

УДК: 616.98:579.86]-053.2

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.2.60.2026.38

МОЛЕКУЛЯРНИЙ ЛАНДШАФТ ТА КЛІНІЧНА ЕВОЛЮЦІЯ КОКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ: ВІД КОЛОНІЗАЦІЇ ДО СИСТЕМНОЇ КАТАСТРОФИ

С. О. Никитюк¹, С. С. Левенець¹,
Т. В. Гаріян¹, А. П. Гульовська²Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України¹,
Комунальне неприбуткове підприємство
«Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня»
ТОР» Тернопільської обласної ради²
(м. Тернопіль, Україна)**Резюме.**

*Стафілококи та ентерококи залишаються ключовими бактеріальними патогенами дитячого віку, проте їх роль у педіатричній інфектології дедалі більше виходить за межі традиційного уявлення про локальні інфекції. У статті проведено міждисциплінарний аналіз інфекційних захворювань, зумовлених *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) і *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), з урахуванням постійної взаємодії імунної системи дитини з її мікробіомом.*

Мета: здійснити огляд наукових досліджень щодо молекулярного ландшафту кокових інфекцій у дітей (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*), як ведучих збудників клінічного випадку, представленого в статті, аналіз молекулярних механізмів вірулентності, здатності до інвазії, антибіотикорезистентності.

Матеріали і методи. Аналіз літературних джерел базувався на результатах опублікованих у відкритому доступі наукових робіт, з використанням інформаційно-пошукових систем PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar і ResearchGate. Проаналізовано 30 наукових робіт за останні 10 років, у відповідності до теми й мети дослідження. Проведено аналіз даних бактеріологічної лабораторії КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР. Вивчалася карта хворої пацієнтки з оцінкою клінічних, лабораторних даних та мікробного пейзажу вогнища інфекції.

Результати. Дані проведеного огляду літератури свідчать про фенотипічну гетерогенність кокової флори з мінливими біохімічними та ферментативними факторами патогенності, що зумовлюють вірулентність та інвазивність мікроорганізмів, формуючи антибіотикорезистентність. Зроблено акцент на необхідності переоцінки діагностичних і прогностичних підходів із переходом від етіологічного підтвердження до патогенетично орієнтованої стратифікації ризику у педіатричній практиці. Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики та деонтології, із отриманням інформованої згоди пацієнта на публікацію клінічного випадку.

Висновки. Боротьба з інфекціями, викликаними коковою флорою, вимагає мультидисциплінарного підходу з поєднанням фундаментальних досліджень, інноваційної діагностики та нових терапевтичних втручань з активною співпрацею медичних фахівців різних спеціальностей.

Ключові слова: стафілококи; ентерококи; дитячі інфекції; Quorum Sensing; суперантигени; мікробіом; антибіотикорезистентність; MRSA; педіатрія; інвазивні інфекції.

Вступ

Інфекції, спричинені різними мікроорганізмами [1, 2, 3, 4], у тому числі *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus faecalis*, залишаються однією з провідних медико-соціальних проблем у педіатричній практиці через їх високу поширеність, широкий спектр клінічних проявів та здатність до тяжких ускладнень [5]. Поширення резистентних фенотипів створило складну терапевтичну проблему. Ураження може варіюватися від неускладнених форм до інвазивних та системних захворювань, що підкреслює тяжкість наслідків цих інфекцій у педіатричній популяції [6]. Згідно з доповіддю ВООЗ за 2019 рік, щороку у світі помирає близько 700 000 людей через резистентність до антимікробних препаратів (AMR). За прогнозами, до 2050 року щорічно від інфекцій, стійких до ліків, помератиме 10 мільйонів людей, а до 2030 року близько 24 мільйонів людей можуть опинитися в крайній бідності через тягар антибіотикорезистентності [7].

Ентеробактерії представляють найбільшу групу бактеріальних патогенів у людей і відповідають за тяжкі, глибокі інфекції, що часто призводять до сепсису або смерті. Вони також є основною причиною інфек-

цій з множинною лікарською стійкістю (МЛС), а деякі види визнані біологічно небезпечними патогенами. Ентерококи є нормальними мешканцями шлунково-кишкового тракту людини. Класично пов'язані з ендокардитом та інфекціями ран і сечовивідних шляхів, вони все частіше є причиною внутрішньолікарняної бактеріємії. Зростання захворюваності на серйозні ентерококові інфекції особливо помітне у відділеннях новонароджених, педіатричній інтенсивній терапії та гематологічних/онкологічних відділеннях.

Разом із тим, *S. aureus* є одним із найчастіше встановлених бактерій у дітей, що викликають як поверхневі піогенні інфекції шкіри та м'яких тканин, так і глибокі інвазивні процеси [8]. Сучасні клінічні спостереження свідчать про зростання частоти резистентних штамів серед всіх мікроорганізмів, що значно ускладнює лікування й підвищує ризики невдалих терапевтичних наслідків, особливо в умовах обмеженого доступу до новітніх антибіотиків та діагностичних технологій [9].

Крім того, здатність патогенів адаптуватися до господаря, включно з носійством без клінічних проявів, створює додаткові труднощі для своєчасного виявлення та ефективного стримування поширення цих збудників

у дитячих колективах. Це, разом із глобальними тенденціями зростання антибіотикорезистентності, підкреслює нагальну потребу в комплексних підходах до вивчення молекулярних механізмів вірулентності, патогенезу та прогнозування клінічного перебігу стафіло- і стрептококових інфекцій у педіатричній практиці [10,11,12].

Мета дослідження

Комплексне дослідження сучасних літературних даних інфекційних захворювань у педіатричній практиці, з урахуванням діагностичних і прогностичних підходів від етіологічного підтвердження до патогенетично орієнтованої стратифікації ризику у педіатричній практиці, включаючи аналіз мікробіому у вогнищі захворювання та аналіз молекулярних механізмів вірулентності, здатності до інвазії, антибіотикорезистентності.

Матеріали і методи

Проведений літературний пошук наукових публікацій щодо виявлення та розробки нових профілактичних та терапевтичних засобів проти кокових мікроорганізмів за ключовими словами в пошукових базах Scopus, PubMed, Science Directe, Web of Science. Проведено аналіз даних бактеріологічної лабораторії КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР. Вивчалася карта хворої пацієнтки, яка знаходилася на стаціонарному лікуванні в ТОДКЛ. Інформована згода отримана. Для виявлення MRSA застосовувався клінічний алгоритм: виділення *S. aureus* з культури, визначення чутливості до цефокситину, ПЛР на *mecA* у випадку підтвердження резистентності [13]. Тестування чутливості до антимікробних препаратів проводилося методом дискової дифузії.

Результати досліджень та їх обговорення

Нами проведений аналіз бактеріологічних обстежень біоматеріалів від дітей з різною інфекційною патологією, що проводилися в КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» ТОР. Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики та деонтології, із отриманням інформованої згоди пацієнта на публікацію клінічного випадку. Спектр мікробіологічних збудників був достатньо широким: від висівання *S. aureus*, *Streptococcus viridans*, *Candida* при назофарингітах у дітей з ГРЗ, *Streptococcus agalactiae*, *C. albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp* у пацієнтів з скарлатиною, *Klebsiella pneumoniae*, *S. Viridans*, *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae* у дітей з пневмонією, *S. Viridans*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosae* у дітей з муковісцидозом, *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, *C. albicans* у пацієнтів з ЛОР патологією, такою як тонзиліти, паратонзиллярні абсцеси, отити. За даними бактеріологічної лабораторії встановлено наступне: 2024 рік – виділено 576 культур *S. aureus*. З них було 36 (6,25%) метицилін резистентних штамів. 2025 рік – виділено 685 культур *S. aureus* метицилін резистентних було 24 (3,5%) штами. На нашу думку тенденція до зниження MRSA штамів, очевидно, пов'язана з більш цільовим призначенням антимікробних препаратів.

У великому педіатричному дослідженні науковці встановили, що MSSA становив близько 60-73% ізолятів, MRSA – приблизно 30-40%. При кістково-

суглобових інфекціях у дітей *S. aureus* спостерігався у 75% ізолятів, з них MRSA – приблизно 29%, що знову демонструє значну роль MSSA [14]. Подібні результати підтверджують, що MSSA досі є основним клінічним патогеном при інвазивних інфекціях у дітей, а саме: MSSA – 65,9%, MRSA – 34,1% [15].

У великому мультицентровому дослідженні лікарень України після 2020 року частота MRSA при госпітальних інфекціях складала 32,4% ізолятів *S. aureus* [16].

Дослідження в лікарнях Києва 2421 випадку госпітальних інфекцій встановило MRSA – 28,7% випадків *S. aureus*, носійство *S. aureus* серед медичних працівників близько 33%, MRSA – 17%. Загалом, в українських стаціонарах MRSA відмічався у 25-35% випадках, MSSA – 65-75%. Це вказує на високий ризик госпітальної циркуляції штамів [17,18].

Аналіз даних з регіонів України, Чернівецької області за 2018-2020 роки показав значне зростання частоти MRSA серед гнійно-запальних інфекцій та збереження домінування MSSA серед ізолятів. Ці результати співпадають з іншими регіональними дослідженнями [19].

Після пандемії COVID-19 та початку війни спостерігається тенденція до зростання поширення MRSA та інших мультирезистентних патогенів у лікарнях, більша кількість healthcare-associated інфекцій, збільшення циркуляції multidrug-resistant organisms [20].

При дослідженні носійства *S. aureus* в Україні встановлено, що носійство *S. aureus* становить близько 40% населення, з них MRSA серед усіх ізолятів – 9%, назальне носійство MRSA – 3,7%. Це означає, що у загальній популяції приблизно 90% штамів залишаються MSSA [21].

На даний час *E. faecalis* демонструє сильну здатність до утворення біоплівки, що сприяє стійкості до лікування та персистенції. Незважаючи на свою клінічну значущість, глобальна поширеність *E. faecalis*, що утворює біоплівки, на думку авторів, залишається погано визначеною [22].

Інші науковці відмічають, що найпоширенішим збудником при дитячих інфекціях, асоційованих з центральним катетером (38%), інфекцією місця хірургічного втручання (14%) або інфекцією сечовивідних шляхів (11%) був *E. faecalis* (74, 81%), далі йшов *Enterococcus faecium* (18, 24%) [23].

Метааналіз, проведений науковцями, підтверджує високу глобальну поширеність *E. faecalis*, що утворює біоплівки (сукупна поширеність 68,68%, 95% ДІ: 61,33-76,02%) з вираженою методологічною гетерогенністю ($I^2 = 99,30\%$) та значними географічними відмінностями, оскільки поширеність значно варіюється в різних регіонах ВООЗ [22].

З метою ілюстрації можливого мікробного пейзажу при оперативному втручанні з причини епітеліальних куприкових ходів, наводимо наступний приклад. Пацієнтка віком 15 років, поступила з діагнозом «Епітеліальні куприкові ходи». Госпіталізація була плановою. Скарги при надходженні в стаціонар на помірний біль в ділянці куприкової ділянки при торканні, сидінні. Проведені наступні обстеження. Група крові/резус фактор: O(I), Rh (+) позитивний.

Коагулограма: протромбіновий час по Квіку 124%, протромбіновий час 12,1с, фібриноген 3,35 г/л, МНВ 0,92с.

Заг. ан. крові: $E_r 4,81 \cdot 10^{12}/л$ $H_b 128^r/л$,
 $Le_i 4,51 \cdot 10^9/л$ п-1% с-56% л-42% м-1% ШОЕ – 8 мм/год
 Глюкоза крові: 5,0 ммоль/л.
 Загальний аналіз сечі: 6,0 мл. РН – слабо лужна,
 колір – жовта, прозора, питома вага – 1015, білок – не

виявлено, цукор – не виявлено, лейкоцити – 2-3 в полі зору, епітелій плоский 1-2 в полі зору. Аналізи в межах вікової норми. Проведений бактеріологічний посів біологічного матеріалу з рани, виділені *S.aureus* (MSSA) та *E.faecalis* (рис. 1).

Бактеріологічне дослідження з рани			
Показник	Результат	Один. вимір.	Референтні значення
<i>Enterococcus faecalis</i>	виділено	10 ⁶ КУО/мл	не виділено
<i>Staphylococcus aureus</i>	виділено	10 ⁶ КУО/мл	не виділено

Чутливість до антибіотиків		
Найменування	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Амоксицилін-клавулонат	Чутливий S	R
Ампіцилін	Чутливий S	R
Ампіцилін-сульбактам	Чутливий S	R
Амікацин	Чутливий S	Чутливий S
Іміпенем	Чутливий S	Чутливий S
Левофлоксацин	Чутливий S	Чутливий S
Лінезолід	Чутливий S	Чутливий S
Піперацилін-тазобактам	Чутливий S	Чутливий S
Тейкопланін	Чутливий S	Чутливий S
Ванкоміцин	Чутливий S	Чутливий S
Ципрофлоксацин	Чутливий S	Чутливий S
Цефазолін	Чутливий S	Чутливий S

Рис. 1. Результати досліджень посіву з рани.

Проведене оперативне втручання – «Висічення епітеліальних куприкових ходів». В стаціонарі отримувала лікування: режим палатний, цефазолін 1,0 г 2 рази на добу доведено на фізіологічному розчині – 10 днів, ібу-профен 0,2 по 1 таблетці 2 рази на добу, перев'язки з антисептиком. Рана загоїлася первинним натягом.

Результати

Ідентифікація збудників є особливо важливою для лікування даної патології. У пацієнтки з рани виділені два умовно – патогенних збудники – *E. faecalis* і *S. aureus* (MSSA) (рис. 1). Враховуючи дані посіву і визначення чутливості до антибактеріальних засобів, нами в обидвох збудників, встановлено чутливість до цефазоліну. Тому для санації рани був вибраний саме цей антибактеріальний препарат. Клінічним наслідком такої терапії з врахуванням антибіотикочутливості, на нашу думку, є загоєння рани первинним натягом. Хвора виписана зі стаціонару в задовільному стані для подальшого лікування по місцю проживання.

Вищеописану клінічну ситуацію можна розглядати, як випадок полімікробної інфекції, спричиненої двома збудниками – *S. aureus* та *E. faecalis*. Полімікробні інфекції серед бактеріальних захворювань у дітей, як правило, мають тяжкий перебіг. У таких інфекціях бактерії взаємодіють через систему quorum sensing (QS) – механізм міжклітинної комунікації, що дозволяє координувати експресію генів залежно від щіль-

ності популяції та концентрації сигнальних молекул (autoinducers).

У Gram-позитивних бактерій, таких як *S. aureus* та *E. faecalis*, QS контролює експресію вірулентних факторів, формування біоплівки, метаболічну адаптацію, стійкість до антибіотиків [24].

Quorum sensing у змішаних інфекціях (*S. aureus* + *Enterococcus*) координує такі процеси, як метаболічну кооперацію між різними видами бактерій, утворення біоплівки, експресію факторів вірулентності, адаптацію до імунної відповіді.

Для здійснення метаболічної кооперації (metabolic cross-feeding) *S. aureus* виділяє heme (гем). *E. faecalis* використовує цей гем для активації дихального метаболізму, в результаті чого *E. faecalis* росте швидше, збільшується біомаса полімікробної біоплівки, підвищується стійкість бактерій до антибіотиків. Отже, такий метаболічний синергізм в основному направлений на підсилення персистенції інфекції. *S. aureus* та *Enterococcus* часто спільно формують біоплівку (dual-species biofilms) [25].

Полімікробна біоплівка забезпечує товстішу матрицю екзополісахаридів, кращий захист від імунної системи, значно більшу антибіотикорезистентність. Структурна стабільність мікробної плівки забезпечується різним розміщенням мікроорганізмів: *S. aureus* часто займає поверхневі шари, а *Enterococcus* – глибші шари біоплівки.

Міжвидова регуляція вірулентності забезпечується сигнальними молекулами бактерій, які можуть впливати на системи quorum sensing інших видів [26,27].

Основною QS-системою *S. aureus* є agr (accessory gene regulator). Це чотиригенний локус, який активується autoinducing peptide (AIP). Сигнали від *Enterococcus faecalis* модулюють експресію агрегуєваних генів, змінюють продукцію токсинів, впливають на формування біоплівки. Внаслідок цього підвищується вірулентність, збільшується інвазивність, підвищується толерантність до антибіотиків [24].

Четвертий механізм взаємодії цих бактерій здійснюється через імунну систему (NETosis нейтрофілів). Суть при змішаних інфекціях полягає в тому, що одна бактерія може «маніпулювати» імунною системою господаря, щоб допомогти іншій бактерії вижити. Для комбінації *S. aureus* + *E. faecalis* це здійснюється через механізм NETosis-modulation. Доведено, що *E. faecalis* майже не викликає NETosis, але при коінфекції пригнічує NETosis, яку запускає *S. aureus* через зменшення цитрулінування гістону H3, що призводить до підвищення виживання бактерій у змішаній інфекції. Це означає, що одна бактерія гальмує імунну реакцію, яка мала б знищити іншу. Цей механізм пояснює, чому полімікробні інфекції часто тяжчі, ніж моноінфекції. У таких випадках бактерії кооперативно пригнічують імунітет господаря, що робить лікування складнішим [28].

Полімікробні інфекції за участю *Staphylococcus aureus* і *Enterococcus* часто спостерігаються у дітей при катетер-асоційованих інфекціях, сепсисі новонароджених, інфекціях ран, шкіри та м'яких тканин, остеомієліті. Клінічне значення полімікробних інфекцій *S. aureus* і *Enterococcus* характеризується тяжчим перебігом, тривалішою бактеріємією, зниженою ефективністю антибіотикотерапії, підвищеним ризиком рецидивів [29].

Останні наукові публікації підкреслюють переважання грам-позитивних (G+) бактерій у дітей віком старше 5 років із інвазивною інфекцією та вказують на зростаючу тенденцію до множинної лікарської резистентності. На їхню думку висока поширеність G+ бактерій з множинною лікарською резистентністю підкреслює необхідність обережного використання антибіотиків та постійного спостереження за розвитком резистентності [30].

Резервуарами для інвазивних інфекцій є колонізація мікроорганізмами носа, шкіри та ротоглотки. При цьому персистенція біоплівки та горизонтальний перенос генів посилюють стійкість до антимікробних препаратів, особливо у MRSA. Зростання кількості штамів *S. aureus* з множинною лікарською стійкістю, зокрема MRSA, серйозно загрожує громадському здоров'ю [9].

Протягом десятиліть MRSA був майже виключно нозокоміальним патогеном, тоді як метицилін-чутливі (MSSA) штами викликали епізодичні захворювання у здорових людей. Це мало глибокий вплив, як на рівень догляду за пацієнтами, так і на розробку нових ліків та спроб вакцин. Вакцина проти *S. aureus* залишається несинтезованою; причини цього є багатофакторними, і уроки, отримані з попередніх невдалих спроб, можуть створити шлях до ефективної профілактики [9].

Сучасні дослідження показують, що представники нормальної мікробіоти можуть взаємодіяти з *S. aureus*,

впливаючи на імунну відповідь господаря та тенденцію до колонізації чи інфекції. Зокрема, коменсальні стафілококи здатні обмежувати колонізацію *S. aureus* шляхом стимуляції місцевого імунітету та вироблення антибактеріальних молекул, що змінює баланс між патогенами й господарем у шкірних та слизових біотопах. А це може впливати на ризик подальшого інфікування та розвиток запальних реакцій у дітей [31].

Рядом досліджень встановлено, що з 2009 по 2012 рік штами MSSA становили майже 80% інвазивних дитячих інфекцій *S. aureus* з відсутністю помітних відмінностей у тяжкості перебігу при порівнянні MRSA та MSSA [31]. Автори відмічають, що відносно зростання MSSA, такої ж тяжкої, як і MRSA, є відмінною рисою останніх років. Така еволюція *S. aureus*, з поточним переважанням штамів MSSA, ставить під сумнів багато сучасних практик контролю інфекцій, які зосереджені виключно на профілактиці MRSA, ігноруючи важливість інвазивного MSSA. Останні дані свідчать про однакову важливість запобігання поширенню захворювання на MSSA як у лікарняних умовах, так і поза ними [32,33].

Актуальним на даний момент є впровадження в практичну медицину методів, що дозволяють ідентифікувати збудника за відносно короткий час. З цією метою науковці проводять вивчення факторів інвазивності золотистого стафілококу, що включатиме ідентифікацію факторів вірулентності. Ці фактори є консервативними серед інвазивних/летальних штамів *S. aureus*, незалежно від моделей резистентності MRSA та MSSA. У майбутньому пропонують ідентифікацію факторів клінічно значущого *S. aureus*, необхідних для інвазії через віддалено споріднені лінії. Це буде ведучою розробкою для визначення нових мішеней втручання проти цього основного педіатричного патогену. На даний час вважається, що лейкоцидин Пантона Валентайна (PVL), який присутній майже у 10% інвазивних штамів *S. aureus*, що зараз висіваються [34] і пов'язаний з USA300 CA-MRSA, більше не є домінантним клоном, що спричиняє інвазивні дитячі інфекції [31]. Сучасна діагностика інвазивних форм *S. aureus* базується на визначенні антитіл до факторів вірулентності, асоційованих із системною інфекцією, а не з колонізацією. Такий науковий підхід, може допомогти в діагностиці інвазивних інфекцій у випадку негативних посівів через попереднє антимікробне лікування, або неадекватні діагностичні зразки.

Тому перспективними в цьому відношенні може бути визначення антитіл проти лейкоцидину LukAB, який є повсюдно поширеним серед клінічних ізолятів і активно виробляється в умовах інвазивного захворювання [35]. Деякі науковці відмічають, що серологічним діагностичним засобом при остеомієлітах, спричинених *S. aureus*, можуть бути антиглюкозамінідазні антитіла [36]. Встановлено, що відсутність антиглюкозамінідазних антитіл веде до погіршення клінічних результатів та вищої смертності. Це свідчить про фундаментальну роль цього аспекту адаптивної реакції при інвазії *S. aureus*.

За останні роки було розроблено численні нові антистафілококові антимікробні препарати, хоча дані щодо застосування в педіатрії залишаються обмеженими.

Тому у сучасних дослідженнях активно вивчаються методи інгібування quorum sensing (quorum quenching).

До таких методів належать застосування інгібіторів агг-системи, сигнальних пептидних антагоністів, ферментів, що руйнують аутоіндуктори, пробіотичних бактерій, які блокують QS [24, 37].

Такі стратегії можуть зменшувати вірулентність бактерій, руйнувати біоплівки, підвищувати ефективність антибіотиків.

У сучасних наукових дослідженнях акцентується, що перспективним напрямом у діагностиці інфекцій та оцінці відповіді на терапію є використання хімічно модифікованих антибіотиків у ролі ПЕТ-зондів [38].

Нещодавні наукові публікації підкреслюють можливість нових методів лікування проти *S. aureus* шляхом впливу на вірулентність, а не за допомогою традиційних антимікробних механізмів.

Фактори вірулентності золотистого стафілокока досліджуються з допомогою молекулярного методу (PCR – ПЛР). Він особливо цінний при негативному посіві на фоні антибіотиків. За даними дослідників основний генетичний локус, який асоціюється зі сприйнятливістю до стафілокової інфекції у людей, представлений одним ключовим поліморфізмом у гені DNMT3A на хромосомі 2p. Поліморфізм представлений одиничною нуклеотидною заміною у інтронній ділянці DNMT3A – g.25498283A > C (різновид SNP). Він впливає на епігенетичну регуляцію (метилування ДНК) у геномі пацієнтів, що змінює імунну відповідь, шляхом пониження рівня протизапального IL-10, який має здатність посилювати боротьбу організму проти хронічної або важкої *S. aureus* інфекції [39,40].

Деякі дослідники ідентифікували основні фактори у пацієнтів, що асоціюються з тяжким перебігом бактеремії *S. aureus* (ендокардит, метастатичні інфекції, тощо). Це генетична варіація в гені *GLS2*. На їхню думку це, ймовірно, впливає на метаболізм глутаміну, активність макрофагів і Т-клітин, продукцію ключових імунних сигналів (наприклад, IL-1 β).

Автори припускають, що на вираженість тяжкості захворювання може впливати імунна відповідь, регульована цими факторами, разом з варіаціями в інших генах (наприклад, у HLA-класу II) [41].

Також науковці пропонують два напрямки, які можуть трансформувати спостереження за хворими або носіями *S. aureus*.

Перший напрямок передбачає використання метаданих пацієнтів, що містяться в електронних медичних картах EHR (Electronic Health Record – Електронна медична картка). З'являється можливість виявити фактори, які прогнозують сприйнятливість до інфекційних захворювань, або захист від них. На думку науковців аналіз баз даних EHR та ДНК, дозволить спрогнозувати генетично кодовані моделі захворювань за допомогою таких інструментів, як PheRS (Phenotype Risk Score, Phenome-wide association study – повнофеномне дослідження асоціацій) та давати фенотипічну оцінку ризику захворювань. Такі моделі успадкування, засновані на менделівських законах, при високому значенні PheRS дають змогу ідентифікувати носіїв патогенних

варіантів і виявляти пацієнтів із прихованими менделівськими формами хвороб [42].

Другим напрямком майбутніх досліджень, з метою трансформації лікування інфекції, спричиненої золотистим стафілококом, є розробка нових діагностичних методів, які виявляють життєздатні бактерії або імунні відповіді на *S. aureus*. Хоча швидка молекулярна діагностика скоротила час постановки діагнозу типових проявів захворювання, спричиненого золотистим стафілококом, залишається потреба в покращеному виявленні інвазивної інфекції у пацієнтів, які попередньо лікувалися антибіотиками, або у яких підозрюється рецидивна інфекція після початкової антибіотикотерапії. У цих випадках посіви часто негативні, і діагностика за допомогою традиційного молекулярного методу може вимагати інвазивних процедур для отримання нових зразків. Новітнім підходом є застосування таких методів візуалізації, що забезпечують специфічне виявлення життєздатних бактерій за допомогою зондів до факторів вірулентності стафілокока, таких як стафілокоагулаза та нуклеаза [43]. Аналогічно, мічення специфічних метаболітів, які вибірково імпортуються бактеріями, може дозволити створення специфічних для патогенів зондів візуалізації [44,45,46].

E. faecalis – це грампозитивний опортуністичний патоген, який в першу чергу пов'язаний з різними інфекціями, включаючи бактеріємію, ендокардити, перитоніти, інфекції місця хірургічного втручання та катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів (КАСШ). *E. faecalis* існує, як коменсальний організм у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) тварин, комах, птахів, рептилій та ссавців. За певних умов, включаючи дисбіоз, викликаний антибіотиками, та тяжкі запальні захворювання ШКТ, повідомлялося, що *E. faecalis* транслокується по ШКТ, що призводить до системних інфекцій, включаючи бактеріємію, перитоніт та ендокардит. У лікарняних умовах *E. faecalis* відповідає за різні інфекції, включаючи інфекції місця хірургічного втручання та КАСШ. Здатність *E. faecalis* ефективно прилипати до біотичних та абіотичних поверхонь та утворювати біоплівки є критично важливою для розвитку інфекцій у хазяїна. *E. faecalis* також демонструє вражаючий ступінь стійкості до доступних антибіотиків, і це пояснюється наявністю ферментів, що модифікують антибіотики, насосів виведення та мутацій/модифікацій у клітинних мішенях антибіотиків. Важливо, що *E. faecalis* має високу здатність до внутрішньовидового та міжвидового поширення стійкості до антибіотиків, і це дозволило йому вийти в авангард полірезистентних бактеріальних патогенів [47]. Наразі вважається, що *E. faecalis* є одним з найпоширеніших полірезистентних лікарняних патогенів у світі [48].

Швидкий розвиток штамів *E. faecalis*, який зробив їх більш стійкими до антибіотиків, підтверджує необхідність проведення низки досліджень, які допоможуть зрозуміти морфологічні, біохімічні та фізіологічні характеристики цих бактерій, а також їх розвиток та класифікацію протягом історії [47]. Останні наукові дослідження виявили гени стійкості у *Enterococcus faecalis* до антибіотиків – CTX-M, Van A та Van B. За даними

дослідників при стійкості до ванкоміцину у 88,89% спостерігалася продукція гена Van A, у 77,78% – продукція гена Van B. Дослідження показало, що всі ізоляти *E. faecalis*, стійкі до цефотаксиму та цефтріаксону, характеризувалися продукцією гена СТХ [49].

В наукових роботах констатується, що *E. faecalis* відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу мікробіома шлунково-кишкового тракту. Частково це можливо завдяки співпраці зі слизовою (в даному випадку кишковою) лімфоїдною тканиною (ГАЛТ). *Enterococcus faecalis* – це багатогранна бактерія. З одного боку, вона може бути коменсалом з позитивним впливом на функціонування мікрофлори шлунково-кишкового тракту (серед інших) та досить ефективним пробіотиком. З іншого боку, вона може бути відповідальною за багато складних інфекцій, особливо у тих, у кого вже ослаблений імунітет через супутні захворювання та їх лікування або вік – ендокардити, інтраабдомінальні інфекції, інфекції сечовивідних шляхів. Це бактерія, яка може становити загрозу для життя пацієнтів. Детермінантами вірулентності *E. faecalis* є агрегаційна речовина (AS), адгезини, гіалуронідаза, статеві феромони та желатиназа. Всі вони, а також інші в поєднанні з антибіотикорезистентністю можуть становити серйозну загрозу для функціонування певних систем та організму людини в цілому.

Проблеми з ефективним знищенням *E. faecalis* зазвичай пов'язані з їхньою здатністю занурюватися в позаклітинний матрикс, що містить, наприклад, полісахариди, білки та ліпіди. Це створює практично неможливу для проникнення структуру як для антибіотиків, так і для клітин імунної системи, зменшуючи шанси на успішне знищення. Імунологічні механізми, на які може впливати патогенний *E. faecalis*: здатність інгібувати каспазу 3 та активувати сигнальний шлях РІЗК/Акт для затримки апоптозу інфікованих клітин, стійкість до підкислення середовища та низького рН, що сприяє поширенню бактерій по всьому організму. Адгезія до поверхні гранулоцитів, опосередкована AS (Aggregation substance), тобто стійкість до опсонізації, пригнічення NET-озу (особливий тип клітинної відповіді нейтрофілів, під час якої вони вивільняють нейтрофільні позаклітинні пастки (NETs – neutrophil extracellular traps)) при змішаних інфекціях, інгібування активації NFκB (nuclear factor kappa B – транскрипційний фактор) та пригнічення вироблення запальних цитокінів, сприяє розвитку хронічних інфекцій [50,51].

E. faecalis іноді називають «патобіотом» – бактерією, яка загалом позитивно впливає на функціонування імункомпетентних систем господаря, але здатною спричинити серйозні проблеми у тих, чий системи якимось чином порушені та/або чия імунна система не може працювати належним чином [52].

Вважається, що для спроби кишкової транслокації необхідна певна кількість ентерококів, тому першим кроком для можливого перетину кишкового бар'єру є надмірний ріст *E. faecalis* у кишечнику за відсутності інгібуючого балансу деоксихолевої кислоти (DCA), виробництво якої контролюється в товстій кишці самою субіотичною мікрофлорою [53, 54, 55].

Ряд науковців досліджували можливі механізми та потенційні фактори вірулентності *Enterococcus faecalis*, виділених з кишечника пацієнтів при пневмонії. У сукупності результати свідчать про те, що лізофосфатидова кислота (LTA) з патогенного *E. faecalis* знижує експресію рецептора фактора активації тромбоцитів (PAFR), що, у свою чергу, порушує функцію щільних контактів кишечника (Oss та Ccldn1), а це призводить до потрапляння LE-LTA в кровотік через порушення кишкового бар'єру [56].

Окреслюється нагальна потреба створення стандартизованих протоколів оцінки біоплівки в зв'язку з варіабельністю, пов'язану з типами зразків та методами виявлення *E. faecalis* [22].

Оскільки для *E. faecalis* система quorum sensing переважно пов'язана з fsg-регуляторною системою, яка контролює синтез протеази GelE та сериної протеази SprE, то цілі quorum quenching спрямовані на блокування сигналізації цієї системи [57,58,59].

Основними методами інгібування quorum sensing у *E. faecalis* є інгібіція fsg-системи, активація антагоністів сигнального пептиду (GBAP), руйнування сигнальних молекул ферментами, пригнічення QS природними антимікробними молекулами, пробіотичними бактеріями, застосування інгібіторів біоплівкоутворення.

Висновки

1. Боротьба з інфекціями, викликаними *Staphylococcus aureus*, вимагає мультидисциплінарного підходу, що поєднує фундаментальні дослідження, інноваційну діагностику та нові терапевтичні втручання з активною співпрацею медичних фахівців різних спеціальностей.

2. Майбутнє прогнозування генетично закодованих моделей захворювань за допомогою таких інструментів, як Phenotype Risk Score, Phenome-wide association study, та фенотипічна оцінка ризику захворювань можливі через аналіз бази даних електронної медичної карти та дослідження ДНК.

3. Для доведення клінічної значущості мікроорганізмів, з метою уточнення відмінностей на рівні штамів, майбутні дослідження використовуватимуть молекулярне типкування.

4. Цільова профілактика інфекцій та управління антибіотиками в регіонах з високим навантаженням мають вирішальне значення для стримування резистентності до антимікробних препаратів, пов'язаної з біоплівкою.

5. Основною quorum sensing (QS) системою *Staphylococcus aureus* є agr (accessory gene regulator), що регулює колективну поведінку бактеріальної популяції та впливає на експресію численних генів вірулентності, формування та дисперсію біоплівки, здатність до інвазії, уникнення імунної відповіді.

6. Майбутні стратегії терапії інфекцій, спричинених *Staphylococcus aureus*, передбачають застосування інгібіторів quorum sensing, що можуть реалізовуватися шляхом пригнічення синтезу або блокування дії автоіндукуючого пептиду (AIP), інгібування транскрипційних регуляторів, ферментативної деградації сигнальних молекул, блокування рецептора AgrC, використання природних і синтетичних низькомолекулярних сполук-інгібіторів, а також за допомогою

антисенс-РНК чи інших методів генетичного пригнічення системи agr.

7. Quorum sensing *Enterococcus faecalis* контролюється *fst*-регуляторною системою, яка регулює експресію факторів вірулентності та біоплівкоутворення.

8. Основними методами інгібування quorum sensing у *Enterococcus faecalis* є інгібіція *fst*-системи, активація антагоністів сигнального пептиду (GBAP), руйнування сигнальних молекул ферментами, пригнічення QS природними антимікробними молекулами, пробіотичними бактеріями, застосування інгібіторів біоплівкоутворення.

9. Надмірний ріст *Enterococcus faecalis* у кишечнику при недостатності еубіотичної мікрофлори в товстій кишці, є першим кроком для перетину кишкового бар'єру та кишкової транслокації *E. faecalis*, що сприяє його поширенню по всьому організму.

10. При інвазивних інфекціях, спричинених *Staphylococcus aureus*, у пацієнтів, які раніше отримували антибактеріальну терапію і часто мають негативні результати бактеріологічних посівів, перспективним підходом є використання візуалізаційних зондів, спрямованих на виявлення активності специфічних факторів вірулентності *Staphylococcus aureus*, таких як стафілокоагулази або нуклеази.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження доцільно спрямувати на поглиблене вивчення молекулярних механізмів вірулентності та антибіотикорезистентності *Staphylococcus*

aureus і *Enterococcus faecalis* у дітей, а також ролі мікробіому та погодженого сприйняття у розвитку інвазивних інфекцій. Перспективним вважаємо впровадження молекулярно-генетичних методів діагностики для ранньої стратифікації ризику та персоналізації антимікробної терапії у педіатричній практиці.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті.

Автор С. С. Левенець та С. О. Никиток брали участь у формуванні концепції дослідження, аналізі літературних джерел; автори А. П. Гульовська та Р. В. Боднарчук брали участь в обробці клінічних та лабораторних даних, Т. В. Гаріян виконала підготовку, редагування та подання тексту статті. Усі співавтори ознайомлені з остаточною версією рукопису та схвалили її до публікації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Використання штучного інтелекту. Під час підготовки статті використовувалися інструменти штучного інтелекту для мовно-стилістичного редагування та структуризації тексту. Остаточний аналіз, інтерпретація результатів і відповідальність за зміст роботи належать авторам.

Джерела фінансування. Дане дослідження виконано без залучення зовнішнього фінансування.

Література:

- Nykytyuk SO, Levenets SS, Horishnyi MI, Horishnyi IM. Awareness of Lyme disease among vocational school students and children (Ternopil Region, Western Ukraine). *Georg Med News*. 2022;12(333):67-71. PMID: 36780626
- Nykytyuk SO, Kuchma PM, Kito VV, Levenets SS, Hariyan TV, Yakymchuk YB. Multisystemnyi vospalytelnyi syndrom MIS-C u detei posle perenesennoi ynfektsyy COVID-19 [Multisystem inflammatory syndrome MIS-C in children after COVID-19 infection]. *Ukr J Perinatol Pediatr*. 2023;4:128-35. DOI: <https://doi.org/10.15574/PP.2023.96.128> (in Ukrainian)
- Nykytyuk SO, Hariyan TV, Levenets SS. Hemorrhageskyi vaskulyt u podrostrka, ynduutsyrovannyi vyusom COVID-19. [Hemorrhagic vasculitis in an adolescent induced by the COVID-19 virus]. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2024;6(142):120-6. DOI: [https://doi.org/10.15574/SP.2024.6\(142\).120126](https://doi.org/10.15574/SP.2024.6(142).120126) (in Ukrainian)
- Boyarchuk O, Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19: pediatric age dependency and its impact on long COVID development. *Front Immunol*. 2024;15:1363410. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1363410>
- Campbell AJ, Al Yazidi LS, Phuong LK, Leung C, Best EJ, Webb RH, et al. Pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremia: clinical spectrum and predictors of poor outcome. *Clin Infect Dis*. 2022;74(4):604-13. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab510>
- Rampelotto PH, Kolar M. Trends in microbiology 2024. *Life*. 2025;15(1):65. DOI: <https://doi.org/10.3390/life15010065>
- Chowdhury AA, Ahmed MN, Jahan R, Rahmatullah M. Marine-derived prospective antimicrobial armamentarium: from anti-quorum sensing to anti-biofilm and anti-biofouling biometabolites. *Heliyon*. 2026;12(2):e44524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2026.e44524>
- Boers SA, van Ess I, Euser SM, Jansen R, Tempelman FRH, Diederer BMW. An outbreak of a multiresistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MR-MSSA) strain in a burn centre: the importance of routine molecular typing. *Burns*. 2011;37(5):808-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.01.005>
- Touaitia R, Mairi A, Ibrahim NA, Basher NS, Idres T, Touati A. *Staphylococcus aureus*: a review of the pathogenesis and virulence mechanisms. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(5):470. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics14050470>
- Wang Y, Lin X, Du Y, Jiang H, Xu P, Sun Y, et al. Neochlorogenic acid targets caseinolytic protease P to suppress MRSA pathogenicity and unlocks a novel therapeutic avenue for osteomyelitis. *Biochem Pharmacol*. 2026;248:117811. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2026.117811>
- Mukherjee S, Sikdar B, Chaudhuri D, Giri K, Roy S. Attenuating effect of plumbagin on *Chromobacterium violaceum* quorum sensing and biofilm formation: an in-vitro and in-silico approach. *Microb Pathog*. 2026;214:108418. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2026.108418>
- Aung MS, Osada M, Urushibara N, Kawaguchiya M, Ohashi N, Hirose M, et al. Molecular characterization of methicillin-susceptible/resistant *Staphylococcus aureus* from bloodstream infections in northern Japan: the dominance of CC1-MRSA-IV, the emergence of human-associated ST398 and livestock-associated CC20 and CC97 MSSA. *J Glob Antimicrob Resist*. 2025;41:77-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.12.010>
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical Breakpoint Tables. Version 16.0 (2026 Jan 1 – Dec 31) [Internet]. 2026[cited 2026 Feb 25]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

14. Lessa de Menezes I, Moura Pone S, da Silva Pone MV. Clinical, demographic characteristics and antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated in clinical samples from pediatric patients in a tertiary hospital in Rio de Janeiro: 7-year longitudinal study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):1081. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09986-7>
15. Binkhamis KM, Alhezam IA, Alabdullatif HA, Alabdullah OM, Alkadhi OY, Alrefaei NM, et al. Invasive methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the pediatric population: prevalence and management outcomes. *Saudi Med J.* 2026;47(1):47-53. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2026.47.1.20250549>
16. Salmanov A, Shcheglov D, Artyomenko V, Svyrydiuk O, Maliarchuk R, Bortnik I, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant organisms in Ukrainian hospitals: results of a multicentre study (2019-2021). *J Hosp Infect.* 2023;132:104-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.12.008>
17. Salmanov AG, Shcheglov DV, Shkorbotun VO, Bortnik IM, Svyrydiuk O, Gudym MS, et al. Molecular epidemiology of the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Kyiv acute care hospitals, Ukraine. *Wiad Lek.* 2022;75(4 Pt 1):857-64. DOI: <https://doi.org/10.36740/wlek202204120>
18. Salmanov AG, Bondar TP, Shkorbotun YV, Chumak EA, Shkorbotun VO, Dementieva OV, et al. Prevalence of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthcare workers in the departments of otorhinolaryngology and dentistry in Kyiv, Ukraine. *Wiad Lek.* 2020;73(12 Pt 1):2563-7. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202012101>
19. Blinder OO, Blinder OV, Rotar DV, Humenna AV. Dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence among patients of the Chernivtsi region. *Zaporozh Med J.* 2022;24(4):454-8. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.254912>
20. Kolbe-Busch S, Djouela Djoulako PD, Stingu CS. Trends in healthcare-acquired infections due to multidrug-resistant organisms at a German university medical center before and during the COVID-19 pandemic. *Microorganisms.* 2025;13(2):274. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms13020274>
21. Netsvyetayeva I, Fraczek M, Piskorska K, Golas M, Sikora M, Mlynarczyk A, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in Ukraine: antibiogram resistance and virulence factor encoding genes. *BMC Infect Dis.* 2014;14:128. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-128>
22. Tamrat E, Asmare Z, Geteneh A, Sisay A, Getachew E, Kassanew B, et al. The global prevalence of biofilm-forming *Enterococcus faecalis* in clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):981. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11399-z>
23. Bizot E, Truong J, Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S, Faye A, Caseris M. Pediatric *Enterococcus* bacteremia: a 12-year retrospective study in a French pediatric center. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(9): e346-50. DOI: <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003631>
24. Eltahir SS, Khattab Z, Walid G, Loay O, Emad R, Hakim C, et al. Hijacking the signal: a critical evaluation of quorum sensing inhibitors as a next-generation approach against *Staphylococcus aureus*. *Cell Commun Signal.* 2026;24(1):135. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-026-02674-w>
25. Ch'ng JH, Muthu M, Chong KKL, Wong JJ, Tan CAZ, Koh ZJS, et al. Heme cross-feeding can augment *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* dual-species biofilms. *ISME J.* 2022;16(8):2015-26. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41396-022-01248-1>
26. Lou Y, Liu Z, Zhang Q, Zhang L, Liao X, Yang T, et al. Interspecies and intraspecies «talk» shape the bacterial biofilms. *Food Qual Saf.* 2025;9: fyaf008. DOI: <https://doi.org/10.1093/fqsaf/fyaf008>
27. Luo A, Wang F, Sun D, Liu X, Xin B. Formation, development, and cross-species interactions in biofilms. *Front Microbiol.* 2021;12:757327. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.757327>
28. Kao PH-N, Ch'ng JH, Chong KK, Stocks CJ, Wong SL, Kline KA. *Enterococcus faecalis* suppresses *Staphylococcus aureus*-induced NETosis and promotes bacterial survival in polymicrobial infections. *FEMS Microbes.* 2023;4: xtad019. DOI: <https://doi.org/10.1093/femsmc/xtad019>
29. Xu W, Fang Y, Zhu K. *Enterococcus* facilitate polymicrobial infections. *Trends Microbiol.* 2024;32(2):162-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2023.07.010>
30. Al-Hassan RW, Bazzaz AA. Antibiotic resistance patterns of pathogenic bacteria in children under 5 years old with suspected septicemia in Kerkuk, Iraq. *J Med Genet Clin Biol.* 2026;3(3):210-7. DOI: <https://doi.org/10.61796/jmgcb.v3i3.1648>
31. Cassat JE, Thomsen I. *Staphylococcus aureus* infections in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2021;34(5):510-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000752>
32. Rosales-Gonzalez NC, Gonzalez-Martín M, Abdullahi IN, Tejedor-Junco MT, Latorre-Fernández J, Torres C. Prevalence, antimicrobial resistance, and genetic lineages of nasal *Staphylococcus aureus* among medical students at a Spanish university: detection of the MSSA-CC398-IEC-type-C subclade. *Res Microbiol.* 2024;175(4):104176. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2023.104176>
33. Kavanagh KT. Control of MSSA and MRSA in the United States: protocols, policies, risk adjustment and excuses. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; 8:103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0550-2>
34. Crandall H, Kapusta A, Killpack J, Heyrend C, Nilsson K, Dickey M, et al. Clinical and molecular epidemiology of invasive *Staphylococcus aureus* infection in Utah children; continued dominance of MSSA over MRSA. *PLoS One.* 2020;15(9): e0238991. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238991>
35. Wood JB, Jones LS, Soper NR, Xu M, Torres VJ, Buddy Creech C, et al. Serologic detection of antibodies targeting the leukocidin LukAB strongly predicts *Staphylococcus aureus* in children with invasive infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019;8(2):128-35. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piy017>
36. Nishitani K, Beck CA, Rosenberg AF, Kates SL, Schwarz EM, Daiss JL. A diagnostic serum antibody test for patients with *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(9):2735-49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4354-2>
37. Salman MK, Abuqwidar J, Mauriello G. Anti-quorum sensing activity of probiotics: the mechanism and role in food and gut health. *Microorganisms.* 2023;11:793. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030793>
38. Bhatt Mitra J, Chatterjee S, Kumar A, Khatoon E, Chandak A, Rakshit S, et al. Expanding a peptide-covalent probe hybrid for PET imaging of *S. aureus* driven focal infections. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2024;9(1):25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41181-024-00252-4>
39. Mba Medie F, Sharma-Kuinkel BK, Ruffin F, Chan LC, Rossetti M, Chang YL, et al. Genetic variation of DNA methyltransferase-3A contributes to protection against persistent MRSA bacteremia in patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(40):20087-96. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1909849116>
40. Pagotto I, Alqahtani M, Joy B, McCracken GR, Davis IR, LeBlanc JJ, et al. Assessing the potential for specimen pooling to streamline nosocomial surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbiol Spectrum.* 2026;14(1): e0258525. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02585-25>

41. Scott WK, Medie FM, Ruffin F, Sharma-Kuinkel BK, Cyr DD, Guo S, et al. Human genetic variation in GLS2 is associated with development of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *PLoS Genet.* 2018;14(10): e1007667. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007667>
42. Bastarache L, Hughey JJ, Hebring S, Marlo J, Zhao W, Ho WT, et al. Phenotype risk scores identify patients with unrecognized Mendelian disease patterns. *Science.* 2018;359(6381):1233-9. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aal4043>
43. Hernandez FJ, Huang L, Olson ME, Powers KM, Hernandez LI, Meyerholz DK, et al. Noninvasive imaging of *Staphylococcus aureus* infections with a nuclease-activated probe. *Nat Med.* 2014;20:301-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3460>
44. Ordonez AA, Weinstein EA, Bambarger LE, Saini V, Chang YS, DeMarco VP, et al. A systematic approach for developing bacteria-specific imaging tracers. *J Nucl Med.* 2017;58(1):144-50. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.181792>
45. Ordonez AA, Wintaco LM, Mota F, Restrepo AF, Ruiz-Bedoya CA, Reyes CF, et al. Imaging Enterobacterales infections in patients using pathogen-specific positron emission tomography. *Sci Transl Med.* 2021;13(589): eabe9805. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe9805>
46. Zhang Z, Ordonez AA, Wang H, Yong LI, Gogarty KR, Weinstein EA, et al. Positron emission tomography imaging with 2-[(18)F] F-p-aminobenzoic acid detects *Staphylococcus aureus* infections and monitors drug response. *ACS Infect Dis.* 2018;4(11):1635-44. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00182>
47. Jaafar SS. *Enterococcus faecalis: A Mini-Review*. *JUBPAS.* 2022;30(2):191-200. DOI: <https://doi.org/10.29196/jubpas.v30i2.4256>
48. Gilmore MS, Lebreton F, van Schaik W. Genomic transition of enterococci from gut commensals to leading causes of multidrug-resistant hospital infection in the antibiotic era. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(1):10-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.01.006>
49. Sulaiman AM, Hussein SA, Husain VI. Detection of Antibiotic Resistance Genes (CTX-M, Van A and Van B) of *Enterococcus faecalis* Isolated from Children with Bacteremia by RT-PCR. *Arch Razi Inst.* 2023;78(1):73-7. DOI: <https://doi.org/10.22092/ari.2022.359148.2380>
50. Liu Q, Chen R, Zhang Z, Sha Z, Wu H. Mechanisms and immune crosstalk of neutrophil extracellular traps in response to infection. *mBio.* 2025;16(5): e00189-25. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.00189-25>
51. Stoimeni A, Gkiourtzis N, Karatisidou V, Charitakis N, Makedou K, Tramma D, et al. Neutrophil extracellular traps in pediatric infections: a systematic review. *Curr Issues Mol Biol.* 2025;47(12):999. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb47120999>
52. Berbers RM, Paganelli FL, van Montfrans JM, Ellerbroek PM, Viveen MC, Rogers MRC, et al. Gut microbial dysbiosis, IgA, and *Enterococcus* in common variable immunodeficiency with immune dysregulation. *Microbiome.* 2025;13(1):12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01982-y>
53. Repoila F, Le Bohec F, Guérin C, Lacoux C, Tiwari S, Jaiswal AK, et al. Adaptation of the gut pathobiont *Enterococcus faecalis* to deoxycholate and taurocholate bile acids. *Sci. Rep.* 2022;12:8485. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12552-3>
54. Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, Sadowsky MJ. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2017;101(1):47-64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-016-8006-6>
55. Archambaud C, Derré-Bobillot A, Lapaque N, Rigottier-Gois L, Serror P. Intestinal translocation of enterococci requires a threshold level of enterococcal overgrowth in the lumen. *Sci Rep.* 2019;9(1):8926. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45441-3>
56. Tian Z, Khan AI, Rehman AU, Deng T, Ma C, Wang L. Virulence factors and mechanisms of paediatric pneumonia caused by *Enterococcus faecalis*. *Gut Pathog.* 2023;15(1):2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13099-022-00522-z>
57. Ali IAA, Lévesque CM, Neelakantan P. Fsr quorum sensing system modulates the temporal development of *Enterococcus faecalis* biofilm matrix. *Mol Oral Microbiol.* 2022;37(1):22-30. DOI: <https://doi.org/10.1111/omi.12357>
58. Desouky SE, Abu-Elghait M, Fayed EA, Selim S, Yousuf B, Igarashi Y, et al. Secondary metabolites of Actinomycetales as potent quorum sensing inhibitors targeting Gram-positive pathogens: in vitro and in silico study. *Metabolites.* 2022;12(3):246. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo12030246>
59. Antypas H, Schmidtchen V, Staiger WI, Li Y, Tan RJW, Ng KKF, et al. Fsr quorum sensing system restricts biofilm growth and activates inflammation in enterococcal infective endocarditis. *Nat Commun.* 2026;17(1):1668. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-026-68366-8>

MOLECULAR LANDSCAPE AND CLINICAL EVOLUTION OF COCCAL INFECTIONS IN CHILDREN: FROM COLONIZATION TO SYSTEMIC CATASTROPHE

*S. Nykytyuk*¹, *S. Levenets*¹, *T. Hariyan*¹, *A. Gulovska*²

**I. Y. Gorbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine¹,
Municipal Nonprofit Enterprise «Ternopil Regional Children's Clinical Hospital» of the Ternopil Regional Council²
(Ternopil, Ukraine)**

Abstract.

Staphylococcus and *Enterococcus* remain key bacterial pathogens of childhood, yet their role in pediatric infectious diseases now extends beyond the traditional concept of local infections. This article provides an interdisciplinary analysis of infections caused by *S. aureus* and *E. faecalis*, considering the continuous interaction between the child's immune system and its microbiome. The study reviews scientific research on the molecular landscape of coccal infections in children, focusing on *S. aureus* and *E. faecalis* as leading pathogens in the presented clinical case. It also examines the molecular mechanisms underlying virulence, invasiveness, and antibiotic resistance.

Materials and methods. The literature review drew on open-access scientific publications retrieved from PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, and ResearchGate. Thirty studies published over the past decade were analyzed for relevance to the research topic and objectives. Additionally, bacteriological laboratory data from Ternopil Regional Children's Clinical Hospital were reviewed. A patient's medical records were examined, assessing clinical and laboratory findings alongside the microbial profile of the infection site.

Results. The study explores the transition from commensal existence and asymptomatic carriage to invasive, toxin-mediated disease forms. Particular emphasis is placed on bacterial collective behavior, superantigen-dependent immune dysregulation, and shifts in the epidemiological profile of infections in the post-pandemic era.

Modern challenges are posed by the spread of antibiotic-resistant strains, such as methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), alongside extrasomatic consequences of enterococcal infections, particularly neuroimmune disorders. The findings underscore the need to reconsider diagnostic and prognostic approaches, shifting from etiological confirmation to pathogenetically oriented risk stratification in pediatric practice. The study adhered to bioethical and medical ethics principles, with the patient providing informed consent for the publication of the clinical case.

Conclusions. Addressing infections caused by coccal flora demands a multidisciplinary approach that integrates fundamental research, innovative diagnostics, and novel therapeutic interventions, fostering collaboration among specialists across medical fields.

Keywords: *Staphylococci*; *Enterococcus*; Childhood Infections; Quorum Sensing; Superantigens; Microbiome; Antibiotic Resistance; MRSA Pediatrics; Invasive Infections.

Контактна інформація:

Никитюк Світлана Олексіївна – доктор медичних наук, професор кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: androx@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>

Scopus Author ID: 57219908271

Web of Science ResearcherID: Q-6886-2016

Левенець Софія Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: levenetsss@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-8328>

Scopus Author ID: 57215309824

Web of Science ResearcherID: ABD-5558-2021

Гаріян Тетяна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: garijantv@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>

Scopus Author ID: 57205483783

Web of Science ResearcherID: O-8870-2016

Гульовська Алла Петрівна – лікар – бактеріолог Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні (м. Тернопіль, Україна).

e-mail: gulevska.alla@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1365-3139>

Contact Information:

Svitlana Nykytyuk – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine. (Ternopil, Ukraine)

e-mail: androx@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>

Scopus Author ID: 57219908271

Web of Science ResearcherID: Q-6886-2016

Sofia Levenets – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine. (Ternopil, Ukraine)

e-mail: levenetsss@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-8328>

Scopus Author ID: 57215309824

Web of Science ResearcherID: ABD-5558-2021

Tetyana Hariyan – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine. (Ternopil, Ukraine)

e-mail: garijantv@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>

Scopus Author ID: 57205483783

Web of Science ResearcherID: O-8870-2016

Alla Gulovska – Bacteriologist at the Ternopil Regional Children's Clinical Hospital (Ternopil, Ukraine).

e-mail: gulevska.alla@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1365-3139>

Отримано: 13 квітня 2026 р.

Прийнято до публікації: 28 травня 2026 р.

Опубліковано: 29 червня 2026 р.

