначення довірчих інтервалів, коефіцієнти кореляції між рівнем споживання певних антибіотиків і поширеністю MRSA (якщо дані дозволяють таку кореляцію).

#### Класифікація та інтерпретація отриманих результатів

- Співвідношення “MRSA: MSSA”  $> 0,3$  (30%) часто інтерпретується як загрозовий рівень, що потребує посиленних заходів інфекційного контролю.
- Оцінка доцільності протоколів раціонального застосування антибіотиків через частку використання «резервних» антибіотиків (ванкоміцин, лінезолід, даптоміцин).
- Врахування міжнародних порогових значень (ECDC) для MRSA (наприклад, низький рівень  $<5\%$ , середній  $5\text{--}25\%$ , високий  $>25\%$ ).

#### 2.4. Діагностичні методи

Оскільки тема стосується й сучасних методів виявлення *Staphylococcus aureus*, у розділі докладно описують теоретичні основи та їх практичне застосування.

## Культурально-біохімічна діагностика

Види клінічного матеріалу: кров (при підозрі на бактеріємію чи сепсис), мокротиння (пневмонії), виділення з ран, катетерний чи сечовий змив тощо.

### Посів на середовища:

- Кров'яний агар (5% бараняча або кінська кров) – *S. aureus* зазвичай утворює великі круглі колонії жовтуватого або золотистого забарвлення, можливий гемоліз ( $\beta$ -гемоліз).
- Манітол-сольовий агар – завдяки високій концентрації солі (7,5%) пригнічується ріст більшості інших бактерій. *S. aureus* ферментує маніт, забарвлює середовище в жовтий колір.

### Попередня ідентифікація:

- Тест на каталазу: *S. aureus* каталазо-позитивний (швидке виділення бульбашок кисню при змішуванні з  $H_2O_2$ ).
- Тест на коагулазу: *S. aureus* є коагулазопозитивним (утворення згустку у плазмі), це ключовий критерій відмінності від коагулазонегативних стафілококів (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus* та ін.).

### Визначення антибіотикочутливості

1. Диско-дифузійний метод за стандартами Інститутом клінічних та лабораторних стандартів у США або EUCAST: паперові диски з антибіотиками (оксацилін, цефокситин для виявлення MRSA, ванкоміцин тощо). Вимір зони затримки росту, інтерпретація як “чутливий” (S), “проміжний” (I) або “резистентний” (R).

2. Метод мікробульбашкового розведення (ручний або в апаратах Vitek, Phoenix). Дає змогу визначити мінімальну інгібувальну концентрацію. У разі MRSA порогове значення для оксациліну та цефокситину зазвичай значно вище норми.
3. Латекс-аглотинація PBP2a: швидкий скринінг, що виявляє пеніцилін-зв'язувальний білок 2a, який кодує ген *mecA*. Позитивна аглотинація підтверджує MRSA.
4. Автоматизовані системи (Vitek 2, BD Phoenix, MicroScan) – одночасне тестування чутливості до великого спектра антибіотиків, отримання МІК за короткий час (18–24 год).

#### Молекулярні методи

##### 1. Культуральний посів + коагулазний/каталазний тест

Класичне вирощування на 5 % кров'яному агарі (тривалість – 24–48 годин), після чого проводять коагулазний тест на предметному склі або в пробірці для підтвердження наявності *S. aureus*. Цей метод дозволяє отримати «живий» ізолят для подальших досліджень і коштує менше ніж 2 долари США за зразок. Широко рекомендований Інститутом клінічних та лабораторних стандартів у США та більшості лабораторій світу. В Україні є обов'язковим згідно з Наказом щодо обов'язкового скринінгу на MSSA/MRSA перед проведенням хірургічних втручань.

##### 2. Диск-дифузійне тестування з цефокситином/оксациліном

Пластиковий диск (з цефокситином 30 мкг або оксациліном 1 мкг) накладають на бактеріальну суспензію з каламутністю 0,5 за шкалою МакФарланда. Після 18–24 годин інкубації вимірюють зону затримки росту бактерій і порівнюють її з пороговими значеннями (брейк-пойнтами) за стандартами CLSI (Інститут клінічних та лабораторних стандартів) або EUCAST (Європейський комітет з тестування антимікробної

чутливості). Загальний час виконання становить приблизно 20 годин. Метод диско-дифузії за стандартом EUCAST є обов'язковим у країнах ЄС; у США застосовуються як стандарти CLSI, так і EUCAST (залежно від штату). В Україні цей метод також затверджений.

### 3. Автоматизоване визначення MIC (Vitek 2, BD Phoenix)

Інокуляція картриджа з дегідратованими поживними середовищами; картридж інкубується у приладі 6 – 8 год, результати (MIC + категорії інтерпретації чутливості бактерій до антибіотиків) передаються у лабораторну інформаційну систему. Мультицентрове бельгійське дослідження (2024) показало, що Vitek 2 та Phoenix  $\geq 90\%$  узгоджені з бульйонною мікродилуцією й «рутинно застосовуються в більшості європейських клінічних лабораторій». У США системи входять до переліку одобрених Законом про покращення якості клінічних лабораторій.

### 4. Latex-аглотинація на RBP2a

Комерційний набір (наприклад, Denka Seiken MRSA Screen) дозволяє виявити білок-маркер RBP2a (пеніцилінзв'язувальний білок 2a) за 15–20 хвилин без необхідності попереднього виділення ДНК. Метод є дешевшим за ПЛР (~3–4 долари США за тест) і особливо популярний у Нідерландах у межах національної політики «виявлення та знищення» (search and destroy), де латекс-аглотинаційний скринінг поєднують із подальшим підтвердженням методом ПЛР.

### 5. Швидка ПЛР реального часу / GeneXpert (*mecA/mecC* ± *nuc*)

Картриджна система Xpert MRSA/SA дає результат за 60–70 хвилин; вартість реагентного картриджа становить приблизно 50 доларів США. Після отримання схвалення від FDA (Управління з контролю за продуктами і ліками США), тест став рутинним у багатьох американських лікарнях. Аналогічні картриджні платформи нового покоління зареєстровані також у країнах Європейського Союзу.

## 6. Multiplex PCR (mecA + PVL + spa)

Одночасна ампліфікація кількох маркерів дає профіль токсинів та клонального типу за 2–3 год. Метод потребує класичного термоцикла, вимагає молекулярної лабораторії; використовується референс-центрами CDC та Громадського здоров'я Англії.

## 7. MALDI-TOF MS

Колонію переносять на мішень і покривають матрицею; спектр білків (менш ніж за 2 хвилини) порівнюють із базою даних. Повний час до отримання результату (TAT – time-to-result) разом із вирощуванням становить приблизно 30 хвилин, а собівартість аналізу — менше 0,5 долара США за ізолят (після врахування амортизації приладу). Стаття 2025 року в журналі Nature Scientific Data стверджує, що MALDI-TOF (матрично-активована лазерна десорбція/іонізація з аналізом часу прольоту – мас-спектрометрія) «стала стандартом у клінічній мікробіології в Європейському Союзі та США».

## 8. PFGE / MLST / spa-типування

Методи «золотого стандарту» епідеміології: PFGE (5 днів), MLST або *spa*-сиквенування (1 – 2 дні). CDC досі підтримує PFGE-алгоритми для історичного порівняння спалахів MRSA; у Європі MLST/*spa* замінюють PFGE у національних базах даних.

## 9. Цільногеномне секвенування (WGS)

Ізолят → бібліотека Illumina → секвенування ( $\approx$  24 год) → хмара → аналіз SNP-матриці та АМР-генів. Реагенти на сьогодні коштують менше ніж 10 доларів США за один геном за умов бюджетного протоколу; повна вартість із біоінформатичним аналізом становить приблизно 100 доларів США. Європейський центр профілактики та

контролю захворювань (ECDC) з 2024 року фінансує програму GenEpi-BioTrain для масштабного впровадження повногеномного секвенування (WGS) у національні референс-лабораторії всіх країн-членів ЄС.

Швидкі діагностичні системи (молекулярно-імунні)

- Експрес-тести на наявність коагулази, білка А, капсульних антигенів.
- Імунохроматографічні касети (менш поширені для *S. aureus*, але існують).

Практичне використання описаних методів у різних країнах залежить від забезпеченості лабораторій. У Нідерландах, з огляду на політику «search and destroy», активно застосовується швидкий скринінг (наприклад, РВР2а-латекс) у пацієнтів, що госпіталізуються з-за кордону чи з інших відділень із високим рівнем MRSA.

## **2.5. Методи аналізу антибіотикорезистентності та оцінки антибіотикотерапії**

Показники резистентності *S. aureus*

Частка MRSA серед усіх стафілококових ізолятів (у %).

Рівні стійкості до ключових груп антибіотиків: бета-лактами (пеніциліни, цефалоспорини), макроліди, тетрациклін, фторхінолони, глікопептиди (ванкоміцин).

Методи оцінки програм раціонального застосування антибіотиків

Аналіз клінічних протоколів лікування: наявність затверджених стандартів, що передбачають скринінг на MRSA, використання резервних антибіотиків тільки за підтвердженої резистентності, дотримання деескалаційної терапії.

1. Класифікація антибіотиків за системою BOOЗ на групи «Доступ», «Спостереження», «Резерв»; аналіз обсягів використання антибіотиків із груп «Спостереження» та «Резерв» у стаціонарних умовах.

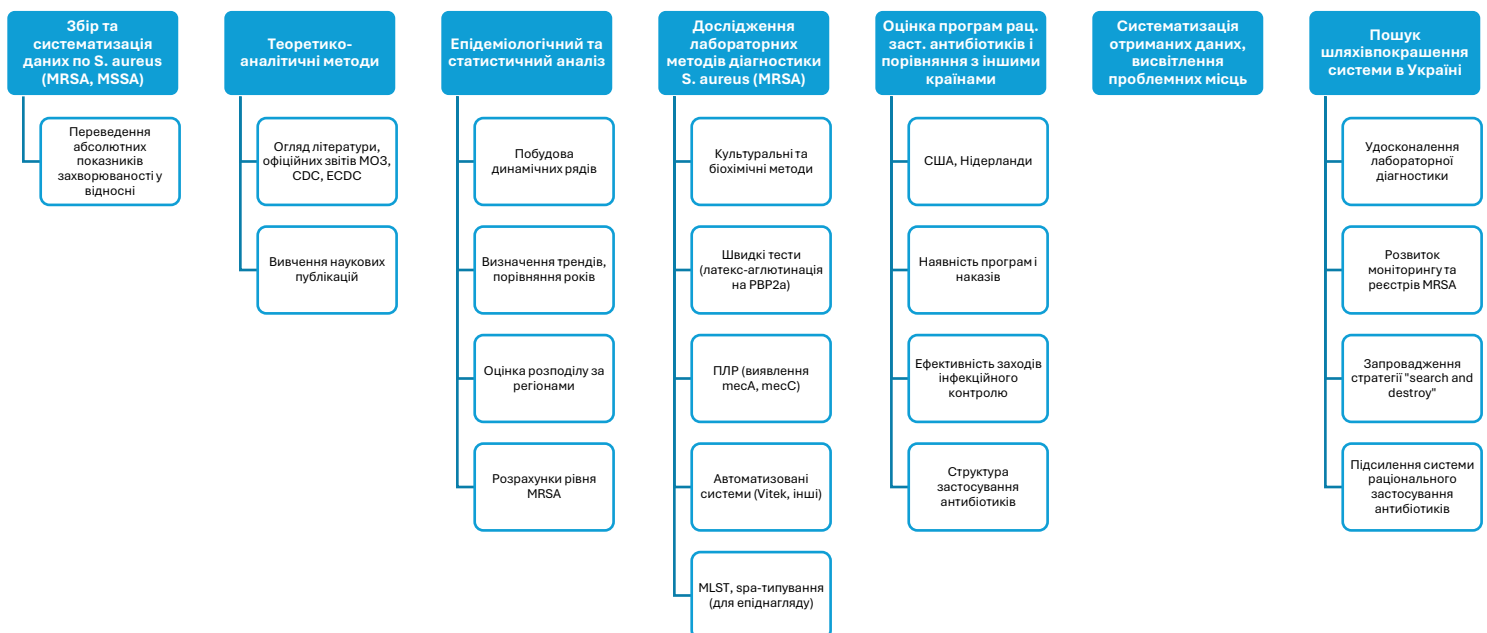
### 2.5.3. Структурно-логічний аналіз міжнародного досвіду

США (CDC): протоколи Запобіжні заходи для контакту, активний нагляд за посівами на MRSA у відділеннях інтенсивної терапії, звітність у NHSN.

Нідерланди: політика «пошуку та знищення» – усіх пацієнтів з груп ризику тестують на MRSA, при виявленні – ізоляція, посилений санітарно-протиепідемічний режим. У результаті – серед найнижчих у Європі показників MRSA (<5%).

Україна: відсутність єдиного реєстру, обмежена кількість референт-лабораторій, низька доступність швидких методів (PCR, латекс-аглютинація). Наразі діють накази МОЗ про інфекційний контроль і стримування антимікробної резистентності, проте їхня імплементація залишається фрагментарною.

### 2.6. Схема дослідження



|  
 Характеристика джерел, використаних у методах:

1. RIVM (Національний інститут громадського здоров'я та довкілля Нідерландів)

*NethMap* — щорічний національний звіт, що суміщає дані про резистентність (MRSA < 5 % протягом останніх десяти років) та обсяги антибіотиків.

*ISIS-AR/ISIS-HEALTH* — централізована база клінічних ізолятів; дає сировину для детальних трендів за регіонами і типами матеріалу.

2. Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC):

а. Національні та регіональні звіти про динаміку інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги: містять дані про MRSA бактерію (госпітальну та позалікарняну).

б. Загрози антибіотикорезистентності у США: рейтинг найнебезпечніших збудників (MRSA зазвичай у топ-5).

3. Європейський центр профілактики та контролю захворювань (ECDC):

а. Нагляд за антимікробною резистентністю в Європі: щорічні звіти EARS-Net із розподілом MRSA по країнах ЄС. Нідерланди зазвичай мають показники <5%.

б. Європейська мережа нагляду за споживанням антибіотиків (ESAC-Net): аналіз обсягів споживання антибіотиків.

4. Накази МОЗ України щодо інфекційного контролю, лабораторної діагностики, резистентності:

а. № 1614 від 27.07.2021 «Про затвердження Порядку реалізації заходів щодо протидії стійкості до протимікробних препаратів».

б. Методичні рекомендації ЦГЗ з антимікробної політики у лікарнях (2019–2022).

5. Первинні наукові публікації (українські й закордонні): дають відомості про частку MRSA при гнійно-септичних інфекціях, методи ПЛР, MLST, SPA-типсування тощо.

Отже, комплекс методів, використаних у цій роботі, складається з:

1. Теоретичного аналізу літератури (виявлення сучасних підходів до діагностики й лікування стафілококових інфекцій, оцінка міжнародного досвіду).
2. Збору офіційної статистики (МОЗ, CDC, ECDC, RVIM) за формами реєстрації інфекцій, подальшого перетворення абсолютних значень у відносні показники (на 100 тис., % MRSA тощо).
3. Епідеміологічних і статистичних методів (динамічні ряди, порівняння років, виявлення тенденцій, побудова схем і графіків, аналіз політики раціонального застосування антибіотиків).
4. Лабораторних методів (описово, без практичного проведення, але із детальним викладенням протоколів виявлення *S. aureus* і MRSA): культуральні, біохімічні, диско-дифузійні, автоматизовані системи, латекс-аглотинація на RBP2a, ПЛР для *mecA*, *mecC*, MLST.
5. Порівняльно-аналітичного методу: оцінка практик США та Нідерландів, щоб знайти прогалини та переваги української системи.

Таким чином, досягається основна мета дослідження — провести інтегрований аналіз захворюваності на *S. aureus*–інфекції, оцінити резистентність і запропонувати шляхи вдосконалення діагностики та нагляду.

Відповідність методів меті та завданням роботи:

- Аналіз динаміки. Забезпечується збором статистики, її нормалізацією та порівняльним епідеміологічним аналізом
- Рівень антибіотикорезистентності. Виконується через залучення даних лабораторних досліджень (офіційні й наукові публікації), опис методів тестування
- Сучасні методи виявлення. Відповідна інформація з описом культуральних, молекулярних та швидких методів
- Порівняльний аналіз політик раціонального застосування антибіотиків.
- Визначення проблемних зон. Ґрунтується на підсумках проведеного аналізу, відображені у результатах дослідження та висновках дипломної роботи

## РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) – один із провідних бактеріальних збудників, що може спричиняти значну кількість інвазивних і неінвазивних інфекцій, включно з бактеріємією, пневмонією, інфекціями шкіри та м'яких тканин. Особливу увагу в останні десятиліття медична спільнота приділяє метицилін-резистентному *S. aureus* (MRSA) – штаму, який характеризується стійкістю до бета-лактамних антибіотиків (у тому числі метициліну та оксациліну).

Нідерланди тривалий час вважаються країною з одним із найнижчих у Європі рівнів поширення MRSA. Такий показник пояснюється не лише розвиненою системою громадського здоров'я та ефективним наглядом, а й послідовним упровадженням політики “search and destroy”: активний скринінг пацієнтів із груп ризику, своєчасна ізоляція та відповідна деколонізація носіїв MRSA. Крім того, ключову роль відіграють програми раціональної антибіотикотерапії, які обмежують безпідставне використання антибіотиків.

У цьому огляді, що охоплює період 2018–2023 років, узагальнено дані епідеміологічного нагляду (NethMap, EARS-Net, ISIS-AR) щодо захворюваності на MRSA та динаміки застосування антибіотиків у Нідерландах. Також розглянуто основні тенденції у поширенні стійкості *S. aureus* до різних груп препаратів і вплив пандемії COVID-19 на антибіотикотерапію.

### 3.1. *S. aureus* та MRSA в Нідерландах

Нідерланди вже кілька десятиліть є «золотим стандартом» контролю метицилін-резистентного *S. aureus*. Національна база ISIS-AR і щорічні звіти NethMap, які інтегруються з даними ECDC EARS-Net, показують, що золотистий стафілокок посідає

провідні місця серед збудників інвазивних інфекцій (насамперед бактеріемій). Водночас питома вага MRSA тут залишається найнижчою у Західній Європі. У середньому лише 2–4 % ізолятів *S. aureus* несуть ген *mecA/mecC*, причому навіть у відділеннях інтенсивної терапії частка рідко перевищує 4 %. Такий результат досягається завдяки синергії двох державних стратегій: «пошуку та знищення» (активний скринінг і негайна ізоляція/деколонізація носіїв) і жорстких програм управління антибіотиками, що обмежують необґрунтоване використання резервних препаратів.

### Динаміка (2018 – 2023)

- **2018** – характеризувався стабільними 2 % MRSA у загальному потоці ізолятів; у реанімаціях показник піднімався до 3–4 %. Загальна структура призначень у первинній ланці становила ~9 УДД на 1000 населення, а глікопептиди застосовувалися винятково після мікробіологічного підтвердження.
- **2019** – частка MRSA практично не змінилася. У стаціонарах помітне, хоч і помірне, розширення використання цефалоспоринів II–III покоління, а амбулаторно збереглася попередня інтенсивність (8,5–9 умовна добова доза (ВООЗ)/1000). Спалахи MRSA фіксувалися поодинокі, переважно в домах догляду.
- **2020** – перший пандемічний рік. У стаціонарному секторі різко скоротилися планові госпіталізації, водночас у відділеннях інтенсивної терапії зросло емпіричне призначення широкого спектра на фоні тяжких COVID-19-пневмоній. Проте сумарна частка MRSA залишилася ~2 %. У первинній ланці антибіотикоспоживання просіло на 10–15 %.
- **2021** – поступове відновлення планових втручань повернуло призначення антибіотиків майже до рівня 2019 р., а носійство MRSA трималося в межах 2–3 %.

- **2022** – цілковитий перехід до післяковідної рутини: у стаціонарах використання антибіотиків зрівнялося або дещо перевищило доковідний період; амбулаторно – теж. Попри це, MRSA залишився у вузькому коридорі 2–4 %, головним чином у реанімаційних відділеннях.
- **2023** – новий звіт NethMap підтвердив стабільність: 2–3 % MRSA у кров'яних та неінвазивних ізолятах, < 1 % несприйнятливості до ванкоміцину чи лінезоліду. Політика «пошуку та знищення» лишається обов'язковим стандартом, а щорічні клініко-фармацевтичні аудити стримують макролідну і фторхінолонову резистентність MSSA на рівні 10–20 %.

### **Резистентність і лікувальні підходи**

Усі госпіталі країни керуються локальними (але національно верифікованими) протоколами: вузький флуклоксацилін для MSSA; ванкоміцин або тейкопланін – лише при лабораторному підтвердженні MRSA; лінезолід, даптоміцин і цефтаролін – суто за рекомендацією програми раціонального застосування антибіотиків.

. Резистентність MRSA до глікопептидів і оксазолідинонів тримається нижче 1 %, а випадки VISA/VRSA реєструються одинично і ретельно епідеміологічно розслідуються.

### **Вплив COVID-19 та програми контролю**

Пандемія стала своєрідним «стрес-тестом»: одночасне зростання широкоспектральної емпіричної терапії у відділ. Інтенсивної терапії й падіння призначень у первинній ланці не зсунули загальну криву MRSA вгору. Це підтвердило ефективність багаторівневої системи, де активний скринінг, сувора ізоляція та щоденна робота команд програм раціонального застосування антибіотиків стоять вище за короткотермінові коливання у споживанні антибіотиків.

### **Узагальнення**

Метицилін-резистентний *S. aureus* у Нідерландах – це стабільно низький, керований ризик. У період 2018–2023 рр. країні вдалося утримати MRSA на рівні 2–4 % без вибуху мультирезистентності навіть у найскладніший пандемічний час. Ключове пояснення – невідступна реалізація «пошуку та знищення», культура ощадного призначення антибіотиків та постійний науковий аудит практик. Цей досвід підтверджує: системні, профілактичні підходи здатні тримати MRSA «під замком» навіть на тлі глобальних викликів.

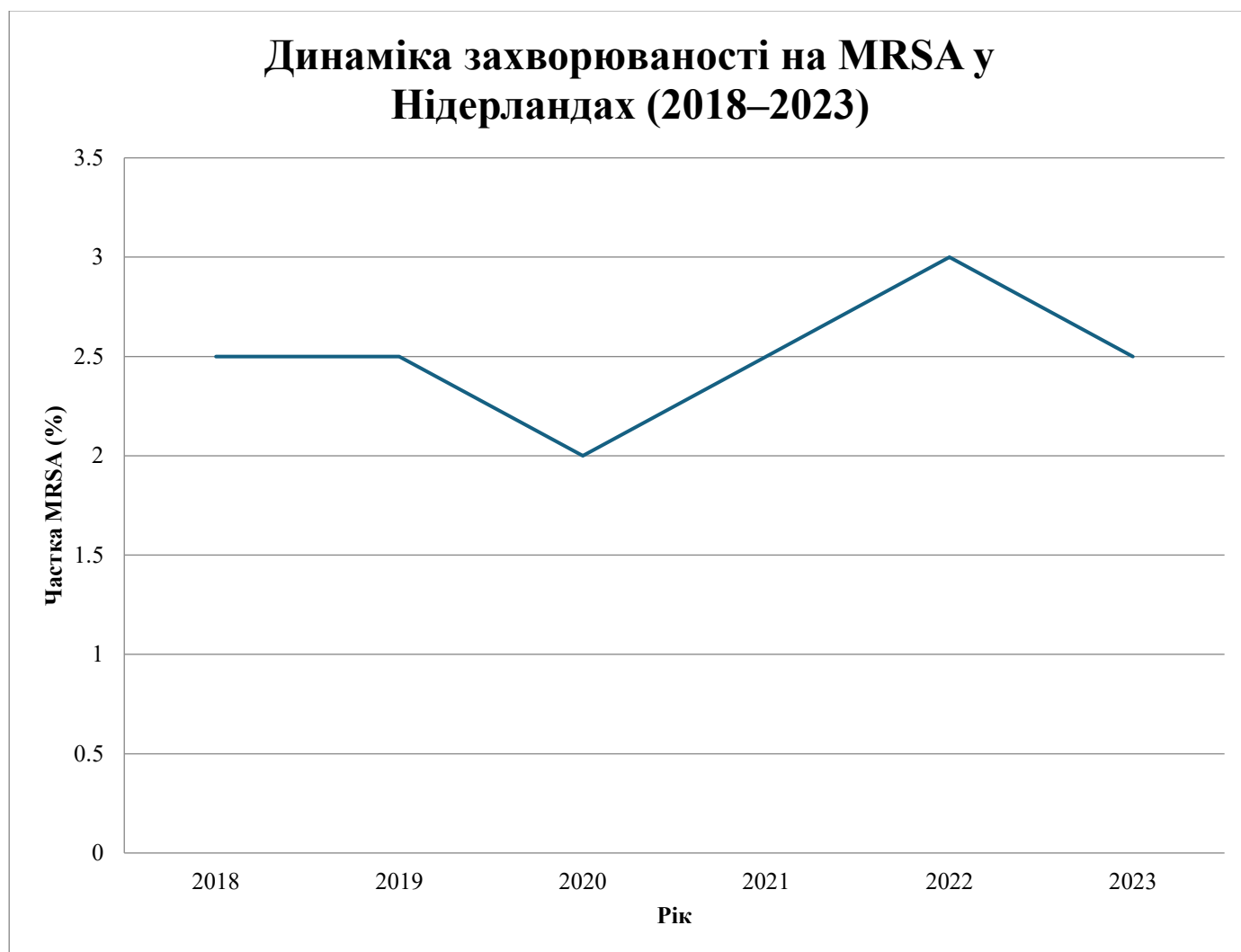


Рис. 3.1 Динаміка захворюваності на MRSA (%)

### 3.2. *S. aureus* та MRSA в США

За оцінками CDC, *S. aureus* лишається одним із провідних збудників інфекцій як у стаціонарах, так і поза ними. У США частка MRSA (метицилін-резистентного *S. aureus*) тривалий час коливалася приблизно в межах 30–50% (залежно від відділень і типів пацієнтів). Зокрема, в інтенсивній терапії або реабілітації частка MRSA може бути більшою, а в амбулаторному секторі – нижчою.

З 2018 до 2023 рр. CDC відзначає певні коливання у відсотку MRSA серед *S. aureus*: до пандемії COVID-19 рівень дещо знижувався, потім спостерігалось зростання у 2020–2021 (через збільшений тиск на лікарні), а з 2022 відмічають стабілізацію або поступове повернення до «доковідних» цифр у багатьох регіонах.

- 2018 рік

Частка MRSA серед клінічних ізолятів *S. aureus* у гострих стаціонарах США оцінювалася приблизно на рівні 35–40%.

У деяких великих медичних центрах (третинний рівень) фіксували >40% MRSA, особливо у відділеннях інтенсивної терапії.

MSSA зазвичай лікували за допомогою напівсинтетичних пеніцилінів (нафцилін, оксацилін) або цефазоліну; MRSA в основному лікували ванкоміцином. Лінезолід, даптоміцин, ці новіші препарати були резервом для складніших випадків або непереносимості ванкоміцину.

- 2019 рік

У більшості регіонів США відмічалось легке зниження частки MRSA на 1–2 відсоткові пункти, тобто в середньому 33–38% у стаціонарах.

Рівень стандартизованого коефіцієнту інфікування загалом знизився порівняно з 2018, у межах статистичної похибки.

Ванкоміцин залишається основний препаратом, але більше уваги звертали на даптоміцин і цефтаролін у важких випадках. У деяких закладах почали активніше впроваджувати стюардшип-протоколи (обмеження емпіричного використання широкого спектра).

- 2020 рік (початок пандемії COVID-19)

Було зафіксовано зростання MRSA (дані звітів CDC): в умовах перевантаження лікарень під час COVID-19 збільшився відсоток MRSA у низці відділень, особливо в відділ. Інтенсивної терапії; у середньому оцінювали +2–3% до показників 2019. В деяких регіонах зафіксували підвищення стандартизованого коефіцієнту інфікування MRSA на ~20% (як-от у штаті Вашингтон, де згідно з одним із звітів SIR зріс із 0.60 до 0.72).

Серед факторів впливу на погіршення ситуації можна виділити частіше й триваліше застосування катетерів, інвазивні процедури, довший лежачий період пацієнтів із тяжким COVID-19, збільшення емпіричного призначення антибіотиків широкого спектра.

Зокрема, в цілях антибіотикотерапії застосовувалися ванкоміцин, в умовах складних госпітальних MRSA-інфекцій застосовували даптоміцин, лінезолід, іноді ціаулан (левофлоксацин переважно не рекомендований через стійкість).

- 2021 рік (друга хвиля COVID-19)

У низці великих центрів частка MRSA серед *S. aureus* могла сягати 45–50%. У менших лікарнях без підвищеного навантаження збережено попередні показники (30–35%).

У документах CDC “COVID-19: Вплив США на стійкість до антимікробних препаратів” вказується, що в 2021-му зростання MRSA на національному рівні ще фіксувалося, але не так різко, як у 2020.

Через пандемію дещо погіршився контроль призначень у багатьох закладах, однак продовжували діяти програми управління антибіотиками.

- 2022 рік

Рік відзначений поступовим поверненням до «доковідних» тенденцій. У деяких звітах вказано, що у 2022 відбулося невелике зниження рівня MRSA-бактеріємії (SIR), хоч і не до показників 2019. Частка MRSA в *S. aureus*, коливається ~31–50%.

Для антибіотикотерапії залишається ванкоміцин як «золотий стандарт» для підтвердженого MRSA. Проте ширше застосовують даптоміцин, лінезолід і цефтаролін (5-го покоління цефалоспорин). Для профілактики хірургічних інфекцій і лікування MSSA продовжують використовувати цефазолін.

- 2023 рік

Рівень MRSA все ще вище довакцинальних (доковідних) показників 2019, але нижче «пікових» рівнів 2020–2021. Тобто спостерігається відносна стабілізація (або легке зниження) відсотка MRSA серед стаціонарних ізолятів *S. aureus* у більшості регіонів.

Продовжується активна «командна» робота з антибіотикостюардшипу, що стримує подальше зростання резистентності.

Частка MRSA в середньому 35–40% від загального *S. aureus*, в відділ. інтенсивній терапії може сягати 45–50%.

Ванкоміцин лишається першим вибором для антибіотикотерапії, але з ретельним моніторингом рівня в крові; за резистентних чи складних випадків – лінезолід, даптоміцин, ці new-generation опції (наприклад, далбаванцін рідше).

### **Профіль антибіотикорезистентності і лікувальна тактика**

- **MSSA.** У США й далі переважає класична схема: нафцилін/оксацилін або цефазолін, а для перорального догляду – диклоксацилін чи цефалексин.
- **MRSA.** «Золотим стандартом» лишається ванкоміцин із терапевтичним моніторингом. За підвищеної МІК, ниркової токсичності чи легеневої локалізації переходять на лінезолід або даптоміцин. Цефтаролін і далбаванцін резервують для складних чи довготривалих інфекцій .
- **Нові тренди.** Після 2020 р. значно поширилося використання довготривалої глікопептидної «пари» орита-/далбаванцину у відділеннях короткого-дня, що розвантажує ліжковий фонд.

### **Вплив пандемії та програм контролю**

COVID-19 радикально переформатував щоденну практику: одночасне зростання інвазивних процедур і неконтрольованої емпіричної терапії розвернуло тренд MRSA угору. Проте наявна інфраструктура – Лабораторна мережа з антимікробної резистентності, обов’язкові звіти про внутрішньолікарняні інфекції до Національної мережі системи охорони здоров’я та федеральні «Ключові елементи програм контролю антибіотиків» – дала змогу за два роки відкотити негатив і знову вийти на спад.

## Узагальнення

За 2018-2023 рр. Сполучені Штати пройшли синусоїду: поступове покращення, різкий COVID-сплеск і відновлення контролю. Середня частка MRSA нині трохи вища, ніж у 2019 р., але нижча за пікові значення 2020-2021. Ванкоміцин залишається «якорем» терапії, тоді як багаторівнева antibiotic-stewardship-екосистема та федеральний моніторинг дають змогу стримувати ескалацію мультирезистентності золотистого стафілокока.

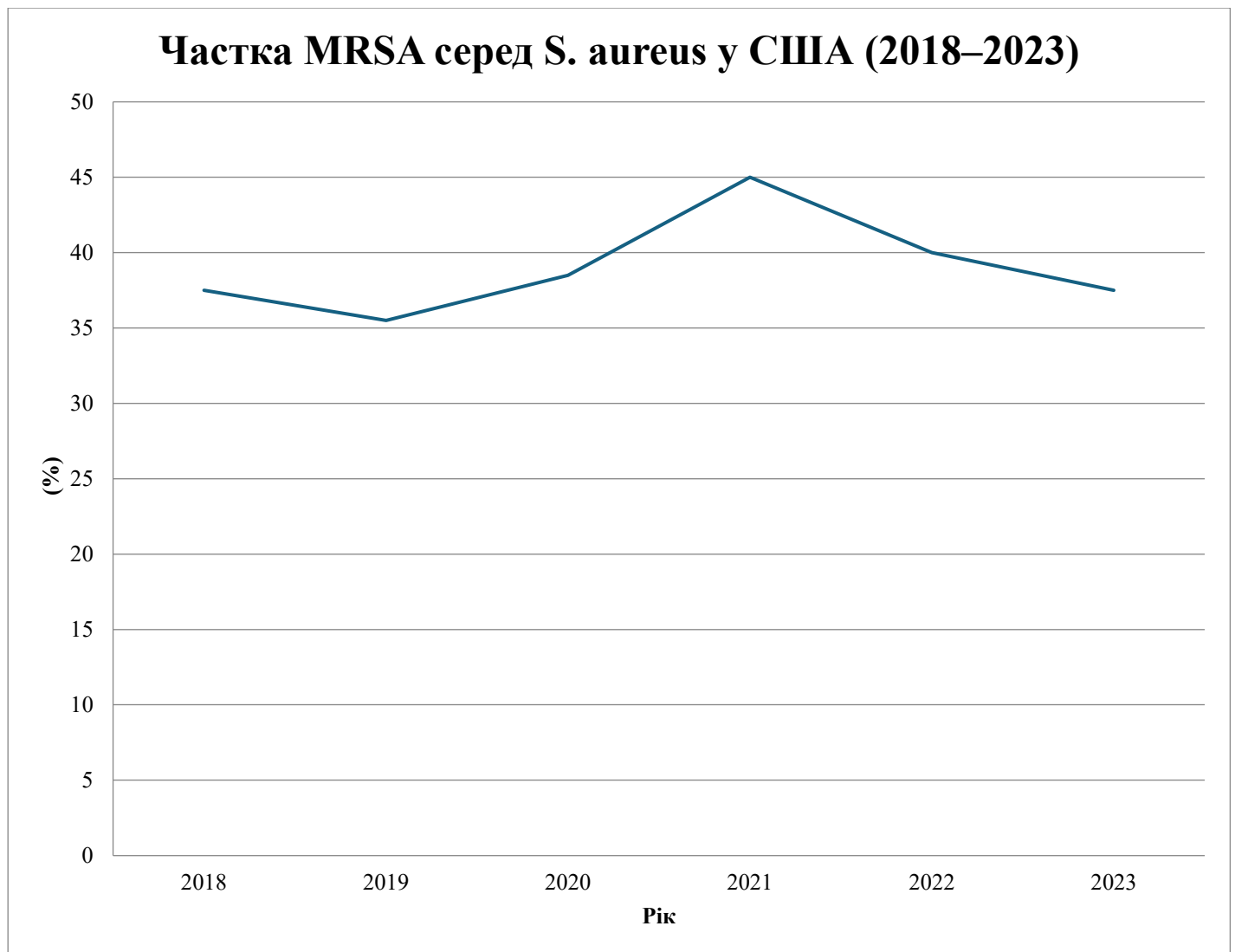


Рис. 3.2. Динаміка захворюваності MRSA (%)



Рис. 3.3 Порівняльна динаміка захворюваності у США та Нідерландах (%)

### 3.3. Ситуація в Україні

Серед післяопераційних гнійно-запальних інфекцій виявили переважно збудників, характерних для внутрішньолікарняних (нозокоміальних) штамів. *Staphylococcus aureus* (зокрема метицилін-резистентні варіанти) – один із найчастіших збудників. При цьому припустимий рівень резистентності (<15%) спостерігався лише у так званих “резервних” групах антибіотиків. Це свідчить про високий відсоток мультирезистентних штамів у багатьох регіонах.

За різними вибірками і роками оцінка варіює, але за документами Центру громадського здоров'я МОЗ України та зведеннями з баклабораторій можна побачити, що серед усіх *Staphylococcus spp.* у деяких вибірках близько 40–45% штамів можуть належати до MRSA (дані з різних областей, 2020 р.). Слід зауважити, що ці цифри не завжди верифіковані за єдиною методологією і можуть відрізнятися залежно від конкретної лікарні чи регіону.

В офіційних матеріалах зазначається, що національна статистика має низку обмежень:

- Відсутність єдиного підходу до відбору зразків у різних закладах.
- Неможливість чітко відокремити нозокоміальні (внутрішньолікарняні) та позалікарняні інфекції.
- Невелика вибірка загалом і не завжди можлива перевірка/валідація результатів.
- Складнощі з відстеженням реального рівня MRSA поза хірургічними стаціонарами (тобто в інших відділеннях чи амбулаторно).

Незважаючи на це, усі джерела свідчать про високий рівень антибіотикорезистентності серед *S. aureus* у низці українських стаціонарів, особливо хірургічного та реанімаційного профілю.

#### Тенденції антибіотикорезистентності

У звітах (2018 і 2020 рр.) наголошується, що у хірургічних стаціонарах переважають штами, резистентні до декількох груп антибіотиків (мультирезистентні). Це стосується як *Staphylococcus aureus*, так і інших збудників (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* тощо).

Для MRSA це означає, що багато ізолятів нечутливі до бета-лактамних препаратів і часто мають додаткові механізми стійкості.

Відповідно до аналізу 2018 р., допустимий рівень резистентності <15% був переважно лише у резервних препаратів (наприклад, ванкоміцин, лінезолід, карбапенеми).

Загалом застосовуються препарати широкого спектра у стаціонарах, особливо без належного інфекційного контролю, що призвело до формування значної кількості полірезистентних штамів.

### **Антибактеріальна політика та проблеми впровадження**

За даними МОЗ, в Україні передбачена можливість двох основних підходів:

- Проспективний аудит зі зворотним зв'язком (кожне призначення узгоджується із клінічним фармакологом і контролюється ним).
- Використання протоколів емпіричної терапії, що враховують локальні показники резистентності. Однак на практиці ресурсні обмеження (нестача клінічних фармакологів, недостатня система контролю та моніторингу резистентності) часто унеможливають перший підхід.

Через те що чітка локальна статистика АМР є фрагментованою, не всі ЗОЗ мають повноцінні локальні протоколи. Тому емпіричне лікування часто базується на “загальних” рекомендаціях або призначеннях широкого спектра без урахування локальної специфіки.

### **Впровадження інфекційного контролю**

- Багато оприлюднених даних свідчать про низький рівень впровадження програм інфекційного контролю, що могло б стримувати поширення MRSA й інших мультирезистентних збудників (обмеження використання катетерів, суворий дотримання гігієни рук, активний скринінг носійства та ін.).

- У деяких лікарнях, де більш активно почали застосовувати елементи інфекційного контролю (наприклад, скринінг MRSA у відділеннях реанімації), спостерігається незначне зниження спалахів. Однак загалом це не є системою “пошуку та знищення”, як у Нідерландах.

### **Узагальнення**

1. Високий рівень MRSA. На відміну від Нідерландів (2–4%), в Україні, за наявними фрагментованими даними, частка метицилін-резистентних штамів *S. aureus* може сягати 40–50% і більше в окремих хірургічних стаціонарах.
2. Серйозна проблема мультирезистентних збудників. Лише “резервні” антибіотики мають прийнятний (менше 15%) відсоток резистентності. Це вказує на надмірне використання базових і широкоспектральних препаратів.
3. Недостатня стандартизація збору та обробки даних. Відсутність єдиної методології та розгалуженої мережі мікробіологічних досліджень заважає отримати точну картину щодо поширення MRSA та інших штамів *S. aureus* (зокрема, неможливо чітко розділити нозокоміальні та позалікарняні випадки).
4. Потреба в активній програмі застосування антибіотиків. В документах МОЗ прямо вказується, що без належного контролю призначень і без локальних протоколів, побудованих на аналізі актуальної чутливості, ситуація зі стійкістю *S. aureus* може лише погіршуватися.

### **Загальна оцінка ситуації**

Чітко простежується тенденція до високої поширеності MRSA у стаціонарах України, особливо у хірургічних та реанімаційних відділеннях.

Антибіотикорезистентність *S. aureus* в українських лікарнях залишається на загрозливому рівні: часто більше половини стафілококових ізолятів виявляються резистентними до метициліну.

Незважаючи на формальні накази й рекомендації, впровадження контрольних механізмів, інфекційного контролю й антибіотикостюардшипу суттєво відстає від потреб.

Достовірна статистика ускладнена фрагментарністю даних і відсутністю єдиної методології, проте наявні звіти незмінно вказують на серйозну проблему мультирезистентних штамів (зокрема MRSA).

У підсумку, хоча офіційна статистика часом уривчаста й неповна, зібрані документи демонструють: рівень MRSA в Україні є значно вищим, ніж у країнах із системним контролем, а антибіотикорезистентність *S. aureus* (у т. ч. MRSA) у хірургічних стаціонарах часто сягає критичних значень. Для подолання цих викликів необхідні масштабні заходи з впровадження інфекційного контролю, раціональної антибіотикотерапії та єдиної системи мікробіологічного нагляду.



Рис 3.4. Динаміка захворюваності MRSA в хірург. стаціонарах (%)

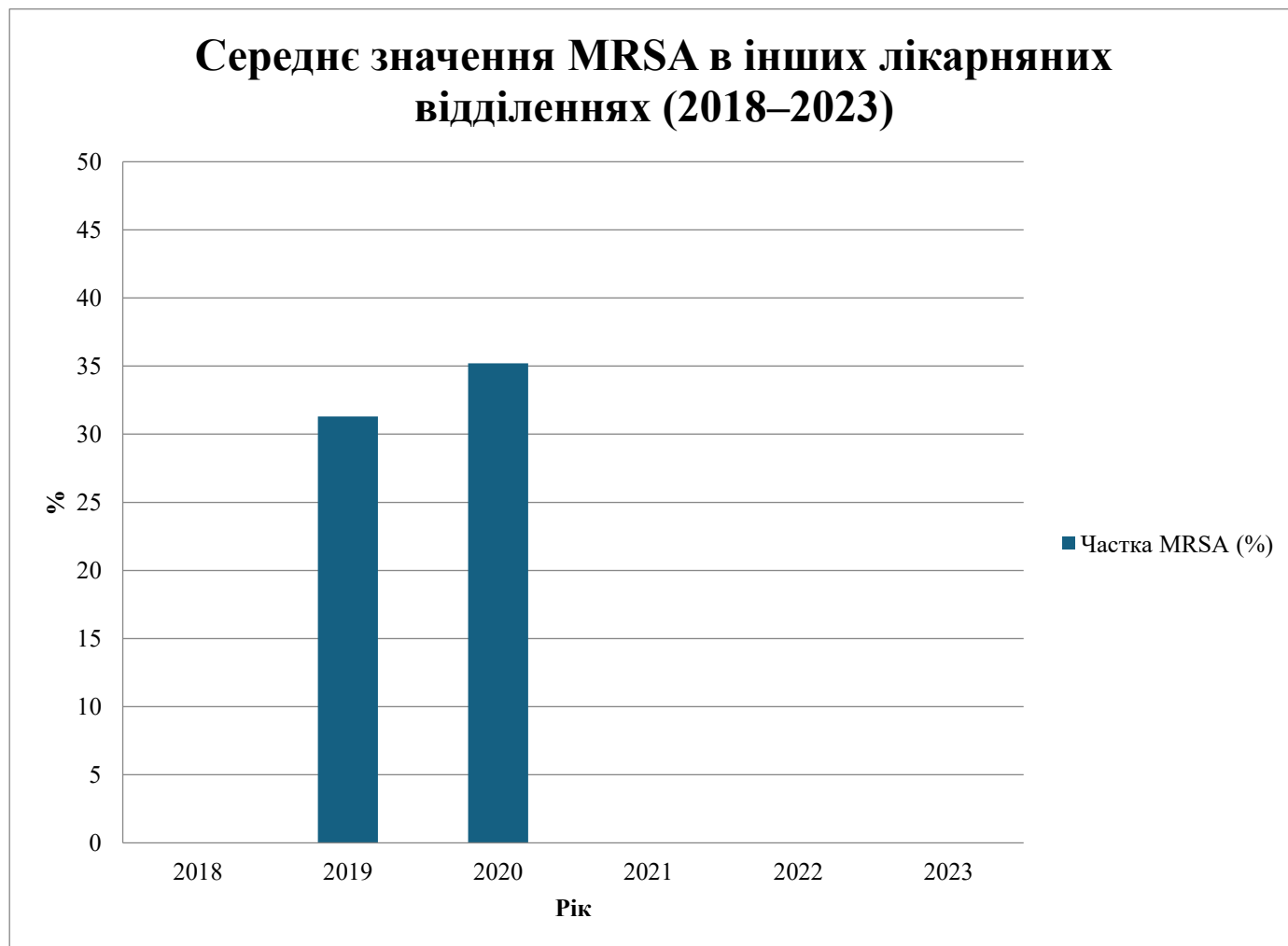


Рис 3.5. Динаміка захворюваності MRSA в інших лікарняних відділ. (%)

### 3.4. Системи управління використання антибіотиків

#### 3.4.1. США

##### 1. Федеральне регулювання та вимоги CMS

Обов'язкова наявність програм раціонального застосування антибіотиків у лікарнях, що підпадають під Medicare/Medicaid, а також рекомендації CDC (Основні елементи управління антибіотиками).

- Широка мережа національного епіднагляду та звітність про мультирезистентні штами через портал «Антимікробна резистентність і безпека пацієнтів».
2. Групи антибіотиків для лікування *S. aureus* (включно з MRSA)
- MSSA: антистапілококові пеніциліни (нафцилін, оксацилін), цефазолін, амбулаторно – диклоксацилін, цефалексин.
  - MRSA: ванкоміцин як «золотий стандарт»; резерв – даптоміцин, лінезолід, цефтаролін (5-е покоління), тигециклін тощо. Шкіряні інфекції легкого ступеня (особливо амбулаторно) – TMP/SMX, кліндаміцин.
3. Виклики і досягнення
- Під час COVID-19 на початку (2020–2021) фіксували зростання деяких резистентних інфекцій через довгу госпіталізацію та надмірне емпіричне застосування антибіотиків.
  - Системний нагляд і регулювання (CMS, CDC) стимулюють поліпшення, так у більшості лікарень є стюардшип-протоколи, діє великий комплекс законодавчих актів (National Action Plan).

### 3.4.2. Нідерланди

1. «Пошук та знищення» + обмеження антибіотиків
- Ключова національна стратегія проти MRSA: обов'язковий скринінг пацієнтів із груп ризику (наприклад, якщо лікувалися за кордоном) та ізоляція носіїв.
  - Жорсткі обмеження призначення антибіотиків (низький рівень позалікарняного застосування), підтримка спільних протоколів (NethMap, SWAB Guidelines), добре налагоджена система нагляду (NethMap, EARS-Net).
2. Групи антибіотиків
- MSSA: флуклоксацилін (чи інші  $\beta$ -лактами).
  - MRSA: зазвичай ванкоміцин або тейкопланін, лінезолід у резерві.

Завдяки низькому рівню резистентності ванкоміцин призначають рідко, лише за підтвердження MRSA.

### 3. Успіхи

- Традиційно низький показник MRSA (<5% у середньому) серед загального *S. aureus*.
- Жорсткий контроль на рівні держави (інспекції, «Антибіотикостюардшип»), освіта лікарів і пацієнтів, висока комплаєнтність щодо інфекційного контролю.

#### 3.4.3. Україна

В Україні немає єдиної повноцінної системи обов'язкового національного нагляду за антибіотикорезистентністю, хоча введено деякі регламентні документи (наприклад, накази МОЗ про раціональне застосування АМП).

Реалізується робота щодо імплементації програми «Антибіотикостюардшип у стаціонарах», однак багато лікарень не мають необхідних ресурсів (клінічних фармакологів, мікробіологічних лабораторій).

Є регіональні ініціативи, пілотні проєкти зі створення локальних протоколів; з'являються власні дані щодо резистентності, але часто фрагментарно, без уніфікованої методології.

#### **Застосування антибіотиків**

- MSSA: в ідеалі – оксацилін, цефазолін, проте на практиці часто застосовують захищені пеніциліни або цефтріаксон «про всяк випадок».
- MRSA: ванкоміцин; за його недоступності або у важких випадках – лінезолід, даптоміцин (якщо є). Через брак контролю емпірично можуть призначати карбапенеми чи фторхінолони, навіть без підтвердження резистентності.

У амбулаторному секторі – досить часте й безсистемне застосування «запасних» препаратів (фторхінолони, цефтріаксон), TMP/SMX (не завжди коректно).

### **Проблеми та виклики**

В Україні наразі спостерігається фрагментарний характер епідеміологічного нагляду за інфекціями, спричиненими антибіотикорезистентними бактеріями, що зумовлено передусім відсутністю централізованої, національної статистичної бази. Крім того, значна частина медичних закладів не здатна забезпечити належну якість мікробіологічних досліджень через брак сучасного обладнання, дефіцит необхідних реагентів та недостатню кількість спеціалізованого персоналу. Це суттєво обмежує можливість своєчасного виявлення та реагування на випадки поширення мультирезистентних штамів бактерій.

Серйозною проблемою також залишається надмірне і неконтрольоване використання антибіотиків. Хоча на законодавчому рівні передбачені обмеження щодо продажу антибіотиків лише за рецептом, на практиці ці правила часто порушуються, особливо в амбулаторних умовах. Це створює передумови для широкого використання антибактеріальних препаратів населенням без медичного контролю, що призводить до прискорення розвитку резистентності збудників.

Недостатнє фінансування медичних установ і суттєвий дефіцит кваліфікованих кадрів, зокрема спеціалістів-інфекціоністів, мікробіологів та клінічних фармакологів, ускладнює впровадження ефективних заходів контролю за антибіотикорезистентністю. Також важливою перешкодою залишається відсутність на державному рівні затверджених обов'язкових протоколів ведення пацієнтів та сертифікації медичних закладів щодо реалізації програм раціонального використання антибіотиків (антибіотикостюардшип-програм). Це негативно впливає на загальну ефективність національної стратегії боротьби з антибіотикорезистентністю.

Додатковим фактором, що загострює проблему антибіотикорезистентності в Україні, є війна, яка призвела до значного зростання кількості пацієнтів із пораненнями різного ступеня тяжкості. В таких умовах суттєво зросло використання антибіотиків широкого спектра дії як для профілактики, так і для емпіричного лікування. Це, у свою чергу, підвищує ризик формування та поширення мультирезистентних штамів, що може ускладнити контроль інфекцій у майбутньому.

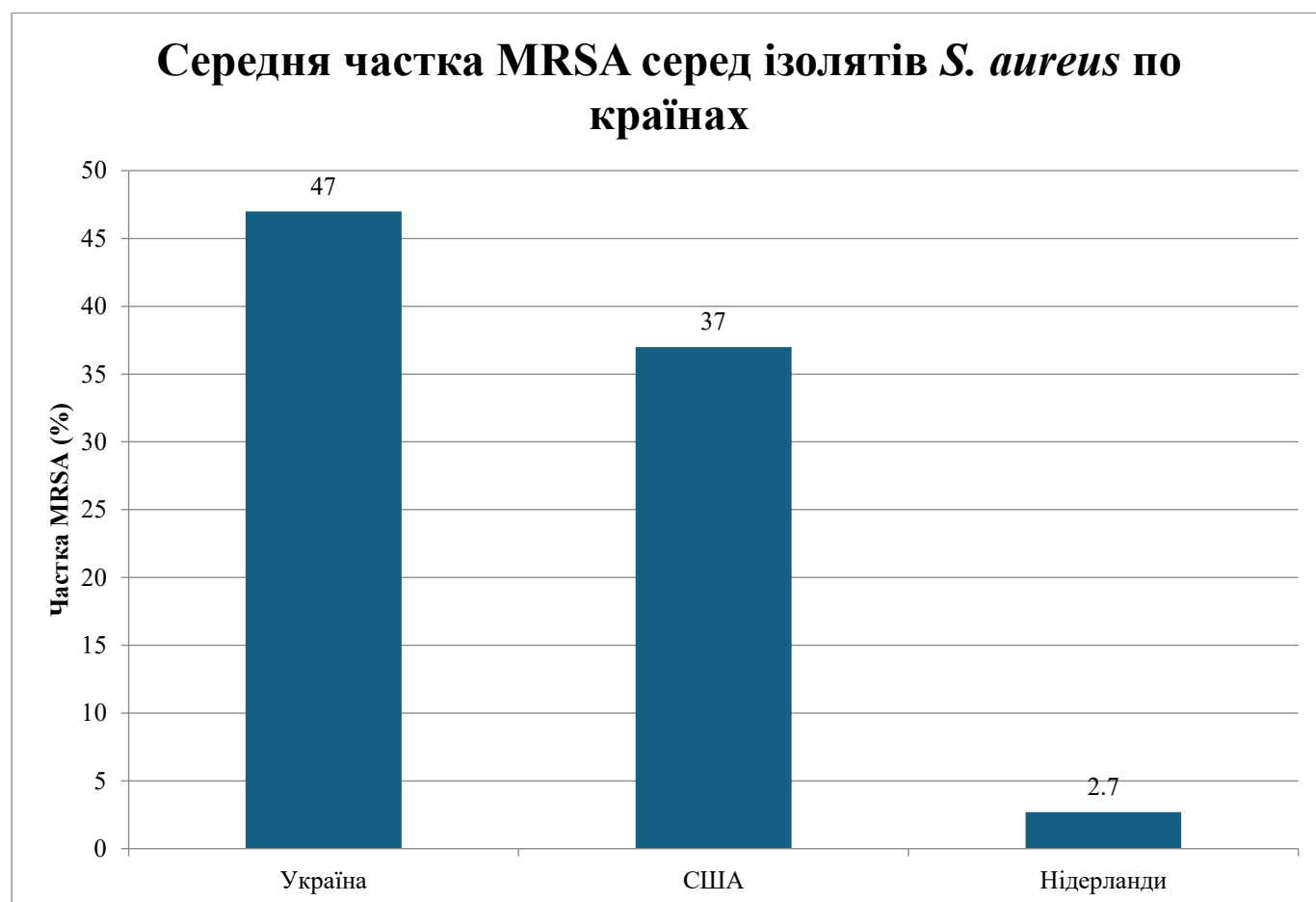


Рис. 3.6 Середня частка MRSA серед ізолятів *S. aureus* по країнах (2018-2023)

Табл. 3.1. Порівняння призначення антибіотиків при *S. aureus* (MSSA/MRSA)

Країна	Призначення антибіотиків	Основні препарати	Група (AWaRe)	Рівень резистентності

США	Основний вибір для MSSA	Нафцилін, оксацилін, цефазолін	Access (1)	Низький (для MSSA)
	Основний вибір для MRSA	Ванкоміцин	Watch (2)	Помірний, можливі VISA/VRSA
	Альтернативні препарати для MRSA	Даптоміцин, лінезолід, цефтаролін	Reserve (3)	Помірний–високий
Нідерланди	Основний вибір для MSSA	Флуклоксацилін	Access (1)	Дуже низький
	Основний вибір для MRSA	Ванкоміцин, тейкопланін	Watch (2)	Дуже низький
	Альтернативні препарати для MRSA	Лінезолід (рідко, резерв)	Reserve (3)	Низький
Україна	Основний вибір для MSSA	Цефазолін, оксацилін, амоксицилін/клавуланат	Access (1)	Помірний (нестабільний моніторинг)
	Основний вибір для MRSA	Ванкоміцин	Watch (2)	Високий
	Альтернативні препарати для MRSA	Лінезолід, карбапенеми (часто необґрунтовано)	Reserve (3)	Високий

### 3.5 Методи діагностики *S. aureus*

У своїй практиці бактеріологічні лабораторії спираються на каскад методів, що різняться швидкістю, вартістю та інформаційною насиченістю. Класичний старт – посів на щільні поживні середовища із подальшими коагулазним та каталазним тестами. За 24–48 годин він дає чистий ізолят і майже стовідсоткову специфічність, однак на цьому етапі ще неможливо відрізнити метицилін-чутливі й метицилін-резистентні варіанти. Тому практично одразу до культурного тесту додають фенотипові методи визначення резистентності – диско-дифузію з цефокситином або оксациліном (18–24 год). Метод стандартизований рекомендаціями CLSI та EUCAST, дешевий у виконанні, але має «сірі зони» інтерпретації, що змушує підтверджувати граничні результати іншими підходами.

У великих лікарнях США та країн ЄС фенотипові тести часто замінюють (або доповнюють) автоматизованими системами Vitek 2 чи BD Phoenix, які протягом робочої зміни (8–18 год) видають мінімальні інгібуючі концентрації та готові інтерпретації. Ціна такого обладнання висока, тому в Україні воно зосереджене переважно у приватних чи обласних діагностичних центрах.

Коли потрібна швидка стратифікація пацієнта (наприклад, у відділенні інтенсивної терапії), застосовують імунологічні касетні тести на пеніцилінзв'язувальний білок РВР2а. Латекс-аглотинація дає результат за 15 хвилин і стала основою голландської програми «пошуку та знищення», однак її чутливість дещо поступається молекулярним методам і відчутна вартість тест-касу робить її недосяжною для широкого використання в українських райлікарнях.

Найкоротший шлях до підтвердження MRSA – кількісна ПЛР на *mecA/mecC* (1–2 год). Реакція забезпечує майже абсолютну чутливість, але вимагає дорогого термоциклу і витратних матеріалів; тому в рутині ПЛР зосереджена у референт-центрах і великих приватних лабораторіях. Більш складні мультиплекс-ПЛР-панелі дозволяють

паралельно шукати PVL, spa-тип або інші tox-гени – це корисно під час розслідування спалахів, але потребує лабораторії високого класу.

Для виключно видової ідентифікації дедалі частіше використовують MALDI-TOF-мас-спектрометрію: підготовка препарату і зняття спектра тривають до 30 хвилин, а собівартість аналізу після купівлі приладу мінімальна. Водночас визначення метицилінової резистентності потребує додаткового тесту.

Якщо завданням є епідеміологічне типування, до справи беруться PFGE, MLST або spa-секвенування. Хоч процес розтягується на 1–3 доби й вимагає кваліфікованого персоналу, зате отримані профілі дозволяють відстежувати ланцюги передачі всередині лікарень і на міжрегіональному рівні. Найвищий щабель – цілогоеномне секвенування, яке протягом доби-двох дає повний набір генів резистентності та вірулентності й дозволяє точно картувати спалахи. Поки що це найдорожче рішення і залишається прерогативою наукових та національних референс-центрів, але поступове здешевлення технології обіцяє зробити його золотим стандартом у близькому майбутньому.

Табл. 3.2. Порівняння методів діагностики *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Метод	Час	Ключові переваги	Основні обмеження	Типово застосовується
Культуральний посів + коагулазний/каталазний тести	24–48 год	Дешево, висока специфічність, дає ізолят для подальших тестів	Час; не відрізняє MRSA	Усі країни
Диско-дифузія цефокситином / оксациліном	з 18–24 год	Проста виконанні,	«Сірі зони» чутливості; час	США, ЄС, Україна

		стандартизована (CLSI/EUCAST)		
МІК автоматизовані (Vitek 2, BD Phoenix)	8–18 год	Висока пропускна здатність, одразу МІС	Дороге обладнання	США/ЄС
Латекс-аглютинація РВР2а	15 хв	Дуже швидкий скринінг MRSA; легко освоїти	Чутливість < PCR; вартість касет	Нідерланди, США, подекуди Україна
qPCR (mecA/mecC)	1–2 год	Найшвидше підтвердження MRSA; висока чутливість	Висока ціна приладу та реагентів	Референс- центри США/ЄС; деякі лабораторії України
Multiplex PCR (PVL, spa)	2–3 год	Одночасно tox- гени + тип	Висока ціна, низька доступність	Нац. референт- лабораторії, наука
MALDI-TOF MS	≤ 30 хв	Надшвидка ID виду, низька собівартість після купівлі	Висока початкова вартість, не визначає MRSA без окремого тесту	ЄС, США

PFGE (Пульс-польовий ЕФ), MLST, spa-типсування	1–3 доби	Висока роздільна здатність для епіднагляду	Час, вартість	Референс-центри (CDC, RIVM)
WGS (цільногеномне секвенування)	1–2 доби	Повний профіль AMR-генів, трасування спалахів	Найдорожчий, потребує біоінформатики	-

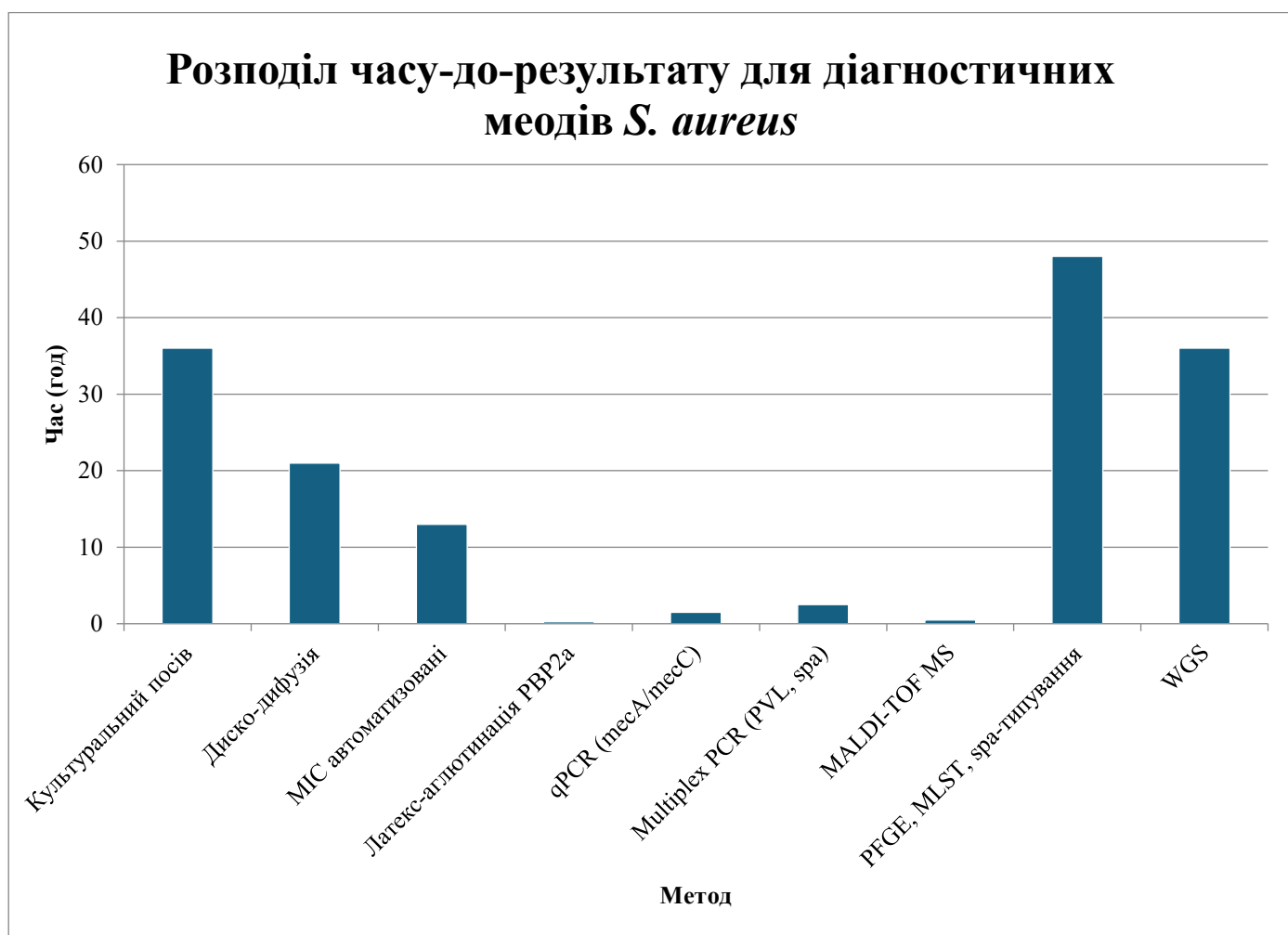


Рис 3.7 Розподіл часу-до-результату для діагностичних методів *S. aureus*

Табл. 3.3. Порівняння аспектів систем нагляду та контролю за MRSA

Аспект	США	Нідерланди	Україна
Система нагляду за АМР	Центри з контролю та профілактики хвороб, мережі мікробіологічних лабораторій, національні портали	Національний інститут громадського здоров'я Нідерландів, сувора система звітності	Фрагментарний нагляд МОЗ, відсутня єдина база даних, окремі регіональні ініціативи
Контроль використання антибіотиків	Впроваджені основні принципи раціонального використання на держ. рівні	Політика активного виявлення та знищення джерел інфекції, суворе регулювання	Відсутність загальнонаціонального зобов'язання, нестача ресурсів
Частка MRSA	~30–45%	<5% (в середньому 2–3%, в реанімаціях ~3–4%)	Дані обмежені, ~31–50% (у різних стаціонарах)
Групи антибіотиків (MRSA)	(2) Ванкоміцин (3) Даптоміцин, лінезолід, цефтаролін	(2) Ванкоміцин, іноді тейкопланін	(2) Ванкоміцин (3) Лінезолід, іноді карбапенеми
Основні проблеми	Зростання стійкості інфекцій під час пандемії COVID-19, призначення антибіотиків	Мінімальні проблеми з контролем MRSA завдяки активному виявленню і	Брак фінансування, призначення антибіотиків без контролю, слабкий

	«наосліп», до лабораторного підтвердження збудника	знищенню джерел інфекції та контрольованому використанню антибіотиків	моніторинг, кадровий дефіцит
Основні методи діагностик и	Культуральний посів + коагулазний/каталазний тести, диско-дифузія з цефокситином, латекс-аглютинація РВР2а, МІК автоматизовані, qPCR, мас-спектрометрія	Культуральний посів + коагулазний/каталазний тести, латекс-аглютинація РВР2а, МІК автоматизовані, qPCR, мас-спектрометрія	Культуральний посів + коагулазний/каталазний тести, диско-дифузія з цефокситином/оксациліном

## РОЗДІЛ 4. ВИСНОВКИ

1. Зіставлення офіційних даних розглянутих країн засвідчило принципово різні епідеміологічні траєкторії. Нідерланди упродовж 2018-2023 рр. утримують частку MRSA у межах 2–4 % і навіть у період пандемії COVID-19 обійшлося без значного стрибка захворюваності. Такі показники є найнижчими у Європі й пояснюються жорсткою стратегією «пошуку та знищення» та контролю застосування антибіотиків. США, в свою чергу, продемонстрували плавне зниження MRSA до 2019 р., різкий стрибок пандемії COVID-19 2020-2021 рр., й поступове повернення на доковідних показників у 2022-2023 рр.. Середньонаціональний показник MRSA лишається 35–40 %, у відділ. Інтенсивної терапі — до 50 %. Ситуація в Україні (2019–2020 рр.) характеризується найвищим навантаженням: локальні вибірки лікарняних стаціонарів показують 40–50 % MRSA при фрагментарності й нестандартизованості реєстрації. Зіставний тренд підтверджує, що без централізованого нагляду й інвестицій у лабораторну мережу стримати поширення MRSA неможливо.

2. Світова практика переходить від суто культуральних тестів до каскаду швидких технологій (латекс-аглютинація PBP2a, картриджна qPCR, MALDI-TOF, WGS). У Нідерландах латекс-тест і GeneXpert дозволяють отримати статус MRSA  $\leq 90$  хв; у США в госпіталях користуються автоматизованими МІК-системами. В Україні застосовують базові культурально-біохімічні підходи та диско-дифузію, також подекуди в лабораторіях зустрічаються автоматизовані прилади (Vitek 2/BD Phoenix) та qPCR на mecA. Щодо WGS та PFGE - вони ще не інтегровані у рутинний нагляд. Таким чином, українська діагностика має обмежений арсенал технологій, що збільшує час до корекції терапії й ускладнює епідрозслідування спалахів.

3. У США політика контролю застосування антибіотиків базується на федеральному регулюванні, яке охоплює більшість медичних закладів та зобов'язує їх мати програми

раціонального використання антибіотиків. Основні антибіотики для MRSA: ванкоміцин, даптоміцин, лінезолід. У Нідерландах впроваджено жорсткий контроль за призначенням антибіотиків, що забезпечує низький рівень антибіотикорезистентності. Основні антибіотики для MRSA: ванкоміцин, тейкопланін, у виняткових випадках — лінезолід. В Україні через відсутність централізованого регулювання й достатнього моніторингу антибіотики часто використовують неконтрольовано. Основні антибіотики для MRSA в Україні — ванкоміцин, за необхідності лінезолід, подекуди нераціонально застосовують препарати широкого спектра (карбапенеми).

4. Основні проблема України — відсутність системного та стандартизованого нагляду за захворюваністю на *S. aureus*-інфекції, нестача сучасних приладів, реагентів і спеціалістів, а також недостатній рівень контролю за призначенням антибіотиків. Це унеможлиблює швидке виявлення спалахів інфекцій та сприяє зростанню антибіотикорезистентності. Для вирішення цієї проблеми необхідно запровадити централізовану базу даних з моніторингом резистентності, обов'язкову регулярну звітність лікарень, забезпечити достатнє фінансування та кадрове забезпечення лабораторій, а також проводити постійну підготовку медичного персоналу з питань раціонального застосування антибіотиків та сучасної діагностики.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Центр громадського здоров'я України. Аналіз даних за 2018 рік: Рівень поширення антимікробної резистентності в хірургічних стаціонарах України. Київ, 2018. [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/AMR\\_analiz\\_danyh\\_2018\\_hirurgia.docx](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/AMR_analiz_danyh_2018_hirurgia.docx)
2. Виговська О.В., Гречуха Є.О., Ткачук О.І. Антибіотикочутливість та антибіотикорезистентність за даними Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні (2012-2016 рр.). Інфекційні хвороби, 2017. <http://www.mif-ua.com/archive/article/45578>
3. Центр громадського здоров'я України. Інформаційно-аналітична довідка «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів у 2020 році». Київ, 2021. <https://phczt.org.ua/wp-content/uploads/2021/05/2483-1.pdf>
4. Міністерство охорони здоров'я України. Офіційний портал МОЗ [електронний ресурс]. <http://moz.gov.ua>
5. Міністерство охорони здоров'я України. Електронні рецепти на антибіотики запроваджено в Україні (новина від 19.08.2022 р.). <http://moz.gov.ua/article/news/v-ukraini-startue-vprovadzhennja-elektronnih-receptiv-na-antibiotiki>
6. Наказ МОЗ України № 822 від 17.05.2022 р. Про затвердження Стандарту «Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика» <https://www.nurseacademy.com.ua/nakaz-moz-%E2%84%96-822-vid-17-05-2022/>
7. Центр громадського здоров'я України. Опитувальник 56 баклабораторій щодо методів і обладнання (2023).
8. Центр громадського здоров'я України. Таблиця природної чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, 2024. <https://drive.google.com/file/d/1Q-bmqD8NqYDGHM3w6QXd4vD0q15v4hO0/view>

9. Назарчук О.А., Назарчук Г.Г., Палій Д.В., Сухляк В.В. Чутливість клінічних штамів *Staphylococcus aureus* до антибактеріальних препаратів. Український медичний часопис, 2012. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-30960-chutlivist-klinichnix-shtamiv-staphylococcus-aureus-do-antibakterialnix-preparativ>
10. Abouelkheir S., Mohamed A., Yassin A. Staquorsin – a novel Agr-mediated quorum-sensing blocker with anti-virulence activity against *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology*, 2021. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.650312>
11. Altarawneh H., Lawlor E., Saleh I. Synergistic bactericidal activity of a novel dual  $\beta$ -lactam combination against MRSA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2024. <https://academic.oup.com/jac/article/79/7/1677/7687224>
12. Antibiotic Resistance & Patient Safety Portal (CDC). <https://arpsp.cdc.gov/>
13. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Atlanta (GA): CDC; 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
14. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta (GA): CDC; 2019. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/services/publications/2019-ar-threats-report.html>
15. Antibiotic Resistance Threats Update 2021-2022. Atlanta (GA): CDC; 2024. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/antimicrobial-resistance-threats-update-2022-508.pdf>
16. Antimicrobial Consumption in the EU/EEA – ESAC-Net Annual Epidemiological Report 2023. Stockholm: ECDC; 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-esac-net-annual-epidemiological-report-2023>
17. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe – 2018 report. Stockholm: ECDC; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>
18. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe – 2020 data: Executive Summary. Stockholm: ECDC; 2021.

- <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Surveillance-antimicrobial-resistance-in-Europe-2020%20data%20Exec%20summ.pdf>
19. AER – Antimicrobial Resistance. Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-antimicrobial-resistance.pdf>
  20. AER-EARS-Net 2021/2022 – Final report. Stockholm: ECDC; 2023. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021\\_2022-final.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021_2022-final.pdf)
  21. Antenatal Care Quality Indicators 2020 (TQ-AC-20-001-EN-N). Stockholm: ECDC; 2020. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TQ-AC-20-001-EN-N\\_0.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TQ-AC-20-001-EN-N_0.pdf)
  22. CDC. Global COVID-19 Impact on AMR, Special Report 2022. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/covid19-impact-report-508.pdf>
  23. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). <https://www.cdc.gov/mmwr/>
  24. CDC. National & State HAI Progress Report 2023. <https://www.cdc.gov/hai/data/portal/progress-report.html>
  25. CDC. NHSN AUR Module – web-page. <https://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/aur/index.html>
  26. CDC. NHSN Manual, Chapter 11 (AUR Protocol, 2024). <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscaurcurrent.pdf>
  27. Cheung G.Y.C., Bae J.S., Otto M. Pathogenicity and virulence of *S. aureus*. Virulence, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33522395/>
  28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (M100-Ed 34). Wayne (PA); 2024. <https://clsi.org/>
  29. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Nature Reviews Microbiology, 2010. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2160>

30. EUCAST Breakpoint Tables v 14.0; 2024. <https://www.eucast.org/>
31. Foster T.J. Antibiotic resistance in *S. aureus*: current status and future prospects. *FEMS Microbiology Reviews*, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28419231/>
32. Fowler V.G. Jr., Allen K.B., Morein J., et al. SA4Ag, a four-antigen *S. aureus* vaccine, rapidly induces high levels of bacteria-killing antibodies, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143674/>
33. GLASS. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System – Early implementation report 2023. Geneva: WHO; 2023. <https://www.who.int/initiatives/glass>
34. Holmes A.H., Moore L.S.P., Sundsfjord A., et al. Global burden of AMR. *PLoS Medicine*, 2016. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001974>
35. IUBMB Life. Review article on AMR enzymes. <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bab.2433>
36. Johns B.E., Purdy K.J., Tucker N.P. Traits of SCV *S. aureus*. *Microbiology Insights*, 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26290780/>
37. Kallen A.J., Mu Y., Bulens S., et al. Invasive MRSA infections, 2005-2014. *JAMA*, 2016. <https://jamanetwork.com/>
38. Kim Y.K., Lee J., Park S.Y.  $\beta$ -Lipopeptide LCB-01-0648 activity vs MRSA. *Molecules*, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28273820/>
39. Krismer B., Peschel A., Baur S., et al. Cross-talk between nasal commensals and *S. aureus*. *Microbial Cell*, 2024.
40. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-Resistant *S. aureus*: molecular characterisation... *Clin. Microbiol. Rev.*, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209034/>
41. Lin Y., Zhang Y., Haste N. Quorum-sensing inhibitors as anti-virulence therapeutics. *Chemical Reviews*, 2022.
42. Ministry of Health of Ukraine (MOZ). Офіційний портал. <http://moz.gov.ua>

43. Natarajan P., Parohan M., Laupland K.B. Investigational agents for MRSA bacteraemia. *Frontiers in Medicine*, 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10988647/>
44. NethMap / RIVM. Consumption of antimicrobial agents & AMR in the Netherlands – Reports 2018 (2018-0046), 2019 (2019-0038), 2020 (2020-0065), 2021 (2021-0062), 2022 (2022-0057), 2023 (2023-0372). <https://www.rivm.nl/onderwerpen/antibioticaresistentie/nethmap>
45. One Health Trust. ResistanceMap dashboard. <https://resistancemap.onehealthtrust.org/>
46. Our World in Data. How do antibiotics work? <https://ourworldindata.org/how-do-antibiotics-work>
47. Pakistan Journal of Medical Sciences. MRSA prevalence study, 2006. <https://pjms.com.pk/issues/octdec06/article/article17.html>
48. Peton V., Le Guern R., Bouloc P. Biofilm resilience & persister formation in *S. aureus*. *Front. Microbiol.*, 2022.
49. Piewngam P., Otto M. Interactions between *S. aureus* and host immunity. 2023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9882747/>
50. Proctor R.A., et al. Small-colony variants of *S. aureus*. *MMBR*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352693/>
51. PubMed Central – Home. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/>
52. RIVM. MARAN – Monitoring AMR & antibiotic use in animals (annual summary). <https://www.rivm.nl/en>
53. Rutherford S.T., Bassler B.L. Exploiting quorum sensing to confuse bacterial pathogens. *MMBR*, 2012. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/MMBR.00046-12>
54. Sensors (MDPI). Zschüttig A., et al. Targeting Agr-like systems for novel staphylococcal therapeutics., 2013. <https://www.mdpi.com/1424-8220/13/4/5130>
55. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., et al. Practice guidelines for SSTI management. *Clin. Infect. Dis.*, 2014. <https://academic.oup.com/cid>

56. Tong S.Y.C., Davis J.S., Eichenberger E., et al. MRSA bacteraemia meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017. <https://academic.oup.com/jac/article/72/11/3199/4036288>
57. UKHSA. Staphylococcus aureus – guidance, data & analysis (collection). <https://www.gov.uk/government/collections/staphylococcus-aureus-guidance-data-and-analysis>
58. Washington State DOH. Healthcare-Associated Infections Annual Report 2019. <https://doh.wa.gov/sites/default/files/2022-12/420-459-HAI-AnnualReport2019.pdf>
59. Washington State DOH. Healthcare-Associated Infections Annual Report 2023. <https://doh.wa.gov/sites/default/files/2024-12/200-005-HAI-AnnualReport2023.pdf>
60. Whitfield C., Payne C.M., Roberts V., et al. Four-antigen S. aureus vaccine in endocarditis models. *Microorganisms*, 2021. <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/1/177>
61. WHO. Antibacterial agents in clinical development: 2024 update. Geneva: WHO; 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
62. WHO. Global report on AMR surveillance 2014. Geneva: WHO; 2014. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748>
63. WHO. Bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>

